

In dieser Ausgabe:

Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Etablierte und potenzielle
hormonelle, zytotoxische,
targeted und Immun-
therapien

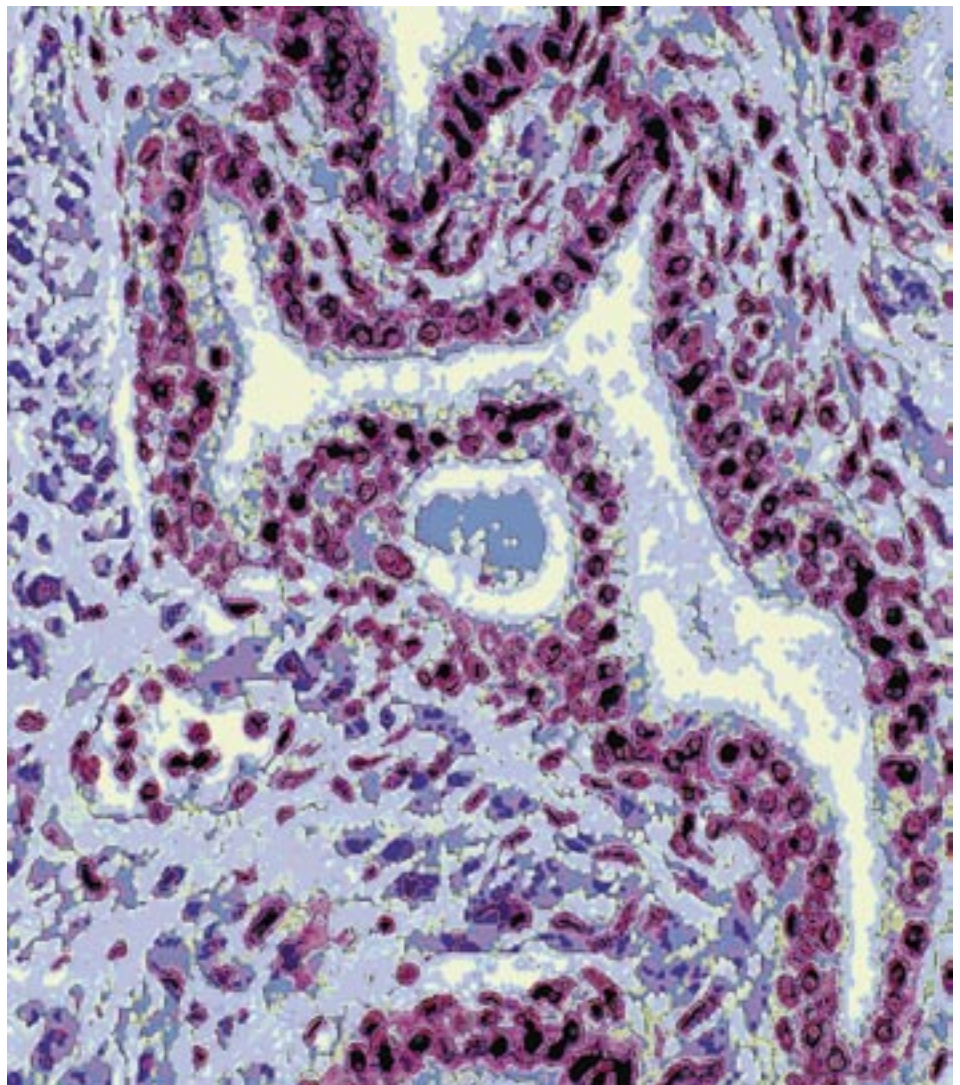
Fachliteratur

Androgendeprivations-
therapie:
Mit Widerstandsübungen
kombiniert mit aerobem
Training gegen Muskelver-
luste bei PCa-Patienten

PSA-Dichte als Prädiktor
für Gleason Score Upgra-
ding

Testosteronsubstitution
bei hypogonadalen, ge-
heilten PCa-Patienten

Spezifische Merkmale von
männlichem Brustkrebs



auch im Internet: www.andrologien.info



Inhalt

Thema

56_Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Etablierte und potenzielle hormonelle, zytotoxische, targeted und Immuntherapien

Fachliteratur

62_Androgendeprivationstherapie:

Widerstandsübungen kombiniert mit aerobem Training beugen Muskelverlusten bei Prostatakrebs-Patienten vor

62_Androgendeprivationstherapie bei lokal fortgeschrittenem PCa: Sex oder längeres Überleben?

64_PSA-Dichte als Prädiktor für Gleason Score Upgrading

64_Testosteronsubstitution bei hypogonadalen, geheilten Prostatakrebs-Patienten

65_Spezifische Merkmale von männlichem Brustkrebs

66_Lungenfunktion beeinflusst bei Männern zukünftiges Risiko für Depressionen

66_Angiotensinrezeptor-Blocker und Demenzrisiko bei Männern

67_Effekt eines Gewichtverlustes bei adipösen Männern mit obstruktiver Schlafapnoe

68_netzwerker.info

Gelebte elektronische Vernetzung – „Der Patientenstrom folgt dem Datenstrom“

Pharma Report

70_Hohe Ansprechraten bei endokriner Therapie der ED

Meldungen

72_Prostatakrebs: Familiäres Risiko berechnet

72_Ergebnisse einer Langzeitstudie

Analkarzinome: Papillomviren verursachen schnell wachsenden Krebs

72_Drei von vier Krebspatienten kennen Brachytherapie nicht

Pharmainformationen

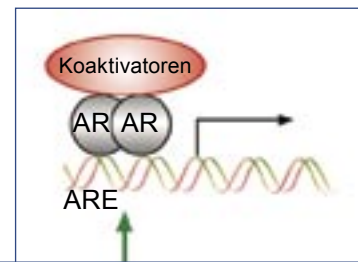
74_Duodart® – Zulassung für moderate bis schwere BPH

74_Preissenkung für Levitra® 10 mg und 5 mg

74_Neueinführung von Propimedic® 15mg Filmtabletten

74_Zulassung für Votrient® bei fortgeschrittenem Nierenzellkrebs

75_Impressum



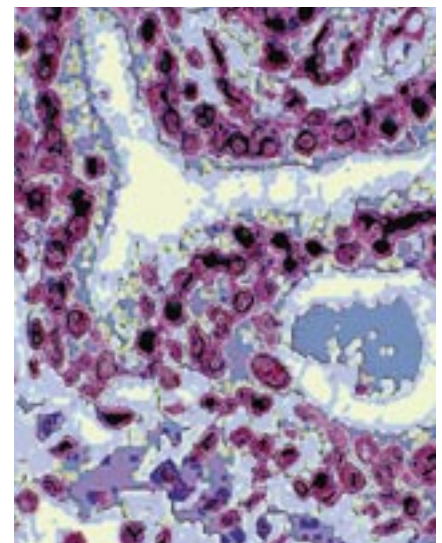
56_Thema:
Kastrationsresistenter
Prostatakrebs



62_Mit Übungen
gegen Muskelverluste
während Androgen-
deprivationstherapie



68_netzwerker.info



Titelbild: Prostataepithel (Histologie).

Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Etablierte und potenzielle hormonelle, zytotoxische, targeted und Immuntherapien



Prostatakrebs gilt in den westlichen Industrieländern als zweithäufigste krebserkrankte Todesursache, obwohl das Fünfjahres-Überleben bei einer Diagnose im lokalen oder regionalen Stadium nahezu 100 % beträgt. Bei einer Diagnose im bereits fortgeschrittenen Stadium gilt die Krankheit hingegen als nicht mehr heilbar. In dieser Situation kommen antiandrogene Therapien standardmäßig zum Einsatz. Doch bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs lässt sich durch antiandrogene Therapien in aller Regel nur eine zeitlich begrenzte Kontrolle der Krankheit erreichen. Nachdem der Krebs kastrationsresistent geworden ist, haben sich heute Chemotherapien als post-endokrine Behandlungsoptionen weitgehend etabliert. Mit Docetaxel wurde hierbei erstmalig eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht. Dennoch wird weiter intensiv nach alternativen Strategien gesucht, die zu einer Verlängerung des Überlebens insbesondere bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs führen. Im Fokus stehen hierbei hormonelle, zytotoxische, zielgerichtete und Immuntherapien, die in zahlreichen klinischen Studien als Monotherapien oder in Kombination mit Docetaxel geprüft werden [1–5].

Rolle des Androgenrezeptors auch bei Kastrationsresistenz

Nach Kastration wie auch unter einer Androgendeprivationstherapie sinkt der Serum-Testosteronspiegel zwar auf sehr tiefe Werte ab, doch intraprostatatisch wurden Androgenspiegel gemessen, bei denen die Expression verschiedener Androgen-regulierter Gene nicht hinreichend effektiv supprimiert ist [6]. Dennoch kommt es anfänglich in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu einem Rückgang des Tumorstadiums, bevor sich die Krankheit meist nach ein bis zwei Jahren durch die Ausschaltung der testikulären

Testosteronproduktion allein nicht länger kontrollieren lässt. Prostatakrebs, der trotz eines Serum-Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau (definitionsgemäß <50 ng/ml) progressiv geworden ist, wird als kastrationsresistent bezeichnet. Dieses klinische Stadium manifestiert sich meist durch ein Ansteigen des Prostata-spezifischen Androgen (PSA)-Spiegels und der Absiedelung von Knochenmetastasen, was häufig mit Skelettkomplikationen begleitet von beträchtlichen Schmerzen verbunden ist. Zudem treten vielfach Lymphknotenmetastasen auf.

Auch im Stadium der Kastrationsresistenz wird die Progression des Pro-

statakrebses über die Aktivierung des Androgenrezeptors (AR) vorangetrieben. Hierbei können Androgene aus den Nebennierenrinden und durch die Prostatakrebszellen selbst produzierte Androgene eine Rolle spielen [7]. Die Synthese intrakriner Androgene wird durch Interleukin-6 reguliert und beruht auf der vermehrten Bildung von Enzymen des Androgenmetabolismus [8].

Die Aktivierung des AR bei kastrationsresistentem Prostatakrebs wurde über verschiedene Mechanismen zu erklären versucht. Hierzu zählen die Mutation und Amplifikation des AR-Gens, Aktivierung des AR durch nicht-androgene Fakto-

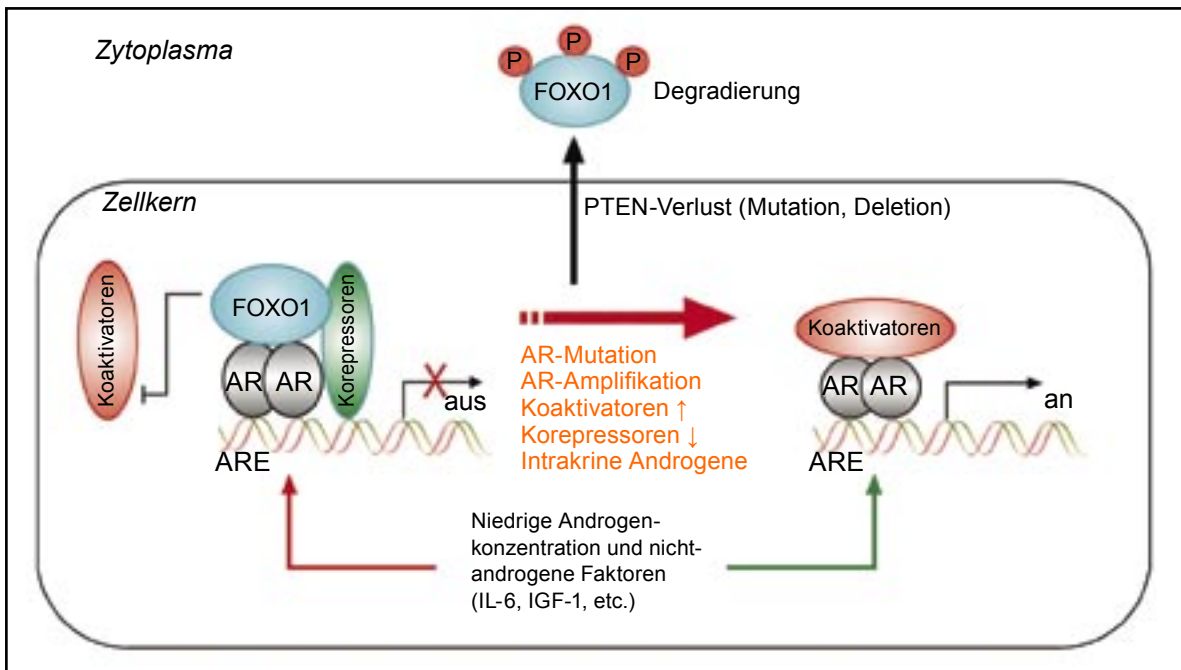


Abb. 1: Vorgeschlagener molekularer Mechanismus, der den Übergang von der Aktivierung des Androgenrezeptors in der normalen Prostataepithelzelle zur promiskuitiven AR-Aktivierung insbesondere bei kastrationsresistentem Prostatakrebs darstellt. Hierbei können Mutationen des AR-Gens, eine Amplifikation des AR-Gens, die Überexpression von Koaktivatoren des AR-Gens, die Downregulation von Korepressoren und die intraprostatiche Bildung von Androgenen eine Rolle spielen. Bei Verlust der Funktion des Tumorsuppressorproteins PTEN durch Mutation oder Deletion kommt es zur Lösung des Forkhead-Transkriptionsfaktors FOXO1 vom AR-Transaktivierungskomplex, dessen Phosphorylierung und enzymatische Degradierung im Zytoplasma. ARE = Androgen-Response-Element (nach Jinang J, Huang H, 2010).

ren wie Interleukin-6 und den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-1, sowie eine veränderte Expressionsrate von transkriptionalen Koregulatoren wie die Überexpression von Koaktivatoren und die Downregulierung der Expression von Korepressoren.

