

urologen.info

Ausgabe 3 • Juni 2014 • 12. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom

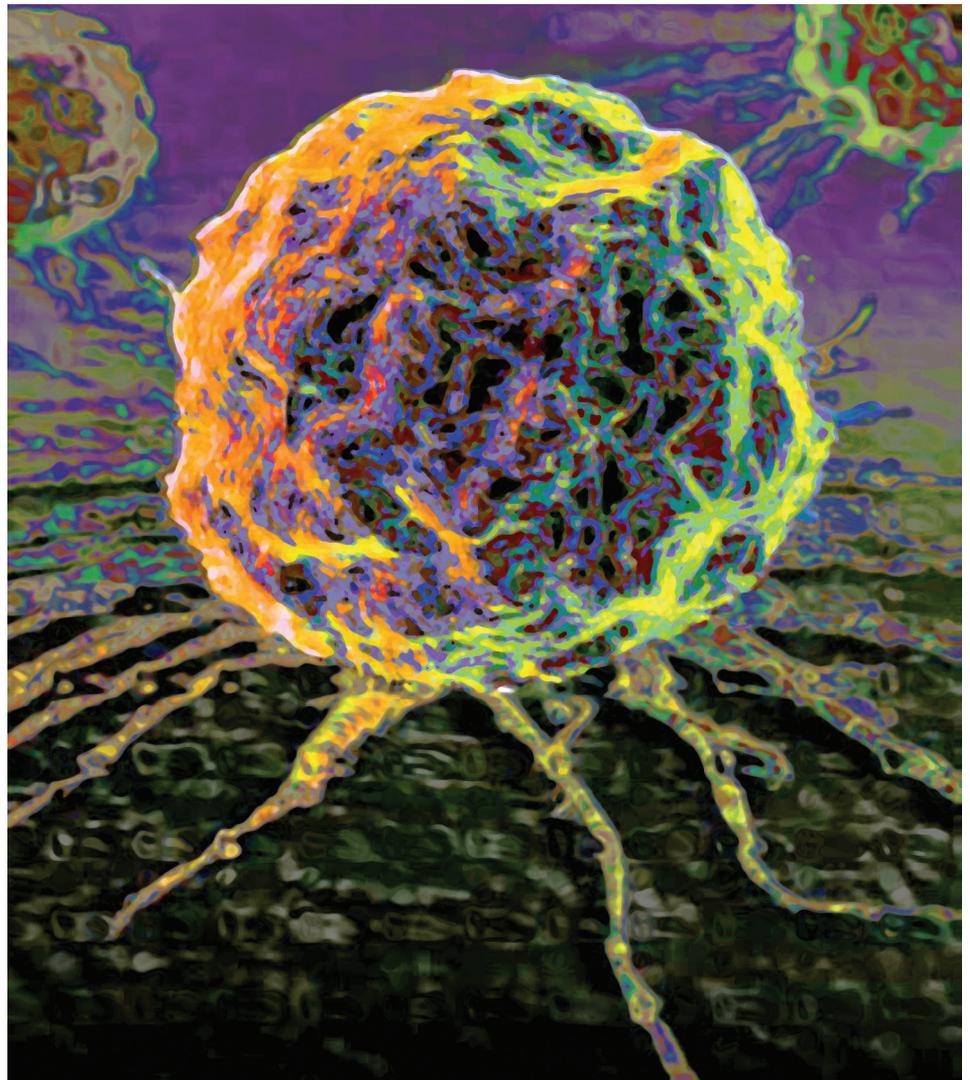
Überlebensvorteil
bei Hormon- und
Chemotherapie
zugleich

Andrologie

Wie begründet sind
aktuelle Verunsiche-
rungen, Testosteron
erhöhe das kardio-
vaskuläre Risiko?

Urologie

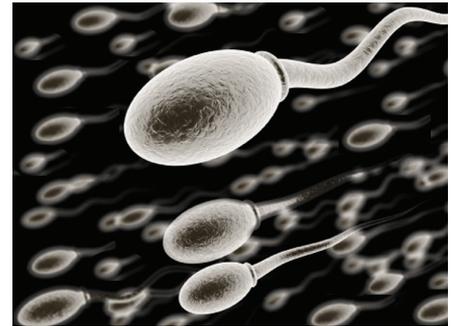
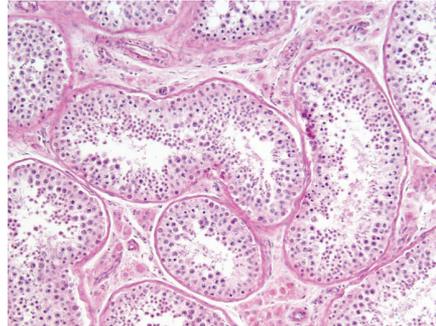
Offene urethrale
Rekonstruktion bei
Harnröhrenstrikturen



www.andrologen.info • www.urologen-infoportal.de

Nicht lange fackeln – länger brennen!
LEVITRA[®]
(VARDENAFIL HCl)

Anzeige



UROLOGIE

- 76-78** Offene urethrale Rekonstruktion bei Harnröhrenstrikturen
- 90-95** Zusammenhang zwischen Depression, Angstgefühlen und Nykturie
- Verbindung zwischen der Melatonin-Sekretion und Nykturie
- Langfristige Nachbeobachtung von Kindern mit Enuresis
- Besserung durch Prostatitis bedingter LUTS nach radikaler Prostatektomie
- Harntraktinfektionen nach endoskopischer Behandlung eines vesikoureteralen Reflux
- C-reaktives Protein im Zusammenhang mit der Prävalenz von Nierensteinen
- Schützt Koenzym Q10 bei extrakorporaler Schockwellenlithotripsie vor Nierenschäden?
- Serum-Harnsäurespiegel als Prädiktor für ED-Risiko

URO-ONKOLOGIE

- 96-101** Prostatakarzinom
- Risiko für akutes Nierenversagen unter Androgendeprivation
- Urinverlust beim Orgasmus nach Behandlung von Prostatakrebs
- Genetischer Score für Prostatakrebsrisiko bei PSA-Spiegel von 1-3 ng/ml
- CAG-Repeatlänge im Androgenrezeptor-Gen und Prostatakrebsrisiko bei TMPRSS2:ETS-Fusion
- Überlebensvorteil bei Hormon- und Chemotherapie zugleich
- PSA-Flare unter Cabazitaxel-basierter Chemotherapie klinisch bedeutsam?
- Können Männer mit der Diagnose metastasierter Prostatakrebs von definitiver Behandlung des Primärtumors profitieren?
- Niedriges freies Testosteron als Prädiktor für Reklassifizierung bei Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance
- Active Surveillance bei lokalisiertem Prostatakrebs
- PSA-Verdopplungszeit als Progressions-Kriterium

ANDROLOGIE

- 81-88** Wie begründet sind aktuelle Verunsicherungen, Testosteron erhöhe das kardiovaskuläre Risiko?
- Erhöhte Mortalität und kardiovaskuläres Risiko durch Testosteronausgleich?
- Mortalität in Verbindung mit Late-onset-Hypogonadismus: Sollte dennoch nicht mit Testosteron behandelt werden?
- In welcher Beziehung stehen Testosteronmangel und kardiale Gesundheit bei älteren Männern?
- Testosteronausgleich bei adipösen, hypogonadalen Männern: Erhalt/Nichterhalt des Benefits nach Absetzen der Therapie
- Entdeckung von Varikozelen bei Vasektomien kann zu frühzeitiger Diagnose von Hypogonadismus führen
- Versagen von PDE5-Hemmern oder sind es nur Anwendungsfehler?
- Erektile Dysfunktion und Gefäßpathologie bei Patienten mit systemischer Sklerose

Meldungen / Pharmaforum

- 102-107** Hodenatrophie bei mikrochirurgischer testikulärer Spermienextraktion
- Hodenhochstand schon im ersten Lebensjahr behandeln
- Krebsrisiko: Selen und Vitamin E nur bei Mangelzuständen einnehmen
- Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid von G-BA zuerkannt
- Hodenkrebs: Ärztliche Zweitmeinung unverzichtbar
- Die erste Testosteron-Lösung für die Achselhöhlen
- Testosteron-Gel jetzt im Vertrieb von DR. KADE/BESINS
- Oncoforum Urology
- Neue Ultraschallsysteme von Hitachi Medical Systems
- G-BA-Beschluss: Tadalafil 5 mg täglich ab jetzt erstattungsfähig

Offene urethrale Rekonstruktion bei Harnröhrenstrikturen

V. Zugor, M. Addali, J.H. Witt



PD Dr. med.
Vahudin Zugor,
St. Antonius-Hospital,
Gronau.

Die Harnröhrenstriktur beim Mann ist eine Erkrankung unterschiedlicher Genese. Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz sind bei nicht standardisierter Erhebung sehr variabel. Es wird aber mit ca. 30 000 Behandlungen jährlich gerechnet. Harnröhrenstrikturen sind narbige Verengungen der Urethra, die unabhängig von der anatomischen Lokalisation zur obstruktiven und/oder irritativen Miktionsbeschwerden führen können. Die Auswirkungen für die Betroffenen können von leichter Beeinträchtigung der Lebensqualität bis zu Folgeschäden am gesamten Harntrakt mit der Blasen- bzw. der Nierenfunktion führen.

Ätiologie

Urethrastrikturen sind häufiger erworben als kongenital. Die angeborenen Formen sind überwiegend im vorderen Abschnitt der Urethra lokalisiert, üblicherweise kurzstreckig und zumeist mit anderen Fehlbildungen wie Hypospadie oder Megalourethra assoziiert. Die erworbenen Urethrastrikturformen sind zum großen Teil iatrogener Genese, können aber auch postentzündlich, durch verschiedene sexuelle Infektionserkrankungen (Gonorrhoe, Chlamydien, etc.), chronisch entzündlich oder posttraumatisch bedingt sein. Bei ca. 30 % der Patienten bleibt die Ätiologie allerdings unklar. Das Alter spielt ebenfalls eine

wichtige Rolle bei der ursächlichen Zuordnung. Aktuelle Studien zeigen, dass Harnröhrenstrikturen bei Männern unter 35 Jahren meistens entzündlicher oder unklarer Genese sind. Hingegen wurde bei Männern über 50 Jahre in 55 % der Fälle eine iatrogene Korrelation (Z.n. transurethralen Eingriffen, Kathetereinlagen in der Anamnese) festgestellt.

