

In dieser Ausgabe:

Gentherapien:
Neue Heilungschancen bei
Prostatakarzinomen?

Hypogonadale Männer:
Nutzen und Risiken
einer Testosteron-
Substitutionstherapie

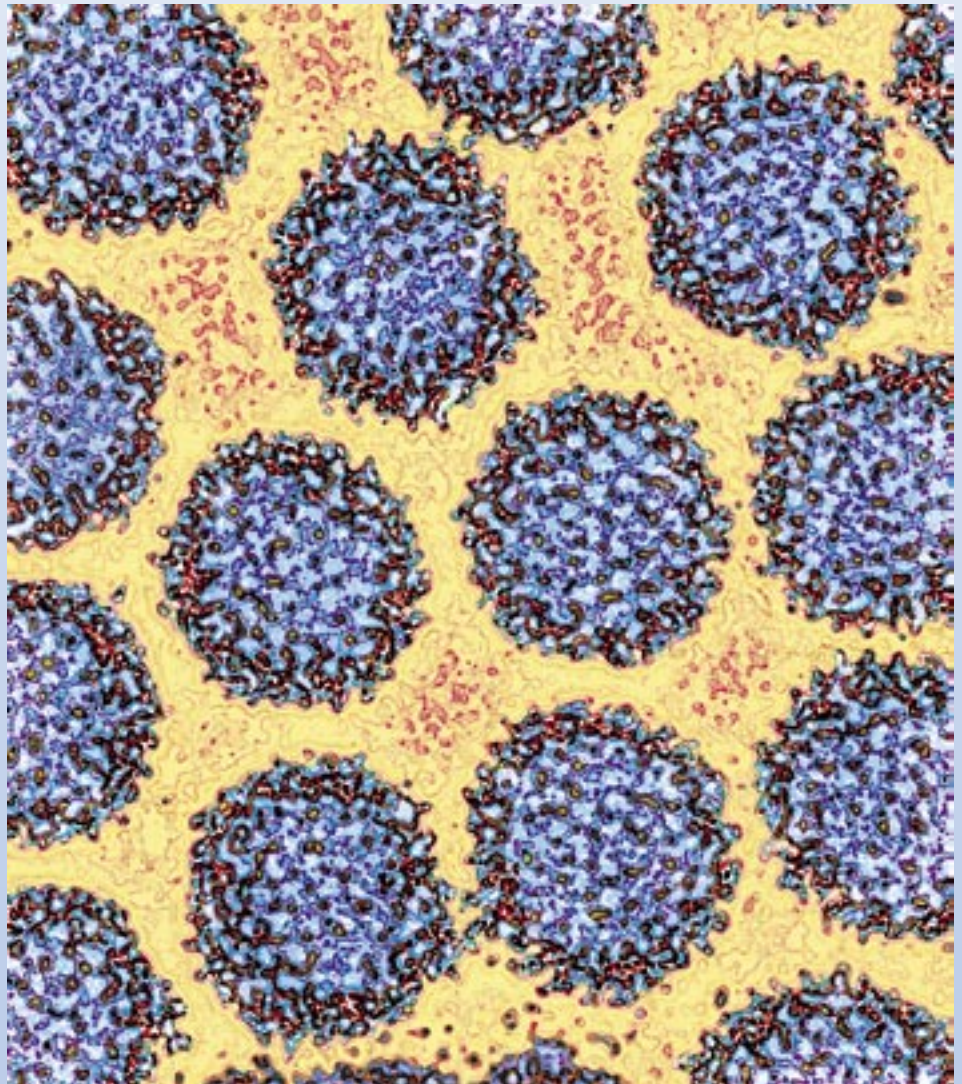
Microarrays: Gentechnologie für
die klinische Onkologie

Klinefelter-Syndrom:
Häufigste Chromosomenstörung
bleibt oft unerkannt

Prostatakarzinom:
Neue Erkenntnisse zur
Rolle der Hormone

Berufspolitik:
„Androloge“ als Zusatz-
bezeichnung

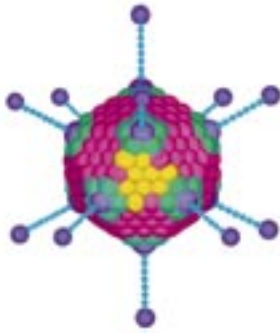
Erektile Dysfunktion:
Wirkzeitfenster nach
Tadalafil-Einnahme
bis mindestens 36 Stunden



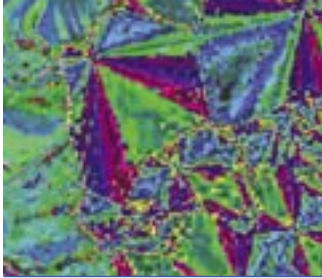
Berichte
von der
55. Jahrestagung
der DGU in Hamburg

Im Blickpunkt:
Der männliche Patient

auch im Internet: www.andrologen.info



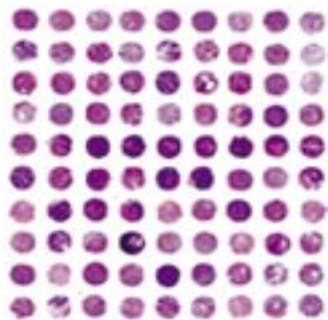
68



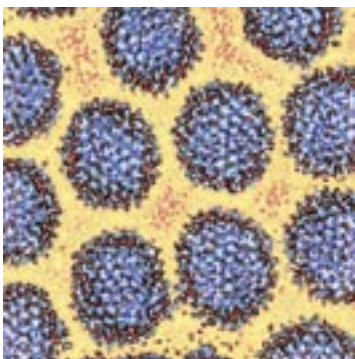
72



74



82



Titelbild: Adenoviren

Inhalt

Gentherapien

Neue Heilungschancen bei Prostatakarzinomen? 68

Berufspolitik

„Androloge“ als Zusatzbezeichnung 70

Sexualstörungen

Wirkzeitfenster nach Tadalafil-Einnahme bis mindestens 36 Stunden 71

Andropause

Hypogonadale Männer: Nutzen und Risiken einer Testosteron-Substitutionstherapie 72

55. Jahrestagung der DGU

Im Blickpunkt: Der männliche Patient 74

Das Unternehmen Urolisk soll die Männer wach rütteln 75

Leuprorel® – Neue Option für hormonale Therapien bei Prostatakarzinom

Therapieerfolge mit Bisphosphonaten sind an der Reduktion skelettaler Komplikationen zu messen 78

Viagra® hat wie kein anderes Medikament Maßstäbe gesetzt 79

Läßt sich das Auftreten von Prostatakarzinomen durch Finasterid-Einnahme vermeiden? 80

Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom profitieren von Epirubicin 81

Biotechnologie

Microarrays: Gentechnologie für die klinische Onkologie 82

Klinefelter-Syndrom

Häufigste Chromosomenstörung bleibt oft unerkannt 86

Kongressbericht

Prostatakarzinom: Neue Erkenntnisse zur Rolle der Hormone 88

Pharma-Informationen

Androgenetische Alopezie: Männer mit vollerem Haar sind mit sich selbst zufriedener 93

Kongresse, Termine 95

Impressum 95

Prostatakrebsfrüherkennung

Soll der Mann oder soll er nicht ... ?

Bisherige Initiativen, dem Prostatakrebs mit Programmen zur Früherkennung beizukommen, war alles in allem kein großer Erfolg beschieden. Die Teilnahme der Männer war einfach unbefriedigend. Worauf solche Misserfolge auch immer zurückzuführen sein mögen – Ignoranz, Angst, Verdrängung, Sorglosigkeit, Scham –, sie verdeutlichen immerhin, dass offensichtlich andere Wege beschritten werden müssen, um den Mann überhaupt zu erreichen.

Mit der neuen, phantasievollen Kampagne „Urolisk“ erhofft man sich zumindest die Aufmerksamkeit der Männer gewiss zu sein. Dieses einem Obelisk nachgebildete 12 Meter hohe Symbol mahnt die Männer, Eigenverantwortung für ihre Gesundheit zu übernehmen. Die spektakuläre Aktion und die damit verbundene Botschaft werden von der Deutschen Gesellschaft für Urologie und dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. vorbehaltlos unterstützt. Die frühzeitige Entdeckung und anschließende Behandlung eines Prostatakarzinoms reduziert das Risiko am Tumor zu versterben. In ihrem ureigensten Interesse sollten Männer daher ...

Aber die Männer werden von anderer Seite auch mit gegenteiligen Argumenten konfrontiert. In ihrem Buch „Mythos Krebsvorsorge“ als auch in der Presse und bei Fernsehauftritten stellen Christian Weymayer und Klaus Koch den Wert der Krebsfrüherkennung in Frage. Sie vertreten die unter anderem die Auffassung, dass die gegenwärtige Handhabung des PSA-Tests so viel mehr Männern eine unnötige Behandlung zumutet, als Männern durch die Früherkennung das Leben tatsächlich gerettet werden kann. Quasi aus reinem Selbsterhaltungstrieb sollten Männer besser nicht ...

Die Angesprochenen geraten unwillkürlich in einen Konflikt. Denn wer die Botschaften absorbiert hat, kommt nicht umhin, sich auf die eine oder andere Weise für oder wider die Testung zu entscheiden – sei es rational begründet oder aus dem Bauch heraus. Leicht wird es den Männern wirklich nicht gemacht.

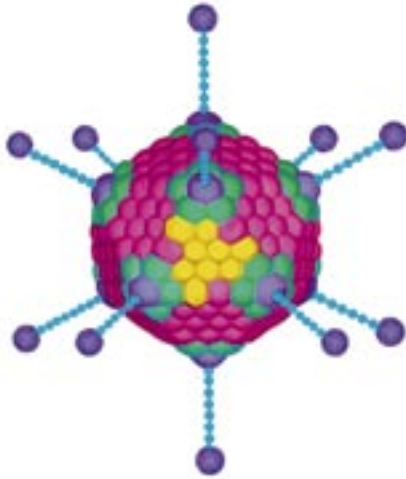
16
fr. Thomas



Martin Thomas,
Urologe,
Mülheim an der Ruhr

Gentherapien

Neue Heilungschancen bei Prostatakarzinomen?



Prostatakarzinome haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vielfach bereits metastasiert und sind dann mit den gegenwärtigen Behandlungsmethoden nicht zu kurieren. Chemotherapien und Bestrahlungen sind einfach nicht Tumor-spezifisch genug, um die Dosis jeweils so weit erhöhen zu können, dass sich auch alle Metastasen abtöten lassen. Daher werden seit einiger Zeit innovative Therapiekonzepte entwickelt, deren Ziel es ist, Tumorzellen mit neuen Agentien so selektiv zu bekämpfen, dass die Toxizität keine Rolle spielt. Derartige Erwartungen werden vielfach an Gentherapien geknüpft. Diese befinden sich zwar noch in einem relativ frühen Entwicklungsstadium, dennoch lassen die Ergebnisse der bisher stattgefundenen Dosisfindungs- und Verträglichkeitsstudien erkennen, dass diesen neuen Therapieoptionen ein viel versprechendes Potential innewohnt.

In klinischen Prüfungen werden derzeit verschiedene Strategien für Gentherapien an Prostatakarzinomen erprobt. Eine Reihe von Verfahren zum Transfer von Tumor-Suppressor-Genen, immunmodulatorischen Genen, Anti-Onkogenen und Suizid-Genen sind in der Entwicklung. Zudem werden auch onkolytische Therapien intensiv vorangetrieben, bei denen Krebszellen durch Viren abgetötet werden.

Adenoviren als effektive Gen-Vehikel

Gentherapien können in dem Maße effektiv sein, wie es gelingt genetisches Material in die Zielzellen einzuschleusen. Hierfür bedient man sich so genannter Gen-Vehikel bzw. Vektoren, unter denen bestimmte Viren gegenwärtig die besten Resultate erbringen.

Viren haben im Laufe der Evolution eine Reihe von Strategien entwickelt, genetisches Material in Zellen einzuschleusen und sich unter Vernichtung des Wirtes zu vermehren. Durch Veränderung des viralen Erbgutes lässt sich erreichen, dass nur ganz bestimmte Zellen wie z. B. Prostata-Epi-

thelzellen infiziert werden. Somit wird eine alte Geißel der Menschheit heute darauf „abgerichtet“, eine andere zu bekämpfen.

Bei der Entwicklung von Gentherapien für Prostatakarzinome spielen Adenoviren eine besondere Rolle. Mit ihnen lassen sich relativ hohe Gen-Transferraten erzielen, ohne dass die transfizierte DNA in das menschliche Erbgut eingebaut wird und Mutationen verursachen könnte. Adenoviren binden an den Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor (CAR) und werden über Endozytose in die Zelle aufgenommen (Abb. 1). Solche Rezeptoren, deren eigentliche Funktion nicht bekannt ist, befinden sich zahlreich auf der Oberfläche von Prostata-Epithelzellen. Ihre

Dichte sinkt zwar bei Prostatakarzinomen mit dem Grad der malignen Entartung (Gleason-Score), doch auf Metastasen ist die Anzahl der CAR wiederum sehr hoch [1].

Auseinandersetzung mit dem Immunsystem

Ganz gleich wie effektiv Viren mit Tumorzellen in Kulturschalen auch „aufräumen“, bei einer Anwendung im Patienten sind die Bedingungen wieder völlig anders: In vivo treffen die Viren auf ihren Erzfeind, die Immunabwehr. Allerdings ist das nicht das Ende jeder viralen Therapie, denn unter Umständen entwickelt sich sogar

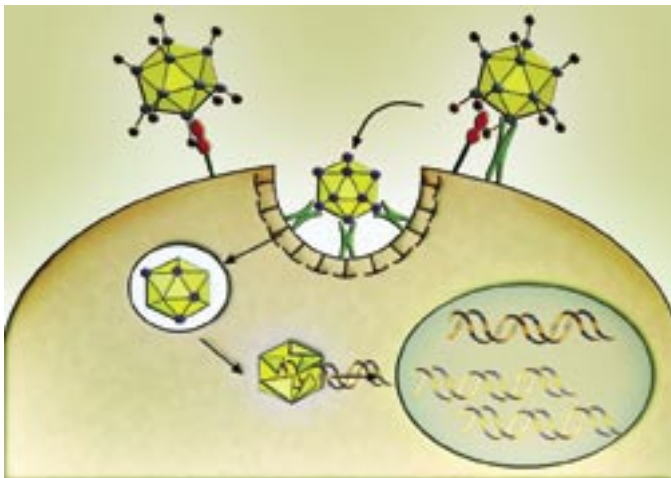


Abb. 1: Adenoviren binden an Zellen, die auf ihrer Oberfläche den Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor (CAR) tragen. Diese Bindung wird durch Zelladhäsionsmoleküle (Integrine) übernommen und das Virus zu einer Plasmamembran-Invaginationen dirigiert. Nach der Aufnahme in die Zelle durch Endozytose gelangt das Virus in das endosomale Kompartiment. In diesem trifft es auf ein saures Milieu das es dem Virion ermöglicht in das Zytoplasma einzudringen. Die freigesetzte virale DNA wird in den Zellkern transloziert.

ein Synergismus mit dem Immunsystem in der Tumorkämpfung.

Adenoviren lösen sowohl eine zelluläre als auch eine humorale Immunantwort aus. Hierdurch verringert sich die Dauer der Transgenexpression und bei einer wiederholten Applikation werden die Viren relativ rasch eliminiert. Durch eine Veränderung der viralen Hüllprote-

ine ist man bestrebt adenovirale Vektoren zu „schneidern“, die keine Immunogenizität mehr besitzen.

Durch eine Infektion mit onkolytischen Viren erhöht sich die Antigenizität der Tumorzellen, wenn diese virale Antigene auf ihrer Oberfläche präsentieren. Die dadurch hervorgerufene systemische Immunantwort richtet sich offenbar auch ver-

stärkt gegen Tumor-spezifische Antigene.

Tumorzellen in den Suizid getrieben

Unter den zahlreichen Genen, die sich von Adenoviren auf Zellen übertragen lassen, gehören auch die viralen Enzyme wie der Herpes Simplex-Virus-Thymidin-Kinase (HSV-tk). Das Enzym phosphoryliert bestimmte Nukleotide, die dann zu Störungen bei der DNA-Synthese führen und dadurch zytotoxisch wirken. Lässt man das HSV-tk-Gen von Krebszellen exprimieren und führt Ganciclovir als harmloses Prodrug zu, bringt sich die Zelle praktisch selbst um, wenn sie das Enzym produziert und damit Ganciclovir-Triphosphat gebildet wird [1].

Um HSV-tk möglichst selektiv in Prostatakrebszellen exprimieren zu lassen, wird es unter die Kontrolle eines Promotors gestellt, der relativ spezifisch und überaus effektiv die Expression eines Gens in Prostatakarzinomen antreibt. Hierfür hat sich der Promotor des Caveolin-1-Gens als geeignet erwiesen, denn in

metastasierten und Androgen-resistenten Prostatakarzinomen wird Caveolin-1 überexprimiert. Bei diesem handelt es sich um ein Strukturprotein in den Caveolae, das offenbar zu den Substanzen gehört, die Krebszellen gegen Apoptose signale quasi immun macht.