In einer aktuellen Phase-I/II-Studie mit den AR-Antagonisten MDV3100 in unterschiedlicher Konzentration bestätigte sich, dass auch beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom weiterhin eine Abhängigkeit von der Signalübertragung via AR besteht [9]. Anti-Tumoreffekte wurden bei MDV3100-Dosen zwischen täglich 60 mg und 480 mg registriert: Bei mehr als der Hälfte der Patienten kam es zum Abfall des PSA-Spiegels um 50 % und darüber hinaus. Ähnlich häufig stabilisierte sich die ossäre Beteiligung und die Zahl der zirkulierenden Tumorzellen

reduzierte sich auf ein vorteilhaftes Niveau. Die Zeit bis zur Progression betrug im Mittel 47 Wochen. Bei maximal 240 mg MDV3100 konnte die Therapie für länger als 28 Tage aufrechterhalten werden. Als häufigstes unerwünschtes Ereignis trat dosisabhängig und reversibel Fatigue vom Grad 3/4 (11 %) auf.

Taxane inhibieren die Funktion des Androgenrezeptors

Untersuchungen an immortalisierten Prostatakrebszellen und Ergebnisse aus Tierexperimenten haben ergeben, dass es im Krankheitsverlauf von Prostatakrebs zur Veränderung molekularer Mechanismen in Verbindung mit der AR-vermittelten Transkription androgenabhängiger Gene kommt. Insbesondere im kastrationsresistenten Stadium führt der vielfach beobachtete Ver-

lust der Tumorsuppressorfunktion von PTEN (phosphatase and tensin homolog) zu promiskuitiver Aktivierung des AR. Hierbei spielt die Phosphorylierung und nukleäre Exklusion des Forkhead-Proteins FOXO1, das im Zellkern inhibitorische Effekte am AR hat, offenbar eine zentrale Rolle. Bleiben diese inhibitorischen Impulse aus, vermitteln zahlreiche Faktoren transkriptionale AR-Aktivität – es ist sozusagen der Schwellenwert für die AR-Aktivierung herabgesetzt [10] (**Abb. 1**).

Durch die Behandlung kultivierter Zellen aus einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (22Rv1) mit einem Taxan in sehr niedriger Konzentration lässt sich die Expressionsrate androgenabhängiger Gene (u.a. PSA) supprimieren und zugleich die Expressionsrate von Maspin eines AR-Repressors zu erhöhen [11]. In diesem Zusammenhang wurde

auch demonstriert, dass Paclitaxel in 22Rv1-Zellen die Akkumulation von FOXO1 in Prostatakrebszellen und dessen Komplexierung mit dem AR induziert. Darüber hinaus wurden auch vermehrt FOXO1-Proteine am Promotor des PSA-Gens in mit Paclitaxel behandelten Zellen nachgewiesen. Die FOXO1-vermittelten AR-inhibitorischen Taxan-Effekte könnten bei kastrationsresistentem Prostatakrebs bei der zytotoxischen Wirksamkeit von Taxanen eine Rolle spielen.

Zielgerichtete Therapien

Bei Prostatakrebs sind zahlreiche molekulare Signalwege involviert, die als potenzielle Angriffsziele für targeted Therapien in Frage kommen. Zu den prominentesten gehören der AR selbst, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR), der Endothelin-A-Rezeptor (ET_A-R) und epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptoren.

Die Rationale für eine Anwendung von ET_A-R-Antagonisten wie Zibotentan beim metastasierten Prostatakarzinom liegt darin begründet, dass Endothelin-A bei Knochenmetastasen die Osteoblastenaktivität begünstigt. Darüber hinaus wirkt ET anti-apoptotisch, und es fördert die Tumorangio-genese wie auch die Tumordinvasion.

Zibotentan

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie wurden Effektivität und Sicherheit einer Behandlung mit Zibotentan, einem selektiven ET_A-R-Antagonisten, bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs und Knochenmetastasen, die schmerzfrei waren oder nur leichte Symptome zeigten, untersucht [12]: Zwischen Placebo und Zibotentan in zwei Dosierungen bestand bezüglich der medianen Zeit bis zur Progression, die als primärer Endpunkt definiert worden war, kein statistisch signifikanter

Unterschied. Bemerkenswerterweise stellte sich aber bei der Analyse des Gesamtüberlebens ein Vorteil für Zibotentan heraus, der bereits nach 40 Todesfällen erkennbar war, und der sich nach 118 Todesfällen bestätigte. Die Autoren glauben, dass die Diskrepanz zwischen der Zeit bis zur Progression und dem Gesamtüberleben auf ihre sehr sensitive Definition von Progression zurückzuführen sein könnte.

Angesichts des positiven Ergebnisses hinsichtlich Gesamtüberleben wurden zwei große Phase-III-Studien mit Zibotentan initiiert: Zibotentan plus Docetaxel beim metastasierten hormonresistenten Prostatakrebs (ENTHUSEMIC) und Zibotentan als Monotherapie (ENTHUSEM MO).

Zytotoxische Therapie nach Versagen einer sekundären endokrinen Behandlung

Bis zur Mitte der 1990er Jahre galt Prostatakrebs als refraktär gegenüber Chemotherapien. Doch dann belegten zunächst Studien mit Mitoxantron, dass zytotoxische Therapien durchaus in der Lage sind, bei kastrationsresistentem Prostatakrebs palliative Wirkungen zu erzielen. In der Kombination mit Prednison verschafft Mitoxantron den Patienten häufiger als Prednison allein Schmerzerleichterung und reduziert die Notwendigkeit des Einsatzes analgetischer Präparate.

Im nächsten Schritt wurde das therapeutische Potenzial der Taxane bei kastrationsresistentem Prostatakrebs ausgelotet. Die Ergebnisse von Phase-I/II-Studien zeigten für Docetaxel-basierte Regime höhere Ansprechraten als sie zuvor mit Mitoxantron erreicht worden waren. Insbesondere betrug das mediane Überleben von Patienten, die dreiwöchentlich Docetaxel erhielten, bis zu 27 Monate.

Docetaxel plus Prednison

Im Jahr 2004 bestätigten die Ergeb-

nisse zweier großer, randomisierter Phase-III-Studien unabhängig voneinander den Überlebensvorteil für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, die bei einer Behandlung mit Docetaxel gegenüber der mit Mitoxantron: Die TAX 327-Studie diente dem Vergleich Docetaxel dreiwöchentlich (q3w, 75 mg/m²) sowie Docetaxel wöchentlich (q1w, 30 mg/m² 5 von 6 Wochen) mit Mitoxantron dreiwöchentlich (q3w, 12 mg/m²) jeweils in Kombination mit zweimal täglich 5 mg Prednison. Dabei ergab sich für die dreiwöchentlich mit Docetaxel behandelten Patienten eine signifikante Verringerung des Sterberisikos von 24 % [13]. Die First-line-Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms erfolgt daher heute standardmäßig mit dreiwöchentlichen Zyklen von Docetaxel in Kombination mit täglich Prednison.

In der Studie SWOG 99-16 wurde die Kombination Docetaxel/Estramustin im Vergleich zu Mitoxantron plus Prednison verglichen. Die Reduktion des Sterberisikos bei den mit Docetaxel/Estramustin behandelten Patienten betrug 20 % [14].

Mit keiner zugelassenen Substanz konnte bis dato in einer Phase-III-Studie ein günstigeres Krankheitsergebnis bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs erzielt werden.

Epothilone

Epothilone besitzen eine pharmakologische Wirkung als Zytostatika. Ihr Wirkmechanismus beruht in ähnlicher Weise wie bei den Taxanen auf der Stabilisierung von Mikrotubuli, wodurch es zu einem Arrest im Zellzyklus in der M/G2-Phase kommt.

Mit verschiedenen Vertretern dieser Substanzklasse (Ixabepilon, Patupilon, Sagopilon) wurden Phase-II-Studien bei kastrationsresistentem Prostatakrebs unternommen. Von Patienten, die als primäre Chemotherapie Ixabepilon erhielten,

zeigten 33 % ein PSA-Ansprechen. Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien mit Epothilonen gibt es bislang nicht – es laufen gegenwärtig auch keine.

Risikogruppen bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs sind bislang keine prädiktiven Faktoren für das Ansprechen auf eine Chemotherapie bekannt. Diesbezüglich wurde anhand von Daten der mit Docetaxel behandelten Patienten der TAX 327-Studie vier unabhängige vor der Behandlung bestehende Risikofaktoren identifiziert, die als Prädiktoren einer zumindest 30 %igen Senkung des PSA-Spiegels herangezogen werden können: Schmerzen, viszerale Metastasen, Anämie und Progression im Knochen-Scan. Sie dienten der Entwicklung von drei Risikogruppen (gut: 0-1 Faktor, intermediär: 2 Faktoren, schlecht 3-4 Faktoren) mit einem medianen Gesamtüberleben von 25,7, 18,7 bzw. 12,8 Monaten (Abb. 2). Die objektiven Ansprechraten in den drei Gruppen betragen 19 %, 9 % und 5 %.

Zur Validierung des Modells dienten die mit Mitoxantron behandelten Männer der TAX 327-Studie. Sowohl für die 30 %ige PSA-Ab-senkung, das Ansprechen als auch das Gesamtüberleben wurde eine ähnliche prädiktive Leistungsfähigkeit ermittelt [15].

Docetaxel-basierte Kombinationstherapien

Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffklassen haben in präklinischen Untersuchungen synergistische oder additive Aktivität mit dem Mikrotubuli-Stabilisator und Spindelgift Docetaxel erkennen lassen. Als Kombinationspartner für Docetaxel wurden insbesondere Tyrosinkinase-Inhibitoren, antiangiogene Substanzen,

Vitamin-D-Analoga, Inhibitoren des antiapoptischen Proteins Bcl-2, Chemotherapeutika und immunologische Substanzen zumeist in Phase-II-Studien auf ihre Eignung hin untersucht. In einem Übersichtsartikel referieren Galsky und Vogelzang (2010) erschöpfend Studienergebnisse mit Docetaxel-basierten Kombinationstherapien [16].

Docetaxel, Estramustin und Hydrocortison

Die Kombination Docetaxel-Estramustin-Hydrocortison bei hormonrefraktärem Prostatakrebs führte bei 32 Patienten (51 %) zu einer mehr als 50 %igen Reduktion des PSA-Spiegels. In 18 Fällen (29 %) betrug die Absenkung des PSA-Spiegels sogar mehr als 90 %. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug sechs Monate (1-41 Monate), und die Mediane Überlebenszeit belief sich auf 14 Monate (1-56 Monate). Das Regime wurde als relativ sicher eingestuft, obwohl 87 % der Patienten eine Neutropenie Grad 3/4 erlitten, bei einem Patienten eine interstitielle Pneumonie Grad 5 auftrat und in zwei Fällen ein Myokardinfarkt Grad 4/5 verzeichnet wurde [17].

Docetaxel plus Sunitinib

Die Kombination von Docetaxel mit dem gegen multiple Ziele gerichteten Tyrosinkinase-Hemmer Sunitinib und Prednison wurde bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs unter Phase-II-Bedingungen geprüft [18]. Von 33 Patienten mit messbarer Krankheit sprachen 19 (39 %) bestätigtermaßen partiell an, und bei weiteren sieben Patienten (21 %) wurde anfänglich ein partielles Ansprechen registriert. Bei der Vorstellung der Ergebnisse auf dem ASCO 2009 waren das mediane progressionsfreie und Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 48 Wochen betrug 92,4 %. Von Neutropenie, der häufigsten Nebenwirkung vom Grad 3/4, waren drei von vier Patienten betroffen.