Die Harnröhrenstriktur ist bedingt durch eine narbige Umwandlung der Urethra. Pathogenetisch sind dafür zwei Faktoren verantwortlich. Einerseits eine Schleimhautläsion mit lokaler Infektion, die später auf das Corpus spongiosum übergreifen kann und andererseits der folgende Heilungsprozess mit Narbenbildung. Es entsteht eine sogenannte Spongiofibrose. Je ausgeprägter die Narbenbildung ist, desto gravierender ist die Striktur. Davon werden proximale Strikturen, die durch Fibrosen nach traumatischen Harnröhrenabrissen entstehen, unterschieden. Eine besondere Entität stellen die distalen Engen dar, die durch nichtinfektiöse entzündliche Prozesse im Rahmen einer Balanitis xerotica obliterans (Lichen sclerosus) entstehen können.

Diagnostik

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist die richtige Aus-

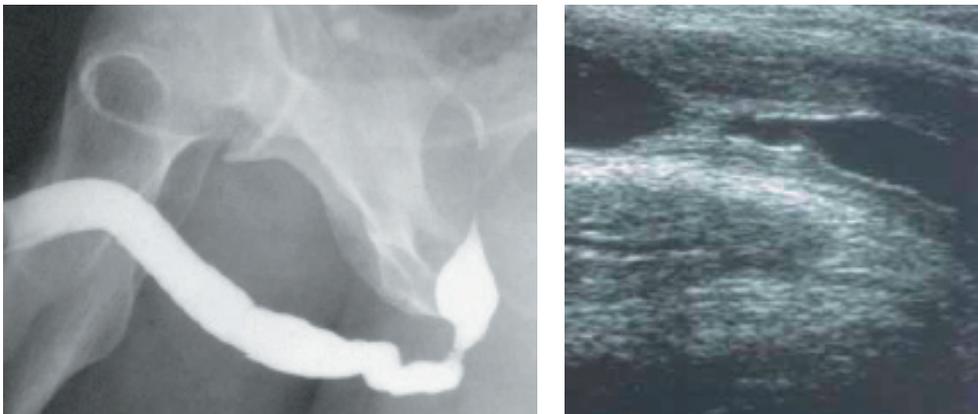


Abb. 1a+b: Retrogrades Urethrogramm und Harnröhrensonographie einer 3 cm bulbären Urethrastriktur.

wahl des operativen Verfahrens. In der präoperativen Diagnostik sind neben der Anamnese, die klinische Untersuchung, die Uroflowmetrie, die Urethrozystoskopie, das retrograde Urethrogramm (**Abb. 1a**) oder alternativ die Miktionszysturographie wesentlich. Damit lassen sich Lage, Länge und Form der Strikturen evaluieren. Auch die Harnröhrensonographie (**Abb. 1b**) gewinnt in der letzten Zeit immer mehr an Bedeutung, damit kann unter Umständen das Ausmaß einer Spongiofibrose beurteilt werden. Diese Methode hat bislang noch keinen eindeutigen Platz im klinischen Alltag gefunden. Denn in der Urologie sind im Gegensatz zu vielen anderen Krankheitsentitäten die diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen weniger standardisiert. Leitlinien sind weder auf nationaler noch auf internationaler Ebene etabliert.

Therapieoptionen

Unterschiedlicher Krankheitsverlauf sowie die hohe Rezidivneigung stellen eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Die Auswahl des geeigneten Operationsverfahrens soll individuell an den Patienten angepasst werden. Als schlechte Prognoseparameter gelten die distale Lage, eine Strikturlänge über 2,5 cm und die Anzahl der vorausgegangenen Operationen. Kurzstreckige bulbäre Strikturen (<1 cm) haben eine bessere Prognose bei geringerer Rezidivrate und ein endoskopischer Sanierungsversuch erscheint gerechtfertigt. Betroffene sollen diesbezüglich informiert und aufgeklärt werden.

Bei komplexen Strikturen oder in der Rezidivsituation kommen offen rekonstruktive Verfahren zum Einsatz. In unserer Klinik werden solche Eingriffe u.a. sekundär bei Z.n. zweimalig endoskopischer Urethrotomie und primär bei den sogenannten Hochrisikopatienten durchgeführt. Hochrisikopatienten sind durch eine langstreckige Strikturen über 5 cm, peniler oder membranöser Lokalisation

mit ausgeprägter Spongiofibrose charakterisiert. Die Entscheidung zu einem ein- oder mehrzeitigen rekonstruktiven Verfahren wird anhand der Strikturlänge, der Weite des Restlumens und dem Ausmaß der Spongiofibrose getroffen.

Kurzstreckige bulbäre Strikturen <2 cm werden über einen perinealen Zugang freipräpariert und reseziert. Dann wird die Kontinuität der locker aneinander approximierten beiden Urethraenden durch eine End-zu-End-Anastomose wiederhergestellt. Die Langzeiterfolgsraten werden in der Literatur mit bis zu 90 % angegeben.

Längere Strikturen bedürfen einer Graft-Urethroplastik. Wegen der einfacheren Verfügbarkeit und der geringen Komplikationsrate ist das freie Mundschleimhauttransplantat das am meisten verwendete freie Graft. Zahlreiche andere körpereigene biologische Materialien (Vorhaut, Haut vom Oberschenkel, Blasenschleimhaut, Kolonschleimhaut) werden in speziellen Fällen verwendet. Zum Ersatz ausgedehnter Harnröhren-

defekte steht seit kurzem als neues Verfahren das Tissue Engineering zur Verfügung. Hierbei wird in speziellen Laboratorien biologisches Gewebe durch die gerichtete Kultivierung von Zellen hergestellt, um damit krankes Gewebe zu ersetzen oder zu regenerieren. Um die Effektivität und Sicherheit dieser Technik zu beurteilen, fehlen allerdings bislang Langzeitdaten.

In unserer Klinik favorisieren wir prinzipiell die Verwendung des freien Mundschleimhauttransplantats. Hierbei wird die Harnröhre im Bereich der Strikturen komplett mobilisiert und von den Corpora cavernosa abpräpariert (**Abb. 2**). Es folgt die Eröffnung der Urethra über die gesamte Länge der Strikturen in Längsrichtung (**Abb. 3**). Anschließend werden die entnommenen Mundschleimhautstreifen (Graft) zur plastischen Erweiterung des entstandenen Defekts eingenäht (**Abb. 4**). Ein zweizeitiges Vorgehen wird bei uns nur bei speziellen Fällen wie komplizierte Strikturen, die die gesamte Länge der Harnröhre betreffen, durchgeführt. Erforder-

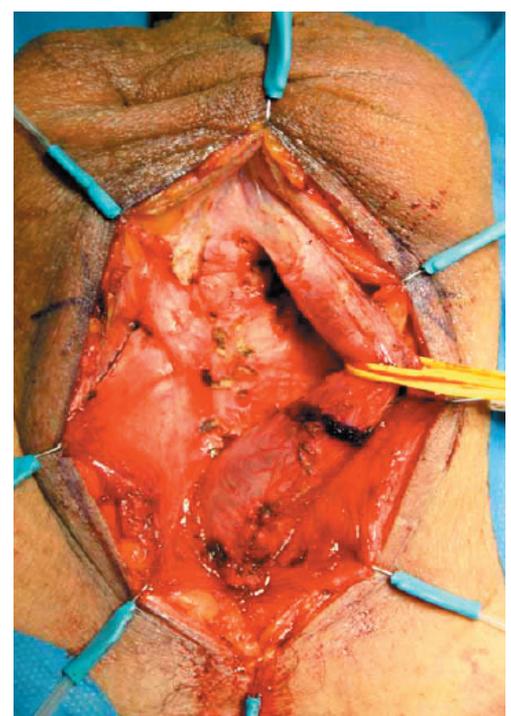
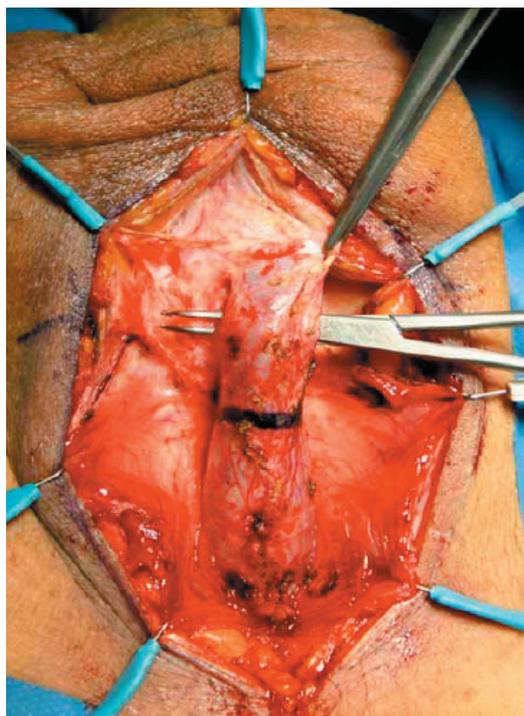


Abb. 2: Mobilisation der Urethra von Corpora cavernosa.