Virale Onkolyse

Adenoviren können mit ihren eigenen Waffen Zellen abtöten. Nachdem sie ihr genetisches Material in den Kern einer Zelle eingeschleust haben, lassen sie ihren Wirt als erstes virale Genprodukte herstellen, um dessen Abwehrmechanismen lahm zu legen. Hierzu zählen die „Early-Proteine“ E1A und E1B, mit denen Tumor-Suppressoren, die an der Regulierung des Zellzyklus beteiligt sind, gebunden und ausgeschaltet werden. Auf diese Weise sorgen die Adenoviren dafür, dass die Infektion keinen abortiven Verlauf nimmt, sondern produktiv eine neue Generation von Viren hervorbringt.

Für die Behandlung von Prostatakarzinomen werden Adenoviren so manipuliert, dass die

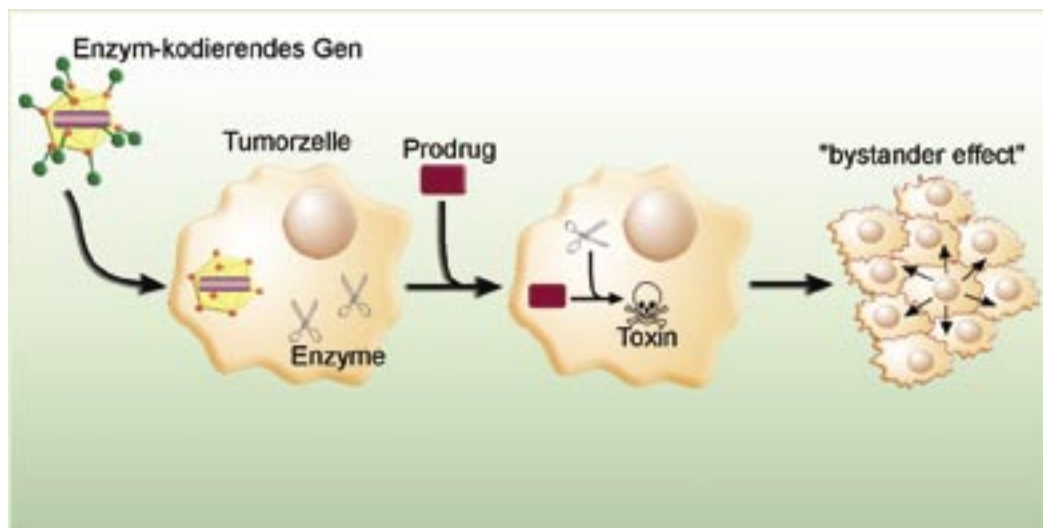


Abb. 2: Suizid-Gene: Viren können infizierte Zellen dazu veranlassen, Enzyme zu produzieren, die dann ein appliziertes Prodrug spalten und dabei eine zytotoxische Substanz freisetzen. Die Expression der Enzyme kann von einem Promotor gesteuert werden, der nur in Prostatazellen aktiv ist, wie z.B. dem Promotor des PSA-Gens. Das gebildete Toxin greift auch auf benachbarte Zellen über (bystander effect).

viralen Waffen nur in Prostatazellen hergestellt werden. Hierfür wird der regulatorische Abschnitt eines Prostata-spezifischen Gens in das virale Genom an Stelle der Promotoren eingesetzt, die die Expression von E1A und/oder E1B kontrollieren. Dadurch wird erreicht, dass sich das Adenovirus nur noch in Prostatazellen replizieren kann. Wenn dabei auch gesunde Zellen abgetötet werden, kann das in der Prostata als nicht lebensnotwendigem Organ in Kauf genommen werden.

In dem adenoviralen Vektor CN706 steht E1A unter der Kontrolle des PSA-Promotors/-Enhancers. Mit diesem Adenovirus wurde ein therapeutischer Index von mehr als 400:1 erreicht. In ersten klinischen Erprobungen wurden die CN706-Adenoviren direkt in Karzinome injiziert, die nach einer Bestrahlungstherapie wieder zu wachsen anfangen. Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Rückgang der Tumormasse. Biopsien, die nach der Injektion der Adenoviren in das Karzinomgewebe vorgenommen wurden, lassen eine Replikation der Viren nur in Epithelzellen erkennen, wohingegen Stromazellen offensichtlich nicht infiziert werden.

Mit der Weiterentwicklung CV787 wird ein noch wesentlich höherer therapeutischer Index erreicht als mit CN706. Bei diesem gentechnisch veränderten Adenovirus steht E1A unter der Kontrolle des Ratten-Probasin-Promotors und E1B unter der des PSA-Promotor/-Enhancers. In klinischen Studien der Phase I und II wird CV787 sowohl in den Tumor als auch systemisch injiziert.

Literatur:

- [1] Rauen KA, Sudilovsky D, Le JL, et al. 2002. Expression of the coxsackie adenovirus receptor in normal prostate and in primary and metastatic prostate carcinoma. *Cancer Res* 62:3812-3818.
- [2] Pramudji C, Shimura S, Ebara S, et al. 2001. *In situ* prostate cancer gene therapy using a novel adenoviral vector regulated by the caveolin-1 promoter. *Clin Cancer Res* 7:4272-4279.

Neuere Reviews:

- [1] Mubjeesh NJ, Zhong H, Simons JW. 2002. Gene therapy of prostate cancer: current and future directions. *Endocrine-Related Cancer* 9:115-139.
- [2] Mullen JT, Tanabe KK. 2002. Viral oncolysis. *The Oncologist* 7:106-119. *ifs* ♦

„Androloge“ als Zusatzbezeichnung Nach langjährigen Wehen endlich geboren

Die Zusatzbezeichnung „Androloge“ ist nach über 20-jährigen Geburtswehen auf dem diesjährigen Ärztetag endlich beschlossen worden. Bis die rund 250 Andrologen aus den verschiedenen Gesellschaften – Endokrinologie, Dermatologie, Urologie – ihr Schild offiziell mit der neuen Bezeichnung schmücken dürfen, muss der Beschluss allerdings noch durch die jeweiligen Landesärztekammern umgesetzt werden.

Der Weg zur Zusatzbezeichnung „Androloge“ war ausgesprochen steinig. Am Anfang stand naturgemäß das Gerangel um Fachkompetenzen. Und seit dem offiziellen Antrag bei der Bundesärztekammer 1995 wurde um Formalitäten gerungen. Dass es letztendlich doch geklappt hat, wurde von Professor Eberhard Nieschlag aus Münster bei der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie, die gemeinsam mit der Gesellschaft für Reproduktionsmedizin in München stattfand, ausdrücklich begrüßt.

Praktisch wird es bei der Umsetzung zu Übergangsregelungen kommen, kündigte Nieschlag an. Langfristig werde es mit dieser Anerkennung zu einem erhöhten Stellenwert des Andrologen auch in der Reproduktionsmedizin kommen, denn Gynäkologen können die Zusatzbezeichnung „Androloge“ nicht erwerben. In vielen der über 100 reproduktionsmedizinischen Zentren der Bundesrepublik haben sie sich jedoch seit langem für die Sperma-Untersuchung qualifiziert. Nicht selten schicken ortsansässige Urologen Männer mit Fertilitätsproblemen zur Abklärung der Samen-Parameter in diese Zentren. Allerdings sind die Gynäkologen nicht in allen Bundesländern berechtigt, diese Leistungen dann auch abzurechnen.

Wie Nieschlag darlegte, werden diese Fachärzte wohl in die Übergangsregelung mit aufgenommen werden – für die Zukunft jedoch werde ihnen diese Spezialisierung verwehrt bleiben. Auf-

grund der engen Kooperation, die auf dem Feld der Reproduktionsmedizin zwischen „Frauen- und Männerärzten“ notwendig ist, hofft Nieschlag für die Zukunft auf die Zusatzbezeichnung „Reproduktionsmedizin“. Derzeit werde ein entsprechender Dachverband gegründet, in dem zehn verschiedene Gesellschaften die Interessen der Patienten und Ärzte fachlich bündeln und auch politisch vertreten sollen.

Der Bedarf sei nicht erst – aber verstärkt – durch die geplante Gesundheitsreform gegeben: Ungewollt kinderlose Paare, die Methoden der assistierten Reproduktion in Anspruch nehmen, sollen mit 50 % der Kosten an ärztlichen und Laborleistungen beteiligt werden. Gleichzeitig ist die Einführung „irritierender Altersgrenzen“ geplant – für Frauen eine Untergrenze von 25 Jahren, für Männer im Gegenzug eine Obergrenze von 50 Jahren.

Prekärerweise kommen jedoch viele der betroffenen Patienten aus einkommensschwachen Schichten, der Anteil ausländischer Paare ist hoch und derjenigen der Privatversicherten unterdurchschnittlich, führte Professor Wolfgang Würfel, München, aus. Der Gynäkologe stufte das deutsche Embryonenschutzgesetz als Hemmschuh ein, das die Reproduktionsmediziner zu einer suboptimalen Behandlung zwingt und die Sterilitätstherapie unnötig verteuert – wofür jedoch die Betroffenen zur Kasse gebeten werden.

Dr. Renate Leinmüller ♦

Erektile Dysfunktion

Wirkzeitfenster nach Tadalafil-Einnahme bis mindestens 36 Stunden

Umfragen zufolge sind Beeinträchtigungen des Sexuallebens für Männer kaum tolerabel. Das Bedürfnis nach sexueller Aktivität hält – so lange es der allgemeine Gesundheitszustand erlaubt – sogar bis ins hohe Alter an. Doch ein Großteil insbesondere älterer Männer leidet an Erektionsstörungen, die sich häufig als Folge vaskulärer und neuraler Erkrankungen einstellen. Mit der Einführung des ersten Phosphodiesterase-5-Hemmers war ein großer Schritt dahingehend getan, Männern mit Erektionsstörungen unterschiedlicher Genese ein normales Sexualleben zu ermöglichen. Dem Ziel, der Sexualität möglichst viel Freiraum zu verschaffen, kommt insbesondere die lange Halbwertszeit von Tadalafil entgegen, durch die auch noch nach 36 Stunden die Erektionsfähigkeit deutlich gesteigert wird (Porst et al. 2003).

Mit einer Dosis Tadalafil Geschlechtsverkehr heute und übermorgen?

Diese achtwöchige, multizentrische, Plazebo-kontrollierte Studie an der sich 348 Männer mit einer organisch und/oder psychogen verursachten erektilen Dysfunktion beteiligten, sollte nicht nochmals untermauern, dass Tadalafil per se wirksam ist. Es sollte auch nicht der Zeitpunkt ermittelt werden, an dem die Effektivität von Tadalafil ihr Maximum erreicht. Vielmehr war es das Ziel der Unter-

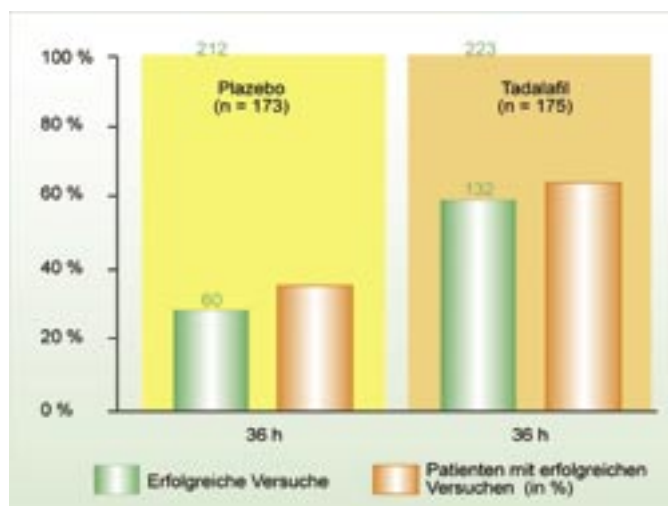
suchung festzustellen, inwieweit sich die Wirkung einer einmaligen Einnahme von Tadalafil nach 36 Stunden vom Plazebo-Effekt abhebt. Diese Zeitspanne ermöglichte es beispielsweise, Freitags Abend und Sonntags Vormittag mit einer Dosis Tadalafil sexuell aktiv zu sein.

Fast zwei Drittel der Männer ist noch nach 36 Stunden erfolgreich

Sechsendreißig Stunden nach einmaliger Einnahme von 20 mg Tadalafil waren noch nahezu zwei

Drittel der Patienten in der Lage, erfolgreich einen Geschlechtsverkehr auszuüben. Von den Männern in der Plazebo-Gruppe schaffte das hingegen nur etwa jeder Dritte (Abb.).

Auch gemessen an der Zahl unternommener Versuche eines Geschlechtsverkehrs nach Einnahme von Tadalafil ist die Erfolgsrate nach 36 Stunden mit 60 % noch sehr hoch. In dem Zeitrahmen bis 24 Stunden kommen standardisierte Effektivitätstests allerdings zu einer Erfolgsquote von 80 %.



Prozentsatz erfolgreicher Versuche eines Geschlechtsverkehrs 36 Stunden nach Einnahme von 20 mg Tadalafil oder eines Plazebos. In beiden Gruppen überstieg die Anzahl unternommener Versuche (n = 223 bzw. n = 212) die jeweilige Teilnehmerzahl. Prozentual profitierten mehr Männer von der Behandlung mit Tadalafil, als dem Anteil erfolgreicher Versuche entspricht. Die Rate an erfolgreich vollzogenem Geschlechtsverkehr wurde anhand der Frage 3 des Sexual Encounter Profile (SEP-Q3) ermittelt (nach Porst et al. 2003).

Die Behandlung mit Tadalafil wurde allgemein gut vertragen. Unerwünschte Reaktionen waren relativ selten und jeweils nur mild bis mäßig ausgeprägt. Sie umfassten Kopfschmerzen, Erröten, Dyspepsie und Myalgien. Hingegen kam es nicht zu visuellen Störungen, kardiovaskulären Komplikationen oder anderen klinisch relevanten Ereignissen.

Weites Wirkzeitfenster lässt viel Spielraum für Spontaneität beim Sex

Dank seiner Halbwertszeit von 17,5 Stunden besitzt Tadalafil gegenüber anderen Phosphodiesterase-5-Hemmern den Vorteil einer langen Wirkdauer bis über 36 Stunden. Hierdurch wird insbesondere die von den meisten Paaren in der Sexualität geschätzte Spontaneität gefördert. Von den Studienteilnehmern wurde allerdings verlangt, erst 36 Stunden (± 2 Stunden) nach der Einnahme von Tadalafil den Versuch eines Geschlechtsverkehrs zu unternehmen.

Bei Anwendung von Tadalafil entfallen auch Beschränkungen wie der Verzicht auf alkoholische Getränke und die Einnahme einer Mahlzeit vor beabsichtigter sexueller Aktivität. Auch dieser Faktor trägt unter Umständen wesentlich dazu bei, die Sexualität in Ungezwungenheit (er)leben zu können.

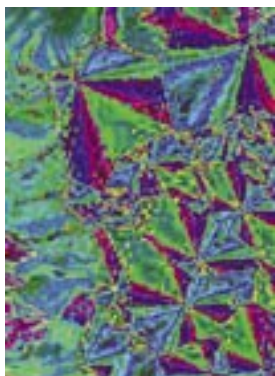
Literatur:

Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F. 2003. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 62:121-126.

Red. ♦

Hypogonadale Männer

Nutzen und Risiken einer Testosteron-Substitutionstherapie



Im Alter stellen sich bei Männern häufig Symptome ein, wie sie auch junge Männer, die an einer Hodenunterfunktion leiden, aufweisen: Die Muskulatur wird zurückgebildet, die Kraft lässt nach, der Fettgewebsanteil an der Körpermasse vergrößert sich, es entwickelt sich eine Osteopenie/Osteoporose und die Sexualfunktionen sind reduziert. Bei den noch jungen hypogonadalen Männern liegt der Zusammenhang zwischen der Symptomatik und dem Testosteronmangel klar auf der Hand. Hingegen müssen bei älteren Männern sehr viel mehr auch Begleiterkrankungen sowie altersbedingte Beschwerden mit in Betracht gezogen werden. Es stellt sich die Frage, ob bzw. inwieweit im Alter Beschwerden durch eine Testosteronsubstitution behoben werden können und welche Risiken eine solche Therapie möglicherweise birgt.

Welche Männer können von einer Testosteronsubstitution profitieren?

Bei hypogonadalen Männern wie z.B. Klinefelter-Patienten stellt der Testosteronmangel zweifelsfrei eine Indikation zur Substitution dar. Normalerweise erfahren solche Patienten hierdurch eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität. Demzufolge werden sie gerne als Beweis dafür herangezogen, dass sich Symptome, die einem Testosteronmangel angelastet werden, durch einen Hormonausgleich beheben lassen. Doch die Testosteronsubstitution älterer Männer bedarf einer gesonderten Betrachtung.

Nach langer kontroverser Debatte steht heute außer Zweifel, dass sich die Testosteronproduktion bei Männern mit zunehmendem Alter allmählich verringert. Da die Menge an freiem Testosteron sogar überproportional abnimmt, können sich bei Erreichen des

grenzwertigen Bereichs für das Gesamttestosteron bereits Anzeichen eines Testosteronmangels bemerkbar machen. Andererseits zeigen Untersuchungen, dass der Testosteronspiegel absolut gesunder älterer Männer praktisch nicht in den insuffizienten Bereich absinkt [1].