Second-line-Therapien bei Progression unter oder nach einer Taxan-basierten Chemotherapie

Für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, bei denen die Krankheit nach einer First-line-Therapie mit einer Docetaxel-basierten Chemotherapie progredient wird, gibt es bis dato keine

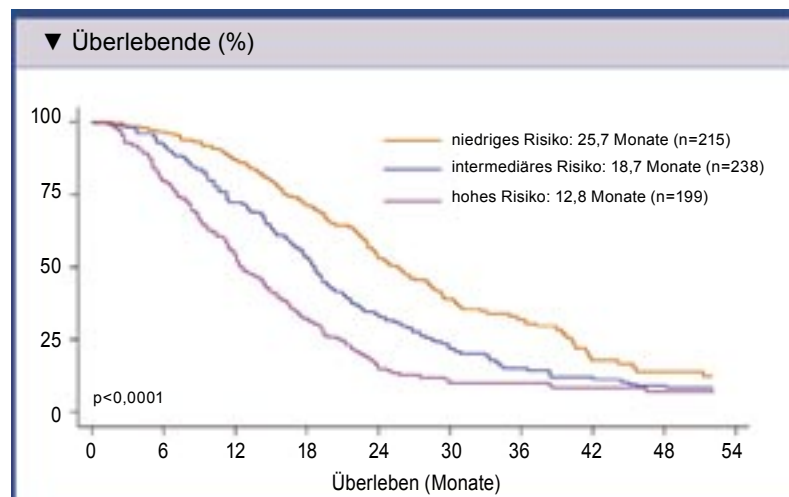


Abb. 2: Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenskurven gesondert nach der Klassifizierung in gering, intermediär und hohes Risiko (nach Armstrong AJ, et al. 2010).

zugelassene Second-line-Therapie. In neueren Studien wurden diesbezüglich eine Reihe potentieller Optionen geprüft:

Cabazitaxel plus Prednison

Cabazitaxel ist ein neues, noch in der klinischen Prüfung befindliches Taxan. Von ihm wird eine zytotoxische Wirksamkeit auch bei Zelllinien erwartet, die normalerweise auf Taxane nicht ansprechen.

Auf dem ASCO 2010 wurden die Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie (TROPIC) präsentiert, an der 146 Zentren in 26 Ländern (darunter auch in Deutschland) beteiligt waren [19]. Bei 755 Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakrebs, deren Erkrankung unter oder nach einer Docetaxel-basierten First-line-Therapie fortgeschritten war, wurden mit täglich 10 mg Prednison in Kombination mit entweder dreiwöchentlich 12 mg/m² Mitoxantron oder 25 mg/m² Cabazitaxel behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben.

Nach einem mittleren Follow-up von 12,8 Monaten ergab sich für den Studienarm gegenüber dem Vergleichsarm ein um 28 % geringeres Mortalitätsrisiko. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den mit Cabazitaxel behandelten Patienten 15,1 Monate und bei den mit Mitoxantron behandelten Patienten 12,7 Monate.

Die Behandlung mit Cabazitaxel verursachte eine hohe Rate an Neutropenien Grad 3/4 (81,7 %) gegenüber 58 % mit Mitoxantron. Aufgrund der positiven Ergebnisse wird erwartet, dass Cabazitaxel in der Second-line-Therapie von kastrationsresistentem Prostatakrebs eine Rolle spielen wird.

Wiederbehandlung mit Docetaxel

Anhand der Krankenberichte von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, die an sieben verschiedenen kontrollierten kli-

nischen Studien mit Docetaxel als First-Line-Therapie teilgenommen hatten, wurden 50 bestätigte Responder identifiziert, die die Therapie nicht fortgesetzt hatten. Ihre Gründe für den Abbruch waren andere als die Progression der Krankheit oder untolerierbare Toxizität. Alle Männer erhielten eine weitere Therapie mit Docetaxel [20]: Bei der First-line-Therapie betrug die mittlere Behandlungsdauer 10,3 (4,6-45,7) Monate. Das mittlere Docetaxel-freie Intervall dauerte im Mittel 18,4 (5,0-46,7) Monate. Bei 24 Patienten (48 %) wurde eine 50 %ige Reduktion des PSA-Spiegels registriert. Das mittlere Gesamtüberleben nach Wiederaufnahme der Docetaxel-Therapie belief sich auf 16 (13-20) Monate. Nicht zuletzt auch aufgrund eines günstigen Toleranzprofils glauben die Autoren, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, die auf eine First-line-Therapie mit Docetaxel angesprochen haben, von einer Wiederaufnahme der Therapie profitieren können.

Satraplatin plus Prednison

Die Ergebnisse der Satraplatin and Prednisone Against Refractory Cancer Trial (SPARC) ergaben als Second-line-Therapie bei Patienten mit Chemotherapie vorbehandeltem kastrationsresistentem Prostatakrebs zwar eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, doch es wurden keine Vorteile beim Gesamtüberleben registriert [21]: Die 950 Patienten der Phase-III-Studie erhielten randomisiert entweder 80 mg/m² orales Satraplatin (n=635) an den Tagen 1 und 5 eines 35-tägigen Zyklus plus zweimal täglich 5 mg Prednison oder Placebo (n=315) plus Prednison.

Die mittlere Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug im Satraplatin-Arm 11,1 Wochen gegenüber 9,7 Wochen im Placebo-Arm (p<0,001). Das mittlere Gesamtüberleben – der zweite festgelegte primäre Endpunkt – betrug in der Intention-to-Treat-Population im Satraplatin-

Arm 61,3 Wochen und im Placebo-Arm 61,4 Wochen. Die Therapie mit Satraplatin wurde trotz vermehrten Auftretens von Myelosuppression und gastrointestinalen Beschwerden allgemein gut toleriert.

Carboplatin plus Taxan

Carboplatin allein hat bei kastrationsresistentem Prostatakrebs nur moderate Aktivität. Ihm wird aber in Verbindung mit Taxanen ein höherer Nutzen beigemessen. Eine gepoolte Analyse aus den Daten von sieben Studien mit der Dreierkombination Taxan-Estramustin-Carboplatin zeigte zwar ein vorteilhaftes Gesamtüberlebensprofil, doch es ließ sich nicht klar ermitteln, ob der Benefit dem Taxan alleine oder einer Wirkungssteigerung durch die Kombination mit Carboplatin zuzuschreiben ist [22].

Sunitinib

Sunitinib inhibiert verschiedene Tyrosin-Kinasen wie den VEGFR und den platelet-derived growth factor receptor (PDGF). Letzterer wird von Prostatakarzinomen und Metastasen aus kastrationsrefraktärem Prostatakrebs exprimiert.

Sunitinib wurde als Monotherapie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, die nach ein bis zwei zytotoxischen Behandlungsregimen einschließlich Docetaxel progredient waren, in einer Phase-II-Studie geprüft [23]. Die radiographische klinische Beurteilung ergab bei 36 Patienten ein medianes progressionsfreies Überleben von 19,4 Wochen. In vier Fällen sank der PSA-Spiegel um mindestens 50 % und in sieben Fällen um mindestens 30 %. Gemäß RECIST kam es bei zwei von 18 Patienten mit messbarer Krankheit zu einem 30 %igen Rückgang, und bei acht Patienten wurde eine geringgradige Schrumpfung registriert.

Docetaxel plus Bevacizumab

Patienten mit progredientem kas-

trationsresistentem Prostatakrebs erhielten nach vorausgegangener Behandlung mit Docetaxel als Second-line-Therapie die Kombination Bevacizumab (10 mg/kg) und Docetaxel (60 mg/m²) alle drei Wochen. In elf Fällen (55 %) wurde ein deutliches PSA-Ansprechen registriert. Bei vier dieser Männer war das zuvor unter Docetaxel alleine nicht beobachtet worden [24].

Therapeutische Vakzine gegen Prostatakrebs

In den letzten Jahren wurde intensiv auf dem Gebiet der Immuntherapie bei kastrationsresistentem Prostatakrebs geforscht. Hierbei kam es zur Entwicklung des Impfstoffs Sipuleucel-T. Doch anders als bei präventiven Impfstoffen handelt es sich bei Sipuleucel-T um eine so genannte therapeutische Vakzine. Das Präparat besteht aus autologen (körpereigenen) dendritischen Zellen, die ex vivo mit dem Fusionsprotein PA2024 aus dem Enzym Prostata-spezifische saure Phosphatase und dem humanen Granulozyten/Makrophagen Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) inkubiert wurden.

Die zusammengefasste Analyse zweier sehr ähnlich konzipierter, randomisierter, Placebo-kontrollierter Phase-III-Studien ergab in der Studiengruppe eine 33 %ige Reduktion des Mortalitätsrisikos mit einer mittleren Überlebenszeit von 23,2 Monaten bei Behandlung mit Sipuleucel-T und 18,9 Monaten in der Placebo-Gruppe [25].

Sipuleucel-T wurde in den USA für asymptomatische oder minimal symptomatische Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs zugelassen. Gegenwärtig bleibt die Anwendung aber auf die etwa 50 Zentren, die an der Entwicklung der Vakzine beteiligt waren, beschränkt. Die Produktionskapazität ist auf ca. 2 000 Patienten beschränkt.

Fazit

Auch sechs Jahre nach der Einführung von Docetaxel als Standardtherapie bei kastrationsresistentem Prostatakrebs hat sich noch keine weitere Substanz als effektiver herausgestellt. Die Hoffnung auf eine Verlängerung der Überlebenszeit ruht insbesondere auf Kombinationen von Docetaxel mit targeted Therapien. Wesentlich ist auch noch eine allgemein anerkannte Option für die Second-line-Therapie.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◀

Literatur:

- [1] Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, et al. 2010. Castration-resistant prostate cancer. Current and emerging treatment strategies. *Drugs* 70:983-1000.
- [2] Schrijvers D, van Erps P, Cortvriend J. 2010. Castration-refractory prostate cancer: new drugs in the pipeline. *Adv Ther* 27:285-296.
- [3] Fizazi K, Sternberg CN, Fitzpatrick JM, et al. 2010. Role of targeted therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *BJU Int* 105:748-767.
- [4] Meulenbeld HJ, Hamberg P, de Witt R, 2009. Chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 45 (Suppl 1): 161-171.
- [5] Doehn C, Sommerauer M, Guo X, et al. 2009. Hormone Refractory Prostate Cancer: Focus on Sipuleucel-T. *Clinical Medicine Therapeutics* 2009:1 595-600.
- [6] Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, 2007. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 67:5033-5041.
- [7] Mostaghel EA, Nelson PS, 2008. Intracrine androgen metabolism in prostate cancer progression: mechanisms of castration resistance and therapeutic implications. *Best Pract Res* 22:243-58.
- [8] Chun JY, Nadiminty N, Dutt S, et al. 2009. Interleukin-6 regulates androgen synthesis in prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 15:4815-4822.
- [9] Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. 2010. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1—2 study. *Lancet* 375:1437-1446.
- [10] Jiang J, Huang H. 2010. Targeting the androgen receptor by taxol in castrations-resistant prostate cancer. *Mol Cell Pharmacol* 2: 1-5.
- [11] Gan L, Chen S, Wang Y, et al. 2009. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer. *Cancer Res* 69:8386-8394.
- [12] James ND, Caty A, Borre M, et al. 2009. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 55:1112-1123.
- [13] Tannock F, de Wit R, Berry WR, et al. 2004. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502-1512.
- [14] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. 2004. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1513-1520.
- [15] Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, et al. 2010. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer* 46: 517-525.
- [16] Galsky MD, Vogelzang NJ, 2010. Docetaxel-based combination therapy for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* doi: 10.1093/annonc/mdq050
- [17] Nakagami Y, Ohori M, Sakamoto NH, et al. 2010. Safety and efficacy of docetaxel, estramustine phosphate and hydrocortisone in hormone-refractory cancer patients. *Int J Urol* 2010 Apr 26. [Epub ahead of print].
- [18] Zurita AJ, Liu G, Hutson T, et al. 2009. Sunhitinib in combination with docetaxel and prednisone in patients (pts) with metastatic, hormone-refractory prostate cancer (mHRPC). *J Clin Oncol* 27(Suppl):275s (Abstr 5166).
- [19] Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, et al. 2010. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results of a multinational phase III trial (TROPIC). *J Clin Oncol* 28(Suppl):7s (Abstr 4508).
- [20] Eymard J-C, Oudard S, Gravis G, et al. 2010. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* doi:10.1111/j.1454-410X.2010.09296.x
- [21] Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. 2009. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 27:5431-5438.
- [22] Regan MM, O'Donnell EK, Kelly WK, et al. 2010. Efficacy of carboplatin-taxane combinations in the management of castration-resistant prostate cancer: a pooled analysis of seven prospective clinical trials. *Ann Oncol* 21:312-318.
- [23] Sonpavde G, Periman PO, Bernold D, et al. 2010. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 21: 319-324.
- [24] Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD, et al. 2008. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 54:1089-1094.
- [25] Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. 2009. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 115:3670-3679.

Androgendeprivationstherapie: Widerstandsübungen kombiniert mit aerobem Training beugen Muskelverlusten bei Prostatakrebs-Patienten vor

Prostatakrebs-Patienten, die sich einer Androgendeprivationstherapie (ADT) unterziehen, haben muskuloskeletale Komplikationen zu gewärtigen. Inwieweit sich einer solchen Entwicklung mit einem Trainingsprogramm aus Widerstands- und leichten aeroben Übungen begegnen lässt, wurde erstmals untersucht (Galvão DA, et al. 2010):

Körperliche Betätigung ist in der Lage, den altersbedingten Verlust an Muskelmasse (Sarkopenie) signifikant umzukehren.

Siebenundfünfzig Prostatakrebs-Patienten ohne Knochenmetastasen, die sich seit zwei Monaten einer ADT unterzogen, wurden randomisiert entweder der 12-wöchigen Beteiligung an einem Trainingsprogramm mit Widerstands- und aeroben Übungen (n=29) oder der „usual care“ (n=28) zugewiesen. Als primäre Endpunkte wurden Veränderungen der allgemeinen und lokalen fettfreien Körpermasse bestimmt.