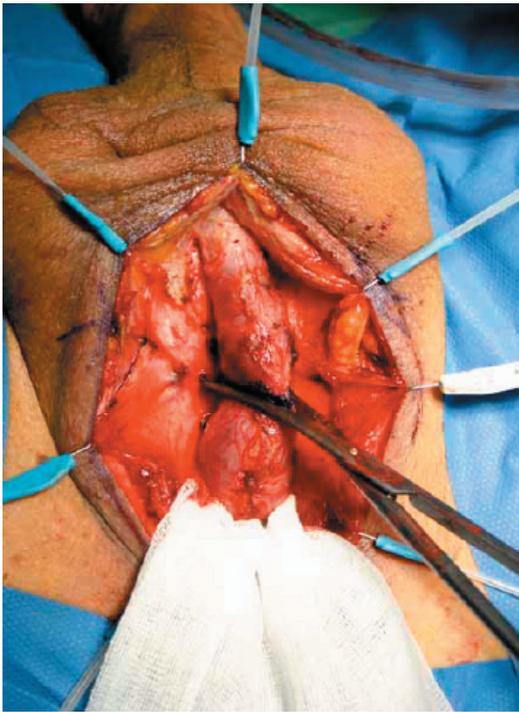


Abb. 3: Komplette Eröffnung der Striktur.

lich sind hierfür zwei Operationen im Abstand von einigen Monaten. In der ersten Sitzung wird über einen penilen oder perinealen Zugang die



Abb. 4: Buccal-mucosa-Urethroplastik.

Harnröhre über die komplette Länge der Striktur longitudinal eröffnet und mittels eines Spalthauttransplantates gedeckt.

Nach Abschluss der Heilungsphase – die in der Regel drei bis sechs Monate dauert – erfolgt die zweite Sitzung. Dazu wird das eingeeilte Transplantat beidseits abpräpariert, nach lateral bis auf die Corpora cavernosa mobilisiert und eine Neourethra über einen Katheter longitudinal (Tubularisierungsverfahren) geformt. In der Literatur ist nachzulesen, dass die Rezidivrate bei einzeitigen Verfahren zwischen 8 % und 19 % schwankt, wobei die Rezidivrate bei Strikturen, die länger als 5 cm sind, im Vergleich zu kürzeren signifikant höher ist (17 % vs. 12 %). Männer, die älter als 65 Jahre sind, haben nach offener Harnröhrenplastik gleichwertig gute Ergebnisse wie jüngere Patienten. Das Patientenalter stellt somit keine Rechtfertigung für prolongierte endoskopische Eingriffe, die mit den häufigsten Rezidiven behaftet sind, dar. Bei der Technik der zweizeitigen Harnröhrenplastik ist mit einer 45 %igen Rezidivrate zu rechnen. Um optimale Ergebnisse zu erzielen, sollen solche Verfahren nur in speziellen Zentren

mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden.

Zusammenfassung

Urethrastrikturen können in jedem Lebensalter auftreten. Häufig entstehen sie iatrogen nach traumatischen Kathetereinlagen bzw. transurethralen Eingriffen. Die endoskopische Schlitzung ist der einfachste, aber auch der mit den häufigsten Rezidiven behaftete operative Eingriff. Die retrograde Urethrographie bzw. Zysturothrographie spielt weiterhin eine zentrale Rolle in der Diagnostik und Therapieplanung. Eine einheitliche Vorgehensweise bezüglich der Operationstechnik, des perioperativen Managements und der postoperativen Verlaufskontrollen fehlt. Ebenfalls gibt es keine evidenzbasierte Empfehlungen oder Leitlinien. Die dauerhafte Beseitigung einer Striktur kann häufig nur durch offene rekonstruktive Eingriffe erreicht werden. Diese sollten in Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden. ◀

Verfasser: PD Dr. med. V. Zugor, Dr. med. M. Addali, Dr. med. Jörn H. Witt, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Möllenweg 22, 48599 Gronau.

Buchbesprechung

Diagnostik und Risikoeinschätzung beim Prostatakarzinom

PD Dr. med. Carsten Stephan (Hrsg.), Klinik für Urologie und Berliner Forschungsinstitut für Urologie (BFIU), Charité-Universitätsmedizin Berlin
UNI-MED Science, 1. Auflage 2014, 112 Seiten, 23 Abb., Hardcover, ISBN 978-3-8374-1448-6

Das Buch diskutiert den Einsatz des prostataspezifischen Antigens (PSA) und stellt sowohl Stärken wie die frühe Vorhersagefähigkeit als auch Schwächen wie die unzureichende Spezifität ausführlich dar. Möglichkeiten der verbesserten Diagnostik mittels multivariater Auswertungen sowie der Einsatz neuer Biomarker im Blut und im Urin sind weitere Schwerpunkte dieses Buches. Des Weiteren werden die wesentlichen Gewebemarker in der Diagnostik und Prognosebeurteilung des Pros-



tatakarzinoms erörtert und die Fortschritte in der Bildgebung der Prostata ausführlich erläutert.

Dieses Buch bietet einen kompakten Überblick über das umfassende Thema der Diagnostik des Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur. ◀



ANZEIGE

Wie begründet sind aktuelle Verunsicherungen, Testosteron erhöhe das kardiovaskuläre Risiko?

Gegenwärtig wird auf der Basis zweier neuerer Publikationen [1, 2] kontrovers diskutiert, ob die Testosteron-Ausgleichstherapie (TRT, testosterone replacement therapy) mit kardiovaskulären Ereignissen im Zusammenhang steht. Diesbezüglich hat die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im April 2014 eine Überprüfung der TRT hinsichtlich möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen eingeleitet. Damit folgt sie dem gleichgerichteten Verfahren der Amerikanischen Arzneibehörde FDA, das bereits im Januar 2014 eröffnet worden war. Gegensätzliche Standpunkte zu dem Thema werden im *Journal of Urology* anhand einer Pro- und Kontra-Argumentation vorgebracht [3].

Den Pro-Part übernahm AD Seftel (Cooper University School of Medicine, Camden, NJ, USA):

Kernpunkt von Seftels Argumentation sind Berichte zu erhöhten negativen, vornehmlich kardiovaskulären Ereignissen bei der Behandlung mit Testosteron, deren Daten er weitgehend ohne kritische Bewertung vorstellt. Er sieht den ersten Warnschuss im vorzeitigen Abbruch einer Studie von Basaria et al. [4]. In ihr waren mobilitäts eingeschränkte ältere Männer mit Testosteronspiegeln $<3,0$ ng/ml häufiger von negativen kardiovaskulären Ereignissen betroffen, wenn sie mit Testosteron (23) und nicht mit Placebo (5) behandelt worden waren. Aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl und ihrer Vorbelastung wollten Basaria et al. allerdings keine allgemeingültige Aussage treffen. Sie ermittelten nachfolgend, dass Männer mit gegenüber denen ohne kardiovaskuläres Ereignis stärkere Anstiege der Spiegel an freiem Testosteron aufwiesen [5].

Vigen et al. [1] verglichen bei amerikanischen Veteranen mit niedrigem Testosteronspiegel ($<3,0$ ng/ml), die sich einer Koronarangiographie unterzogen hatten, die Gesamtmortalität und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex) bei denen mit und ohne TRT. Sie kamen nach exzessiver Aufarbeitung ihrer Daten unter Einbeziehung zahlreicher Variablen zu einer absoluten Risikodifferenz von $5,8\%$ (95% CI, $-1,4\%$ – $13,1\%$). Bei Männern mit und ohne Krankheit der Koronararterien bestand bezüglich der Größe des Effekts kein signifikanter Unterschied.

Finkle et al. [2] ermittelten aus Daten von Krankenkassen den Anteil der Verschreibungen zur TRT, nach dem es bin-

nen eines Zeitraums von drei Monaten nach der Rezeptaussstellung zu einem nicht fatalen Myokardinfarkt gekommen war. Diese Inzidenz verglichen sie mit der Rate an gleichen Ereignissen im Jahr vor Ausstellung des Rezepts für Testosteron. Das Inzidenzverhältnis errechnete sich zu $1,36$ (95% CI, $1,03$ – $1,81$). Waren die Männer 65 Jahre und älter, stieg das Inzidenzverhältnis auf $2,19$ (95% CI, $1,27$ – $3,77$). Männer unter 65 Jahren mit der Vorbelastung kardialer Erkrankungen hatten ein Inzidenzverhältnis bei Testosteron-Verschreibung von $2,90$ (95% CI, $1,49$ – $5,62$), wohingegen sich das bei Verschreibung eines Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmers nur auf $1,40$ (95% CI, $0,91$ – $2,14$) belief.

Für ein Nein plädierte A. Morgentaler (Harvard Medical School, Boston, MA, USA):

In seiner Replik bezweifelt der Verfechter einer sicheren TRT, dass die Aussage, die Behandlung hypogonadaler Männer mit Testosteron berge kardiovaskuläre Risiken, einer wissenschaftlichen Überprüfung standhalte. Die von den Kritikern vorgebrachten Schlussfolgerungen basierten auf fragwürdigen methodischen Manipulationen oder entbehrten statistischer Signifikanz. Insbesondere sei das Ergebnis der Analyse von Vigen et al. [1] erst durch höchst komplexe statistische Bearbeitung unter Einbeziehung von mehr als 50 Variablen, sowie die Fehlzuordnung von mehr als 1 000 Patienten zustande gekommen. Zudem habe sich ein Arm ihres Datensatzes als durch 100 Frauen „kontaminiert“ erwiesen. Die Studie von Basaria et al. [4] war nicht zur Untersuchung kardiovaskulärer Auswirkungen konzipiert, und die meisten der 23 negativen kardiovasku-

lären Ereignisse in der Testosteron-Gruppe und der 5 in der Placebo-Gruppe seien von fragwürdiger Relevanz gewesen (siehe auch Artikel S. 82).

Der Untersuchung von Finkle et al. [2] fehlten jegliche zur Beurteilung von Therapierisiken erforderlichen Schlüsselfaktoren. Die Ermittlung der Rate an Myokardinfarkten allein anhand des Diagnoseschlüssels unterliege einer 13% igen Fehlerquote. Der Vergleich von Testosteron mit PDE5-Hemmer entspreche typischerweise dem Vergleich von Äpfeln mit Birnen.