Anhand einer strukturierten Analyse aller Daten über Placebo-kontrollierte Studien, in denen Männer von 60 Jahren aufwärts mit Testosteron substituiert wurden, läßt sich erkennen, von welchen Männern erwartet werden kann, dass sie von einer solchen Therapie profitieren. Dies sind Patienten mit einem Testosteronspiegel, der deutlich unterhalb des Normbereichs (< 10 nMol) liegt. Hinzu kommen Männer mit einer nur mäßig erniedrigten Serum-Testosteronkonzentration, die jedoch typische Symptome eines Testosteronmangels aufweisen [2].

Worin liegt der Benefit einer Testosteronsubstitution?

Verschiedene Gewebe sind gegenüber Testosteron unterschiedlich sensitiv. Zur effektiven Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit sind höhere Testosterondosen erforderlich und die Behandlung gestaltet sich langwieriger als zur Besserung sexueller und psychischer Probleme. Inwieweit eine Testosteronsubstitution als Erfolg zu werten ist, hängt daher nicht zuletzt auch vom gesteckten Therapieziel ab.

Psyche: Jungen Männern mit einer Hodenunterfunktion raubt insbesondere mangelndes psychisches Wohlbefinden einen Gutteil an Lebensqualität. Diese Symptomatik wird durch eine Testosteronsubstitution zumeist erheblich gebessert, so dass solche Patienten ein weitgehend normales soziales Leben führen können.

Auch bei älteren Männern steht mangelndes psychisches Wohlbe-



finden oft im Vordergrund einer Testosteronmangel-Symptomatik. Betroffene reagieren nach vielfach gemachter klinischer Erfahrung ähnlich positiv auf eine Testosteronsubstitution wie ihre jüngeren Geschlechtsgenossen.

Darüber hinaus weisen jüngste Studienergebnisse darauf hin, dass Testosteron in Ergänzung zu Psychopharmaka bei depressiven älteren Männern die Stimmungslage bessern kann. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass offenbar ein hoher Prozentsatz an depressiven Männern, die auf eine Therapie mit Psychopharmaka nicht ansprechen, einen relativ niedrigen Testosteronspiegel aufweist [3].

Sexualfunktionen: Allein durch Anhebung des Testosteronspiegels lässt sich eine erektile Dysfunktion nur sehr selten beheben, denn hierbei stehen meist Störungen der endothelialen und neuronalen Funktionen im Vordergrund. Zudem ist die Abhängigkeit der erektilen Funktion von Androgenen offenbar nicht sehr ausgeprägt. Dennoch sind bei Männern unter einer Testosteronsubstitution positive Auswirkungen im sexuellen Bereich nachgewiesen worden: Insbesondere das sexuelle Verlangen wird gesteigert und die Freude am Sex neu belebt. Auch die Dauer und Härte der Erektionen nehmen zu [4].

Körperzusammensetzung: Im Alter nehmen Muskelmasse und Muskelkraft unweigerlich ab. Bei einem Testosteronmangel können sich die Folgen dieses Prozesses bis zur Behinderung und Morbidität steigern.

Durch eine Testosteronsubstitution kommt es beim klassischen Hypogonadismus junger Männer zu einem deutlichen Muskelaufbau. Ähnliche Erfolge ließen sich

in einer großen Placebo-kontrollierten Studie auch an älteren Männern nachweisen [5].

Knochengesundheit: Durch einen Androgenmangel werden einerseits osteo-katabole Stoffwechsellvorgänge begünstigt und andererseits der osteo-anabole Stoffwechsel verlangsamt. Bei älteren Männern mit Osteopenie/Osteoporose und einem niedrigen Testosteronspiegel ist daher eine Testosteronsubstitution durchaus indiziert. Durch diese Maßnahme ist bei hypogonadalen Männern eine signifikante Zunahme der Knochendichte zu erreichen [6].

Erythropoese: Testosteron regt die Erythropoese an. Bei Vorliegen einer leichten Anämie können sich unter einer Testosteronsubstitution Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl normalisieren.

Welche Vorbehalte bestehen gegenüber einer Testosteronsubstitution?

Wie bei jeder Therapie sind auch bei der Substitution von Testosteron unerwünschte Wirkungen nicht auszuschließen.

Prostataerkrankungen: Das Wachstum und die Funktion der Prostata sind Androgen-abhängig. Daher stellt ein manifestes Prostatakarzinom eine absolute Kontraindikation für eine Testosteronsubstitution dar. Ob sich maligne Herde eines möglicherweise latent vorhandenen Prostatakarzinoms durch exogenes Testosteron zum Wachstum anregen lassen ist noch nicht endgültig geklärt. Allerdings bestehen bis heute keinerlei Anhaltspunkte für eine solche Befürchtung.

Unter einer Testosteronsubstitution wird das Prostatawachstum angeregt und der Serum-PSA-

Spiegel steigt leicht an. Die Prostatagröße und die PSA-Konzentration erreichen aber nur Werte wie sie für gleichaltrige eugonadale Männer normal sind.

Fettstoffwechsel: Erhöhte Blutwerte an LDL-Cholesterin und Triglyzeriden bei zugleich erniedrigtem HDL-Cholesterinspiegel gelten als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dass Männer gefährdeter sind als prämenopausale Frauen, wird negativen Effekten des Testosterons auf den Fettstoffwechsel zugeschrieben. Tatsächlich kommt es unter einer Testosteronsubstitution bei hypogonadalen jungen Männern regelmäßig zu einer Absenkung des als Schutzfaktor geltenden HDL und mehrheitlich wird eine erhöhte LDL-Konzentration gemessen. Im Gegensatz dazu sind negative Veränderungen des Fettstoffwechsels bei älteren hypogonadalen Männern unter einer Testosteronsubstitution nicht beobachtet worden.

Schlafapnoe: Zwischen einer Schlafapnoe und dem Serum-Testosteronspiegel besteht offenbar ein Zusammenhang. Allerdings sind verschiedene Befunde schwer miteinander in Einklang zu bringen. Denn einerseits wurde bei Männern mit einer Schlafapnoe ein relativ niedriger Testosteronspiegel gemessen und die Schlafapnoe besserte sich unter einer Testosteron-Substitutionstherapie. Andererseits wird berichtet, dass sich eine obstruktive Schlafapnoe unter einer Testosterontherapie auch verschlechtern kann. Dies scheint nach Auswertung jüngerer Placebo-kontrollierter Studien aber eher ungewöhnlich zu sein.

Polyzythämie: Unter einer Testosteronsubstitution können Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl bei zu hoher

Dosierung in den supraphysiologischen Bereich ansteigen, so dass sich insbesondere bei älteren Patienten eine Polyzythämie entwickeln kann.

Literatur:

- [1] Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, et al. 2003. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 61:629-633.
- [2] Gruenewald DA, Matsumoto AM. 2003. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 51:101-115.
- [3] Pope Jr HG, Cohane GH, Kanayama G, et al. 2003. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 160:106-111.
- [4] McNicholas TA, Dean J, Mulder H, et al. 2003. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 91: 69-74.
- [5] 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.
- [6] Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. 1999. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1966-1972.

Review:

- [1] Tenover JL. 2003. The androgen-deficient male: current treatment opinions. *Rev Urol* 5(suppl 1):22-28. Red. ♦

55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 24. bis 27. September 2003 in Hamburg

Im Blickpunkt

Der männliche Patient

Das Fach Urologie soll durch ein geschärftes Profil in der breiten Bevölkerung zukünftig eine verbesserte Wahrnehmung erfahren. Man will verstärkt Kompetenz in den angestammten Kernbereichen unter Beweis stellen und eine positive Öffentlichkeitsarbeit leisten. Sichtbares Zeichen der urologischen Aufklärungsoffensive ist der "Urolisk". Er trägt zugleich eine Botschaft an die männliche Bevölkerung durch zahlreiche Städte Deutschlands. Sein Anblick soll Männer an ihre Eigenverantwortung in der Gesundheitsvorsorge gemahnen und sie zur Teilnahme an der Prostatakrebsfrüherkennung bewegen.

Thematisch spannte sich der Bogen auf der 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie von der Kinder- und Gynäko-Urologie über klassisch andrologische Programmpunkte bis hin zur Ureteroskopie beim Ötzi. Verschiedene spezifisch männliche Gesundheitsprobleme liegen naturgemäß in der Verantwortung des Urologen. Somit waren Früherkennung und Therapie des Prostatakarzinoms sowie die moderne medikamentöse Behandlung der erektilen Dysfunktion auf der diesjährigen Jahrestagung beherrschende Themen im Rahmen der Männergesundheit.



Zukunft der Urologie

Die deutsche Bevölkerung ist urologisch sehr gut versorgt. Das gilt zumindest für die Anzahl urologischer Fachärzte bezogen auf die Einwohnerzahl. Während hierzulande 30.000 Einwohner auf einen Urologen kommen, liegen die Vergleichszahlen in den Nachbarstaaten deutlich höher. Beispielsweise versorgt ein Facharzt in England zwischen 120.000 und 180.000 „Köpfe“.

Doch das angestammte Betätigungsfeld der Urologen wird zunehmend durch Vertreter anderer Fachdisziplinen „angenagt“.

Denn Teile des „Geschäfts“ werden von Andrologen, Uro-Gynäkologen, Reproduktionsmedizinern oder Anti-Aging-„Spezialisten“ beansprucht. Sie alle haben auf dem urologischen Marktplatz Stände aufgeschlagen und beanspruchen Teile des „Territorium“.

Begünstigt wird diese Konkurrenzsituation durch ein mangelndes Profil der Urologie. Das zeigen die ernüchternden Ergebnisse einer im Ruhrgebiet durchgeführten Umfrage: Die Hälfte der Befragten konnte mit dem Begriff Urologie wenig anfangen. Da schielt man schon mal etwas neidisch auf andere Fach-

arztgruppen wie z.B. die Kardiologen, denen es offensichtlich besser gelungen ist, ihr Fach in der Öffentlichkeit darzustellen.

Bei dem Bemühen, das Erscheinungsbild der Urologie in der Bevölkerung zu verbessern, handelt es sich um keine spezifisch deutsche Profilneurose. Professor Laurent Boccon-Gibod aus Paris erklärte: „Es hat keinen Zweck, an den Grenzen Fahnen aufzustellen, um das Gebiet abzustecken, wir müssen uns dem Markt anpassen“. Weiterhin forderte er Qualität unter Beweis zu stellen und zu zeigen, dass wir kompetenter sind und bessere Ergebnisse

erzielen als andere. Mit dieser Devise stünde einer erfolgreichen Zukunft für die Urologie nichts im Wege.

Dem Ziel der Qualitätsverbesserung in der Urologie dient auch eine verstärkte Förderung des Nachwuchses. Zur Intensivierung der Kontakte und zur Darstellung des eigenen Faches initiierte die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) in diesem Jahr zum ersten Mal die Aktion „Die Besten für die Urologie“ und vergab im Rahmen dieser Initiative 20 Reisestipendien zum diesjährigen 55. Kongress der DGU in Hamburg.

Dr. Renate Leinmüller ♦

Prostatakarzinomfrüherkennung

Das Unternehmen Urolisk soll die Männer wach rütteln

Das Prostatakarzinom bleibt aufgrund der großen Zahl von mehr als 40.000 jährlichen Neuerkrankungen, der nach wie vor hohen Sterblichkeitsrate und der gravierenden krankheits- und/oder therapiebedingten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten ein Schwerpunktthema auf allen urologischen Fachkongressen. In Hamburg wurde ein neuer Anlauf gestartet, mit einer Initiative zur Früherkennung von Prostatakrebs mit Hilfe des PSA-Tests, die Mortalitätsrate dieser Erkrankung in Zukunft deutlich senken zu können. Auf der Pressekonferenz „der Urolisk – eine Aktion zur Prostatakrebs-Früherkennung“ wurde deutlich, dass der Kampagne von publizistischer Seite kräftiger Wind entgegen bläst.



Männer sollen für ihre Gesundheit Verantwortung übernehmen

Bereits anlässlich der 3. Aachener Männertage wurde eine von der Takeda Pharma gesponserte Kampagne initiiert, mit der Männer verstärkt über das Angebot der Prostatakrebsfrüherkennung durch den PSA-Test aufgeklärt werden sollen. Augenfälliges Symbol dieser Aktion ist der Urolisk, der – aus Aachen kommend – anlässlich der 55. Jahrestagung der DGU in Hamburg aufgestellt wurde. Danach soll er sich ein Jahr auf die Rundreise durch Deutschland begeben, um auf der 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Wiesbaden den Kreis zu schließen.

Aktionen, die bei Männern ein Bewusstsein für das Risiko eines Prostatakarzinoms schaffen und zur Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen motivieren, werden von der Deutschen Gesellschaft für Urologie ausdrücklich unterstützt.

Professor H. Rübber (Essen) ist Leiter der Steuerungsgruppe der Leitlinie PSA und er bezeichnete Deutschland bezüglich der Früherkennung als absolutes Entwicklungsland. Im Vergleich zu den USA und anderen europäischen Ländern werden die angebotenen Programme hierzulande unzureichend genutzt. Zudem seien sie mangelhaft und zu teuer.

Professor M. Wirth (Dresden) räumte ein, dass noch Anstrengungen unternommen werden müssen, um die Qualität der Früherkennung beim Prostatakarzinom zu verbessern. Insbesondere sollte besser zwischen behandlungsbedürftigen und noch nicht zu behandelnden Fällen zu unterscheiden sein. Da die heutigen Biopsietechniken die Entdeckung latenter Karzinome kaum ermöglichen, wurde im interdisziplinären Konsens ein Leitlinienkatalog zur PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik erarbeitet.

Professor L. Weißbach (Fürth) verwies auf die Serie von Misserfolgen bei früheren Kampagnen zur Krebsvorsorge. Das Umgehen der Männer mit ihrer Gesundheit sei fahrlässig angesichts der ca. 21.000 Todesopfer, die der Prostatakrebs jährlich fordert. Dies sei natürlich auch eine Folge der Unzulänglichkeit des „tastenden Fingers“, der als einzige Früherkennungsmaßnahme von den gesetzlichen Krankenkassen getragen wird. Mit dem PSA-Test steht heute aber eine bedeutend zuverlässigere Methode zur Verfügung, mit der die Mortalitätsrate bei Prostatakrebs deutlich gesenkt werden kann.

Skepsis gegenüber dem PSA-Test als Früherkennungsmaßnahme

Ganz anders nimmt sich allerdings die von den Wissenschaftsjournalisten C. Weymayr und K. Koch gezogene Bilanz aus. Die in ihrem Sachbuch „Mythos Krebsvorsorge“, in der Presse und im

Fernsehen aufgestellte Rechnung kommt zu dem Schluss, dass die Anwendung des PSA-Tests zur Früherkennung von Prostatakrebs, wie sie gegenwärtig gehandhabt wird, für den Mann einen heiklen Tausch von Risiken darstellt.

Auf der Pressekonferenz rechnete Koch vor, dass von 1.000 Männern im Alter zwischen 60 und 70 Jahren etwa acht bis zehn an Prostatakrebs versterben werden. Zur Zeit laufende internationale Studien nährten die Hoffnung, zwei bis drei der Männern, den Krebs durch frühzeitiges Erkennen der Krankheit ersparen zu können.

Dem stünde – nach Meinung von Koch – ein zu großer Anteil der nicht erkrankten Männer gegenüber, die sich aufgrund eines im Verdachtsbereich liegenden PSA-Wertes unnötig behandeln ließen und unter Umständen schwerwiegende Folgen wie Inkontinenz und Impotenz gewärtigen müssten. Durch den Test werden zu viele kleine Krebsnester entdeckt, die ohne Prostatakrebsfrüherkennung nie aufgefallen wären. Diese ließen sich nicht zuverlässig von aggressiven Varianten unterscheiden.

Koch mahnte an, dass jeder Mann vor der Blutabnahme offen auch über die Möglichkeit und Häufigkeit gesundheitlicher Schäden aufgeklärt wird, die sich ergeben können. Das geschehe bislang nicht.

In einem Statement der DGU wird darauf hingewiesen, dass eine Diagnose nicht automatisch die Therapie nach sich zieht. Bei entsprechender Aufklärung und genauen Kontrollen ist eine abwartende Strategie in vielen Fällen eine reelle Alternative.

Red. ♦

Prostatakarzinom

Leuprogel® – neue Option für hormonale Therapien

Das deutsche biopharmazeutische Unternehmen MediGene AG hat seine Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkte in der Onkologie. Mit Leuprogel® befindet sich ein Präparat in der Zulassungsphase, das eine neue Therapieoption in der hormonalen Behandlung von Prostatakarzinomen darstellt. Darüber hinaus sind bei MediGene vier weitere Wirkstoffe in der klinischen Entwicklung.

Aktuelle Daten zur Inzidenz und Progression des Prostatakarzinoms

Professor J. E. Altwein (München) präsentierte aktuelle Daten zur Inzidenz und Progression des Prostatakarzinoms aus dem Tumorregister München. Diese weisen eine gute Übereinstimmung mit den üblicherweise aus den USA herangezogenen Angaben auf.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 45.000 Männer am Prostatakarzinom und etwa 11.000 Patienten versterben in diesem Zeitraum an dem Tumor. Noch im Jahre 1978 hatten 20,3 % der Erkrankten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen.

Heute beträgt dieser Anteil nur noch 5,5 %. Der Anteil der G2-Karzinome stieg von 44,1 % auf 68,8 %, während die G3-Karzinome anteilmäßig von 31,9 % auf 21,0 % zurückgegangen sind.

Was ist Standard in der Therapie des Prostatakarzinoms?