Nach zwölf-wöchiger Teilnahme am Trainingsprogramm wurde gegenüber

„usual care“ eine Zunahme der fettfreien Körpermasse registriert. Sie erreichte für den Körper insgesamt ($p=0,047$), für die Oberschenkel ($p<0,001$) wie auch für die Unterschenkel ($p=0,019$) statistische Signifikanz. Das Gesamtkörperfett, das Stammfett, der prozentuale Körperfettanteil und das Körpergewicht veränderten sich hingegen nicht signifikant. Die Erfolge der körperlichen Betätigung machten sich deutlich in einer erhöhten Muskelkraft sowie verbesserten Sechs-Meter-Gehgeschwindigkeiten beim Vorwärts- und Rückwärtslaufen bemerkbar.

In der Interventionsgruppe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deut-

liche Reduktion des C-reaktiven Proteins ermittelt.

Bei der Bewertung der Lebensqualität ergaben sich für die Absolventen des Trainingsprogramms signifikante Vorteile hinsichtlich der allgemeinen Gesundheit, der Vitalität, verbesserter kognitiver Leistungsfähigkeit sowie verminderter Fatigue und Dyspnoe.

FAZIT: Mit einer Kombination aus Widerstands- und leichten aeroben Trainingseinheiten verbesserten sich bei Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT die Muskelmasse, die Muskelkraft und die physische Leistungsfähigkeit.

→ Die Autoren sind der Ansicht, dass die kombinierten Effekte von Widerstands- und aeroben Übungen eine wirksame und gut tolerierbare Gegenmaßnahme zu den Hormontherapie-bedingten negativen Auswirkungen auf das muskuloskeletale System darstellen, durch die zugleich das allgemeine Wohlbefinden gestärkt wird.

jfs ◀

Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, et al. 2010. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a random controlled trial. *J Clin Oncol* 28:340-347.

Androgendeprivationstherapie bei lokal fortgeschrittenem PCa: Sex oder längeres Überleben?

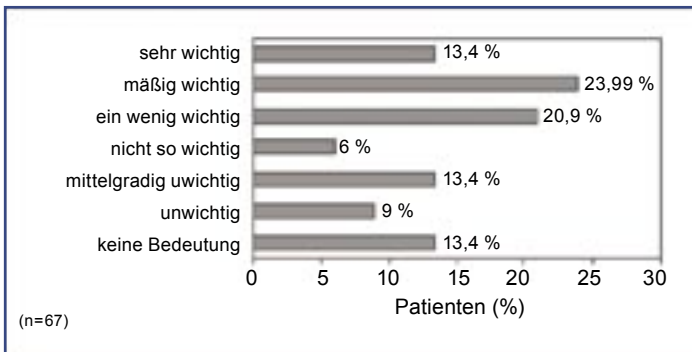
Akzeptieren Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (PCa) eher die Nebenwirkungen einer längerfristigen Androgendeprivationstherapie (ADT), die ihre Lebensqualität insbesondere in sexueller Hinsicht erheblich beeinträchtigen kann, oder legen sie mehr Wert auf Lebensqualität mit der Möglichkeit zu sexueller Aktivität? Um dies herauszufinden wurde versucht, anhand eines hypothetischen Modells zu klären, wie hoch der Zuwachs an Karzinom-spezifischem Überleben ausfallen müsste, damit sich Patienten nach externer Strahlentherapie für eine langfristige ADT mit verminderter Lebensqualität entscheiden (Wilke DR, et al. 2010):

Bei lokal fortgeschrittenem PCa wird die externe Strahlentherapie mit einer ADT kombiniert. Langfristig (>28 Monate) angewandt,

verbessert die ADT das Karzinom-spezifische Überleben um 3,4%, das Gesamt-Überleben wird jedoch nur in der Subgruppe der Patienten mit Gleason

Score 8-10 verlängert. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind nicht unerheblich (Anämie, Osteoporose, Zunahme Körpergewicht, Fatigue, vermindertes sexuelles Verlangen, Erektionsstörungen). In verschiedenen Studien ist bereits gezeigt worden, dass betroffene Patienten lieber ein etwas erhöhtes Mortalitätsrisiko in Kauf nehmen, um dafür eine höhere Lebensqualität genießen zu können.

An der Studie nahmen 73 PCa-Patienten teil, die wegen eines lokalisierten Karzinoms kurativ bestrahlt worden waren und keine ADT benötigten. Mit Hilfe verschiedener Frageinstrumente wurden Angaben zur sexuellen Aktivität und die PCa-spezifische Lebensqualität erhoben. Zusätzlich wurde über eine spezielle Technik ermittelt, wie hoch der Zuwachs an Lebensverlängerung durch eine langfristige



Einschätzung der Wichtigkeit von sexueller Aktivität durch die Prostatakrebs-Patienten (Wilke DR, et al. 2010).

wären, gaben 30% der Befragten an, sich auch dann gegen die langfristige ADT zu entscheiden, wenn das Karzinom-spezifische Überleben 100% betragen würde. Nur 7 von 67 Patienten (10,5%) würden keine Lebenszeit "verschenken", um eine erektile Dysfunktion zu vermeiden. Beim Kriterium Osteoporose waren es sogar nur 6 von 67 (9%).

FAZIT: Ungefähr 90% der kurativ behandelten Patienten mit lokalisiertem PCA würden die etwas verkürzte Lebenserwartung bei kurzfristiger ADT der höheren Lebensqualität wegen vorziehen.

→ Auch wenn es sich bei der Erhebung nur um ein hypothetisches Szenario handelte, ist es dennoch bemerkenswert, dass fast ein Drittel der Patienten nicht bereit war, den Verzicht auf Sex bei Inaussichtstellung eines erheblich verlängertes Überleben in Kauf zu nehmen. *jfs* ◀

Wilke DR, Krahn M, Tomlinson G, et al. 2010. Sex or survival. Cancer doi: 10.1002/cncr.24905

ADT minimal sein müsste, damit die Nebenwirkungen dieser Therapie akzeptabel wären. Als Kriterien wurden Erektionsprobleme und Osteoporose gewählt.

Von den 73 Teilnehmern absolvierten 67 alle geforderten Tests. Die meisten waren Rentner, hatten mindestens Highschool-Abschluss und einen Karnofsky-Index von >90. Knapp zwei Drittel (63 %) gaben Erektionsprobleme an, die einem Geschlechtsverkehr im Wege standen. Für deutlich mehr als die Hälfte (58 %)

war sexuelle Aktivität allerdings wichtig (Abb.).

Alle Befragten würden übereinstimmend die langfristige ADT nur dann in Betracht ziehen, wenn nachweislich ein Gewinn an Karzinom-spezifischem Überleben gegenüber der kurzfristigen ADT nachgewiesen wäre. Darüber, wie hoch ein solcher Zugewinn ausfallen müsste, gingen die Meinungen allerdings auseinander: Während einige wenige Männer zur langfristigen ADT für nur 0,5% Lebensgewinn bereit

Das Portal mit medizinisch-wissenschaftlichen und praxisorientierten Informationen zur Männergesundheit: Andro-Endokrinologie, Uro-Onkologie, Prostataerkrankungen, Inkontinenz, Sexualstörungen, Infertilität, Ernährung, Fitness u.a.

- Newsletter
- Androtorial
- Meldungen/Pharmaforum
- Kurzreferate
- Zeitschrift

Kontakt und Anmeldung: pro anima medizin medien, Amselstr. 18, 45478 Mülheim/Ruhr, Tel.: (0208) 30 56-166, Fax: (0208) 30 56 167, E-Mail: info@andrologen.info



PSA-Dichte als Prädiktor für Gleason Score Upgrading

Um bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom, die eine nicht-invasive Therapie wie „active surveillance“ bevorzugen würden, das Risiko einer möglicherweise doch lebensbedrohenden Krankheit abschätzen zu können, gilt es Variablen zu identifizieren, anhand derer sich die Genauigkeit des Staging vor der Behandlung verbessern lässt. Diesbezüglich wurde in einer Arbeitsgruppe der Charité (Berlin) die Beziehung der Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Dichte und einem Gleason Score Upgrading anhand der Befunde an einer Kohorte von Prostatakrebs-Patienten untersucht, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten (Magheli A, et al. 2010):

Unter Anwendung der D'Amico-Kriterien für Niedrigrisiko-Prostatakarzinome (PSA \leq 10 ng/ml, Gleason Score \leq 6, klinisches Stadium \leq T2a) hat sich der Anteil von Prostatakrebs-Patienten, bei denen die Krankheit als mit niedrigem Risiko behaftet eingestuft wird, von 27,5% in den Jahren 1990-1994 auf 46,4% in den Jahren 2000-2001 erhöht.

Die für die Analyse in Frage kommenden Männer hatten sich zwischen 1999 und 2004 einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Von ihnen lagen jeweils Informationen zum präoperativen PSA-Spiegel,

zum transrektal bestimmten Prostatavolumen, zum klinischen Stadium sowie zum Gleason Score der Biopsie und dem Gleason Score des resektierten Gewebes vor. Es wurden die PSA-Dichten berechnet und ein Cutoff mittels ROC-Kurvenanalyse bestimmt, mit dem die höchste Genauigkeit der Voraussage eines Gleason Score Upgrading erreicht wird.

Das mittlere Alter der 843 für die Analyse geeigneten Patienten betrug $61,6 \pm 5,8$ Jahre. Ihr mittlerer präoperativer PSA-Spiegel lag bei $8,32 \pm 5,28$ ng/ml. In der univariaten Analyse errechnete sich für die PSA-Dichte gegenüber dem PSA-

Spiegel eine deutlich bessere Voraussagegenauigkeit für ein Gleason Score Upgrading (7,21 bzw. OR 1,07; jeweils $p < 0,001$). Nach Korrektur der PSA-Dichte für den PSA-Spiegel ergaben sich entsprechende OR von 4,89 ($p = 0,037$) bzw. 1,07 ($p < 0,001$). Beim Vergleich der prädiktiven Genauigkeit der multivariaten logistischen Regressionsmodelle, in denen PSA-Spiegel versus PSA-Dichte erfasst sind, zeigten eine signifikant höhere Genauigkeit des Modells mit der PSA-Dichte ($p = 0,030$).

FAZIT: Die PSA-Dichte erwies sich als signifikanter unabhängiger Prädiktor für ein Gleason Score Upgrading.

→ In zwei Kommentaren zur Studie betonen Mitchell C. Benson (New York) und Christian Gratzke (München) die Bedeutung einer zuverlässigen Identifizierung von Patienten mit einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom, die für eine weniger aggressive Therapie bzw. „active surveillance“ in Frage kommen. *jfs* ◀

Magheli A, Hinz S, Hege C, et al. 2010. Prostate specific antigen density to predict prostate cancer upgrading in a contemporary radical prostatectomy series: a single center experience. *J Urol* 183:126-132.

Testosteronsubstitution bei hypogonadalen, geheilten Prostatakrebs-Patienten

Die überwältigende Mehrheit älterer Prostatakrebs-Patienten überlebt die Krankheit nach Behandlung des lokalen Tumors langfristig. Doch ein Großteil der Männer leidet in der Folge unter Hypogonadismus, woraus vielfach eine tiefe Unzufriedenheit mit der Lebensqualität resultiert. In einer retrospektiven Untersuchung sollten die klinischen Ergebnisse bei Prostatakrebs-Patienten ermittelt werden, die nach abgeschlossener Krebstherapie zur Linderung von Symptomen eines Hypogonadismus eine Testosteron-Substitutionstherapie erhalten hatten (Leibowitz RL, et al. 2009):

Nachdem sich in den letzten Jahren weitgehend die Erkenntnis durchgesetzt hat, dass weder endogenes noch exogen zugeführtes Testosteron Prostatakrebs verursacht, wird eine Testosteronsubstitution bei Prostata-

krebs-Patienten zur Reduktion von Symptomen und Risiken des Testosteronmangels nicht länger kategorisch ausgeschlossen. In einigen Fallserien bzw. Fallbeschreibungen wurde über hypogonadale Patienten nach kurativer radikaler Prostatektomie

berichtet, bei denen es unter einer Testosterontherapie zu keinem Rezidiv des Prostatakarzinoms gekommen war.

Die Krankenakten von 96 Prostatakrebs-Patienten, die eine Testosteron-Substitutionstherapie (überwiegend transdermal) erhalten hatten, wurden ausgewertet. Alle Männer waren parallel mit Finasterid, Dutasterid oder beiden Salpha-Reduktase-Inhibitoren kombiniert behandelt worden.

Die 96 Patienten im Alter von 46 bis 85 Jahren hatten weit überwiegend ein klinisch lokalisiertes Prostatakarzinom und waren postoperativ oder nach definitiver Strahlentherapie mit einer intermittierenden Androgendeprivationstherapie behandelt worden. Elf der Männer waren nodalpositiv und bei acht waren Fernmetastasen festgestellt worden. Unter der Testoste-

ron-Substitutionstherapie kam es in den meisten Fällen zu einer deutlichen Linderung der Hypogonadismus-Symptome. Bei ca. 40% der mit einer Testosterontherapie behandelten Männer mit überstandem Prostatakrebs kam es über einen längeren Zeitraum (median 36,7 Monate) zu keiner Erhöhung des Serum-PSA-Spiegels. In den restlichen Fällen wurde hingegen eine PSA-Erhöhung registriert, die jedoch weit überwiegend nicht mit einer klinischen oder symptomatischen Progression der Krankheit in Verbindung stand. Nach Absetzen der Therapie sank der PSA-Spiegel meist wieder signifikant.