Als Gegenpol zu den kritischen Studien führt Morgentaler im Wesentlichen zwei Studien ins Feld, die eine deutlich reduzierte kardiovaskuläre Mortalität bei Ausgleich eines Testosteronmangels zum Ergebnis haben [6, 7]. Parallel dazu wird argumentiert, dass es reichlich Daten gibt, die für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei niedrigen Testosteronspiegeln sprechen. In neun von elf longitudinalen Studien wurde bei niedrigen Testosteronspiegeln eine erhöhte Mortalität registriert. Ferner verringern sich unter einer TRT kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Fettmasse und Bauchumfang [8]. Morgentaler plädiert dafür, dass sich die TRT auf die kardiovaskuläre Gesundheit eher zuträglich auswirkt. jfs ◀

[1] Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. 2013. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 310:1829-1836.

[2] Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. 2014. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS ONE* 9:e85805.

[3] Seftel AD, Morgentaler A, 2014. Does testosterone increase the risk of a cardiovascular event? *J Urol* 192:13-15.

[4] Basaria S1, Coviello AD, Travison TG, et al. 2010. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 363:109-122.

[5] Basaria S, Davda MN, Travison TG, et al. 2013. Risk factors associated with cardiovascular events during testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 68:153-160.

[6] Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. 2012. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2050-2558.

[7] Muralieedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. 2013. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 169:725-733.

[8] Traish AM, Miner M, Morgentaler M, Zitzmann M, 2011. Testosterone deficiency. *Am J Med* 124: 578-587.

Erhöhte Mortalität und kardiovaskuläres Risiko durch Testosteronausgleich?

Wenn die Behauptung aufgestellt wird, Testosteronausgleichstherapie (TRT, testosterone replacement therapy) stehe bei Männern im Zusammenhang mit dem erhöhten Risiko für Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall, weckt das berechtigterweise breite Aufmerksamkeit sowohl in Fachkreisen als auch bei Laien. Von solcher Verbindung war unlängst in einem Artikel von R. Vigen et al. in JAMA berichtet worden [1]. Sie folgte einer Arbeit von S. Basaria et al. im New England Journal of Medicine aus dem Jahr 2010, in der ähnlich schwerwiegende Ereignisse zum frühzeitigen Abbruch der Studie geführt haben [2]. In einem angeforderten Kommentar im Journal of Sexual Medicine setzen sich am A. M. Traish, A. T. Guay und A. Morgentaler kritisch mit beiden Studien auseinander [3].

In der retrospektiven Analyse hatten Männer (n=8709), die sich einer Koronarangiographie unterzogen hatten und deren Testosteronspiegel zu diesem Zeitpunkt unter 3,0 ng/ml lag, ein erhöhtes Risiko für Tod, Myokardinfarkt und Apoplex, wenn sie mit Testosteron substituiert worden sind [1]. Dabei wurde für die Nicht-TRT-Gruppe eine absolute Ereignisrate von 19,9 % und für die TRT-Gruppe von 25,7 % errechnet. Betrachtet man allerdings die tatsächlich ermittelten Zahlen berichteter Ereignisse, so waren es 123 Fälle bei 1 223 Männern in der TRT-Gruppe gegenüber 1 587 Ereignissen bei 7 486 Männern in der Nicht-TRT-Gruppe (Ereignisrate 10,1 % vs. 21,2 %). Dieses Ergebnis zugunsten der TRT traf auf Mortalität, Myokardinfarkt und Apoplex gleichermaßen zu (**Abb.**). Erst eine äußerst komplexe statistische Verfahrens-

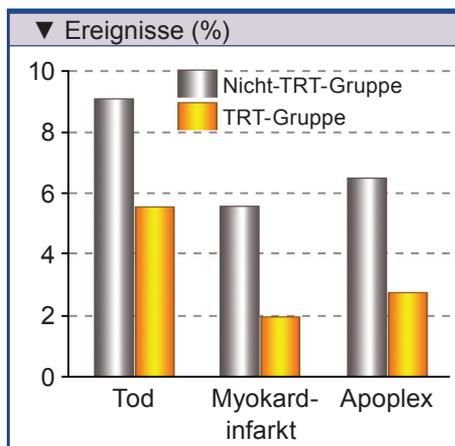
weise, in der Korrekturen für mehr als 50 Variable (nicht jedoch für den Baseline-Testosteronspiegel der TRT-Gruppe von 1,76 ng/ml und den der Nicht-TRT-Gruppe von 2,07 ng/ml) angebracht wurden, stellte den Befund anhand der Rohdaten auf den Kopf. Die Kommentatoren bezweifeln zwar nicht den hohen Stellenwert der differenzierten statistischen Analyse in der modernen biomedizinischen Forschung, geben jedoch zu bedenken, dass die Verlässlichkeit eines Ergebnisses mit wachsender Entfernung von den Rohdaten zusehends schwindet.

Ferner beanstanden die Autoren des Kommentars die chaotische Zusammensetzung der beiden zum Vergleich herangezogenen Datensätze. Insbesondere sei die Verteilungen der schwerwiegenden Ereignisse in unzulässiger Weise vorgenommen worden. Es sei unverständlich, dass 1 132 Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis ausgeschlossen wurden, obwohl sie erst danach mit Testosteron behandelt worden sind. Diese Fälle gehörten eindeutig der Nicht-TRT-Gruppe zugeordnet und würden deren Ereignisrate um 70 % erhöhen. Nicht zuletzt werfe die in der Studie sehr begrenzte Exposition mit exogenem Testosteron die Frage auf, wie die extrapolierte, beängstigende Ereignisrate in der TRT-Gruppe zu erklären sei. Allein 17,6 % der Männer löste innerhalb von vier Jahren nur ein einziges Rezept ein. Im Mittel waren es sechs eingelöste Verschreibungen bei 66,3 % der Männer, die mit Testosteron-Pflastern behandelt wurden. Das ist schwer mit dem Fehlen einer nennenswerten Rate an gravierenden negativen Ereignissen in Studien vereinbar, in de-

Die Kommentatoren bedauern, dass weniger Studien mit Erfolg verheißenden Ergebnissen einer Therapie hypogonadaler Männer mit Testosteron – auch hinsichtlich deutlich verringerter Mortalität [5, 6] – Beachtung finden, sondern sich die Diskussion insbesondere auf eine Studie mit auf statistischer Bearbeitung basierenden Bedenken [1] fokussiert. Sie setzen sich mit gravierenden methodischen Ungeheimheiten letzterer Analyse auseinander und bemängeln weitere Fehler, die auf einer nicht nachvollziehbaren Zuordnung kardiovaskulärer Ereignisse beruhen. Bei einer vorzeitig abgebrochenen Studie [2] handelte es sich nicht um eine Untersuchung mit kardiovaskulären Zielsetzungen. Eine Signifikanz bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht gegeben.

nen die Patienten konsequenter mit Testosteron behandelt worden waren.

Zuletzt war der TRT derart hohe Beachtung in der Fach- und Laienpresse entgegengebracht worden, als Basaria et al. eine Studie aufgrund vermehrter kardiovaskulärer Ereignisse bei den mit Testosteron substituierten Männern frühzeitig abgebrochen hatten [2]. Deren Ziele waren allerdings nicht daraufhin ausgelegt, das kardiovaskuläre Risiko zu untersuchen. Von Basaria et al. waren gebrechliche, multimorbide ältere Männer mit Testosteron-Gel behandelt worden, um dessen Einfluss auf Kraft und Funktionalität der Muskulatur zu untersuchen [2]. Letztere primäre Endpunkte zeigten zwar positive Ergebnisse, doch in der Testosteron-Gruppe traten gegenüber der Placebo-Gruppe vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse auf. Allerdings war die Zahl der Studienteilnehmer für eine auf Signifikanz abzielende Risikobewertung zu gering, und die kardiovaskulären Ereignisse insgesamt waren mangelhaft dokumentiert. Im Vordergrund standen ein Todesfall, zwei Herzinfarkte und ein Schlaganfall, die bei 209 Männern mit erheblicher Ko-



Auf Basis der Rohdaten von Vigen et al. (2013) angefertigte Grafik zur Assoziation zwischen den absoluten kardiovaskulären Ereignisraten (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) und der Testosterontherapie.

morbidität innerhalb von sechs Monaten aufgetreten waren – alle in der Testosteron-Gruppe. Dabei sei allerdings zu bedenken, dass bei einer derart kleinen Fallzahl keine statistisch fundierten Schlüsse gezogen werden können. Um das zu untermauern, führen sie eine vergleichbare britische Untersuchung an, bei der mit ähnlichem Patientengut zwei schwerwiegende Ereignisse verzeichnet wurden – beide in der Placebo-Gruppe [4].

Weiterhin rufen die Autoren in Erinnerung, dass es insbesondere zwei Studien gibt, in denen Männer mit niedrigem Testosteronspiegel ein deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko hatten, wenn sie sich einer TRT unterzogen. Zum einen wurde bei 1 031 amerikanischen Veteranen mit einem Testosteronspiegel $\leq 2,5$ ng/ml bei den 398 mit Testosteron substituierten Männern (im Mittel 20,2 Monate) eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate ermittelt als bei den nicht mit Testosteron behandelten Männern (10,3 % versus 20,7 %) [5]. Darin bestätigt sich das Ergebnis von Vigen et al. bezüglich deren Rohdaten.

Zum anderen wurde gezeigt, dass die Mortalitätsrate bei Diabetikern mit niedrigem Testosteronspiegel (≤ 3 ng/ml) etwa doppelt so hoch ist wie bei Diabetikern mit

normal hohem Testosteronspiegel (19,2 % versus 9,0 %). Bei den Patienten mit niedrigem Testosteronspiegel sank die Mortalitätsrate auf das Niveau der Patienten mit normalem Testosteronspiegel, wenn sie eine TRT erhielten [6].

Darüber hinaus wird reichhaltig Literatur angeführt, in der kardiovaskulärer Benefit bei Männern mit Testosteron im physiologischen Bereich gegenüber denen mit niedrigen Testosteronspiegeln belegt wird. Darunter sind etliche Metaanalysen, kritische Reviews sowie epidemiologische und interventionelle Studien. Die Verfasser des Kommentars bedauern es, dass in keinem Fall das Echo in der Öffentlichkeit dem bei Vigen et al. nahe kam.