Die bilaterale Orchiectomie oder die Androgendeprivation mit Luteinisierungshormon Releasinghormon (LHRH)-Agonisten stellen die Basistherapie bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom dar. Aus einer Metaanalyse geht hervor, dass LHRH-Analoga genauso wirksam aber signifikant nebenwirkungsärmer sind

sind wie die Orchiectomie oder Diethylstilbestrol.

Auch im Hormon-refraktären Stadium eines Prostatakarzinoms ist es notwendig, die anti-androgene Therapie kontinuierlich aufrechtzuerhalten. Nach gegenwärtiger Auffassung können neben Hormon-unabhängigen weiterhin Hormon-abhängige Zellklone bestehen bleiben. In einer Reihe von Studien erwies sich die fortgesetzte Androgendeprivation als unabhängiger Faktor für das Überleben, daher ist die Gabe eines LHRH-Agonisten auch während einer sekundären hormonalen Therapie oder einer Chemotherapie indiziert.

Bioabbaubares Leuprorelin-Depot in der Subcutis

Leuprogel® besteht aus einer Kombination des bewährten LHRH-Agonisten Leuprorelin und der neuartigen Atrigel®-Darreichungsform. Das flüssige Leuprogel® wird mit einer kurzen Nadel unter die Haut des Patienten injiziert und bildet dort ein festes Depot.

Das Atrigel®-wird im Körper allmählich aufgelöst und setzt den Wirkstoff kontinuierlich über einen längeren Zeitraum frei. Auf diese Weise wird eine gleich bleibend hohe Konzentration im Serum an Leuprorelin-Acetat erreicht und der Testosteronspiegel unter Kastationsniveau gesenkt.

Das Sicherheitsprofil von Leuprogel® ist dem anderer LHRH-Agonisten vergleichbar. Die Nebenwirkungen beschränken sich im Wesentlichen auf die unabwendbaren Begleiterscheinungen des Androgenmangels.

Die Zulassungen für die Ein- und Dreimonatsdepot-Präparate werden noch für dieses Jahr erwartet.

MSD vergibt Wolfgang Mauermaier-Preis für Forschung im Bereich BPH

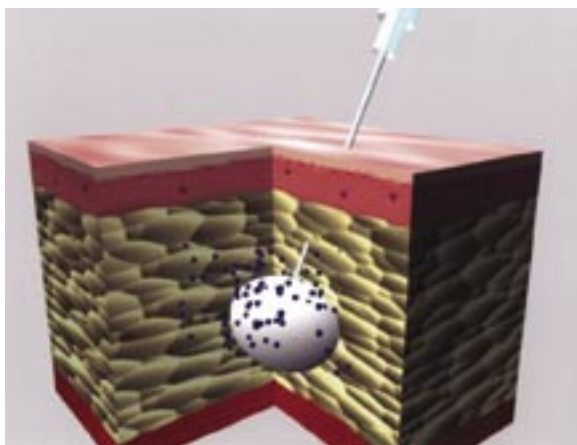
Der von MSD Sharp & Dohme jährlich ausgeschriebene Wolfgang-Mauermaier-Preis für Forschungsprojekte im Bereich der benignen Prostatahyperplasie (BPH) geht in diesem Jahr an Herrn Dr. med. Georg Schatzl. Herr Schatzl ist Oberarzt an der Universitätsklinik Wien und leitet dort die Ambulanz für Prostata und Andrologie. Außerdem ist er Vorsitzender des Arbeitskreises Prostata der Österreichischen Gesellschaft für Urologie. Herr Schatzl erhält den Preis für seine Forschungsarbeit zum Thema „Gibt es einen Zusammenhang von Polymorphismen des Androgenrezeptors der 5-alpha-Reduktase und des PSA-Gens zu Prostatavolumen, klinischen Parametern und zum Hormonstatus beim alternden Mann?“*

Die Preisverleihung fand am 25. September 2003 im Rahmen der 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Hamburg statt.

Mit dem mit 5.000 EUR dotierten Preis fördert MSD junge, urologisch tätige Wissenschaftler, die sich auf dem Forschungsgebiet der BPH besonders engagieren. Dem Auswahlgremium gehören folgende Mitglieder des Arbeitskreises BPH der DGU an: Prof. Dr. K. Höfner, Dr R. Berges, Prof. Dr. K. Dreikorn, Prof. Dr. U. Jonas und Prof. Dr. U. W. Tunn.

* G. Schatzl et al. 2002. Association of polymorphisms within androgen receptor, 5 alpha-reductase and PSA genes with prostate volume, clinical parameters, and endocrine status in elderly men. Prostate 52:130-138. ♦

Leuprogel® besteht aus Leuprorelin und der Atrigel®-Darreichungsform. Das flüssige Leuprogel® wird mit einer kurzen Nadel unter die Haut des Patienten injiziert und bildet dort ein festes Depot.



Experimentelle Urologie: Prostatakarzinome destruieren Lymphgefäße

Entgegen den Erwartungen werden beim Fortschreiten des Prostatakarzinom-Wachstums nicht verstärkt Lymphgefäße im Tumor gebildet, sondern die vorhandenen werden offensichtlich sogar destruiert.

Dies legen die Untersuchungen mit dem neuen Marker LYVE-1 nahe, der es erstmals erlaubt, Lymphgefäße und Blutgefäße im histologischen Präparat eindeutig zu unterscheiden. Dies gelingt durch Markierung spezifischer Rezeptoren im Endothel von Lymphgefäßen (lymphatic vessel endothelial hyaluronone receptor). Mit dieser Methode hat Dr. Lutz Trojan aus Mannheim 52 Proben von radikal prostatektomierten Patienten mit lokalisiertem Karzinom und 20 Gewebeproben von BPH-Patienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterzogen hatten, miteinander verglichen. In den Karzinomen selbst konnten Lymphgefäße nur ganz vereinzelt sichtbar gemacht werden. Hingegen waren in der Peripherie der Tumoren die Lymphgefäße ähnlich zahlreich wie im nicht-malignen Gewebe. Die höchste Dichte an Lymphgefäßen wurde in BPH-Gewebeproben nachgewiesen. *Le ♦*

Nervendissektion bei der selten, ungeheuer schmerzhaften Testalgie

Die mikrochirurgische Samenstrang-Denervation ist eine Therapieoption bei chronischer Testalgie. Vor dem Eingriff müssen allerdings alle organischen Ursachen, eine Infektion und ein psychoreaktives Geschehen ausgeschlossen sein. Idealerweise sollte eine sexualtherapeutische Exploration vorausgehen.

Bei der Testalgie handelt es sich zwar um eine recht seltene Erkrankung, die aber bisweilen von sich reden macht, da sie zu meist extrem schmerzhaft ist und der Leidensdruck der Betroffenen äußerst hoch ist. Jede Art von Druck wird unerträglich, so dass die Männer auch keine engen Jeans tragen können.

In Mannheim überblickt die Arbeitsgruppe des Kongresspräsidenten Prof. P. Alken vier Fälle, in denen die Hodenschmerzen nach Nervendissektion komplett rückläufig sind. Professor Gerd Ludwig aus Frankfurt hat in seiner über 30-jährigen Praxis zwei solche Fälle erlebt.

Bei dem mikrochirurgischen Eingriff wird der Samenstrang frei präpariert und der Ramus inguinalis des Nervus inguinalis und des N. genitofemoralis durchtrennt. Meist lassen sich die Beschwerden hierdurch beheben. Langfristig können sich jedoch Sensibilitätsstörungen am Skrotum einstellen. In der Literatur wird allerdings auch über zwei Fehlschläge berichtet. Deshalb ist es wichtig, den Eingriff erst nach minutiöser diagnostischer Abklärung und sexualtherapeutischer Exploration vorzunehmen, betonte Ludwig. *Le ♦*

Weibliche Sexualstörungen: Weitaus häufiger als gedacht – oder nur falsch definiert?

Female Sexual Dysfunction (FSD) nennen Forscher neuerdings das Leiden, das angeblich rund 30 bis 50 Prozent aller amerikanischen Frauen betrifft. Handelt es sich bei dem neuen Krankheitsbild nur um eine Kampagne der Pharmaindustrie, die sich einen neuen Markt schaffen will? Die weltweit größte epidemiologische Studie brachte es an den Tag: Sexualstörungen bei Frauen sind alles andere als selten. Rund 80 Prozent aller Frauen leiden mindestens einmal in ihrem Leben an sexuellen Störungen, die unterschiedlich stark und lange auftreten können. Es handelt sich um Libidomangel, Libidoverlust, Anorgasmie, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und Vaginismus. Bei den meisten Frauen mit FSD sind die Ursachen psychischer Natur.

Das Resultat einer repräsentativen Umfrage bei 4.150 Frauen verblüffte sogar die Initiatoren – eine Arbeitsgruppe der urologischen Abteilung der Universität Köln. Wie Dr. Moritz Braun ausführte, haben die 4.150 Frauen einen umfangreichen Fragebogen beantwortet. Sie waren zwischen 30 und 80 Jahre alt, der Median lag bei 45 Jahren und 80 % lebten in einer festen Beziehung. Bereits „Bekanntschafft“ mit Sexualstörungen gemacht zu haben gaben 2.455 Frauen an – das sind knapp 60 %.

Die Auswertung zeigte eine klare Zunahme von Sexualstörungen mit dem Alter, wobei allerdings in der Gruppe der über 70-jährigen Frauen die Datenlage relativ dünn wurde.

Überraschenderweise hatte bereits knapp die Hälfte (46 %) der 20-jährigen Frauen Sexualprobleme. Der Prozentsatz stieg in der darauf folgenden Dekade auf 56 % an und blieb relativ konstant bis zum Beginn des sechsten Lebensjahrzehnts. Danach stieg die Häufigkeit von 67 auf 77 % bei den Frauen im Alter zwischen 60 und 70 Jahren.

Als Risikofaktoren wurden – wie bei den Männern – neben psychischen Gründen u.a. Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas erhoben. Und noch eine Überraschung: Der Leidensdruck korrelierte stark mit dem Vorliegen depressiver Verstimmungen. *Le ♦*

Versuche mit Betamethason bei kindlicher Phimose

Durch topische Applikation einer sehr niedrig dosierten Betamethason-Creme (0,05 %) kann Knaben bei Vorliegen einer Phimose in zahlreichen Fällen die Zirkumzision erspart werden.

Nach Auffassung von Professor Dorothea Rohrmann aus Aachen ist die Therapie-Leitlinie aufgrund dieser neuen Erkenntnisse zu überdenken. Darin sollte auch das Alter für das einschneidende Vorgehen auf vier Jahre hochgesetzt werden. Zudem plädierte die Referentin dafür, bei der funktionellen und morphologischen Evaluierung des kindlichen Harntraktes Untersuchungsmethoden ohne Strahlenbelastung wie die Magnetresonanztomographie anzuwenden. *Le ♦*

Bisphosphonate

Therapieerfolge sind an der Reduktion skelettaler Komplikationen zu messen

Ist bei Krebserkrankungen das Skelettsystem involviert, kommt es meist zu einer drastischen Verschlechterung der Lebensqualität und Verkürzung der Überlebenszeit. In dieser Situation profitieren zahlreiche Patienten spürbar von der osteoprotektiven Wirkung der Bisphosphonate. Deren Rolle bei Nierenzell- und Prostatakarzinomen stand im Mittelpunkt des Satellitensymposiums „Bisphosphonate in der Therapie urologischer Tumoren“ der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, die mit Zoledronat (Zometa®) über das gegenwärtig potenteste Bisphosphonat verfügt.

Patienten ohne Frakturen leben länger

Professor K. Miller (Berlin) konstatierte, dass sich Urologen daran gewöhnen, Knochen in ihr Betätigungsfeld einzubeziehen. Denn insbesondere das Prostatakarzinom metastasiert sehr häufig (bis 75 %) in das Skelettsystem. Nach dem Auftreten von Knochenmetastasen leben die Patienten im Mittel noch ca. 2,5 Jahre und müssen in dieser

Zeit mit skelettalen Komplikationen rechnen. In Fachpublikationen werden solche Ereignisse als skeletal-related events (SRE) bezeichnet. Für den Patienten verbirgt sich dahinter eine erhebliche Schmerzsymptomatik, häufig verbunden mit Frakturen oder der gefürchteten Kompression des Rückenmarks. Bei deren Auftreten erfährt der Krankheitsverlauf meist eine dramatische Wende

zum Schlechteren. Der Referent brachte es auf den kurzen Nenner: Patienten ohne Frakturen leben länger.

Die Knochenmetastasen verschiedener urologischer Tumoren weisen sehr unterschiedliche Eigenschaften auf. Im Skelett abgesiedelte Metastasen eines Nierenzellkarzinoms sind osteolytischer Natur. Durch eine Therapie mit Zoledronat lässt sich das Auftreten von Skelettkomplikationen erheblich hinauszögern.

Im Gegensatz dazu sind die Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms osteoblastischer Natur. Dennoch destabilisieren sie den Knochen, so dass unter Umständen eine operative Korrektur notwendig ist. Zudem wird bei einem Großteil der Patienten eine Radiatio am Knochen durchgeführt. Die Erfahrungen mit Chemotherapien bei Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom sind eher unbefriedigend.

Knochenprotektion auch bei osteoblastischen Metastasen

Die osteoblastischen Metastasen des Prostatakarzinoms haben sich als Prüfstein für die Effektivität von Bisphosphonaten erwiesen. Mit Pamidronat und Clodronat waren bei Prostatakarzinom-Patienten keine oder nur wenig zufriedenstellende Wirkungen erzielt worden. Hingegen liess sich mit Zoledronat (4 mg) eine Reduktion von Skelettkomplikationen bei Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen erreichen.

Professor M. Wirth (Dresden) belegte anhand der Daten von Saad F, et al. (J Natl Cancer Inst 94:1458-1468, 2002; Follow-up 2003. J Urol: Abstract 1473) die

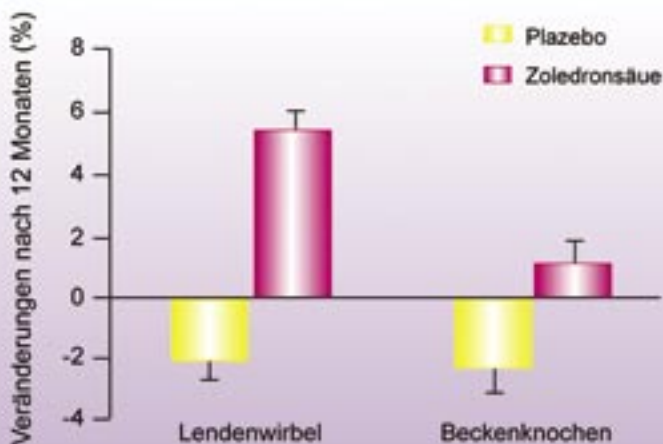
Sonderstellung von Zoledronat in der Behandlung osteoblastischer Metastasen des Prostatakarzinoms. Für den Patienten liegt der größte Nutzen einer Behandlung mit Zoledronat darin, dass sich das Auftreten von Skelettkomplikationen um bis zu sechs Monate verzögert, sich die Zahl schwerster SREs dadurch verringert und sich die Progression der Schmerzsymptomatik verlangsamt.

Verlorene Knochensubstanz lässt sich zurückgewinnen

Die Androgendeprivation ist Standard in der Therapie metastasierter Prostatakarzinome. Bei der Mehrzahl der Patienten wird mit dem Androgenentzug bereits begonnen, noch bevor Knochenmetastasen nachweisbar sind. Unter Umständen kommt es daher bei disponierten Männern auch ohne Beteiligung von Metastasen aufgrund einer medikamentös induzierten Osteoporose zu skelettalen Komplikationen. Anhand retrospektiver Studien, in denen Fälle mit und ohne Androgendeprivationstherapie verglichen wurden, liess sich feststellen, dass der Androgenentzug mit einer dramatisch ansteigenden Inzidenz von Frakturen einhergeht.

Innerhalb nur eines Jahres wurde bei Patienten unter einer Therapie mit GnRH-Agonisten eine Verringerung der Knochenmineraldichte um 2 bis 3 Prozent festgestellt, obwohl die Patienten mit Kalzium- und Vitamin-D-Supplements versorgt wurden. Dieser Verlust an Knochenmineraldichte lässt sich mit Zoledronat nicht nur aufhalten, sondern bereits verlorengegangene Knochensubstanz wird wieder ersetzt (Abb.).

ifs ♦



Ergebnisse der Zometa® 705 Bone Loss Prevention Study: Mit Zoledronat lässt sich der Verlust an Knochenmineraldichte nicht nur aufhalten, sondern bei bereits eingetretenem Abbau wird insbesondere im Wirbelbereich Knochenmasse wieder vermehrt aufgebaut (nach Smith MR, et al. 2003. J Urol 169:2008-2012).

Erektile Dysfunktion

Viagra® - hat wie kaum ein anderes Medikament Maßstäbe gesetzt

Als mit der Einführung von Viagra® vor fünf Jahren die Behandlung der erektilen Dysfunktion mit einem Paukenschlag revolutioniert wurde, begann zugleich eine Entwicklung, die zur Enttabuisierung dieser Thematik in der Gesellschaft beiträgt. Jetzt bot sich auf der Fachpressekonferenz „5 Jahre Viagra® – mit einem Nobelpreis fing alles an ...“ Gelegenheit, gebührend auf den unvergleichlichen Erfolgsweg dieses Präparates zurückzuschauen und zugleich den Blick auf zukünftige Entwicklungen zu richten.