Die Patienten mit prolongierter Testosteron-Substitution waren im Wesentlichen durch radikale Prostatektomie als Primärtherapie, einen niedrigen PSA-Spiegel zu Beginn der Androgenbehandlung und die begleitende Anwendung von Dutasterid gekennzeichnet.

FAZIT: Unter einer Testosteron-Substitutionstherapie bei Prostatakrebs-Patienten, die zuvor eine ADT erhalten hatten und unter Symptomen eines Hypogonadismus leiden, kommt es in zahlreichen Fällen auch langfristig zu keiner biochemischen Progression der Krankheit.

→ In weiteren Studien gilt es die Untergruppe von Prostatakrebs-Patienten näher zu charakterisieren, bei denen nach Abschluss einer ADT die Linderung Hypogonadismus-bedingter Beschwerden durch eine langfristige Testosteron-Substitutionstherapie erreicht werden kann, ohne einen PSA-Anstieg gewärtigen zu müssen. *jfs* ◀

Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S, et al. 2010. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU Int* 105:1397-1401.

Spezifische Merkmale von männlichem Brustkrebs

Über die Ätiologie von männlichem Brustkrebs ist wenig bekannt. Zudem gibt es keine prospektiven, randomisierten klinischen Studien zu dieser Krankheit beim Mann. Aktuell sollten in Form einer Gegenüberstellung mit dem Brustkrebs bei Frauen spezifische Merkmale des männlichen Brustkrebses herausgearbeitet werden (Anderson WF, et al. 2010):

Brustkrebs bei Männern ist selten und entwickelt sich meist in einem höheren Alter als bei Frauen. Zudem wird männlicher Brustkrebs meist erst in einem fortgeschrittenerem Stadium entdeckt.

Verschiedene National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbanken wurden nach Brustkrebsfällen in den Jahren zwischen 1973 und 2005 durchforstet.

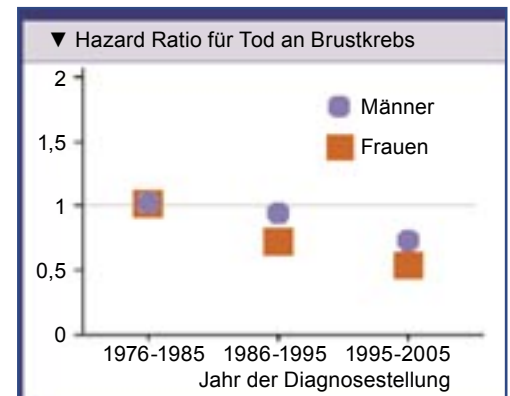
Aus verschiedenen SEER-Datenbanken wurden 841.299 Fälle von männlichem Brustkrebs aus den Jahren 1973 bis 2005 extrahiert. Das ist weniger als 1% der Brustkrebsfälle insgesamt. Die Diagnose war bei Männern im Durchschnitt zu einem späteren Zeitpunkt im Leben gestellt worden als bei Frauen.

Variablen wie fortgeschrittene Tumorgroße und axilläre Lymphknotenmetastasen, die auf ein Hochrisiko-Stadium hinweisen, waren bei Männern häufiger als bei Frauen. Das ist wahrscheinlich auf eine spätere Entdeckung der Tumoren zurückzuführen. Andererseits wurden bio-

logische Charakteristika in Verbindung mit Hochrisiko-Tumoren wie schlechter Differenzierungsgrad und fehlende Expression von Estrogenrezeptoren (ER) bei Männern seltener registriert als bei Frauen. Die Tumoren bei Brustkrebs-Patientinnen waren in 22,5% der Fälle ER-negativ, während das nur auf 7,6% der Brustkrebs-Patienten zutraf.

Die Brustkrebs-Inzidenz und die Brustkrebs-Mortalität nehmen bei Männern kontinuierlich mit dem Alter zu, während bei Frauen um die 50 Jahre ein Knick zu geringeren Zuwachsraten beobachtet wird. Die Brustkrebsmortalität ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen in den letzten Jahrzehnten in allen Altersgruppen zurückgegangen.

Im gesamten Beobachtungszeitraum starben jeweils 16 % der Brustkrebs-Patienten und -Patientinnen am Krebs. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit an der Krankheit zu sterben in den letzten Jahrzehnten gesunken – bei Frauen ausgeprägter als bei Männern (42 % vs. 28 %; **Abb.**).



Hazard Ratios für Männer und Frauen an ihrem Brustkrebs zu versterben in Abhängigkeit des kalendarischen Zeitraums, in dem die Krankheit diagnostiziert worden ist (Anderson WF, et al. 2010).

FAZIT: Brustkrebs beim Mann unterscheidet sich durch späteren Krankheitsbeginn, ein meist höheres Stadium, einen niedrigeren histologischen Grad und die häufigere Expression von Estrogenrezeptoren vom Brustkrebs bei Frauen.

→ Aufgrund ähnlicher zeitabhängiger Trends der Inzidenz vermuten die Autoren, dass bei Männern und Frauen ähnliche Risikofaktoren für Brustkrebs bestehen könnten – insbesondere bei ER-positiven Karzinomen. *jfs* ◀

Anderson WF, Jantoi I, Tse J, Rosenberg PS, 2010. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 232-239.

Lungenfunktion beeinflusst bei Männern zukünftiges Risiko für Depressionen

Lungen- und Atemwegserkrankungen stehen in Verbindung mit depressiven Symptomen. Dieser Zusammenhang wurde erstmals bei Männern mittleren Alters im Rahmen einer prospektiven bevölkerungsbasierten Kohortenstudie untersucht (Giltay EJ, et al. 2010):

Depressionen, Suizidgedanken und Selbstmord treten bei Patienten vermehrt auf, die unter einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), Asthma oder dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) leiden.

An der prospektiven Kohortenstudie mit einem Follow-up bis zu 30 Jahren waren insgesamt 1 205 finnische (n=663) und italienische (n=542) Männer im Alter von 50 bis 69 Jahren beteiligt. Im Jahr 1970 wurden die forcierte Vitalkapazität (FVC)

und das forcierte expiratorische Volumen in 0,75 Sekunden (FEV_{0,75}) gemessen und jeweils zum Auftreten depressiver Symptome in den Jahren 1985, 1990, 1995 und 2000 in Beziehung gebracht.

Im Verlauf der Nachbeobachtung kam es bei Männern mit einer schlechten Lungenfunktion im Jahr 1970 zu einem steileren Anstieg depressiver Symptome. Das galt sowohl für die FVC als auch für die FEV_{0,75} (p<0,001 bzw. p=0,004).

Der Zusammenhang zwischen eingeschränkter Lungenfunktion im mittleren

Mannesalter und dem vermehrten Auftreten depressiver Symptome im höheren Alter war bei Männern, die zu Beginn der Untersuchung unter einer chronischen Lungenerkrankung, einer kardiovaskulären Krankheit oder Diabetes mellitus litten, besonders stark ausgeprägt.

FAZIT: Männer mit einem geringen Lungenvolumen haben – insbesondere bei Vorliegen einer chronischen Krankheit – ein erhöhtes Risiko, in späteren Jahren depressive Symptome zu entwickeln.

→ Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Hypothese, wonach eine schlechte Lungenfunktion per se ein Risikofaktor für geriatrische Depressionen ist – insbesondere bei Männern mit chronischen Krankheiten. *jfs* ◀

Giltay EJ, Nissinen A, Giampaoli S, et al. 2010. Low respiratory function increases the risk of depressive symptoms in later life in men. *Psychosom Med* 72:53-60.

Angiotensinrezeptor-Blocker und Demenzrisiko bei Männern

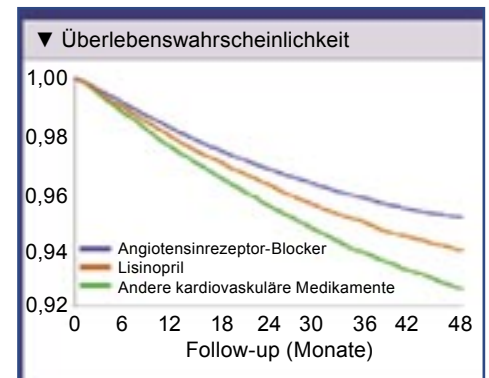
Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertonie und Diabetes spielen eine Rolle bei der Entwicklung von Demenzen. Daher senken Medikamente zur Behandlung dieser Risikofaktoren möglicherweise auch das Demenzrisiko. In einer prospektiven Kohortenanalyse wurde untersucht, ob Angiotensinrezeptor-Blocker vor Morbus Alzheimer und anderen Formen von Demenz schützen oder deren Progression hinauszögern (Li N-C, et al. 2010):

Angiotensinrezeptor-Blocker, d.h. selektive Antagonisten des AT₁-Rezeptors bieten einen besseren Schutz gegenüber Diabetes und wahrscheinlich auch Apoplex als andere Antihypertensiva.

Für die Analyse dienten Daten von 819 491 Mitgliedern (98 % Männer) des US Veterans Affairs Health System. In drei Kohorten (Anwender von Angiotensinrezeptor-Blockern, des ACE-Hemmers Lisinopril und anderen kardiovaskulären Medikamenten) wurde die Zeit bis zum Auftreten von Morbus Alzheimer oder einer anderen Demenzerkrankung über

einen Zeitraum von vier Kalenderjahren (2003-2006) bestimmt. Krankheitsprogression war als Zeitpunkt definiert, an dem bei vorher bestehender Erkrankung die Einweisung in ein Pflegeheim erfolgte, oder der Patient verstarb.

Bei Einnahme von Angiotensinrezeptor-Blockern bestand ein vermindertes Risiko für Morbus Alzheimer und andere Demenzerkrankungen. Im Vergleich zu anderen kardiovaskulären Medikamenten lag das Hazard Ratio (HR) für Angiotensinrezeptor-Blocker bei 0,76 (95%CI 0,69-0,84) und im Vergleich zu Lisinopril bei 0,81 (95%CI 0,73-0,90).



Überlebenswahrscheinlichkeit demenzkranker Männer gesondert nach angewandter kardiovaskulärer Medikation (Li N-C, et al. 2010).

Angiotensinrezeptor-Blocker erwiesen sich auch bei bereits bestehender Demenzerkrankung als progressionshemmend. Gegenüber anderen kardiovaskulären Medikamenten (ohne ACE-Hemmer) wurde bei Anwendung von Angiotensinrezeptor-Blockern ein signifikant verringertes Risiko für Heimeinweisungen (HR 0,51; 95%CI 0,36-0,72) und für Ableben (HR 0,83; 95%CI 0,71-0,97) ermittelt.

Die positiven Effekte der Angiotensinrezeptor-Blocker waren dosisabhän-

gig und zeigten additives Verhalten in Kombination mit ACE-Hemmern. Im Vergleich zu einem Angiotensinrezeptor-Blocker allein erzielte die Kombination ein erheblich weiter reduziertes Demenzrisiko (HR 0,54; 95%CI 0,51-0,57) und bei bestehender Demenzerkrankung eine noch stärker ausgeprägte Reduktion des Risikos für Heimeinweisung (HR 0,33; 95%CI 0,22-0,49). Ähnliche Ergebnisse wurden für Morbus Alzheimer erzielt.

FAZIT: Bei Männern, die Angiotensinrezeptor-Blocker anwenden treten seltener Demenzerkrankungen auf oder sie sind weniger progressiv als bei Männern, die ACE-Hemmer oder andere kardiovaskuläre Medikamente einnehmen.

→ Die Kenntnis der biochemischen Mechanismen, die über eine Modulation des Renin-Angiotensin-Systems positive Effekte bei Demenzerkrankten bewirken oder einer solchen Krankheit vorbeugen kann, beruht weitgehend auf spekulati-

ven Annahmen. Aber auch ohne genaue Kenntnisse hierüber, verspricht die selektive Blockade der Angiotensin-II-Rezeptoren AT1 klinischen Nutzen für Patienten, in deren Situation nur begrenzte therapeutische Optionen zur Verfügung stehen. jfs ◀

Li N-C, Lee A, Whitmer RA, et al. 2010. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 340:b5465.