Schlussendlich haben die drei Kommentatoren ihre Kollegen mit Erfahrung auf dem Gebiet der Testosterontherapie eingeladen, ihre Namen dem Editorial beizufügen. In voller Übereinstimmung mit den Ausführungen des Kommentars taten das:

Aversa A (Rom, Italien),
Burnett A (Baltimore, MD, USA),
Carruthers M (London, UK),
Carson C (Chapel Hill, NC, USA),
Gooren L (Amsterdam, Niederlande),

Hackett G (Birmingham, UK),
Lützhøft Hansen M (Kopenhagen, DK),
Isidori A (Rom, Italien),
Jackson G (Kardiologe, UK),
Jones HT (Barnsley, UK),
Khera M (Houston, TX, USA),
McCullough (Albany, NY, USA),
Miner M (Providence, RI, USA),
Schulman C (Brüssel, Belgien),
Zitzmann M (Münster).

jfs ◀

- [1] Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. 2013. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 310:1829-1836.
[2] Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. 2010. Adverse events associated with testosterone administration *N Engl J Med* 363:109-122.
[3] Traish AM, Guay AT, Morgentaler A, 2014. Death by testosterone? We think not! *J Sex Med* 11:624-629.
[4] Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Conolly MJ, et al. 2010. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:639-650.
[5] Shores MM, Nicholas L, Smith NL, Forsberg CW, et al. 2012. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2050-2558.
[6] Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. 2013. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 169:725-733.

Mortalität in Verbindung mit Late-onset-Hypogonadismus: Sollte dennoch nicht mit Testosteron behandelt werden?

Die mit dem Alter in Beziehung stehende Abnahme des Serum-Testosterons wie auch ihr klinischer Bezug sind nach wie vor mit offenen Fragen behaftet. Insbesondere die Diskussion über ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod bei Behandlung mit Testosteron vor allem älterer kardiovaskulär vorbelasteter Männer wird aktuell kontrovers geführt. Diesbezüglich setzt sich J.-M. Kaufman (Gent, Belgien) in einem Editorial im *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* kritisch mit dem gegenwärtigen Berechtigungsnachweis für die Indikation zur Testosteronsubstitution bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus (LOH) auseinander [1].

Repräsentative epidemiologische Daten aus Untersuchungen an unterschiedlichen Populationen lassen überwiegend einen sukzessiven Abfall des mittleren Testosteronspiegels und einen SHBG-Anstieg bei vorgeblich gesunden älteren Männern erkennen. Andererseits sprechen neuere Daten dafür, dass der mit

dem Altern im Zusammenhang stehende Abfall des Testosteronspiegels nicht vorprogrammiert ist. Er hängt neben genetischen und Lebensstil-bezogenen Faktoren im Wesentlichen von individuell vorliegenden Umständen wie Adipositas, Depressionen, Rauchentwöhnung und interkurrenten Veränderungen des Gesundheitsstatus

ab [2]. Bei Männern, die ihren Gesundheitszustand selbst als sehr gut einschätzen, blieb der Testosteronspiegel über alle Altersgruppen hinweg konstant [3].

Der normale Alterungsprozess ist mit Beschwerlichkeiten und Symptomen verbunden, die denen bei jungen hypogonadalen Männern nicht unähnlich sind. In

Das Vorliegen eines gravierenden Late-onset-Hypogonadismus sollte in erster Linie als Warnsignal für einen möglicherweise mit hohem Risiko behafteten Gesundheitszustand des Patienten gewertet werden. Das erfordert adäquate medizinische Maßnahmen, zu denen – dem heutigen Stand der Medizin entsprechend – keine Behandlung mit Testosteron gehört.

Beobachtungsstudien wurden vielfach sexuelle Symptome, Fatigue, sowie der Verlust an Antriebsarmut Muskelmasse und Osteopenie exemplarisch untersucht. Deren Ergebnisse nährten die Erwartung, durch Substitution selbst grenzwertigen Testosteronmangels die Erscheinungen des Alterns mit Aussicht auf einen guten allgemeinen Gesundheitszustand bei längerem Leben verlangsamen zu können.

Die klassischen Symptome eines LOH wie auch niedrige Testosteronspiegel treten im Alter verbreitet gemeinsam auf, sind dann aber weniger spezifisch. Das heißt, obwohl schwerer fassbar steigt die Wahrscheinlichkeit einer LOH-Diagnose an. Bei näherer Betrachtung der Daten stellt sich aber heraus, dass die Mehrheit symptomatischer Männer keinen niedrigen Testosteronspiegel hat, und ein beträchtlicher Anteil der Männer mit niedrigem Testosteron dennoch asymptomatisch ist. Wie soll da ein behandelnder Arzt bei Männern mit LOH zwischen Fällen, in denen Symptome auf Testosteronmangel zurückzuführen sind, und Gesundheitsproblemen ohne kausalen Zusammenhang mit niedrigem Testosteronspiegel unterscheiden? Testosteronmangel kann mit Komorbidität auf vielfältige Weise in Verbindung stehen. Neben vermutlich bidirektionalen Abhängigkeiten niedriger Testosteronspiegel mit metabolischen Störungen wie Adipositas, metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämien ist davon auszugehen, dass der Testosteronspiegel im Wesentlichen als Reaktion auf einen schlechten Gesundheitszustand absinkt.

Anhand von Daten der European Male Aging Study (EMAS) haben Wu et al. [4] nachgewiesen, dass die Diagnose eines LOH durch das Vorliegen dreier sexueller Symptome (z.B. kaum morgendliche Erektionen, vermindertes sexuelles Interesse und erektile Dysfunktion) in Verbindung mit niedrigen Testosteronspiegeln (Gesamttestosteron $<3,2$ ng/ml, freies Testosteron <64 pg/ml) Evidenz-basiert als gesichert angesehen werden kann. In einer folgenden Analyse wurde mittels dieser Kriterien bei 63 von 2 966 EMAS-Teilnehmern (2,1 %) ein LOH festgestellt [5]. Von diesen Fällen wurden 27 mit einem

Gesamttestosteronspiegel $<2,3$ ng/ml als schwer eingestuft.

Aktuell wurden auch prospektive Daten zur Mortalität von 2 599 Männern der EMAS publiziert [6]. Im Gesamtkollektiv gab es 147 Todesfälle (5,7 %) – davon 56 (38,1 %) aufgrund kardiovaskulärer Krankheiten und 60 (40,8 %) krebsbedingt. Bei insgesamt 55 Männern wurde LOH festgestellt. Die Mortalitätsrate lag bei 30,9 % – davon 64,7 % aufgrund kardiovaskulärer Krankheiten und 29,4 % krebsbedingt (von 31 moderaten Fällen verstarben 8 und von 24 schweren Fällen 9). Bezüglich der Testosteronspiegel bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings waren die Verstorbenen vermehrt höheren Alters und hatten zumindest zwei Komorbiditäten. Zudem hatten sie niedrigere Spiegel an freiem Testosteron, rauchten öfter und hatten häufiger ein oder mehr sexuelle Symptome als die Überlebenden.

Die weitere Argumentation fokussiert auf ältere Patienten mit schwerem LOH. Diese nach EMAS-Befunden kleine Gruppe Männer mit hohem Sterberisiko bedarf dringend adäquater medizinischer Behandlung. Insofern stellt sich die Frage, ob dabei eine Testosterontherapie Berücksichtigung finden sollte. Kaufman verweist darauf, dass das Nutzen-Risiko-Profil der Therapie mit Testosteron aufgrund des Fehlens geeigneter randomisierter Studien nicht etabliert sei. Zudem weisen die verfügbaren Untersuchungen ein sehr breit gefächertes Muster an Einschlusskriterien auf. So wurden zum einen vermeintlich gesunde ältere Männer mit niedrigen bis grenzwertig physiologischen Testosteronspiegeln und zum anderen multimorbide gebrechliche ältere Männer wie auch Patienten mit unterschiedlichen Krankheiten wie Leberzirrhose, Morbus Crohn, AIDS und anderen substituiert.

Kaufman führt an, dass bei Vorliegen kardiovaskulärer Krankheiten die Behandlung mit Testosteron bislang weder günstige Effekte gezeitigt hätte, noch definitive Beweise für negative kardiovaskuläre Auswirkungen vorlägen. Er warnt jedoch davor, kürzlich erhobene Daten mit Hinweisen auf ein kardiovaskuläres Risiko bei Testosterontherapie unbeachtet

zu lassen. In einer Metaanalyse von randomisierten, Placebo-kontrollierten Prüfungen kamen Xu et al. zu dem Schluss, dass exogenes Testosteron insbesondere in nicht von der Industrie geförderten Studien mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden war [7]. Kaufman weist aber zugleich darauf hin, dass auch dieses Ergebnis aufgrund gravierender Unzulänglichkeiten eingeschlossener Studien sorgfältiger Interpretation bedarf. Aber auch wenn diese Daten und die neuerer Studien wie die von Vigen et al. [8] nicht beweiskräftig sind, sei die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod) bei der Testosteronsubstitution hypogonadaler Männer insbesondere bei Gebrechlichkeit und bestehenden kardiovaskulären Krankheiten nach heutigem Kenntnisstand nicht auszuschließen. Es scheint somit paradox, wenn gegenwärtig von der Testosteronbehandlung insbesondere der Patienten mit schwerstem LOH abzuraten ist, da nicht davon auszugehen ist, dass Testosteronmangel zu deren belastendsten Gesundheitsproblemen beiträgt. Zudem könnten diese Männer ein erhöhtes Risiko für mögliche negative Therapieeffekte haben. jfs ◀

[1] Kaufman J-M, 2014. Mortality associated to late-onset hypogonadism: reasons not to treat with testosterone? *J Clin Endocrinol Metab* 99:1161-1163.

[2] Shi Z, Araujo AB, Martin S, et al. 2013. Longitudinal changes in testosterone over five years in community-dwelling men. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3289-3297.