Viagra® – erst der Anfang einer spannenden Entwicklung?

Wohl niemals zuvor hat es ein einzelnes Medikament gegeben, das in der breiten Öffentlichkeit in ähnlich kurzer Zeit einen derartigen Bekanntheitsgrad erlangte und bei Arzt und Patient die gleiche, hohe Akzeptanz gefunden hat wie Viagra®. Die Zahlen mit denen Dr.

F. Schwegler, medizinischer Direktor von Pfizer Deutschland aufwartete, sind enorm: Weltweit wurden bis heute mehr als eine Milliarde Viagra®-Tabletten verschrieben. Die weit über 20 Millionen Anwender verteilen sich auf 125 Länder. Beeindruckend ist auch die Anzahl von Publikationen zu Viagra®: Seit 1998 sind mehr als 1.300 Arti-

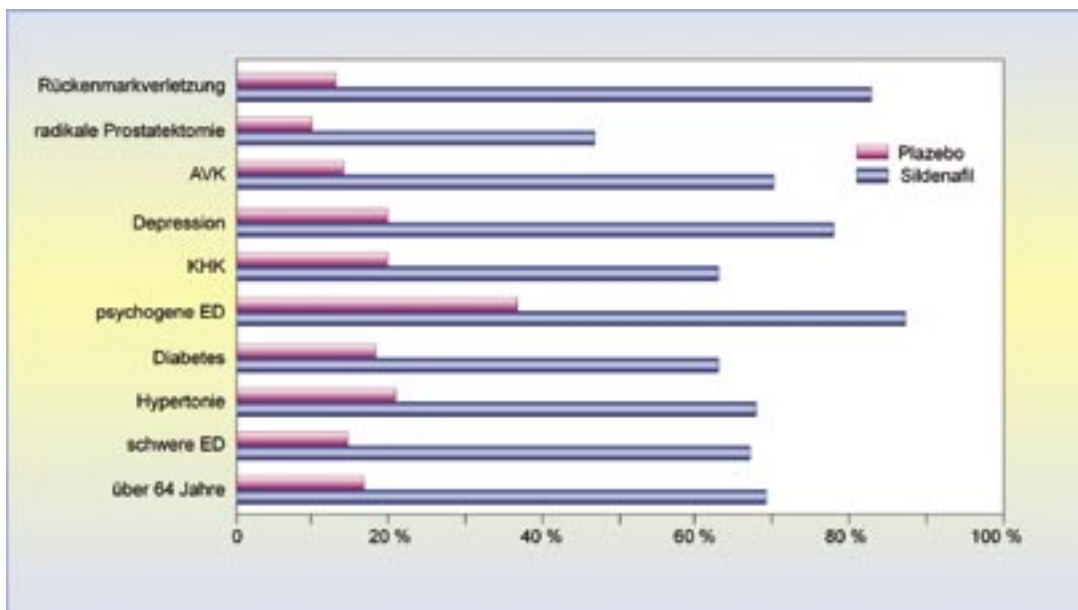
kel in Fachzeitschriften erschienen, in denen Sildenafil eine Rolle spielt. Die Erfolgsstory von Sildenafil soll in Zukunft auch auf anderen Gebieten als der erektilen Dysfunktion fortgeschrieben werden.

Das Prinzip der Phosphodiesterase (PDE)-Hemmung, das durch den selektiven PDE-5-Hemmer Sildenafil bei der Relaxation der penilen glatten Muskulatur erstmals eine praktische Anwendung gefunden hat, kann vermutlich bei einer Reihe weiterer Störungen therapeutisch genutzt werden. In Fachzeitschriften wird immer öfter über ermutigende Studienergebnisse beim Einsatz von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie berichtet. Diese Option befindet sich gegenwärtig bereits im Phase-III-Stadium der klinischen Prüfung. Darüber hinaus berichten erste Fachartikel über erfolgreiche Einsätze von Sildenafil bei Sklerodermie, beim Raynaud-Syndrom,

bei endothelialer Dysfunktion und bei weiblichen Sexualstörungen. Somit steht Sildenafil fünf Jahre nach der Einführung von Viagra® möglicherweise erst am Anfang einer viel versprechenden Entwicklung.

Sildenafil als Beispiel für angewandte Grundlagenforschung

Professor L.J. Ignarro (Los Angeles) berichtete über seine preisgekrönten, bahnbrechenden Arbeiten, durch die Stickstoffmonoxid (NO) – dem Chemiker allenfalls die Eigenschaften eines Reizgases beigegeben haben – unversehens in die Rolle eines zentralen, biologisch aktiven Moleküls schlüpfte. Über den Reaktionsweg mit dem intrazellulären Botenstoff zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) erwies sich NO als universelles Relaxans der glatten Muskulatur. Endlich hatte man ein reales Agens für den zuvor nur postulierten endothelium-derived relaxing factor (EDRF) gefunden und begann



Anteil der Patienten, die eine Besserung der Erektionsfähigkeit nach Sildenafil- und Placeboeinnahme angeben. Ergebnisse einer systematischen, unabhängigen Metaanalyse von 14 Placebo-kontrollierten Studien. Für die hohe Effektivität von Sildenafil bei Männern mit einem hohen Schweregrad der Erektionsstörung spricht insbesondere der verhältnismäßig geringe Anteil des Placeboeffektes (mod. nach Jünemann K-P. 2003. Urologe A 42:553-558).

sogleich gezielt nach pharmazeutischen Anwendungsmöglichkeiten zu suchen.

Durch die Erkenntnis, dass NO zahlreiche physiologische Effekte über das cGMP-System hervorruft, gelangte natürlich auch dieses Signalmolekül verstärkt in den Blickpunkt der Forschung. Aus dem Mund des Nobelpreisträgers hörte es sich so an, als sei die daraus resultierende pharmazeutische Anwendung als Potenzmittel nur noch ein Kinderspiel gewesen. Aber solche Entwicklungen verlaufen in aller Regel nicht geradlinig. Von Sildenafil wissen wir, dass ursprünglich eine Anwendung bei Angina pectoris vorgesehen war. Durch die Fülle von PDE-Isoformen gestaltet sich die Suche nach selektiv wirkenden Hemmsubstanzen äußerst schwierig. Zugleich liegt hierin aber auch die Chance für maßgeschneiderte Pharmaka.

Die Effektivität von Sildenafil bleibt unübertroffen

In diesem Jahr ist die Diskussion um das Thema erektile Dysfunktion – ein weit verbreitetes Defizit der Männergesundheit – von neuem entfacht worden. Denn mittlerweile sind zwei weitere PDE-5-Hemmer auf dem deutschen Markt zugelassen worden.

Professor K.-P. Jünemann (Kiel) beschäftigte sich damit, die Wirksamkeit der drei auf dem Markt befindlichen PDE-5-Hemmer unter die Lupe zu nehmen. Die hohe Wirksamkeit Sildenafils, von der auch Patienten mit einem hohen Schweregrad der Erektionsstörung profitieren, und dessen Erfahrungsvorsprung von

5 Jahren haben Standards gesetzt, an denen sich neue Wirkstoffe messen lassen müssen. Nach den derzeit verfügbaren Daten ist keine Verbesserung von Wirksamkeit und Verträglichkeit bei den anderen zugelassenen PDE-5-Hemmstoffen zu erwarten. Insofern überrascht es auch nicht, dass Viagra® seine Marktführerschaft behaupten konnte.

Für Tadalafil wird mit der gegenüber den Vergleichspräparaten längeren Halbwertszeit und der damit längeren Wirkzeit argumentiert. Die lange Verweildauer im Körper kann – so Jünemann – aber auch von Nachteil sein. Welches Präparat im Einzelfall am geeignetsten ist, muss individuell geprüft werden. Letztendlich ist es immer die Zufriedenheit des Patienten und Arztes mit einem Präparat, die den Ausschlag für dessen Verschreibung gibt.

Joachim F. Schindler

Prostatakarzinom-Prophylaxe mit Finasterid?

Die vom Amerikanischen National Institute of Health initiierte und von der South-West Oncology Group 2 (SWOG) durchgeführte PCPT (Prostata Cancer Prevention Trial)-Studie sollte klären, ob sich das Auftreten von Prostatakarzinomen durch Finasterid-Einnahme vermeiden läßt. Prof. B. Schmitz-Dräger (Fürth) stellte die Ergebnisse der prospektiven Studie auf dem MSD Satellitensymposium im Rahmen der 55. Jahrestagung der DGU in Hamburg vor.

In der PCPT-Studie wurden fast 19.000 freiwillige Männer über 55 Jahre alt und ohne Hinweis auf ein Prostatakarzinom in zwei Gruppen eingeteilt. Nach dem Zufallsprinzip erhielten die Männer der einen Gruppe 5 mg Finasterid, die der anderen ein Placebo. Über einen Zeitraum von 7 Jahren wurden die Probanden regelmäßig durch Tastuntersuchung und Bestimmung des PSA-Wertes auf das Vorliegen eines PCa untersucht. Bei einem PSA-Wert über 4 ng/ml oder palpatorischem Verdacht bzw. am Ende der Studie wurden Gewebeproben aus der Prostata entnommen und untersucht.

Bis zum vorzeitigen Abbruch der Studie waren Ergebnisse von knapp 9.000 der insgesamt 19.000 Probanden verfügbar. In der Finasterid-Gruppe wurde bei 803 Männern (18,4%) ein PCa entdeckt und in der Placebo-Gruppe bei 1.147 Männern (24,4%). Das entspricht einer relativen Risikoreduktion um fast 25 %. Das primäre Studienziel (25 %-ige Reduktion der Fälle) war damit bereits 15 Monate vor dem Studienziel erreicht. Ein

Fortsetzen der Studie würde keine nennenswerten Änderungen der Ergebnisse bringen. Sie wurde daher vorzeitig beendet.

Allerdings ergab sich für die aggressiven Tumoren ein anderes Bild: In der Finasterid-Gruppe wurde eine etwas höhere Inzidenz von Prostatakarzinomen mit einem Gleason-Score zwischen 7 und 10 (aggressive Tumoren) gefunden. Die Rate lag bei 6,4% gegenüber von 5,1% in der Placebogruppe. Derzeit werden verschiedene Hypothesen als Erklärung hierfür geprüft.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) empfiehlt bis zu weiteren Klärung dieser Frage bei der präventiven Gabe von Finasterid sehr sorgfältig die Risiken und Chancen gegeneinander abzuwägen und im Zweifelsfall von einem Einsatz von Finasterid abzusehen. „Für die Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung gilt dieser Vorbehalt ausdrücklich nicht. Finasterid wird seit mehr als 10 Jahren weltweit in der Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung eingesetzt und hat in zahlreichen prospektiven Studien seinen klinischen Nutzen und seine Langzeitsicherheit bewiesen. Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten aggressiver Tumoren bei den behandelten Patienten haben sich dort nicht ergeben. Nach momentaner Datenlage sieht die DGU keinen Grund, der eine Umstellung von derzeit mit Finasterid behandelten Patienten notwendig machen würde. Urologen sollten jedoch ihre Patienten auf die aktuellen Ergebnisse hinweisen“ lautet die offizielle Stellungnahme der DGU.

Red. ♦

Oberflächliches Harnblasenkarzinom

Patienten mit günstiger Prognose profitieren von Epirubicin (Farmorubicin®)

An einem Blasenkarzinom erkranken in Deutschland jährlich etwa 16.000 Menschen und etwa 5.000 Patienten versterben daran. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Das bevorzugte Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 70 Jahren. Wichtigster Risikofaktor ist das Rauchen.

Bei 70 % der Patienten ist der diagnostizierte Tumor noch auf die Schleimhaut begrenzt (Ta, Tis, T1). Nach transurethraler Elektroresektion (TUR) wird adjuvant ein Zytostatikum in die Harnblase instilliert. In einer prospektiven, randomisierten Studie wurde die rezidivfreie Zeit bei einer Therapie mit den Anthrazyklinen Epirubicin und Doxorubicin verglichen. Die Ergebnisse wurden von Prof. W. Merkle (Bad Homburg) auf einem Pressegespräch der Unternehmen Pfizer und Pharmacia im Rahmen der 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Hamburg vorgestellt.

Hohes Rezidivrisiko trotz operativer Entfernung

Die endoskopische Entfernung des Tumors mittels TUR ist die Standardbehandlung bei Blasen-tumoren. Oberflächliche, nur auf die Schleimhaut begrenzte Tumoren, können hiermit vollständig entfernt werden.

Dennoch kommt es bei 50 bis 70 % der Patienten binnen zwei Jahren zu einem Rezidiv, das in

etwa 20 % der Fälle von einer Tumorprogression begleitet ist. Die hohe Rezidivneigung wird mit einer Implantation verbleibender vitaler Tumorzellen in die extrazelluläre Matrix geschädigter Urothel-Bereiche erklärt.

Mit einer im Anschluss an die TUR durchgeführten adjuvanten intravesikalen Instillationsprophylaxe können derartige Implantationsrezidive unter

Umständen verhindert werden. Dabei werden über einen Einmalkatheter Zytostatika (Epirubicin, Doxorubicin, Mitomycin) oder der Immunmodulator BCG (Bacillus Calmette-Guerin) in die Blase instilliert und nach einer Einwirkungszeit von 30 Minuten bis 2 Stunden mit dem Urin wieder ausgeschieden.

Epirubicin ist ein Anthrazyklin-Zytostatikum, das die DNA schädigt und daher vor allem schnell wachsende Tumorzellen abtötet. Es ist relativ lipophil und hat gegenüber anderen Zytostatika insbesondere bei topischer Anwendung den Vorteil, besser in Zellen eindringen zu können.

Epirubicin bei günstiger Prognose wirksamer als Doxorubicin

In der von Prof. Merkle vorgestellten Studie wurden 303 Patienten mit einem Harnblasentumor zunächst in zwei Risikogruppen eingeteilt. Als prognostisch günstig galt hierbei ein unifokaler, primärer Tumor (Ta und T1), als ungünstig hingegen ein

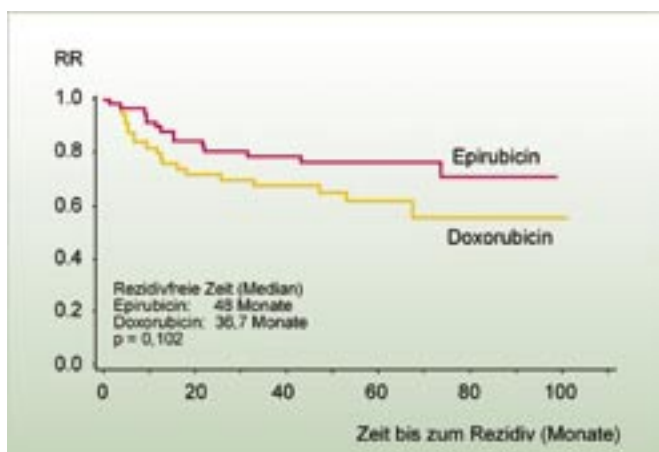
multifokaler oder rezidivierender Tumor ab Stadium T2. Den Patienten beider Gruppen wurden nach TUR randomisiert entweder 50 mg Epirubicin oder 50 mg Doxorubicin instilliert. Weitere 11 Instillationen folgten innerhalb von 27 Wochen.

Während der Nachsorgezeit trat im Gesamtkollektiv bei 37,7 Prozent der mit Epirubicin behandelten Patienten und bei knapp 39,6 Prozent der mit Doxorubicin behandelten Patienten ein Rezidiv auf. Die beiden Anthrazykline waren somit etwa gleich wirksam. Die rezidivfreie Zeit betrug mit Epirubicin 33,7 Monate und mit Doxorubicin 28,8 Monate.

Im Gesamtkollektiv wiesen 124 Patienten (63 Epirubicin, 61 Doxorubicin) eine als günstig eingestufte Prognose auf. In dieser Gruppe war die rezidivfreie Überlebenszeit bei den mit Epirubicin behandelten Patienten mit 48,0 Monaten länger als bei den mit Doxorubicin behandelten Patienten (36,7 Monate) (Abb.). In der prognostisch ungünstigeren Gruppe war kein Unterschied in der Effektivität beider Medikamente erkennbar.

Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Studienarmen vergleichbar, die Behandlung kann insgesamt als gut verträglich eingestuft werden.

Fazit: Aufgrund der guten Verträglichkeit und der im Vergleich zu Doxorubicin besseren Wirksamkeit von Epirubicin bei Patienten mit günstigerer Prognose wurde der Anwendungsbereich von Farmorubicin® um die Indikation: intravesikale Rezidivprophylaxe bei oberflächlichen Harnblasenkarzinomen (Ta, T1) nach TUR erweitert. **Red. ♦**



Vergleichsstudie zur Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie mit Epirubicin und Doxorubicin in der Behandlung eines oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. Bei Patienten mit günstiger Prognose verlängert Epirubicin die rezidivfreie Zeit. Zugleich verkürzt sich die Therapiedauer bei insgesamt weniger Anwendungen.

Microarrays

Gentechnologie für die klinische Onkologie



Wenn sich Zellen der im Erbgut verankerten Kontrolle entziehen und zu unberechenbaren Chaoten werden, ist das auf eine Akkumulation genetischer und epigenetischer Veränderungen zurückzuführen. Als Folge davon unterscheiden sich normale und maligne Zellen insbesondere durch abweichende Gen-Expressionsmuster und durch die Art und Menge der von ihnen produzierten Proteine. Insofern wäre es sicher sinnvoll, Typen und Subtypen von Tumoren anhand von Expressions-Produkten zu klassifizieren und nicht wie bisher anhand klinischer und histologischer Kriterien sowie den wenigen, zur Verfügung stehenden biochemischen und genetischen Markern.