Effekt eines Gewichtsverlustes bei adipösen Männern mit obstruktiver Schlafapnoe

Bei unbehandeltem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) erhöht sich das Risiko für Verkehrsunfälle, kardiovaskuläre Krankheiten, plötzlichen Tod während des Schlafens und Gesamt mortalität. Aktuell sollte die Möglichkeit geprüft werden, durch Gewichtsverlust mit einer sehr niedrig kalorischen Diät bei adipösen Männern mit moderatem oder schwerem OSAS eine Besserung herbeizuführen (Johansson K, et al. 2009):

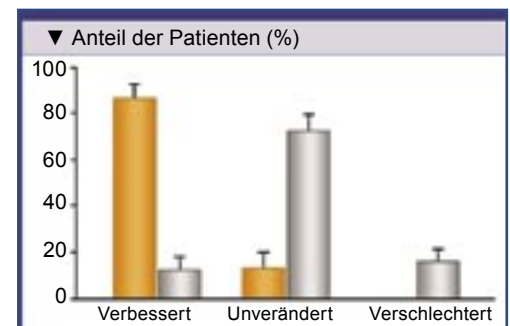
Die Reduktion des Körpergewichts wird bei adipösen Männern mit OSAS als Erfolg versprechende Maßnahme zur Besserung des Beschwerdebildes propagiert. Bislang wurde allerdings erst in einer randomisierten, kontrollierten Studie eine Besserung durch Gewichtsreduktion bei leichtem OSAS nachgewiesen. Anders als bei leichtem OSAS stehen moderate und schwere Formen des Syndroms im Zusammenhang mit deutlich erhöhter Gesamtmorbidität.

An der randomisierten, kontrollierten Studie beteiligten sich Männer mit moderatem bis schwerem OSAS (Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≥ 15), die mit kontinuierlichem positivem Atemdruck (CPAP; continuous positive airway pressure) behandelt wurden. Sie hatten ein Alter von 30 bis 65 Jahren und einen Body Mass Index von 30 bis 40 kg/m². Die Männer in der Interventionsgruppe erhielten zur Gewichtsreduktion sieben Wochen eine flüssige, sehr niedrig kalorische Diät (550 kcal/Tag). Anschließend

folgte über zwei Wochen die allmähliche Rückkehr zu normaler Ernährung, wobei in der neunten Woche 1 500 kcal/Tag erreicht wurden. In der Kontrollgruppe hielten die Teilnehmer ihre gewohnte Ernährungsweise bei.

Von den Teilnehmern wurden 30 in der Interventions- und 31 in der Kontrollgruppe über neun Wochen beobachtet. In beiden Gruppen lag der mittlere AHI ausgangs bei 37 Ereignissen pro Stunde. Bei etwa gleichem Ausgangsgewicht in beiden Gruppen lag das Körpergewicht nach 9 Wochen in der Interventionsgruppe im Mittel um ca. 20 kg unter dem in der Kontrollgruppe und der AHI war 23 Ereignisse/h niedriger. Eine deutliche Besserung des OSAS wurde bei 87% der Männer in der Interventionsgruppe registriert (**Abb.**).

FAZIT: Die Gewichtsreduktion war bei Patienten mit schwerem OSAS hinsichtlich der Besserung des AHI signifikant effektiver als bei Männern mit moderatem OSAS.



Anteil der Patienten bei denen sich der OSA-Status nach neun Wochen verbessert, nicht verändert oder verschlechtert hat (Johansson K, et al. 2009).

Insbesondere bei Männern mit schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe besserte sich der Apnoe-Hypopnoe-Index unter der Behandlung mit einer niedrig kalorischen Diät.

→ Als häufigste Maßnahme zur Verringerung der Morbidität und Mortalität sowie zur Verbesserung der Lebensqualität in Verbindung mit einem OSAS wird während des Schlafens ein kontinuierlicher positiver Atemdruck angewandt. Unter Umständen wird das Schlafen mit einer Maske von Patienten aber schlecht toleriert. Bei Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse böte sich Gewichtsreduktion als primäre Behandlungsoption insbesondere bei moderatem und schwerem OSAS an – sofern Patienten sich hierzu imstande sehen und kein Jo-Jo-Effekt das Erreichte bald wieder zunichte macht. jfs ◀

Johansson K, Neovius M, Trolle Lagerros Y, et al. 2009. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 339:b4609.



UNO – Urologische Netzwerk Organisation®

Gelebte elektronische Vernetzung – „Der Patientenstrom folgt dem Datenstrom“



Dr. med. Alwin Weber
(Michelstadt)

Liebe Kollegen, Netzwerker, „vernetztes Handeln“ ist das Gebot der Stunde für eine neue aufgeschlossene (Fach)Arztgeneration. Schließen Sie sich zu Kompetenzteams zusammen und vertrauen Sie in die eigenen Fähigkeiten. In dieser Folge berichten wir über die interne und externe Ressourcenplanung (Terminverwaltung) sowie Patienten- und Informationsverwaltung. Wir möchten mit unserem Beispiel anderen Kollegen einen Anstoß geben sich zu vernetzen und davon zu profitieren.

Anforderungen an eine fachärztliche Flächenversorgung

Im Folgenden soll die rurale fachärztliche Versorgung in den Mittelpunkt der Betrachtung gerückt werden. Die Komplexität medizinischer Diagnose- und Behandlungsoptionen und die Nicht-Verfügbarkeit von neuestem teuren Standard bei den Einzel-Anbietern (anders gesagt: Ärzte in Einzelpraxen und kleine kommunale Krankenhäuser) sind Nachteile in ländlichen Versorgungsgebieten. In der Fläche erscheint durch eingeschränkte Mobilität eines alternden Patientenkollektivs und drohender

ärztlicher Unterversorgung eine ländliche flächendeckende Gleichversorgung und -behandlung gegenüber urbaner Versorgung zunehmend unrealistisch, ist aber bei einer solidarischen Grundfinanzierung zu gewährleisten.

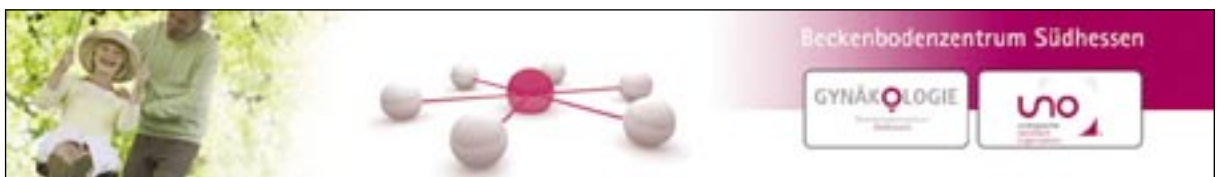
Während in einem urbanen Umfeld eine breite Auswahl von Spezialisten und Technologie vor Ort Patienten zur Verfügung stehen, ist die Landbevölkerung darauf angewiesen, dass sich wenige Anbieter hoffentlich „breit“ spezialisieren und/oder, dass weite Wege in Kauf genommen werden müssen. Mit modernen elektronischen Vernetzungstools kann der ländliche Versorgungsnachteil teilweise dadurch ausgeglichen werden, dass die Kompetenzträger der Region Informationsflüsse generieren (z.B. Terminplanung- und -vergabe, Befunderhebung und -übermittlung), die sowohl für den Patienten als auch für das Netzwerk einen spürbaren Mehrwert darstellen.

„Vernetzungsmotor“ Urologie

Der Zusammenschluss urologischer Fachärzte in der Dachorganisation UNO – Urologische Netzwerk Organisation® folgt der Versorgungs-

idee einer regionalen urologischen Grundversorgung und kompetenter Subspezialisierung in erreichbaren Mobilitätsgrenzen. Für das Versorgungsgebiet Südhessen und angrenzend Bayern gilt, dass die Patienten etwa nur alle 30 bis 40 Kilometer eine urologische Praxis vorfinden und meistens in erreichbarer Nachbarschaft wichtige Fachkollegen wie Radiologen, Gynäkologen und Neurologen angesiedelt sind. Damit ist für Kinder, Frauen und Männer verschiedener Lebensabschnitte, aber auch für Alten- und Pflegeeinrichtungen gewährleistet, dass eine medizinische Versorgung mit Kernkompetenzen verfügbar ist. Dies ist in zunehmendem Maße für die interdisziplinäre Herangehensweise bei Planung von Diagnostik und Therapie von Krankheiten von Bedeutung.

Versorgungskomplexe wie Onkologie unter den Bedingungen der Onkologievereinbarung, Beckenboden- und Kontinenzversorgung, auch in Pflegeeinrichtungen, spezielle ambulante Palliativversorgung (SAPV) sind nur einige Beispiele für die zukünftigen anspruchsvollen interdisziplinären kollegialen Herausforderungen, die Patienten, Kostenträger





und Gesundheitspolitik an uns herantragen werden.

Informationsverantwortung und -verwaltung liegt bei den Leistungserbringern

Die UNO – Urologische Netzwerk Organisation® bedient sich für die Informationsverwaltung folgender Systeme. Das Netzwerk betreibt überwiegend Komponenten der CompuGroup im Bereich der Patientenverwaltung (TurboMed, MediStar) und hat die Netzakte Cordoba der Fa. ISPRO angeschafft. Qualitätsmanagement und -sicherung wird mit der Fa. ASD-Concepts webbasiert realisiert. Die Ressourcenplanung intern (Terminverwaltung) als auch extern (Radiologie, Neurologie, Gynäkologie) erfolgt in der Michelstadter Praxis mit dem Dienstleister Samedì GmbH (Financial Times Preisträger).

Mehr Service für Patienten

Das Verhalten der Patienten hat sich in den letzten Jahren grundlegend verändert. Durch die Zunahme an Gesundheitsthemen in den Medien und durch entsprechende Internetportale ist er heute informierter denn je. Der Patient ist zu einem aufgeklärten Versicherten geworden, der aktiv in den Entscheidungsprozess mit eingebunden werden möchte. Dies beginnt bereits mit Vorab-Informationen, die Möglichkeit zur Kontaktaufnahme mit der Praxis, die Betreuung während der Behandlung bis hin zur Nachsorge.

Gerade bei der Kontaktaufnahme mit Arzt/Praxis und Patient sind die Serviceanforderungen der Patienten besonders hoch: So erwartet er heute ein größeres Maß an Komfort als noch vor einigen Jahren. Vor allem berufstätige Patienten schätzen es, flexibel und unabhängig von telefonischen Sprechzeiten Termine verein-



Radiologie ERB

baren zu können oder sich bereits vor dem Arzttermin über Behandlungsmethoden informieren zu können.

Diesem Bedürfnis entsprechend hat sich in den letzten Jahren im Bereich Patientenservice eine ganze Reihe von Entwicklungen am Markt etabliert, die von Wartezimmer-Fernsehen, über Informationsportale im Internet bis hin zu Termin-Onlinebuchungssystemen reichen.

Terminvergabe online

So ist es mittlerweile möglich, Termine online über das Internet zu buchen. Im Odenwald bieten seit Januar 2010 die „UNO-Praxis“ in Michelstadt und die Gemeinschaftspraxis Neuro-Centrum Odenwald ihren Patienten mit dem Onlinebuchungssystem samedì den Service an, die Termine unabhängig von Praxisöffnungszeiten, jederzeit kostenlos online über die o.g. Websites zu buchen. Lange Wartezeiten und Melodien in Warteschleifen am Telefon gehören so der Vergangenheit an.

Zudem können sich die Ärzte/Zuweiser in den Praxisgemeinschaften Urologie und Neurologie kostenfrei einbuchen. Das bedeutet, dass in der Urologischen Praxis von Dr. Weber & Dr. Drehmer und im Neuro Centrum Odenwald Hausärzte für ihre Patienten Untersuchungsslots be-



legen können. Die überregionale Radiologiepraxis von Herrn Dr. Sokiranski am Standort Erbach hat Slots für CT, MRT und urologische Teilgebetsradiologie freigegeben. Die Gynäkologische Berufsausübungsgemeinschaft Dres. Ober und Kollegen nutzen die kostenlose Onlinebuchung in der urologischen Praxis, um die Patientinnen im Rahmen der Kooperation Beckenbodenzentrum Südhessen abklären zu lassen. Auch hier gehören zeitraubende Termintelefonate der Vergangenheit an.

Der persönliche Kontakt wird bei den neuen Formen des Patientenservices nicht ersetzt oder reduziert. Die Zeit, die das Praxisteam durch eine deutlich geringere Telefonauslastung und durch weniger Verwaltungsaufwand einsparen kann, kommt dem Patient in der Praxis zu Gute.

Fazit und Ausblick

Um Gesundheitsnetzwerke zu organisieren, um weiterhin wettbewerbsfähig qualitätsgesicherte kosteneffiziente Gesundheitsleistungen anbieten zu können, bedarf es einer „Matrix“ aus Kooperationsinhalten und Kommunikationstechnologie. Netzwerkpartner, die schlanke optimierte qualitätsgesicherte Prozesspfade abbilden können, schaffen sich die Voraussetzungen zur Teilhabe an zukünftigen Versorgungs- und somit Vergütungsstrukturen. Unter diesen Voraussetzungen wird auch das Element der aktiven Patientensteuerung unterstützt und führt letztendlich zu der Einschätzung: „Der Patientenstrom folgt dem Datenstrom“. Die Benachteiligung des Patienten in der Fläche und die Herausforderung an sogenannte „Landärzte“ sind durch aufgeschlossene Anwendung moderner Kommunikationswege auszugleichen.