[3] Sartorius G, Spasevska S, Idan A, et al. 2012. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:755-763.

[4] Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. 2010. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 363:123-135.

[5] Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW et al. 2012. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 97:1508-1516.

[6] Pye SR, Huhtaniemi IT, Finn JD, et al. 2014. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1357-1366.

[7] Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM, 2013. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Medicine* 11:108.

[8] Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. 2013. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 310:1829-1836.

In welcher Beziehung stehen Testosteronmangel und kardiale Gesundheit bei älteren Männern?

Zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos sind körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion fundamentale, konventionelle Maßnahmen, die aber vielfach nicht zum gewünschten Erfolg führen. Bei älteren Männern mit kardialen und metabolischen Risikofaktoren besteht häufig auch ein Testosteronmangel. Diesbezüglich hat sich in den letzten Jahren eine Fülle von Indizien angesammelt, die eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität mit niedrigen Testosteronspiegeln in Zusammenhang bringen. Die diesbezügliche Indizienlage sowie jüngere Daten, nach denen die Testosteronausgleichstherapie die kardiovaskuläre Mortalität und Surrogatmarker für kardiovaskuläre Ereignisse verbessert, werden in einem Review beleuchtet. Zudem wird sich kritisch mit einer Arbeit auseinandergesetzt, in der ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ermittelt wurde [1].

Dass Testosteronmangel mit einer erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität im Zusammenhang steht, geht aus einer ganzen Reihe von Langzeitstudien hervor. Deren Daten wurden in zwei Metaanalysen aufgearbeitet: Araujo et al. errechneten, dass die Abnahme des Gesamttestosterons um 2,1 Standardabweichungen mit einer 25 %igen Zunahme der Mortalität assoziiert ist [2]. Anhand verschiedener Modelle kamen Haring et al. zu dem Schluss, dass eine Assoziation zwischen Mortalitätsrisiko und Testosteronspiegel auch nach strikten Korrekturen für Komorbiditäten besteht [3].

Testosteron und Mortalität bei Hochrisiko-Gruppen: Bei 930 Männern mit Erkrankung der Koronararterien lag der Anteil hypogonadaler Patienten während eines Follow-up von 6,9 Jahren bei 24 %. Die Mortalitätsrate betrug 21 % – gegenüber 12 % bei den eugonadalen Patienten [4].

In einer Studie mit 581 diabetischen Patienten, die im Mittel über 5,8 Jahre nachverfolgt wurden, ergab der Vergleich der Mortalitätsraten von Männern mit einem Gesamttestosteronspiegel $>3,0$ ng/ml (n=343) und denen mit einem Gesamttestosteronspiegel $<3,0$ ng/ml (n=238) 9 % versus 19,2 % (Abb.) [5].

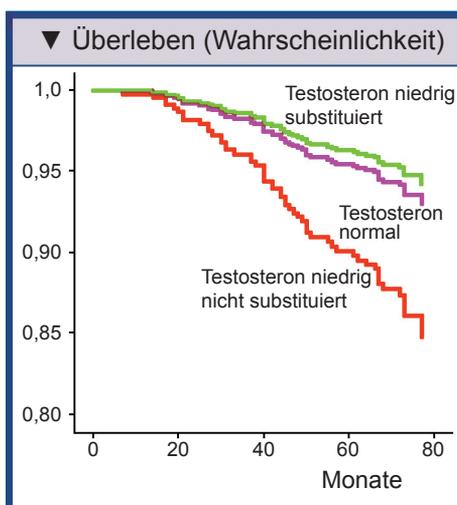
Testosteron, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2: Zwischen dem Nüchternblutzucker, dem Insulinspiegel und dem Serum-Testosteronspiegel besteht eine inverse Beziehung. Niedrige Testosteronwerte haben sich auch als potentielle Vorbote eines Diabetes mellitus vom Typ 2 erwiesen. In der Massachusetts Male Aging Study war das Risiko von Männern mit einem Baseline-Testosteron $<10,4$ nmol/l, innerhalb von neun Jahren einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln vierfach höher als bei Männern mit normalem Testosteron. Das erhöhte Risiko betrifft insbesondere Männer mit einem metabolischen Syndrom, das im Wesentlichen durch abdominale Adipositas gekennzeichnet ist. Denn bei adipösen Männern finden sich in Relation zum Grad der Fettleibigkeit erniedrigte Testosteronspiegel. Lange Zeit war auch von Diabetes-Spezialisten davon ausgegangen worden, dass der Abfall des Te-

Die Assoziation von niedrigen Testosteronspiegeln mit einer erhöhten Mortalitätsrate hat sich einer Reihe von Bevölkerungskollektiven einschließlich Hochrisiko-Gruppen nachweisen lassen und hatte auch in Metaanalysen Bestand. In zwei Studien war bei Männern mit Testosterondefizit eine auf die Hälfte reduzierte Mortalität nachgewiesen worden, wenn sie mit Testosteron substituiert wurden [5, 6]. Ein höchst komplexe statistische Arbeit, in der bei mit Testosteron behandelten hypogonadalen kardiologischen Patienten eine höhere Rate an Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen als bei den nicht mit Testosteron substituierten Patienten errechnet wurde [7], wird in der referierten Arbeit wie bereits von zahlreichen anderen Experten aufgrund schwerwiegender methodischer Fehler und Datenungereimtheiten massiv kritisiert.

stosteronspiegels eine Folge der Adipositas sei. Doch aktuellere Befunde haben gezeigt, dass niedrige Testosteronspiegel zu viszeraler Adipositas und dem metabolischen Syndrom führen. Daher kann der Ausgleich des Testosteronmangels den Fettabbau durch diätetische und Lifestyle-Maßnahmen auf längere Sicht wirkungsvoll unterstützen. Zudem führt Testosteronausgleich zur Verbesserung von Insulinresistenz.

Testosteronausgleich und kardiovaskuläre Mortalität: Bislang gibt es keine randomisierte, kontrollierte Studie mit dem primären Ziel, bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln den Einfluss einer Testosteronsubstitution auf Mortalität und die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse zu ermitteln. Andererseits wurde jüngst in zwei Studien gezeigt, dass sich die Mortalität bei Männern mit Testosterondefizit, die mit Testosteron substituiert werden, gegenüber unbehandelten Männern auf die Hälfte reduziert [5, 6].

In einer prospektiven Studie mit 581 diabetischen Männern [5] war das Mortalitätsrisiko bei einem Testosteronspie-



Bei Diabetikern mit niedrigem Testosteronspiegel (≤ 3 ng/ml) ist die Mortalitätsrate etwa doppelt so hoch wie bei Diabetikern mit normal hohem Testosteronspiegel (19,2 % versus 9,0 %). Bei Testosteronausgleich sank die Mortalitätsrate auf das Niveau der Patienten mit normalem Testosteronspiegel [5].

gel ≤ 3 ng/ml gegenüber denen mit physiologischem Testosteronspiegel deutlich erhöht und sank bei Testosteronausgleich auf das Niveau der Männer mit normalem Testosteron (Abb.).

Aus einem Kollektiv amerikanischer Veteranen ($n=1031$) mit einem Testosteronspiegel $\leq 2,5$ ng/ml wurde bei 398 mit Testosteron substituierten Männern (im Mittel 20,2 Monate) eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate ermittelt als bei den nicht mit Testosteron behandelten Männern (10,3 % versus 20,7 %) [6]. Für erstere errechnete sich eine Mortalitätsrate von 3,4 Todesfällen pro 100 Personenjahre gegenüber 5,7 Todesfälle pro 100 Personenjahre für nicht mit Testosteron behandelte Männer.

Eine Analyse mit konträrem Ergebnis, die Ende letzten Jahres publiziert worden war und viel „Staub“ aufgewirbelt hat, wird aufgrund einer Reihe von Unkorrektheiten stark kritisiert. Vigen et al. [7] berücksichtigten aus den Krankenakten des Veterans Affairs System 8 709 Patienten mit Baseline-Spiegeln an Gesamttestosteron $<10,4$ nmol/l, bei denen eine

Koronarangiographie vorgenommen worden war. Von ihnen hatten 1 223 Männer eine Therapie mit Testosteron begonnen. Die Daten hinsichtlich Gesamtmortalität und Inzidenzen von Myokardinfarkt und Apoplex wären zunächst geeignet gewesen die beiden obigen Studien vollauf zu bestätigen. Doch nach komplexer statistischer Analyse mit Korrekturen für eine Vielzahl von Variablen kehrte sich das Ergebnis ins Gegenteil. Nicht beachtet wurde dabei, dass der Baseline-Gesamttestosteronspiegel in der Testosteron-Gruppe 1 nmol/l niedriger lag als in der unbehandelten Gruppe. Früheren Studienergebnissen zufolge könnte das alleine eine Erhöhung der Mortalitätsrate um bis zu 30 % bewirken. Zudem wurden die Symptome, aufgrund derer mit Testosteron substituiert worden war, nicht berücksichtigt. Dabei könne z.B. erektile Dysfunktion bei hypogonadalen Männern das Risiko für kardiale Ereignisse nachgewiesenermaßen um mehr als 50 % erhöhen. Höchsten bedeutsam sei ferner die Unterschlagung von 1 132 Patienten, die erst nach einem koronaren Ereignis Testosteron erhielten.

Korrekturweise erhöhten diese Fälle die Ereignisrate der unbehandelten Männer um 70 %.

jfs ◀

[1] Hackett G, Kirby M, Sinclair AJ, 2014. Testosterone deficiency, cardiac health, and older men. Intern J Endocrinol <http://dx.doi.org/10.1155/2014/143763>

[2] Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. 2011. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 96:3007-3019.

[3] Haring R, Völzke RV, Steveling A, et al. 2010. Association of low testosterone levels with all-cause mortality by different cut-offs from recent studies. Eur Heart J 31:1494-1501.

[4] Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, et al. 2010. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. Heart 96: 1821-1825.

[5] Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. 2013. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol 169:725-733.