Mit der neu entwickelten Microarray-Technologie ist man heute in der Lage, High-Throughput-Gen-Analysen in großem Maßstab durchzuführen. Den höchsten Grad an Miniaturisierung und größten Durchsatz erreicht man mit so genannten Biochips, die es gestatten, die Expression tausender Gene simultan zu messen. Von einer Klassifizierung von Krebserkrankungen anhand von Expressionsmustern erhofft man sich unter anderem, in der Behandlung gezielter vorgehen zu können, als es nach den gegenwärtigen klinischen und histologischen Kriterien möglich ist.

Simultane Analysen im großen Maßstab

Mit der Bezeichnung Microarray wird zum Ausdruck gebracht, dass kleinste Mengen der zu untersuchenden Materie bzw. der Analytika auf einem Träger in Form von Zeilen und Spalten wie in einem Koordinatensystem angeordnet sind. Je nach Methode beträgt die Aufnahmekapazität der Träger hundert bis zigtausende Proben. Der Vorteil dieser Technologie liegt darin, dass zahlreiche Analysen unter identischen Bedingungen simultan durchgeführt werden können.

Für die Microarray-Technologie mussten die Nachweis-

methoden nicht neu entwickelt werden. Praktisch alle analytischen Verfahren, die an konventionellen Gewebeschnitten oder im Reaktionsgefäß bereits breite Anwendung finden, können für die miniaturisierten Techniken adaptiert werden.

Gewebe-Microarrays für In-situ-Nachweise

Zur Herstellung von Gewebe-Microarrays werden hunderte verschiedener Gewebezylinder, die zumeist aus konventionellen Paraffinblöcken ausgestanzt werden, zusammen in einen Paraffinblock so eingebettet, dass beim Schneiden alle Zylinder quer getroffen werden und die Gewe-

bescheibchen gitterförmig angeordnet sind. Der Querschnitt jeder einzelnen Probe beträgt lediglich 0,6 mm. Auf einem solchen Objektträger können an allen Gewebeproben gleichzeitig histochemische Färbungen und In-situ-Hybridisierungen vorgenommen werden.

Bei der Kleinheit der Gewebescheibchen auf den Microarrays stellt sich die Frage, wie repräsentativ der einzelne Probenausschnitt für die gesamte Gewebeprobe ist. Diesbezüglicher Klärungsbedarf besteht insbesondere für heterogene Tumoren wie Prostatakarzinome. Untersuchungen haben ergeben, dass drei bis vier willkürlich aus einem Prostatakarzinom

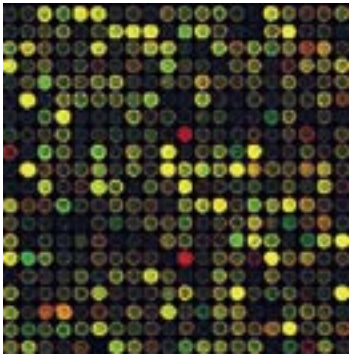


Abb.: DNA-Microarray: Grün bedeutet, dass das entsprechende Gen im Tumorgewebe stärker exprimiert wird und bei rot ist die Expression des Gens im gesunden Gewebe höher.

herausgestanzte Gewebezylinder von 0,6 mm Durchmesser ausreichen, um optimale Aussagen über die Tumorphiliferation anhand des Biomarkers Ki-67 treffen zu können [1].

Das typische Anwendungsgebiet für Gewebe-Microarrays ist die Krebsforschung. Für den routinemäßigen klinischen Gebrauch ist die aufwendige Probenaufbereitung oft impraktikabel.

DNA-Microarrays liefern Gen-Expressionsmuster

Anders als bei Gewebe-Microarrays werden bei DNA-Microarrays nicht die zu untersuchenden Proben auf einen Träger aufgebracht, sondern es werden auf ihm einzelsträngige DNA-Abschnitte jeweils bekannter Gene immobilisiert. Die zu untersuchende Probe wird durch Extraktion der Messenger (m)RNA aus den Zellen des interessierenden Gewebes hergestellt. Als Nachweisreaktion dient die Hybridisierung der mRNA mit den entsprechenden immobilisierten DNA-Sequenzen.

Um die Expressionsprofile gesunder und maligner Gewebe miteinander vergleichen zu können, extrahiert man zunächst die gesamte mRNA aus den Zellen beider Gewebe. Da die mRNA oft nur in unzurei-

chender Menge isoliert werden kann, stellt man mit Hilfe des bakteriellen Enzyms Reverse Transkriptase von ihr zunächst doppelsträngige komplementäre DNA (cDNA) her. Durch In-vitro-Transkription lässt sich wieder mRNA in ausreichender Menge gewinnen.

Vor der Hybridisierung auf dem DNA-Microarray wird die jeweilige Proben-mRNA zunächst kenntlich gemacht. An die mRNA aus den Tumorzellen koppelt man einen grün fluoreszierenden Farbstoff und an die mRNA aus dem gesunden Gewebe einen rot fluoreszierenden Farbstoff. Werden diese markierten DNA-Einzelstränge mit der immobilisierten, einzelsträngigen DNA des Microarrays hybridisiert, ergibt sich ein Expressionsprofil aus grünen, roten und mischfarbigen (gelben bis braunen) Punkten. Grün bedeutet, dass das entsprechende Gen im Tumorgewebe stärker exprimiert wird und bei rot ist die Expression des Gens im gesunden Gewebe höher.

Die Messung der Expressionsstärke erfolgt mit einem Scanner. Die Intensität der Fluoreszenzfarbstoffe ist ein verlässliches Maß für die Menge der spezifischen mRNA in einer Probe. Fehlerquellen ergeben sich durch Kreuz-Hybridisierungen und Ungenauigkeiten

bei der Intensitätsmessung. Die Auswertung der DNA-Microarrays bedarf spezieller Methoden der Statistik, die in entsprechenden Computerprogramme integriert sind.

Tausende Genanalysen auf nur einem Biochip

Seit dem erfolgreich abgeschlossenen Human Genome Projekt weiß man, dass das menschliche Erbgut entgegen früheren, höheren Schätzungen zwar nur knapp 40.000 Gene umfasst, doch auch diese Zahl ist so groß, dass eine komplette Analyse nahezu unmöglich erscheint. Dennoch ist die DNA-Microarray-Technologie bereits so weit entwickelt worden, um diese Aufgabe bewältigen zu können. Die hierfür benötigten DNA-Microarrays sind als Biochips bereits im Handel und dürften in Kürze trotz nicht unerheblicher Kosten breitere klinische Anwendung finden.

Bei der Herstellung von Biochips werden mit Hilfe komplexer Apparate zigtausende Proben kurzer einsträngiger cDNA-Abschnitte bzw. synthetischer Oligonukleide, die jeweils einem bestimmten Gen zugeordnet werden können, punktgenau auf einem kleinen Glasplättchen von der Größe eines Daumnagels platziert. Auf einem solchen Biochip ist ein Gen 20- bis 25-mal vertreten, so dass immer noch tausende Gene in einem Arbeitsgang analysiert werden können.

Die Expressionsmuster unterscheiden sich von Gewebe zu Gewebe und auch von Tumorentität zu Tumorentität. Da-

her ist es sinnvoll, für bestimmte Aufgaben maßgeschneiderte Biochips zu entwickeln. Speziell für Untersuchungen der Gen-Expression in Prostatagewebe wurde ein cDNA-Microarray mit 5.184 verschiedenen cDNA-Proben entwickelt [2]. Nach Hybridisierung mit der gesamten markierten mRNA einer Prostatazelllinie waren 89% der immobilisierten Gen-Fragmente markiert, d.h. es wurde eine Expression der entsprechenden Gene angezeigt. Zum Vergleich werden nur 28% dieser Gene in Melanomzellen exprimiert. Solche maßgefertigten Microarrays sollen zukünftig differentielle Expressionsanalysen in Prostatageweben ermöglichen.

Welche Fragestellungen lassen sich untersuchen?

In erster Linie dient die Microarray-Technologie dazu, Gewebeproben aus malignen Tumoren mit denen aus gesunden Geweben zu vergleichen. Man kann daraus erkennen, welche Gene in einem bestimmten Tumor zusätzlich bzw. überexprimiert werden und die Expression welcher Gene unterdrückt wird. Auf diese Weise lassen sich auch Gene identifizieren, deren Expression bzw. Repression zur Progression führt. Die bisherigen Studien mit DNA-Microarrays haben dazu beigetragen, eine große Anzahl neuer Gene zu identifizieren, denen eine Rolle bei der Entwicklung oder Progression urologischer Krebserkrankungen zukommt.

Ferner ist man daran interessiert, Veränderungen der Gen-Expression als Reaktion auf einen bestimmten Stimulus oder

auf den Entzug eines Stimulus wie bei der Androgendeprivation im Rahmen der Prostatakarzinomtherapie zu erforschen. Bedeutsam ist es auch, Wirkungen einer Chemotherapie auf die Genexpression im Tumorgewebe zu untersuchen [3].

Welche Gene regulieren die Progression bei Prostatakrebs?

Bei der Progression des Prostatakarzinoms wird die Expression von mehr Genen unterdrückt, als Gene aktiviert werden [4]. Dies bedeutet allerdings nicht, dass alle betroffenen Gene mutiert sind. Vielmehr gibt es Gene, die in der Lage sind, die Expression vieler anderer Gene zu unterdrücken. Als ein solches Gen wurde EZH2 in Prostatakarzinomen entdeckt [5]. Mit der Bezeichnung EZH2 wird die Homologie zum Protein „Enhancer of Zeste“ bei der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* – einem beliebten „Haustier“ der Genetiker – zum Ausdruck gebracht.

Das Gen EZH2 spielt bei der Progression des Prostatakarzinoms offenbar eine wichtige Rolle. Die Entdeckung, dass das entsprechende menschliche Gen in hormonrefraktären, metastasierten Prostatakarzinomen überexprimiert ist, gelang anhand von Expressionsprofilen [6]. Da das Protein EZH2 im Blut allerdings nicht vorkommt, kann es nur im Prostatagewebe nachgewiesen werden. Obwohl es unter Umständen auch bei benigner Prostatahyperplasie exprimiert wird, ist die Menge des exprimierten EZH2 ein Indikator für die Malignität eines Prostatakarzinoms.

Als ein weiteres Protein, dessen Expression in Prostatakarzinomen normalerweise verändert ist und dem eine Rolle bei der Tumor-Progression zugeschrieben wird, gilt das aktivierte Leukozyten Zelladhäsionsmolekül (ALCAM bzw. CD166). Mit Hilfe der Biochip-Technologie wurde gezeigt, dass die ALCAM-Expression in den nach Gleason niedrig eingestuft Tumoren (Gleason-Score 1-3) hochgeschraubt und in den meisten hoch

eingestuften Tumoren (Gleason-Score 4 und 5) herunterreguliert ist [7].

Literatur:

- [1] Rubin MA, Dunn R, Strawderman M, Pienta KJ. 2002. Tissue microarray sampling strategy for prostate cancer biomarker analysis. *Am J Surg Pathol* 26:1236-1238.
- [2] Carlisle AJ, Prabhu VV, Elkahlon A, et al. 2000. Development of a prostate cDNA microarray and statistical gene expression analysis package. *Mol Carcinog.* 28:12-22.
- [3] Li Y, Hussain M, Sarkar F. 2003. Gene expression profiles of taxotere treated prostate cancer cells by cDNA microarray analysis. ASCO 2003, Abstract No: 1677.
- [4] Dhanasekaran SM, Barrette TR, Gosh D, et al. 2001. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. *Nature* 412:822-826.
- [5] Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, et al. 2002. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature* 419:624-629.
- [6] LaTulippe E, Satagopan J, Smith A, et al. 2002. Comprehensive gene expression analysis of prostate cancer reveals distinct transcriptional programs associated with metastatic disease. *Cancer Res* 62:4499-4506.
- [7] Kristiansen G, Pilarsky C, Wissmann C, et al. 2003. ALCAM/CD166 is up-regulated in low-grade prostate cancer and progressively lost in high-grade lesions. *Prostate* 54:34-43.

Neuere Reviews:

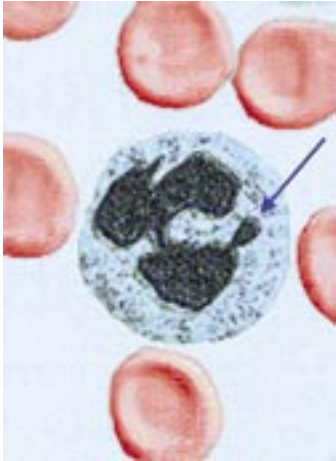
- [1] Simon R, Mirlacher M, Sauter G. 2003. Tissue microarrays in cancer diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 3:421-430.
- [2] Kallioniemi OP. 2001. Biochip technologies in cancer research. *Ann Med* 33:142-147.

Dr. Rolf Manz



Klinefelter-Syndrom

Häufigste Chromosomenstörung bleibt oft unerkannt



Barr-Körperchen: Bei einem neutrophilen Granulozyten ist der so genannte Trommelschläger (Pfeil) – das Äquivalent des überzähligen X-Chromosoms – erkennbar.

In Deutschland leben etwa 80.000 Jungen und Männer, deren Chromosomensatz ein oder mehrere überzählige X-Chromosomen enthält. Das daraus im Erwachsenenalter resultierende Krankheitsbild wurde 1942 erstmals von Harry F. K. Klinefelter (Baltimore) beschrieben. Verglichen mit dem erheblichen Krankheitswert anderer Chromosomenverteilungsstörungen sind die Auswirkungen eines Klinefelter-Syndroms weitaus weniger auffällig. Dies erklärt wohl auch, warum neuesten Untersuchungen zufolge bis zu drei Viertel der Betroffenen – trotz nicht unerheblicher gesundheitlicher Beeinträchtigungen – unerkannt und somit unbehandelt bleibt.

Anlässlich der Gemeinschaftstagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie und der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin vom 11. bis 13. September im Klinikum Großhadern (München) veranstalteten die Deutsche Klinefelter-Syndrom Vereinigung e.V. (DKSV) und die Jenapharm GmbH eine Pressekonferenz: "Das Klinefelter-Syndrom – Auf den Spuren einer oft unerkannten Krankheit".

Krankheitsbild erst nach der Pubertät ausgeprägt

Der Chromosomensatz eines Mannes besteht normalerweise aus 23 Chromosomenpaaren und jeweils einem X- und einem Y-Chromosom. Beim Klinefelter-Syndrom sind neben den bei-

den Geschlechtschromosomen in allen oder einer größeren Zahl der Körperzellen ein oder mehrere überzählige X-Chromosomen vorhanden. Hierbei tritt der Karyotyp XXY mit etwa 80 % weitaus am häufigsten auf.

Das überschüssige X-Chromosom gelangt durch eine Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen während der ersten oder zweiten meiotischen Teilung in die Oozyte bzw. das Spermatozoon. Aber auch noch während mitotischer Teilungen in der frühen Zygote kann es zu einer solchen Fehlverteilung kommen. In diesen Fällen entwickeln sich so genannte Mosaik.

Knaben mit Klinefelter-Syndrom sind noch wenig auffällig. Allenfalls etwas verkleinerte Hoden, eine größere Beinlänge und Lernschwierigkeiten könnten Hinweise sein, wer-

den meist aber erst retrospektiv zugeordnet.

Im Laufe der Pubertät treten dann degenerative Prozesse in den Hoden auf. Sie bleiben verkleinert und sind von fester Konsistenz. Ihr Volumen erreicht selten mehr als 4 ml. Histologisch findet man häufig eine Hyalinisierung der Tubuli seminiferi, eine Sklerose, eine Atrophie mit fokalen Hyperplasien und zumeist degenerierte Leydig-Zellen.

Die Schambehhaarung ist bei Männern mit Klinefelter-Syndrom meist nur spärlich ausgebildet. Wie bei Frauen findet man eine horizontale Schamhaargrenze. Männer mit Klinefelter-Syndrom haben zudem einen nur sehr spärlichen Bartwuchs.

Männer mit Klinefelter-Syndrom entwickeln einen weiblichen

Der XXY-Karyotyp des Klinefelter-Syndroms



Fettverteilungstyp mit betonter Hüftpartie. Hinzu kommt eine vermehrte Bildung von Brustdrüsengewebe, so dass Klinefelter-Patienten unter Umständen durch eine Gynäkomastie auffallen. Ein bis drei Prozent aller Klinefelter-Patienten entwickeln einen Brustkrebs.

Als weiteres äußeres Merkmal von Klinefelter-Patienten gelten die oft überproportional langen Beine. Im Unterschied zu Eunuchen ist die Armspannweite jedoch meist noch im normalen Bereich.

Im Erwachsenenalter machen sich bei Klinefelter-Patienten zunehmend Symptome eines Androgenmangels bemerkbar. Aufgrund der fehlenden oder eingeschränkten Spermienbildung sind solche Männer infertil.