Verfasser: Dr. med. Alwin Weber, Facharzt für Urologie, Frankfurter Str. 37, 64720 Michelstadt, E-Mail: weber@urologie-odenwald.de



Hohe Ansprechraten bei endokriner Therapie der erektilen Dysfunktion

Das Testosteronmangel-Syndrom umfasst eine Reihe unspezifischer Komponenten wie eine veränderte Verteilung des Körperfetts, den Verlust an Körperkraft, Osteoporose, Stimmungsschwankungen und Sexualstörungen, von denen insbesondere erektile Dysfunktion (ED) und hypoaktives sexuelles Verlangen in der urologischen Praxis eine wesentliche Rolle spielen. In experimentellen und klinischen Studien ließen sich bei Testosteronmangel charakteristische Veränderungen im erektilen penilen Gewebe auf struktureller und molekularer Ebene nachweisen, die sich nach Ausgleich des Testosterondefizits offenbar zurückbilden.

Niedrige Testosteronspiegel bei zumindest jedem dritten ED-Patienten

Dass vielfach ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Testosteronspiegel und einer Störung der erektilen Funktion besteht, geht aus den Ergebnissen einer Reihe von Untersuchungen an urologischen/andrologischen Einrichtungen hervor. Insbesondere deutlich wird das in einer Studie mit 2 794 ED-Patienten, von denen jeder Dritte einen Spiegel an Gesamttestosteron unter 3,46 ng/ml

(12 nmol/l) aufwies (**Abb.**). Dieser Wert gilt nach Maßgabe der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften, z.B. auch der European Association of Urology (EAU) als Schwelle zum Hypogonadismus. Aus der Häufigkeitsverteilung niedriger Testosteronspiegel bei den ED-Patienten wird zudem deutlich, dass ein 50-jähriger Mann mit Erektionsproblemen mit gleicher Wahrscheinlichkeit einen Testosteronmangel aufweist wie ein 75-jähriger ED-Patient [1].

Gutes Ansprechen von ED Patienten auf Testosteronausgleich allein

Seit mehr als zehn Jahren haben sich Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer bei ED als effektive orale Therapeutika erwiesen. Vielfach zeigte sich der gewünschte Effekt jedoch erst nach Ausgleich eines Testosterondefizits. Darüber hinaus weisen verschiedene Untersuchungen aber auch gute Erfolgsraten einer alleinigen Testosterontherapie bei ED aus.

Die erektile Funktion verbesserte sich bei 17 von 20 ED-Patienten mit venösem Leck allein aufgrund einer Testosteronsubstitution. Der International Index of Erectile Function (IIEF) für die erektile

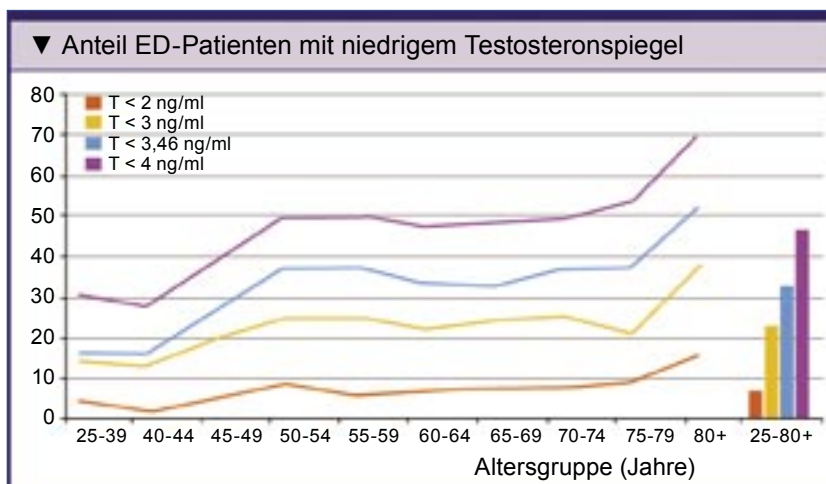
Funktion stieg nach zwölf Wochen von ausgangs $11 \pm 0,2$ auf $22,5 \pm 1,6$ und auf $27,0 \pm 0,4$ nach 24 Wochen. Bei neun Patienten wurde die erektile Funktion in vollem Umfang wieder hergestellt [2].

Aktuelle Daten zu den subjektiven Ansprechraten und zur Akzeptanz einer mittel- bis langfristigen Testosteronsubstitution mit Androtop®Gel liefert eine Studie mit 127 aufeinander folgenden Patienten (mittleres Alter: 58,4 Jahre), von denen sich fast alle aufgrund von ED und/oder Libidoverlust in ärztliche Behandlung begeben hatten. Etwa zwei Drittel der Männer erfuhren eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden [3]. Eine ähnliche hohe Ansprechraten bei ED-Patienten auf Testosteronausgleich (61 %) war bereits zuvor berichtet worden [4].

Fazit

Nach detaillierter Analyse der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur kommt das Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions Committee, mit elf Mitgliedern aus acht Ländern zu der Schlussfolgerung, dass Männer mit ED, mit hypoaktivem sexuellem Verlangen und mit verzögerter Ejakulation, wie auch solche mit Adipositas und/oder metabolischen Krankheiten hinsichtlich eines Testosterondefizits untersucht und gegebenenfalls diesbezüglich behandelt werden sollten [5]. Der alleinige langfristige Ausgleich eines Testosteronmangels kann bei ED-Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der erektilen Funktion führen, oder zumindest die Therapie mit einem PDE5-Hemmer sinnvoll unterstützen.

Joachim F. Schindler



Bei ED-Patienten findet sich ein hoher Anteil von Männern mit einem niedrigen Testosteronspiegel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten, die sich aufgrund von Erektionsstörungen in ärztliche Behandlung begeben haben, war zwischen 50 und etwa 79 Jahren alt (nach Daten von Köhler TS, et al. 2008).

[1] Köhler TS, Kim J, Feia K, et al. 2008. Prevalence of androgen deficiency in men with erectile dysfunction. *Urology* 71:693-697.

[2] Kurbatov D, Kuznetsky J, Traish A, 2008. Testosterone improves erectile function in hypogonadal patients with venous leakage. *J Androl* 29:630-637.

[3] Rhoden EL, Morgentaler A, 2010. Symptomatic response rates to testosterone therapy and the likelihood of completing 12 months of therapy in clinical practice. *J Sex Med* 7:277-283.

[4] Reyes-Vallejo L, Lazarou S, Morgentaler A, 2007. Subjective sexual response to testosterone replacement therapy based on initial serum levels of total testosterone. *J Sex Med* 4:1757-1762.

[5] Buvat J, Maggi M, Gooren L, et al. 2010. Endocrine aspects of male sexual dysfunction. *J Sex Med* 7(4 Pt 2):1627-1656.

Prostatakrebs: Familiäres Risiko berechnet

Das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, steigt mit der Anzahl direkter Verwandter, die von der Krankheit betroffen sind. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum errechneten jetzt die altersabhängigen individuellen Risiken in der größten Studie, die je zu familiärem Prostatakrebs durchgeführt wurde. Dass Prostatakrebs „in der Familie liegt“, wissen Ärzte seit langem: Männer, in deren Verwandtschaft die Krankheit bereits diagnostiziert wurde, haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls am Krebs der Vorsteherdrüse zu erkranken. Doch wie hoch ist das Risiko für den Einzelnen? Bei wem und in welchem Alter ist eine Früherkennungsuntersuchung dringend zu empfehlen?

Forscher aus der Abteilung von Kari Hemminki im Deutschen Krebsforschungszentrum analysierten diese Fragen in der größten jemals veröffentlichten Studie zu familiärem Prostatakrebs. Die Untersuchung umfasste 26 651 Prostatakrebspatienten, 5 623 von ihnen stammten aus Familien, in denen die Erkrankung bereits aufgetreten war. Je mehr direkte Angehörige, also Brüder und Väter eines Mannes, betroffen sind, desto höher ist sein persönliches Risiko, ebenfalls an Prostatakrebs

zu erkranken. So errechneten die Forscher, dass Männer bis zu 65 Jahren mit drei betroffenen Brüdern ein 23-mal höheres Erkrankungsrisiko haben als die Kontrollgruppe (Männer ohne betroffene Angehörige). Männer zwischen 65 und 74 Jahren dagegen, bei denen nur der Vater betroffen ist bzw. war, haben ein 1,8-fach erhöhtes Risiko und damit innerhalb der Gruppe der familiären Krebsfälle die geringste Risikosteigerung. Als generelle Tendenz erkannten die DKFZ-Forscher, dass das persönliche Risiko umso höher ausfällt, je jünger die Angehörigen bei der Diagnose Prostatakrebs waren.

Erhöhte familiäre Krebsrisiken werden häufig angezweifelt. Die Ergebnisse, so die Kritiker, seien dadurch verfälscht, dass Angehörige von Betroffenen alarmiert sind und daher besonders häufig an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Dadurch komme es bei ihnen auch öfter zu Überdiagnosen, da auch solche Tumoren entdeckt würden, die zeitlebens nie Symptome bereitet hätten. Um diesen Vorwurf zu entkräften, untersuchten die Forscher auch die Sterblichkeit an Prostatakrebs in Bezug auf die Anzahl betroffener Verwandter. Heraus kam die gleiche Risikoverteilung wie bei

den Neuerkrankungen: Je mehr direkte Verwandte betroffen sind, desto höher das Risiko, an Prostatakrebs zu sterben. Damit wiesen die Wissenschaftler nach, dass es sich um eine echte Risikosteigerung handelt und nicht nur der häufiger durchgeführten Früherkennung geschuldet ist.

„Unsere Ergebnisse geben den Ärzten gute Anhaltspunkte: Hat ein Mann mehrere betroffene Angehörige, die womöglich sogar in jungen Jahren erkrankt sind, ist sein persönliches Risiko erheblich erhöht. In einem solchen Fall sollte der Hausarzt zu einer Früherkennungsuntersuchung raten“, empfiehlt der Studienleiter Kari Hemminki.

Die Studie beruht auf den Daten des schwedischen nationalen Familienkrebsregisters. Darin sind 11,8 Millionen Personen erfasst und jeder der über eine Million Krebsfälle des Landes, die zwischen 1958 bis 2006 aufgetreten sind. Da das Krebsregister mit einem Mehrgenerationenregister verknüpft ist, können auch Krebsfälle unter den Eltern und Geschwistern der Patienten nachverfolgt werden. ◀

Andreas Brandt, Justo Lorenzo Bermejo, Jan Sundquist und Kari Hemminki: Age-Specific Risk of Incident Prostate Cancer and Risk of Death from Prostate Cancer Defined by the Number of Affected Family Members. *European Urology* 2010, DOI: 10.1016/j.eururo.2010.02.002 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171779>

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Ergebnisse einer Langzeitstudie Analkarzinome: Papillomviren verursachen schnell wachsenden Krebs

Krebsbildung in kürzester Zeit aus den Vorstufen

HIV-positive Männer, die Sex mit Männern haben, haben ein erhöhtes Risiko, an Analkarzinomen zu erkranken: Mehr als zwei Drittel der 446 Männer, welche Bochumer und Kölner Forscher über fast

sechs Jahre beobachteten, hatten Vorstufen solcher Tumore, 2,5 % litten bereits an Analkrebs. „Besorgniserregend ist vor allem, dass sich der Krebs innerhalb von weniger als neun Monaten aus den Vorstufen bildete“, sagt Prof. Dr. Norbert Brockmeyer, Sprecher des Kompetenznetzes HIV/AIDS an der Klinik für Der-

matologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, das die Studie unterstützte. Er empfiehlt HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern haben, daher dringend regelmäßig zur Vorsorge zu gehen.

HPV löst Krebs aus – Impfung kann vor HPV-Infektion schützen

Häufig treten Anal-Karzinome in Verbindung mit einer Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) auf. „Verschiedene Krebsarten werden durch verschiedene Virustypen begünstigt und daran muss auch die jeweilige Behandlung an-

gepasst werden“, erklärt Prof. Dr. Alexander Kreuter, Leiter der Studie an der Dermatologischen Klinik. Vorausgegangene Analysen bestätigten, dass in ca. 70 % der Fälle der Krebs durch HPV16 ausgelöst wurde. Bei den HIV-positiven männlichen Patienten der Studie wurden 55 % auf HPV16 positiv getestet. „Alle bisherigen Untersuchungen belegen, dass eine Impfung vor HPV-Infektionen schützen kann. Somit ist sie auch hoch interessant für die Prävention von Analkrebs“, meint Prof. Kreuter.

Unbedingt zur Vorsorge gehen

Die Studie zeigte zudem, dass die Behandlungsoptionen bei HIV-positiven

Patienten schlechter sind als bei HIV-negativen: Nebenwirkungen sind häufiger und auch die tumorfreie Überlebensrate ist niedriger. Dabei scheint es unerheblich zu sein, ob bereits mit einer Hoch-aktiven antiretroviralen Therapie begonnen wurde. Ein weiterer Risikofaktor an Analkrebs zu erkranken, ist das Rauchen. Die Studie zeigte, dass das Sterberisiko bei Analkrebs bei Rauchern deutlich höher lag als bei Nichtrauchern. Durch Vorsorge können Vorstufen früh erkannt, behandelt und so Tumore verhindert. Insbesondere HIV-positive Männer, die Sex mit Männern haben, sollten dieses Angebot in Anspruch nehmen, so Prof. Brockmeyer.