[6] Shores MM, Nicholas L, Smith NL, Forsberg CW, et al. 2012. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab 97:2050-2058.

[7] Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. 2013. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA 310:1829-1836.

Testosteronausgleich bei adipösen, hypogonadalen Männern: Erhalt/Nichterhalt des Benefits nach Absetzen der Therapie

Zur Behandlung der zunehmend um sich greifenden Gesundheitsprobleme durch Adipositas und den häufig damit verbundenen Hypogonadismus werden Lebensstilveränderungen und die Testosteronausgleichstherapie (TRT, testosterone replacement therapy) propagiert. Diesbezüglich wurden die Effekte beider Therapieoptionen über einen längeren Zeitraum bei morbid adipösen, hypogonadalen Männern beleuchtet. Im Mittelpunkt der Analyse standen die unter der Behandlung mit parenteralem Testosteron-Undecanoat (TU) erreichten kardiometabolischen, hormonellen und anthropometrischen Verbesserungen sowie deren Veränderungen nach Absetzen der TRT.

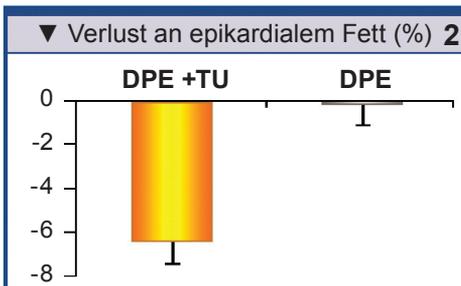
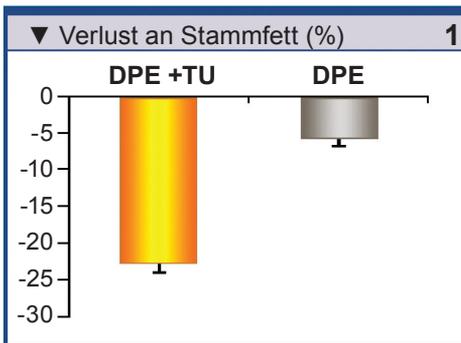
Für die Pilotstudie wurden 24 Männer (mittlerer BMI: 42; mittleres Alter: 54 Jahre; mittlerer Testosteronspiegel: $2,45 \pm 0,52$ ng/ml) rekrutiert. Die morbid adipösen, hypogonadalen Teilnehmer unterzogen sich über 78 Wochen einem Programm mit diätetischer Restriktion und moderater aerober körperlicher Aktivität (DPE, diet and physical exercise). Die Hälfte der Män-

ner wurde zudem die ersten 54 Wochen mit TU (1000 mg) substituiert.

Bei allen Studienteilnehmern lag ein Late-onset-Hypogonadismus vor. In der (DPE+TU)-Gruppe wurde nach 54 Wochen ein physiologischer Testosteronspiegel registriert, der 24 Wochen nach Absetzen der TRT wieder fast auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt war ($2,45 \pm 0,52$ ng/ml $\rightarrow 4,9 \pm 0,52$ ng/ml $\rightarrow 3,14 \pm 0,52$ ng/ml).

Von den unter Testosteronausgleich erreichten kardiometabolischen, hormonellen und anthropometrischen Verbesserungen blieben nach Absetzung der Therapie nur wenige erhalten.

Als wesentliche neue Erkenntnis aus der Pilotstudie resultiert der Befund, dass bei morbid adipösen, hypogonadalen Männern der Benefit einer Testosteronsubstitution bezüglich der anthropometrischen (außer fettfreie Körpermasse) und Blutdruckwerten über längere Zeit aufrechterhalten bleibt, während die kardiologischen Parameter auf das "Hypogonadismus-Niveau" zurückkehren. Die Untersucher werten ihre Ergebnisse als starkes Indiz dafür, dass das Absetzen einer TRT bei hypogonadalen Männern keine gute Präventionsstrategie sei, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken.



Auch das Wachstumshormon stieg unter der TRT deutlich an und fiel nach Absetzen der Therapie wieder ab. Mit bloßer DPE wurden keine signifikanten Veränderungen hormoneller Parameter ermittelt. Die Abnahme des Körpergewichts, des Bauchumfangs und des BMI war in beiden Behandlungsarmen und die des Stammfetts (Abb. 1) nur im (DPE+TU)-Arm signifikant. Nach Absetzen der TRT blieben die Gewichts- und die Fettreduktion auch nach 78 Wochen signifikant. Die unter Testosteronsubstitution erzielte Zunahme fettfreier Masse ließ sich ohne TRT nicht halten.

In beiden Behandlungsgruppen erniedrigte sich sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck signifikant und stieg auch nach Absetzen der TRT nicht wieder an. Nach 54 Wochen waren nur in der DPE+TU-Gruppe signifikante Verbes-

serungen kardiovaskulärer Parameter zu verzeichnen: Die Verringerung des epikardialen Fetts (Abb. 2; $p < 0,01$), der Umfangverkürzung des Myokards ($p < 0,01$), der Auswurfraction ($p < 0,01$) und des EA-Verhältnisses ($p < 0,01$). In den 24 Wochen nach Absetzen der TRT gingen alle diese Verbesserungen verloren. Positive Veränderungen der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis und der mittels arterieller Tonometrie gemessenen endothelialen Funktion unter DPE+TU gingen nach Absetzen von TU wieder verloren. Red. ◀

Francomano D, Bruzziches R, Barbaro G, et al. 2014. Effects of testosterone undecanoate replacement and withdrawal on cardio-metabolic, hormonal and body composition outcomes in severely obese hypogonadal men: a pilot study. J Endocrinol Invest 37:401-411.

Entdeckung von Varikozelen bei Vasektomien kann zu frühzeitiger Diagnose von Hypogonadismus führen

Nach abgeschlossener Familienplanung haben Männer vermehrt den Wunsch, sich einer Vasektomie zu unterziehen. Dabei können nebenbei verschiedene andere urologische Krankheiten wie u.a. Varikozelen entdeckt werden. Deren Verbindung zu Hypogonadismus ist nachgewiesen worden. Durch frühzeitige Entdeckung dieses reversiblen Risikofaktors kann bei den Männern rechtzeitig einem sich entwickelten Hypogonadismus entgegengewirkt werden.

Die benötigten Daten von männlichen Patienten im Alter von 25 bis 50 Jahren aus den Jahren von 2003 bis 2011 wurden anhand der ICD-Kodizes für Hypogonadismus, Vasecto-

mie und Varikozele aus einer großen US-Datenbank für Versicherungsansprüche ambulanter Patienten abgerufen.

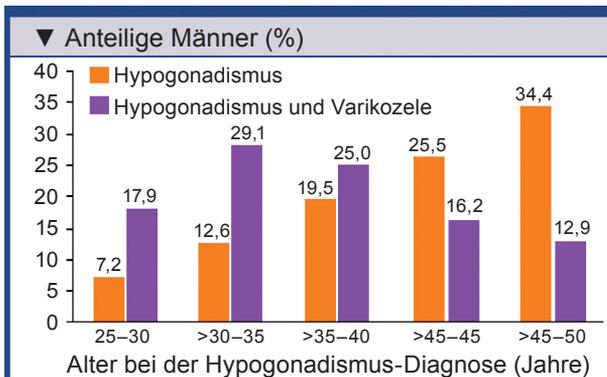
Für die Analyse wurden 15 679 Männer identifiziert, die sich ambulant einer Vasektomie unterzogen hatten. Ihnen wurden 156 790 angepasste Kontrollen mit einer anderen ambulanten Behandlung zugeordnet. In der Vasektomie-Kohorte wurde eine deutlich erhöhte Varikozele-Prävalenz (3,16 % vs. 0,54 %) gegenüber den Kontrollen registriert. Unter der Gesamtheit der Männer mit Varikozele (vasektomierte Männer + Kontrollen) war die Varikozele-Diagnose bei den vasektomierten Männern signi-

Männer mit Hypogonadismus gelangen an die entsprechende Diagnose im Mittel 6,4 Jahre früher, wenn sie zugleich eine Varikozele haben.

Vasektomien bieten die Chance eine Varikozele ohne weitere urogenitale Untersuchung nebenbei zu entdecken. Diese Gelegenheit sollte genutzt werden, um mögliche negative Folgen im Hinblick auf die Entwicklung eines Hypogonadismus frühzeitig abwenden zu können.

fikant früher gestellt worden. Es wurden auch 224 817 Männer zwischen 25 und 50 Jahren mit einem diagnostizierten Hypogonadismus identifiziert. Eine Varikozele hatten 5 883 Männer. Die weitere Analyse ergab, dass der Hypogonadismus überwiegend in den höheren 5-Jahres-Altersgruppen diagnostiziert worden war, wenn nicht zugleich eine Varikozele-Diagnose vorgelegen hatte. War letzteres der Fall gewesen, war auch die Diagnose des Hypogonadismus eher mit jüngeren Jahren erfolgt (Abb.). Red. ◀

Liu JS, Jones M, Casey JT, 2014. Diagnosis of varicoceles in men undergoing vasectomy may lead to earlier detection of hypogonadism. Urology 83: 1322-1325.



Altersbereiche der hypogonadalen Männer (gesondert mit und ohne Varikozele) in denen bei ihnen die Diagnose gestellt wurde.

Versagen von PDE5-Hemmern oder sind es nur Anwendungsfehler?

Das Versagen der erektilen Dysfunktion (ED)-Therapie mit einem Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer kann im Einzelfall auf Irrtümer oder Unwissenheit der Wirkweise und daraus resultierenden Fehlern bei der Anwendung zurückzuführen sein.

In Untersuchungen wurde bereits nachgewiesen, dass bei zahlreichen Non-Respondern der ED-Therapie mit PDE5-Inhibitoren Missverständnisse über die Voraussetzungen für sachgerechte Anwendung des Medikaments vorliegen. Mit detaillierten Anweisungen zur korrekten Anwendung ihres Präparates lassen sich enttäuschte Patienten vielfach für die Therapie rückgewinnen.