Die Intelligenz kann bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom vermindert sein. Allerdings ist nicht geklärt, ob hierfür genetische Ursachen oder das frühzeitige Erkennen des Andersartigen in der Schulzeit in Verbindung mit einer Außenseiterrolle verantwortlich sind. Die meisten Patienten mit Klinefelter-Syndrom führen ein völlig normales Sozial- und Eheleben.

Im Rahmen der vorgeburtlichen Diagnostik – wie sie insbesondere bei älteren Schwangeren durchgeführt wird, kann ein Klinefelter-Syndrom als Zufallsbefund aufgedeckt werden. Eine gezielte Suche nach dieser chromosomalen Störung kann allerdings nicht empfohlen werden.

Bei Vorliegen einer vorgeburtlichen Diagnose des Klinefelter-Syndroms ist es wichtig, die Eltern in allen Einzelheiten aufzuklären. Eine Indikation zur Abtreibung ergibt sich aus dieser Diagnose nach den

Worten von Prof. H. M. Schulte (Hamburg) nicht.

Diagnose sollte Betroffene nicht stigmatisieren

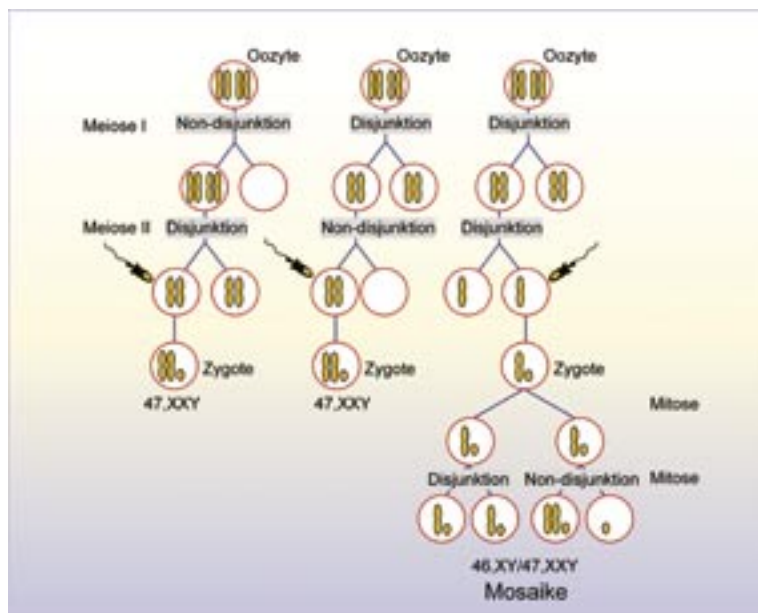
Als Vertreter der Deutschen Klinefelter-Syndrom Vereinigung e.V. (DKSV) schilderte K. Mehldau aus persönlicher Erfahrung die Situation eines Elternpaares, das noch vor der Geburt ihres Sohnes mit der Diagnose Klinefelter-Syndrom konfrontiert wurde. Sie standen unvermittelt vor der Entscheidung, ob ihr Kind leben soll oder nicht.

Auch wenn K. Mehldau berichtet, vor nunmehr elf Jahren vor dieser Entscheidung, die immer auch durch Zeitnot erschwert wird, gut beraten worden zu sein, ist das nach seinen Erfahrungen in der DKSV keinesfalls selbstverständlich. Selbst in Standardwerken der medizinischen Fachliteratur wird teilweise ein negatives Bild des Klinefelter-Syndroms gezeichnet. Als Folge davon sind auch zahlreiche Ärzte und das Personal humangenetischer Beratungsstellen unzureichend bzw. desinformiert.

Im Jahr 1992 wurde die DKSV gegründet. Ihr Ziel ist es die Träger der Chromosomenanomalie und deren angehörige ideell zu unterstützen. Eines der wichtigsten Anliegen der Vereinigung ist es aber, durch Aufklärung darauf hinzuwirken, dass die Diagnose Klinefelter-Syndrom für die Betroffenen kein Stigma darstellt, wie das bis in die Gegenwart hinein oft der Fall ist.

Physiologischer Ausgleich des Testosteronmangels

Das Klinefelter-Syndrom ist



Entstehung des 47,XXY-Karyotyps während der ersten oder zweiten meiotischen Teilung im Rahmen der Oogenese und von Mosaiken (46,xxY/47,XXY) während der ersten mitotischen Teilung der Zygote: Zellen mit einem XXY-Karyotyp sind das Resultat einer nicht stattgefundenen Separation der gepaarten Chromosomen (Non-disjunction) im Rahmen der Karyokinese (Kernteilung). Wie bei der Oogenese kann eine Non-disjunktion auch bei der Spermio-genese auftreten.

die am häufigsten auftretende Form des Hypogonadismus bei Männern. Der damit verbundene Androgenmangel führt bei den Patienten zu einer Reihe gesundheitlicher Probleme. Hierzu zählen Langzeitfolgen wie die Osteoporose, eine depressive Stimmungslage, das Schwinden männlicher psychologischer Attribute, Atherosklerose, Anämie, Libidomangel, sexuelle Funktionsstörungen, und nachteilige Veränderungen der Körperzusammensetzung.

Die Substitution des pleiotropen Sexualsteroidhormons Testosteron ist daher die wichtigste Therapiemaßnahme, um bei Klinefelter-Patienten die Langzeitfolgen eines Androgenmangels zu verhindern. Idealerweise wird mit der Testosteronsubstitution in der Pubertät begonnen und lebenslang fortgeführt.

Diese langfristig erforderliche Substitutionspflicht bedarf – wie Prof. A. E. Heufelder (München) betonte – eines möglichst physiologischen Testosteronausgleichs. Seit Mitte dieses Jahres steht Testogel®, eine Testosteronpräparation in Form eines einprozentigen alkoholischen Gels, zur transdermalen Applikation zur Verfügung. Diese Option zur Androgensubstitution erleichtert es einen ausgeglichenen, ausreichend hohen Serum-Testosteronspiegel aufrechtzuerhalten. Bei täglicher Anwendung am Morgen, lässt sich sogar die zirkadiane Rhythmik der Testosteronfreisetzung bei normalen Männern imitieren. Insbesondere ist die Behandlung mit dem Gel anwenderfreundlich und sichert somit eine optimale Compliance. jfs ♦

85. Kongress der Nordamerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie, 19. bis 22. Juni 2003 in Philadelphia

Prostatakarzinom

Neue Erkenntnisse zur Rolle der Hormone

In der Prostata werden Entwicklungs-, Differenzierungs- und Wachstumsprozesse durch Sexualsteroidhormone sehr stark beeinflusst. Endokrine Faktoren sind daher auch bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms von Bedeutung. Diese Abhängigkeit ist zugleich die Grundlage hormonaler Therapieansätze. Dennoch ist die Rolle der Hormone beim Prostatakarzinom bei weitem noch nicht richtig verstanden. Neue Erkenntnisse lieferte der 85. Kongress der Nordamerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie.

Ist das therapierefraktäre Prostatakarzinom tatsächlich Hormon-unabhängig?

Wenn ein Prostatakarzinom trotz Androgendeprivationstherapie in die Progression übergeht, werden vielfach Mutationen des Androgenrezeptors (AR) dafür verantwortlich gemacht. Doch nach S.P. Balk (Boston) können auch andere Faktoren daran beteiligt sein. Denn von den so genannten Hormon-unabhängigen Prostatakarzinomen werden weiterhin normale AR in hoher Dichte exprimiert. Dass diese unveränderten AR im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit trotz Androgendeprivation wieder aktiv werden, soll auf die vermehrte Produktion von Koaktivatoren zurückzuführen sein. Diese Koaktivatoren sind notwendiger Bestandteil des Transkriptionsapparates (Abb.). Sind sie im Überschuss vorhanden, reicht es unter Umständen aus, wenn bei minimalem Testosteronspiegel nur wenige AR aktiviert werden, um die Transkription Androgen-abhängiger Gene zu stimulieren.

Zu ganz ähnlichen Befunden kommt die Arbeitsgruppe um N. Fujimoto (Kitakyushu): Diese hat verschiedene Koaktivatoren analysiert, die in fortgeschrittenen Prostatakarzinomen vermehrt gebildet werden. Hierdurch wird die AR-vermittelte Transkriptionsaktivierung hypersensitiv.

Auch N.M. Greenberg (Houston) war-

tete mit ähnlichen Ergebnissen auf: Selbst mutierte AR stimulieren die Transkription Androgen-abhängiger Gene in fortgeschrittenen Prostatakarzinomen – unter Umständen sogar verstärkt. Seine Analyse ergab, dass die gesteigerte Sensitivität durch Mutation der Koaktivator-Gene ausgelöst sein kann.

Balk regte daher an, die Suche nach wesentlich potenteren AR-Antagonisten zu intensivieren. Mit ihnen sollten sich fortgeschrittene, vermeintlich Hormon-unabhängige Prostatakarzinome länger hormonal therapieren lassen.

Rolle für Interferon- γ (IFN- γ) in der Therapie des Prostatakarzinoms?

Allgemeine Anhaltspunkte für eine antitumoröse Wirkung des IFN- γ veranlasseten P. Fang (Portland) der Frage nachzugehen, inwieweit das für Prostatakarzinome zutrifft. Seine Untersuchungen an Prostatakarzinomzellen ergaben zunächst einen überraschenden Befund: Durch IFN- γ werden die Zellen stimuliert, vermehrt den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor I (IGF-I) zu exprimieren. Sie sollten daher eigentlich zur Proliferation angeregt werden.

Dass dem jedoch nicht so ist, lässt sich auf einen entgegen gerichteten Effekt von IFN- γ zurückführen. Dieses hemmt die Bildung des Transkriptionsfaktors pSTAT-3 (prostatic Signal Transducer and Acti-

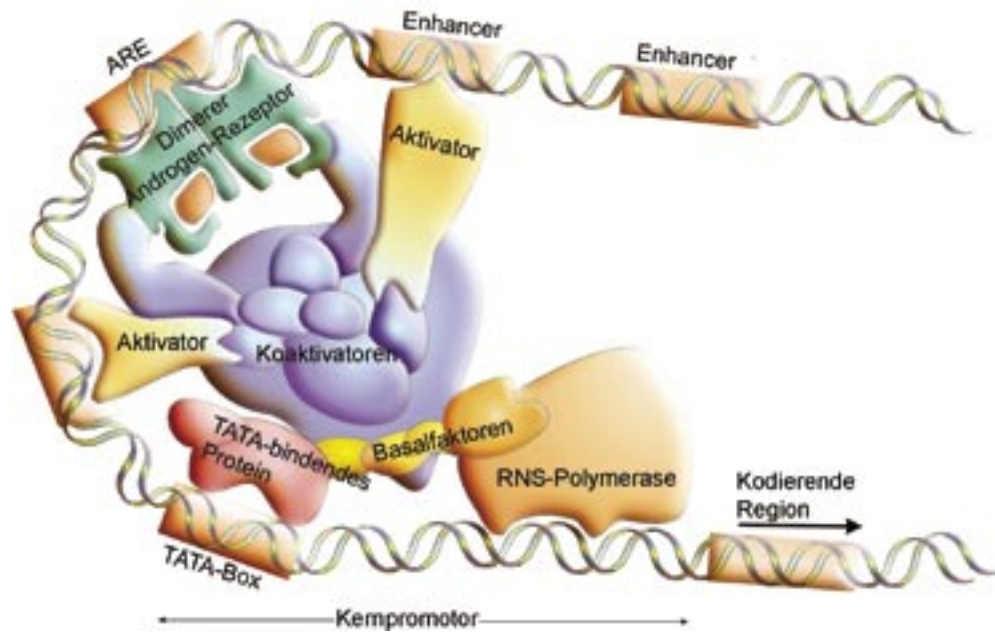
Androgenrezeptoren als Bestandteil des Transkriptionsapparats:

Gene bestehen im wesentlichen aus zwei, funktionell unterschiedlichen DNA-Bereichen: einem kodierenden Abschnitt und einer regulatorischen Region. Unmittelbar vor der kodierenden Sequenz befindet sich der Kernpromotor, in dessen Bereich sich die RNA-Polymerase anheftet, bevor sie beginnt, die DNA in Boten-RNA umzuschreiben.

Unentbehrlich für die Transkription sind ferner eine Reihe von Proteinen, die als sog. Basalfaktoren einen Komplex mit dem TATA-bindenden Protein bilden. Diese Basalfaktoren induzieren allerdings nur eine basale Aktivität der RNA-Polymerase.

Zur Beschleunigung der Transkription sind Aktivatoren notwendig. Diese Transkriptionsfaktoren binden an spezifische Verstärker(Enhancer)-Sequenzen, die sich in relativ weiter Entfernung vom kodierenden Genabschnitt befinden können.

Koaktivatoren stellen eine Verbindung zwischen den Enhancer-Proteinen und den Basalfaktoren her. Der Androgenrezeptor fungiert ebenfalls als Transkriptionsfaktor. Als Aktivator bindet er in dimerer Form an ein Androgen-Response-Element der DNA.



vator of Transcription-3) ungewöhnlich stark. Zwölf Stunden nach Applikation von IFN- γ ist kein pSTAT-3 mehr nachweisbar. Offenbar hat die Hemmung des pSTAT-Proteins mehr Gewicht als die Stimulation der IGF-I-Transkription, so dass insgesamt eine Wachstumshemmung resultiert.

Apoptoseaktivierung durch IGF-Bindungsprotein-3

Nach A.D. Coviello (Seattle) besteht bei der Trias aus erhöhter IGF-I-, erhöhter Testosteron- und erniedrigter IGFBP-3-Konzentration ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko. Denn durch Testosteron wird die Bildung von IGF-I induziert, das nicht nur die Proliferation des Tumors stimuliert sondern auch als Apoptosehemmer wirkt. Auf diese Weise wird nicht verhindert, dass sich Zellen teilen, deren DNA geschädigt und womöglich sogar mutiert ist.

Das Bindungsprotein-3 für den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-I (IGFBP-3) ist in Prostatakarzinomen als IGF-I-Antagonist wirksam und induziert Apoptosen (K.L. Herbst, Seattle). Unter Mitwirkung von Transferrin gelangt IGFBP-3 in die Zelle und bildet im Zellkern mit dem RXR-Rezeptor (Retinoidrezeptor) einen heterodimeren Komplex, der die Apoptose-Kaskade aktiviert. Über diesen Mechanismus werdenselbst mutierte Zellen eliminiert.

Wirken Östrogene proliferationshemmend?

In der Kontroverse um die Bedeutung der Östrogene für das Wachstum des Prostatakarzinoms hat die Entdeckung eines zweiten Östrogenrezeptors (ER) mehr Klarheit gebracht. Dieser als ER- β bezeichnete Rezeptor antagonisiert in der Prostata Effekte des schon länger bekannten ER- α .

P. Negri-Cesi (Mailand) analysierte die Einflüsse des ER- β auf die Proliferation Androgen-unabhängiger Prostatakarzinomzellen, die ER- β aber keine ER- α exprimieren. Estradiol und der selektive ER- β -Agonist DPN hemmen in diesen Zellen signifikant die Proliferationsrate. Somit kann durch Östrogene zumindest das Wachstum Androgen-unabhängiger Prostatakarzinome gebremst werden. Dass diese Befunde von klinischer Relevanz sind, bedarf allerdings noch der Bestätigung.

Aktivierte Androgenrezeptoren für Proliferation unerlässlich

Um im Zellzyklus aus der G0-Phase (Ruhephase) in die S-Phase (Synthesephase) überzugehen, benötigen Prostatakarzinomzellen die Mitwirkung aktivierter Androgenrezeptoren (AR). Deren Rolle hierbei wurde von E. Cifuentes (Detroit) analysiert.

Hierfür wurden Androgen-sensible LNCaP Prostatakarzinomzellen mit Isoleuzin in der G0-Phase reversibel arretiert. Mit dieser Methode wird die Expression des AR und verschiedener, den Zellzyklus regulierender Proteine – insbesondere des für die Bildung des Replikationskomplexes erforderlichen Cdc6p – supprimiert. Gehemmt war auch die Bildung der Zellzyklus-Proteine Zyklin E, p21Cip, p27Kip, Cdk-2 und pRB.

Die Arretierung wird erst in der Gegenwart aktivierter AR aufgehoben. Die Zugabe von Casodex – einem AR-Antagonisten – verhindert dies. Nach Eliminierung von Casodex proliferierten die Zellen, ein Vorgang, der folglich die Anwesenheit von AR erfordert.

Prof. Dr. med. F. Husmann, Zur Hepper Höhe 2e, 59505 Bad Sassendorf. ♦

Artikel „Chronische Prostatitis“ in andrologen.info Juli (2003), Seite 46.

Sehr geehrter Herr Kollege Professor Schindler,

Ihr Artikel „Chronische Prostatitis“ in andrologen.info, Heft Juli 2003 scheint ein Loblied und eine Werbung für Alphablocker zu sein.

Ich denke, wir sind uns darüber einig, dass etwa jeder zweite Mann ab dem 35. Lebensjahr eine chronische Prostatitis hat, ohne darunter zu leiden. Diesbezügliche amerikanische Daten dürften auch auf Deutschland zutreffen. In diesem Zusammenhang verweise ich auf Stanzbiopsien der Prostata. Sie finden darin immer Anzeichen für eine chronische Prostatitis.

Jeder sechste Mann erwirbt im geschlechtsreifen Alter irgendwann einmal eine Uritritis/Prostatitis. Daher muss die Partnerin immer mit untersucht werden, also die Durchführung der kompletten vaginalen Abstrichdiagnostik.