Bei dieser Studie, die von Prof. A. Kreuter und Prof. H. Brockmeyer (RUB-Klinikum) in Zusammenarbeit mit Prof. Ulrike Wieland (Universitätsklinikum Köln) durchgeführt wurde, handelt es sich um die erste deutschlandweite prospektive Untersuchung zu analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) und Analkrebs. ◀

Weitere Informationen:

Prof. Dr. med. Norbert H. Brockmeyer, Prof. Dr. Alexander Kreuter, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum im St. Josef-Hospital, 44791 Bochum, Tel.: 0234 509-3471, E-Mail: n.brockmeyer@derma.de; a.kreuter@derma.de

Quelle: Ruhr-Universität Bochum

Drei von vier Krebspatienten kennen Brachytherapie nicht

Einer aktuellen Umfrage zufolge haben 75 % aller Krebspatienten noch nie etwas von Brachytherapie gehört. Und nur einem Viertel dieser Patienten wurde sie im Rahmen ihrer Therapieplanung angeboten, obwohl Brachytherapie eine präzise, effektive, hochmoderne und schonende Behandlungsmethode gegen verschiedene Krebsarten ist [1, 2].

Brachytherapie ist eine wichtige Behandlungsoption, von der Krebspatienten wissen sollten. Bei dieser Form der Strahlentherapie wird eine Strahlenquelle innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu bestrahlenden Gewebes im Körper platziert. Der Krebs wird dabei von innen heraus zielgerichtet bestrahlt. Die Behandlung wirkt sehr effektiv gegen Krebszellen und schon dabei gesundes Gewebe [3]. Durch die fokussierte Strahlenbehandlung werden Nebenwirkungen minimiert. Im Vergleich zu anderen Formen der Strahlentherapie kann Brachytherapie die benötigte Bestrahlungsdosis schneller an das betroffene Gewebe abgeben. Das verkürzt die Behandlungsdauer und auch den Erholungsprozess danach. So vermindern sich beispielsweise bei der Therapie des Prostatakrebses

die Behandlungszeiten, die bei externer Strahlentherapie bis zu sieben Wochen betragen können, bei einer Brachytherapie auf nur ein oder zwei Tage [4, 5]. Die Patienten können schnell wieder in ihr alltägliches Leben zurückzukehren. Die präzise Strahlenabgabe reduziert das Risiko unnötiger Zerstörung des umliegenden Gewebes und der Nachbarorgane und damit auch die Nebenwirkungen einer Bestrahlung. Das Risiko, nach der Behandlung von Prostatakrebs unter Nebenwirkungen wie Inkontinenz und erektiler Dysfunktion zu leiden, ist bei der Brachytherapie geringer als bei anderen Behandlungsmöglichkeiten [3].

Eine Befragung von Krebspatienten durch das britische Marktforschungsinstitut ICM Research, London, zeigte im Februar 2010, dass eine Brachytherapie eher krebserkrankten Männern als betroffenen Frauen angeboten wird. Vier von zehn Männern kannten diese Therapieform. Hingegen hatte nicht einmal jede zehnte Frau je davon gehört. An Krebs erkrankte Frauen müssen vermehrt auf Brachytherapie aufmerksam gemacht werden, da dieses Verfahren eine wirksame Behandlungsoption auch für

frauenspezifische Krebsarten wie Brust- und Unterleibskrebs ist [3]. Brachytherapie wird derzeit häufig bei der Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt, hat sich jedoch auch bei der strahlentherapeutischen Behandlung einer Vielzahl anderer Krebsarten bewährt, darunter Unterleibs- und Brustkrebs sowie Speiseröhren-, Haut- und Mastdarmkrebs. Krebspatienten suchen laut Ergebnissen der Umfrage häufig im Internet nach Behandlungsmöglichkeiten. Ende März 2010 startete in England die Kampagne „Because Life is for Living“, um Krebspatienten und deren Angehörige zu ermutigen, sich eindringlich über Brachytherapie zu informieren und diese Behandlungsoption mit ihrem Arzt zu besprechen. Für den behandelnden Arzt und die Patienten gibt es bereits Informationen zur Therapie auf der Internetseite www.aboutbrachytherapy.com ▶

[1] Stewart AJ & Jones B. 2007. In Devlin Brachytherapy: Applications and techniques.

[2] Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. 2004. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:25-33.

[3] Pisansky TM, Gold DG, Furutani KM, et al. 2008. Mayo Clin Proc 83:1364-72.

[4] Dickler A, Patel RR, Wazer D. 2009. Expert Rev Med Devices 6:325-33.

[5] Viani GA, Manta GB, Stefano EJ, et al. 2009. J Exp Clin Cancer Res 28:47.

Quelle: Nucletron B.V., Dr. Jonathan Briers, Waardgelder 1, 3905 TH Veenendaal, Niederlande. Tel.: (+31) 318 557 231, E-Mail: jonathan.briers@nl.nucletron.com

Duodart® – neue Behandlungsoption für moderate bis schwere BPH

Am 21. Mai 2010 erhielt Duodart® (Dutasterid/Tamsulosin) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die deutsche Zulassung für die Behandlung moderater bis schwerer Symptome der benignen Prostatahyperplasie (BPH) und für die Risikoreduktion von akutem Harnverhalt (AUR) und operativen Eingriffen bei Patienten mit moderaten bis schweren BPH-Symptomen. Die europäische Zulassung erfolgte bereits am 31. März 2010. Duodart® wird in Deutschland voraussichtlich ab 15. Juni 2010 zur Verfügung stehen.

Die CombAT-Studie

Der Zulassungsantrag für das neue Medikament [1] basierte auf den Ergebnissen der CombAT (Combination of Avodart und Tamsulosin)-Studie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dutasterid (5-Alpha-Reduktasehemmer) und Tamsulosin (Alpha-Blocker) – einzeln und in Kombination – bei Männern mit moderaten bis schweren BPH-Symptomen (IPSS ≥ 12), einem Prostatavolumen von ≥ 30 cm³ und einer Serum-PSA-Konzentration von 1,5 bis 10 ng/ml in einem Zeitraum von über vier Jahren untersucht wurde [2, 3].

Die Kapsel soll einmal täglich oral etwa 30 Minuten nach der jeweils gleichen Mahlzeit eingenommen werden. ◀

[1] Eine Bioäquivalenz zwischen der freien Kombination und Duodart® wurde nachgewiesen.

[2] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al. 2010. Eur Urol 57:123-1331.

[3] Das Nebenwirkungsprofil von CombAT entsprach den bekannten Profilen der einzelnen Substanzen Dutasterid und Tamsulosin.

Quelle: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München

Preissenkung für Levitra® 10 mg und 5 mg

Das Unternehmen Bayer Vital hat den Apothekenverkaufspreis für die 10 mg- und 5 mg-Dosierungen des Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitors Vardenafil (Levitra®) um etwa 50 bzw. 60 % gesenkt. Die Kosten pro 10 mg-Tablette sinken von ca. 12 Euro auf etwa 6 Euro. Viele Patienten scheuen derzeit die Kosten der Selbstzahler-Behandlung, nehmen die Therapie nicht wahr oder bestellen ihre Medikamente – häufig gesundheitsgefährdende Fälschungen – über das Internet. Dieser Entwicklung will Bayer Vital mit der Preissenkung entgegensteuern.

Ausschlag für die jetzt beschlossene Maßnahme gaben die Ergebnisse einer großen Marktstudie, die zum Einsatz von PDE5-Inhibitoren wie Levitra® durchgeführt wurde. Die Studie zeigte, dass der Kostenfaktor für ED-Patienten eine entscheidende Bedeutung hat, da sie in der Regel die Therapie aus eigener Tasche zahlen müssen. Um Kosten zu sparen, nehmen viele Patienten derzeit die Therapie nicht oder nicht in vollem Umfang wahr. Etwa 43 % der befragten Patienten gaben an, ihr Sexualleben genau zu planen, um keine Pillen zu „vergeuden“.

Mindestens 50 % der ED-Patienten, die PDE5-Hemmer einnehmen, zerteilen die Pillen. Die Tabletten sind jedoch für eine Teilung nicht be-

stimmt: Eine exakte Dosierung und eine kalkulierbare Resorption des Wirkstoffs sind dabei nicht gewährleistet. Vorwiegend aus Kostengründen besorgen sich zahlreiche Patienten auch Pillen über das Internet. Hier ist besondere Vorsicht geboten, wenn Verkäufer verschreibungspflichtige Präparate auch ohne Rezept liefern und ihren Firmensitz außerhalb der EU haben. ◀

Quelle: Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Neueinführung von Propimedac® 15mg Filmtabletten

Seit Mai 2010 bietet das Pharmaunternehmen medac GmbH das Produkt Propimedac® 15mg Filmtabletten (Wirkstoff Propiverinhydrochlorid) in Deutschland an. Das Medikament ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung der überaktiven Blase (OAB) und der Detrusorhyperreflexie. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene sind 2x15 mg. Propimedac ist die generische Alternative zu Mictonorm®.

In einer Studie von Jünemann et al. (2006) konnte gezeigt werden, dass kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen unretardiertem Propiverin (2x15 mg) und retardiertem Propiverin besteht. Mit der unretardierten Form zum attraktiven generischen Preis können bei bewährter Wirksamkeit Einsparungen realisiert werden.

Propimedac® 15mg ist neben Trosipi® 30mg (Trospiumchlorid) die zweite bewährte Substanz zur Behandlung der Überaktiven Blase, das medac anbietet.

Besonderheit: Propimedac® 15mg ist Lactose-, Glucose- und Glutenfrei. ◀

Quelle: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Wedel

Zulassung für Votrient® bei fortgeschrittenem Nierenzellkrebs

Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat am 15. Juni 2010 die Zulassung für Votrient® (Pazopanib) zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erteilt. Votrient® ist angezeigt für die First-Line-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und für Patienten, die vorher eine Therapie mit Zytokinen erhalten hatten. Pazopanib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor zur einmal täglichen Einnahme in Tablettenform, der am Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR), am Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) und an c-kit angreift. VEGF und PDGF sind für die Entwicklung und das Wachstum von Blutgefäßen (Angiogenese) von Bedeutung. Die Angiogenese spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung und Metastasierung zahlreicher Tumorarten, die VEGF und PDGF überexprimieren. Durch die Hemmung von VEGFR, PDGFR und c-kit kann Pazopanib möglicherweise das Tumorwachstum aufhalten oder verlangsamen. ◀

Quelle: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München

Jahreskongress 2010 Männergesundheit am 9. Oktober 2010 in Bad Homburg



Deutsche Gesellschaft für Mann und Gesundheit veranstaltet am 9. Oktober ihren Jahreskongress 2010 Männergesundheit. Unter dem Motto „Offener Horizont“ findet im Kur- und Kongress-Center Bad Homburg ein interaktiver Kongress für Urologen und Andrologen, Allgemeinmediziner, Hausärzte, Kardiologen und Psychologen statt.

Vorsitz

Prof. Dr. med. Frank Sommer (Hamburg)

Programm (Auszug)

- Ejaculatio praecox – Behandlungsmöglichkeiten.
- Burn-Out / Depressionen.
- Prostataerkrankungen – neuester Stand.
- Onkologie in der Urologie: Prävention, Diagnose, Behandlung, Rehabilitation, Versorgungsforschung.

- Schlagen Männerherzen anders? Besonderheiten in der Kardiologie.
- Infektionen beim Mann.
- Gebrechlichkeit – Wie gehen wir damit um?
- Ernährungsmedizin für den Mann.
- Benignes Prostata-Syndrom: Tablette, Nadel, Messer oder Laser? – Welche Therapie für welchen Mann?

Außergewöhnliche Männergesundheitspraxen gesucht

Gesucht werden drei außergewöhnliche Männergesundheitspraxen, die sich durch besondere Aktivitäten für die Männergesundheit und ihren Auftritt nach außen auszeichnen. Prämiert werden drei kreativsten und aktivsten Männergesundheitspraxen, deren Konzepte auf der Jahrestagung vorgestellt werden. **Bewerbungsunterlagen**

können bei der Geschäftsstelle angefordert oder unter www.mann-und-gesundheit.com/Jahreskongress2010/Bewerbungsbogen heruntergeladen werden.

Teilnahmegebühren

DGMG-Mitglieder zahlen 100 Euro (jede weitere Person aus der Arztpraxis 50 Euro), Nichtmitglieder zahlen 140 Euro (jede weitere Person aus der Arztpraxis 70 Euro). Der Kongress wird zertifiziert.

Anmeldung und weitere Informationen:

Deutsche Gesellschaft für Mann und Gesundheit, Friedberger Str. 2, 61350 Bad Homburg. Tel.: (0 61 72) 96 61 31, E-Mail: mail@mann-und-gesundheit.com www.mann-und-gesundheit.com

IMPRESSUM

andrologen.info
8. Jahrgang 2010
www.andrologen.info

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. Ingo Drehmer
Dr. Renate Leinmüller (Le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber (aw)

Verlag:

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

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. A. Bannowsky
Prof. Dr. med. H.M. Behre
Prof. Dr. med. A. Heufelder
Prof. Dr. med. T. Klotz
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. H.-J. Luboldt
Dr. med. S. Machtens
Prof. Dr. med. U. Wetterauer
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2010

Druckauflage: 4 500

(IVW-geprüft 1. Quartal 2010)



Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

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

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

ISSN: 1611-8790