Die Gewinnung eines Substrates zur Untersuchung auf alle Erreger, Parasiten und Hefen beim Mann ist schwierig. In einem kommerziellen Labor können im Ejakulat nicht alle Erreger diagnostiziert werden. Die Abstrichdiagnostik des Mannes gestaltet sich anatomisch schwierig.

Bei einem jungen Mann Alphablocker einzusetzen ist natürlich ein kompletter Blödsinn. Die meisten Alphablocker führen übrigens zu einer retrograden Ejakulation.

Grundsätzlich sollte die Ursache angegangen werden, d.h. nach exakter Diagnostik beider Partner, streng nach Resistogramm und Symptomatik eine konsequente antibiotische Behandlung, anschließend Langzeittherapie mit Phytotherapeutika und Vitamin E.

Unter einer Urethrititis/Prostatitis leiden Männer schon seit ca. 30.000 Jahren. In den ägyptischen, griechischen und römischen Hochkulturen wurde die Prostatitis erfolgreich phytotherapeutisch behandelt. Erst mangelnde Ausbildung und Phantasie der modernen Medizin ließen die Männer in das

Syndrom der Prostatopathie absinken. Den Patienten dann pathologisch zu psychogenisieren, in dem man ihn zum Schmerztherapeuten schickt, ist dann der Gipfel urologischer Unkenntnis. Allein durch eine gute Aufklärung erreichen Sie eine psychologische Beruhigung des Patienten.

Der Verweis, dass der chronische Schmerz nachweislich seine Spuren im Schmerzgedächtnis hinterlässt, ist wohl akademisch gemeint und dient eher dem Ruhm und der Ehre des behandelnden Schmerztherapeuten und etwaiger Referenten.

Dann auch noch eine antidepressive Therapie einzusetzen, die nachweislich zu Störungen des Wasserlassens führt, ist der Höhepunkt.

Nichtsteroidale Antirheumatika werden nicht eingesetzt.

Insgesamt sollten Sie beachten, dass Gebiete der Urologie wie die chronische Prostatitis leider Stiefkinder in der Ausbildung zur Diagnostik und Therapie darstellen.

Dem schneidenden Messer gehört in den teiloperativen medizinischen Gebieten nach wie vor die höchste Aufmerksamkeit. So werden auch Sie sicherlich auf urologischen Fachkongressen mit unerhört viel Unsinn in Rede und Schriftform konfrontiert.

Erstaunlicherweise gibt es in der urologischen Infektiologie aber noch gut ausgebildete urologisch tätige niedergelassene Fachärzte.

Dr. med. Ulrich Bauer, Facharzt für Urologie, Bergstraße 10, 48143 Münster ♦

Androgenetische Alopezie

Männer mit vollerem Haar sind mit sich selbst zufriedener

Oft werden Männer bereits in relativ jungen Jahren von einer Auslichtung des Haupthaars bis hin zur Glatzenbildung betroffen. Mit zunehmendem Alter ist dann sogar bei der Mehrheit der männlichen Bevölkerung mit einem mehr oder weniger ausgeprägtem Haarausfall zu rechnen. Unter den verschiedenen Formen des Haarausfalls spielt die androgenetisch bedingte Alopezie die größte Rolle. Diese resultiert aus einer genetisch bedingten Überempfindlichkeit der Haarwurzeln gegenüber einem Metaboliten des Testosterons, dem 5 α -Dihydrotestosteron (5 α -DHT). Durch Hemmung des Enzyms 5 α -Reduktase mit niedrig dosiertem Finasterid lässt sich die Bildung von 5 α -DHT so weit unterbinden, dass Haarausfall wirksam verhindert wird [1, 2].

Ab der Pubertät beeinflussen Sexualsteroid das Haarwachstum

Bereits während der Fetalzeit wird das spätere Haarkleid angelegt. Man geht davon aus, dass im späteren Leben keine neuen Haarfollikel mehr gebildet werden können. Bei Knaben besteht die Körperbehaarung im Wesentlichen aus feinem, wenig pigmentiertem Vellushaar. Mit einsetzender Sexualsteroid-

produktion in der Pubertät wird das Haarwachstum durch Androgene beeinflusst. Vellushaare werden in dickes, pigmentiertes Terminalhaar umgewandelt. Doch bei genetisch prädisponierter androgenetischer Alopezie kann sich Terminalhaar auch wieder in Vellushaar zurück verwandeln.

Das Haupthaar ist in verschiedenen Arealen des Skalps unterschiedlich sensitiv gegenüber Androgeneinflüssen. Auf die-

se Weise entstehen die für das jeweilige Geschlecht typischen Haarverlustzonen. Bei Männern befinden sich diese bevorzugt im Scheitel- und Frontalbereich. Das Ausdünnen des Haupthaars kann nach der Pubertät zu jedem Zeitpunkt einsetzen.

Finasterid wirkt auch bei Männern über vierzig

Nachdem die Wirksamkeit und die Sicherheit einer Behandlung mit Finasterid bei 18- bis 41-jährigen Männern mit androgenetischer Alopezie über fünf Jahre nachgewiesen worden ist, ließen sich diese Ergebnisse auch für Männer in der Altersgruppe zwischen 41 und 60 Jahren bestätigen: In einer Multizenterstudie erhielten 424 Männer mit einer androgenetisch bedingten Alopezie überwiegend im Scheitelbereich entweder Finasterid (1 mg) oder Placebos.

Bereits nach sechs Monaten war bei den mit Finasterid behandelten Männern eine signifikante Verstärkung des Haarwuchses feststellbar. Übersichtsaufnah-

men des Kopfes belegen eine deutliche Zunahme der Haardichte. Im Vergleich zur Entwicklung in der Placebogruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Mit andauernder Behandlung nahm dieser Unterschied zwischen den Patienten in der Verum- und Placebogruppe weiter zu.

Nach 24 Monaten wurde bei 39 % der Männer unter Finasterid-Behandlung und bei 4 % der Patienten in der Placebogruppe das Haarwachstum als gebessert eingestuft. In der gleichen Zeit nahm der Haarausfall bei nahezu jedem vierten Mann der Placebogruppe zu.

Die Zufriedenheit mit dem Erscheinungsbild wächst

Mit Finasterid behandelte Männer beurteilten ihr Haarwachstum selbst als merkbar verbessert. Dies drückte sich auch in der Selbsteinschätzung ihres Erscheinungsbildes aus: Die Männer der Verumgruppe waren mit ihrem Äußeren insgesamt zufriedener als jene, die Placebos erhalten hatten.

Die Behandlung mit Finasterid wurde gut vertragen. Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen unterschied sich unter Verum kaum von der bei Placeboeinnahme.

Literatur:

- [1] The Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. 2002. Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 12:38-49.
- [2] Whiting DA, et al, for the Male Pattern Hair Loss Study Group. 2003. Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss. *Eur J Dermatol* 13:150-160.

Red. ♦



Haardichte vor und nach einer Behandlung mit Finasterid (nach Whiting et al., 2003).

Tadalafil auch bei langfristiger Anwendung gut verträglich

Auch wenn Patienten mit erektiler Dysfunktion Tadalafil über einen längeren Zeitraum anwenden, bleibt dessen hohe Effektivität und gute Verträglichkeit erhalten. Bei 80 % der Anwender kommt es unter 20 mg Tadalafil zu verbesserten Erektionen. Die positiven Erfahrungen mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Phosphodiesterase-5-Hemmers bei Patienten mit erektiler Dysfunktion sind unabhängig von deren ethnischer Herkunft. Diese Ergebnisse zweier Studien, wurden anlässlich der Tagung der Amerikanischen Urologischen Gesellschaft vom 28. April bis 01. Mai 2003 in Chicago vorgestellt.

Tadalafil wird langfristig gut toleriert

Das bisher belegte Verträglichkeitsprofil von Cialis wird durch eine auf 18 Monate Anwendungsdauer ausgelegte multizentrische Studie unter der Leitung

von Professor Francesco Montorsi (deutscher Studienpartner Professor Klaus-Peter Jünnemann) mit 1.173 ED-Patienten bestätigt. Bei der Zwischenauswertung verfügten 870 Teilnehmer bereits über eine mindestens einjährige Erfahrung mit 10 mg Cialis und 574 über eine ebenso lange mit 20 mg. Die am meisten berichteten unerwünschten Wirkungen waren leichte bis mittlere Kopfschmerzen mit 15% und Dyspepsien mit 11%. Wegen einer der unerwünschten Wirkungen brachen jeweils rund ein Prozent der Teilnehmer die Einnahme ab.

Wirksamkeit bei allen ethnischen Gruppen

Genetische Unterschiede der Cialis®-Anwender spielen im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cialis® nach derzeitigem Kenntnisstand ebenfalls keine wesentliche Rolle. Allen Seftel et al.

prüften 20 mg Tadalafil im Rahmen einer multizentrischen, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie an 207 ED-Patienten: 73% waren europäischer, 13 lateinamerikanischer, 13 afrikanischer und 1% asiatischer Herkunft. Nach vierwöchiger behandlungsfreier Phase nahmen die Männer für 12 Wochen nach Bedarf Cialis®. 79% der Teilnehmer in der Verum-Gruppe berichteten über verbesserte Erektionen gegenüber 19% in der Placebo-Gruppe – unabhängig von ihrer Herkunft. Kopfschmerzen (16% gegenüber 6 unter Placebo), Rückenschmerzen (9% gegenüber 0) und Dyspepsien (8% gegenüber 0) waren die am meisten berichteten, unerwünschten Wirkungen. Deswegen brachen 5% der Verum- und 2% der Placebo-Patienten die Teilnahme ab. *Red. ♦*

ED-Markt wächst stark Cialis® und Levitra® beflügeln Nachfrage

Als Folge des Markteintritts der beiden neuen Phosphodiesterase-5-Hemmer Cialis® und Levitra® ist die Nachfrage in dieser Präparatengruppe erheblich gestiegen. Deutlich mehr Männer begeben sich seitdem aufgrund einer erektilen Dysfunktion (ED) in ärztliche Behandlung. Dies spiegelt sich im Vergleich der Umsatzzahlen in den ersten vier Monaten des Jahres 2003 mit denen des gleichen Zeitraums im Jahr 2002 wider, als nur Viagra® auf dem Markt war: Der Gesamtumsatz stieg um 26% auf 26,5 Millionen Euro zu Herstellerabgabe-

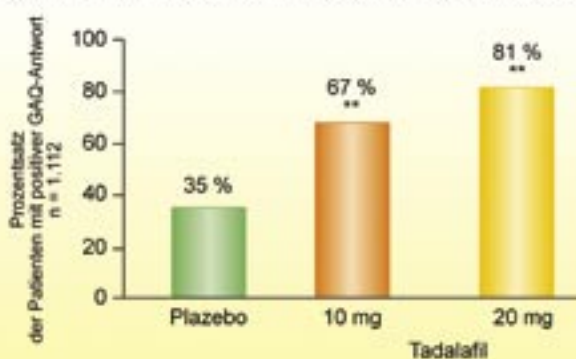
preisen, was rund 50 Millionen Euro zu Apothekenabgabepreisen entspricht.

Cialis® erreichte von den beiden neuen Präparaten einen besonders guten Start, der offenbar auf das von Paaren geschätzte breite Wirkzeitfenster zurückzuführen ist. Nur drei Monate nach seiner Einführung im Februar 2003 lag sein Marktanteil von Cialis® gemessen am Gesamtumsatz der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bereits bei 28%. Der Anteil von Viagra ging in dieser Zeit auf 60% zurück, und das kurz nach Cialis® eingeführte Levitra® lag bei einem Anteil von 12%.

Professor Hartmut Porst, Hamburg, einer der international führenden Spezialisten für ED, findet diese Entwicklung nicht überraschend. Seiner Einschätzung nach entschließen sich immer mehr Männer, etwas gegen Erektionsstörungen zu unternehmen. Dieser Trend ist offensichtlich auf die verbesserten Therapiemöglichkeiten und die verstärkte öffentliche Diskussion zurückzuführen. Hirdurch wird das Tabu gebrochen, das die Problematik der ED bis in die heutige Zeit hinein umgibt.

Porst, der bei der klinischen Prüfung aller drei PDE 5-Hemmer eine Schlüsselrolle einnahm, geht davon aus, dass die Patienten zunächst Erfahrung mit den Alternativpräparaten sammeln und sich dann für jenes entscheiden, welches ihren Bedürfnissen am besten entspricht. „Ich verstehe sehr gut, dass sich viele Patienten für Cialis® entscheiden, weil dessen sehr breites Wirkzeitfenster eine Planung der Intimität innerhalb dieses Zeitraumes weitgehend entbehrlich macht.“ *Red. ♦*

Patienten mit Verbesserung der Erektion am Behandlungsende



Frage: Hat die Behandlung Ihre Erektion verbessert?
(Quelle Padma-Nathan, H. et al. 2002, ICA, USA)

** p < 0.001
GAO (Global Assessment Question)

nach Brock G. et al. 2002, J. Urol.

Veranstaltungen:**Intanbul, 16. bis 19. November 2003**

„6th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM)“;

Auskunft: CPO Hanser Service, Zum Ehrenhain 34, 22885 Barsbüttel, Tel: (040) 67 08 820, Fax: (040) 67 03 283, E-Mail: essm@cpo-hanser.de, Internet: www.essm2003.org

Berlin, 14. bis 15. November 2003

„15. Deutscher Kongress der Gesellschaft für Inkontinenzhilfe e.V. (GIH)“;

Auskunft: Anne-Katrin Döbler, GIH e.V., Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart; Anmeldung: GIH Geschäftsstelle, Friedrich-Ebert-Str. 124, 34119 Kassel, Tel.: (0561) 780604, Fax: (0561) 776770, E-Mail: GIH-kassel@t-online.de

Offenbach, 19. November 2003

„Fortbildungsveranstaltung des Interdisziplinären Arbeitskreises für allgemeine und onkologische Urologie Offenbach e.V.“; Präsident: Prof. Dr. med. Ulf W. Tunn, Auskunft: Prof. Dr. med. U. Tunn, Urol. Klinik, Starkenburgring 66, 63069 Offenbach, Tel.: (069) 8405-3840, Fax:

(069) 8405-4080, E-Mail: tunn@em.uni-frankfurt.de

Düsseldorf, 19. bis 22. November 2003

„MEDICA 2003“
Themen: Interdisziplinär, insgesamt ca. 200 Kurse und Seminare aus allen Bereichen der Medizin;

Auskunft: Gabriele Weller, MEDICA Deutsche Gesellschaft zur Förderung der medizinischen Diagnostik e.V., Löffelstr. 1, 70567 Stittgart, Tel.: (0711) 7651454, Fax: (0711) 766992, E-Mail: gw@medicakongress.de, Internet: www.medicakongress.de

Königstein, 28. bis 29. November 2003

„1. Deutscher Kongress für Integrative Onkologie DKIO 2003“;

Themen: Innovative Therapieformen, Onkologische Standardtherapien und komplementäre Methoden; Auskunft: GFMK KG, Anke Tennemann, Projektmanagement Kongresse, Tel.: (0214) 31057-15, Fax: (0214) 31 57-19, E-Mail: anke.tennemann@gfmk.de, Internet: www.dkio.de

Berlin, 27. Februar bis 01. März 2004

„26. Deutscher Krebskongress: Verantwortung übernehmen“;

Präsident: Prof. Dr. med. Michael Bamberg,

Auskunft: Kongressesekretariat, Katrin Luetjens, Universitätsklinik für Radiologie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, sekretariat@krebskongress2004.de, <http://www.krebskongress2004.de>

Würzburg, 01. Mai 2004

„30. Gemeinsame Jahrestagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU)“;

Präsident: Prof. Dr. med. Riedmiller, Auskunft: Beate Ruloff, Event Consulting GmbH, Rodenwald 7a, 40883 Ratingen, Tel.: (02102) 9692-0, Fax: (02102) 9692-30, E-Mail: event.ruloff@arcor.de

Gießen, 04. bis 05. Juni 2004

„Jahrestagung der Mitteldeutschen Gesellschaft für Urologie gemeinsam mit der Sächsischen und Südostdeutschen Gesellschaft für Urologie“;

Auskunft: Prof. Dr. med. W. Weidner, Urologische Klinik, Justus-Liebig-Universität, Klinikstr. 29, 35392 Gießen, Tel.: (0641) 9944501, Fax: (0641) 9944509, E-Mail: wolfgang.weidner@chiru.med.uni-giessen.de ◆

IMPRESSUM**Herausgeber:**

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Joachim F. Schindler, Martin Thomas

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim (Ruhr)
Tel.: (0208) 3056-166,
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

S. Brandis, M. Klafke, N. Schulten, M. Thomas, H. Wagner, K. Weber

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller, Dr. R. Manz

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. H. Greven, Prof. Dr. med H.-D. Hesch, Prof. Dr. med. A. Heufelder, Prof. Dr. med. F. Husmann, Dr. med. H. Schorn

Layout/Satz:

Nicolai Schulten

Anzeigen:

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

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten Nr. 1 vom 14. Februar 2003

Druck:

Walter Perspektiven GmbH
46145 Oberhausen

Auflage: 4.500

Erscheinungsweise:

4 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (4 Ausgaben) Euro 30,-- inkl. Porto und Versand, Einzelheft: Euro 8,--

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, Reproduktion bedürfen schriftlicher Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

Anzeige