Ein strukturiertes Interview wurde entwickelt, um bei Non-Respondern etwaige bei der Anwendung gemachte Fehler zu eruieren. Den Patienten wurde angeboten unter neuer Anleitung den Versuch einer ED-Therapie mit PDE5-Hemmern nochmals in Angriff zu nehmen. Von 172 Patienten waren 115 dazu bereit.

Von den angeblichen Non-Respondern, die nach Neuinstruktion nochmals die ED-Therapie mit einem PDE5-Hemmer began-

nen, sprachen 27 auf das Programm nicht an. Sie wurden als echte Non-Responder eingestuft. Bei den restlichen 88 ED-Patienten stellte sich der Erfolg ein. Sie wurden als unechte Non-Responder klassifiziert. Bei ihnen wurde ein Anstieg im Score des IIEF-5 um $13 \pm 9,1$ Punkte ermittelt. Bezogen auf die Präparate Vardenafil, Tadalafil und Sildenafil waren die Erfolgsquoten im Neuinstruktionsprogramm ähnlich: 78 %, 76 % bzw. 75 %.

Die häufigsten festgestellten Anwendungsfehler waren:

- Nicht mindestens zwei PDE5-Hemmer ausprobiert zu haben (40,8 %),
- nicht an mindestens sechs bis acht Tagen einen Versuch unternommen zu haben (32,8 %),
- nicht die maximale Dosierung des jeweiligen Präparates auszunutzen versucht zu haben (30,8 %),

Bei drei von vier der ED-Patienten, die als Non-Responder an einer andrologischen Abteilung neu instruiert wurden, stellte sich der Therapieerfolg nach Abstellen von Anwendungsfehlern ein.

Um unnötiges Nichtansprechen auf die ED-Therapie mit PDE5-Hemmern zu vermeiden, sollte ED-Patienten bei der ersten Konsultation ausreichend Zeit gewidmet werden, um die sachgerechte Anwendung des verordneten Präparates eingehend zu erläutern.

- unmäßiges Ess- und Trinkverhalten (Alkohol) vor der Medikamenteneinnahme (21,6 %),
- die vorgeschriebene Wartezeit zwischen Einnahme und sexueller Aktivität nicht eingehalten zu haben (17,2 %) und
- fehlende adäquate sexuelle Stimulierung (3,2 %).

Red. ◀

Romero Otero J, García Gómez B, Medina Polo J, et al. 2014. Evaluation of current errors within the administration of phosphodiesterase-5 inhibitors after more than 10 years of use. *Urology* 83:1334-1338.

Erektile Dysfunktion und Gefäßpathologie bei Patienten mit systemischer Sklerose

Die Bindegewebskrankheit systemische Sklerose ist durch endotheliale Dysfunktion und Fibrose der Haut sowie innerer Organe gekennzeichnet. Sowohl die Makro- wie auch die Mikrozirkulation sind von Funktionsstörungen der Gefäße betroffen. Systemische Sklerose steht im Zusammenhang mit dem Raynaud-Syndrom.

Bei 23 Männern mit systemischer Sklerose wurde ED mit dem IIEF-5-Test ermittelt. Ferner wurden die Bestimmung der Endothelfunktion anhand der flussvermittelten Vasodilatation, die Nagelfalz Videokapillaroskopie (NVC), das Laser-Doppler-Perfusion-Imaging (LDPI) und digitale Photoplethysmographie (PPG) durchgeführt.

Der IIEF-Score war bei 83 % der Patienten erniedrigt (medianer Score: 16). An-

dererseits war bei fast allen Teilnehmern (96 %) die systolische Spitzengeschwindigkeit reduziert (<30 cm/s). Eine veno-okklusive Dysfunktion wurde nur bei knapp der Hälfte der Männer (48 %) registriert (enddiastolische Geschwindigkeit >5 cm/s). Sowohl arteriogene ED als auch die veno-okklusive Dysfunktion stehen im Zusammenhang mit fortschreitender endothelialer Dysfunktion und den mittels NVC ermittelten Mikrozirkulationsveränderungen.

Bei Patienten mit systemischer Sklerose war die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) signifikant reduziert. Zwischen dem IIEF-5-Score wie auch der systolischen Spitzengeschwindigkeit und der FMD bestand eine positive Korrelation, während eine negative Korrelation zwischen der enddiastolischen Flussgeschwindigkeit und der

Bei Patienten mit systemischer Sklerose besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen ED und endothelialer Dysfunktion sowie Durchblutungsstörungen der Finger.

Da sich bei Männern mit systemischer Sklerose eine Korrelation zwischen dem IIEF Score wie auch den Parametern der Farb-Doppler-Sonographie und endothelialer Dysfunktion sowie Durchblutungsstörungen der Finger feststellen ließ, ist davon auszugehen, dass die ED-Pathogenese der des Raynaud-Syndroms verwandt ist.

FMD registriert wurde. Die mittels LDPI und PPG ermittelte digitale Hautperfusion korreliert mit der ED.

Red. ◀

Rosato E, et al. 2013. Erectile dysfunction, endothelium dysfunction, and microvascular damage in patients with systemic sclerosis. *J Sex Med* 5:1380-1388.

Zusammenhang zwischen Depression, Angstgefühlen und Nykturie

Nykturie führt zu Schläfrigkeit am Tag, Konzentrationsschwäche, verminderter Motivation für Aktivitäten und einer schlechten Selbsteinschätzung der Gesundheit. Darüber hinaus ist die Lebensqualität oft deutlich vermindert, und es kommt zu sozialer Angst und/oder geringer Selbstachtung. In einem systematischen Review wurde dem Zusammenhang zwischen Nykturie und Depression/Angst nachgegangen.

Verschiedene Datenbanken wurden nach englischsprachigen Artikeln zu Nykturie und Gemütsstörungen – speziell Depression und Angst – durchsucht. Aufgrund der Heterogenität der ermittelten Studien wurde auf die Anfertigung einer Metaanalyse verzichtet.

Im Allgemeinen war bei Belastung durch Nykturie die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass von den Patienten auch über das Vorhandensein depressiver Symptome berichtet wurde (Odds Ratio [OR] 1,2–20,24). In ähnlicher Weise wurde auch Depression mit Nykturie assoziiert (OR 1,2–7,73). Nykturie beinhaltet offenbar bei Männern ein größeres Risiko als bei Frauen für die Entwicklung depressiver Symptome. Der

Zusammenhang zwischen Angstgefühlen und Nykturie war weniger deutlich.

Eine finnische prospektive Studie mit 1 580 Männern im Alter von 50 bis 70 Jahren hatte den höchsten Evidenzlevel (Häkkinen JT, et al. 2008). Die Autoren kommen allerdings zu dem Ergebnis, dass für Männer mit Nykturie bei Aufnahme in die Studie keine signifikante Wahrscheinlichkeit bestand, im Verlauf der beobachteten fünf Jahre depressive Symptome zu entwickeln. Andererseits wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Schwere depressiver Symptome bei Studieneintritt und der Entwicklung moderater bis schwerer Nykturie ermittelt. Die Rate an Nykturie schien im Studien-

Die Ergebnisse des systematischen Reviews sprechen für einen Zusammenhang zwischen Depression und Nykturie in beiden Richtungen.

Die Autoren empfehlen praktizierenden Ärzten, bei neuen Patienten mit Nykturie die Anwendung eines kurzen Fragebogens zur Selbsteinschätzung von Angst und Depression in Erwägung zu ziehen.

kollektiv von der Einnahme antidepressiver oder antipsychotischer Medikamente unabhängig zu sein. Auf der Basis ihrer Ergebnisse schließen die Untersucher auf einen unidirektionalen Effekt von depressiven Symptomen auf Nykturie. Unbehandelte Depression könne zu Nykturie führen. *Red. ◀*

Breyer BN, Shindel AW, Erickson BA, et al. 2013. The association of depression, anxiety and nocturia: a systematic review. *J Urol* 190:953-957.

Häkkinen JT, Shiri R, Koskimäki J, et al. 2008. Depressive symptoms increase the incidence of nocturia: Tampere Aging Male Urologic Study (TAMUS). *J Urol* 179:1897.

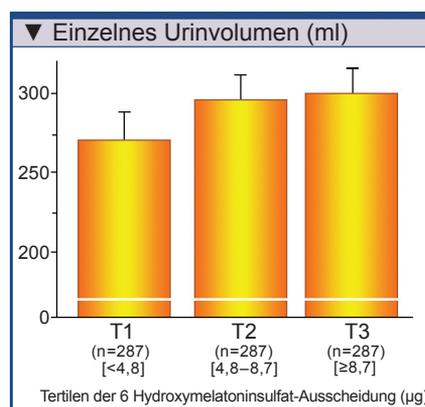
Verbindung zwischen der Melatonin-Sekretion und Nykturie

Anhand tierexperimenteller Befunde ist anzunehmen, dass die Urinproduktion durch exogenes Melatonin gedrosselt und zugleich das Fassungsvermögen der Harnblase erhöht wird. Andererseits ist nicht bekannt, ob die Melatonin-Sekretion beim Menschen im Zusammenhang mit Nykturie steht. Dahingehend wurde eine Querschnittsstudie bei älteren Menschen unternommen.

Die Melatonin-Sekretion folgt einem Tageszyklus bei dem fast die ganze Produktion in der Nacht ausgeschüttet wird. Dieser zirkadiane Rhythmus ist offenbar an der Regulation der nächtlichen Blasenentleerung beteiligt. Im Idealfall ist die Urinproduktion soweit gedrosselt und die Blasenkapazität soweit erhöht, dass ein Durchschlafen ohne nächtlichen Harndrang möglich ist. Diese Kontrolle ist bei Enuresis (betroffen zumeist Kinder) und bei Nykturie (betroffen vorwiegend ältere Menschen) gestört.

Aktuell wurde bei älteren Menschen aus der Gesellschaft die Häufigkeit nächtlicher Blasenentleerungen ermittelt und

die Ausscheidung von 6-Hydroxymelatonininsulfat (Index der Melatonin-Sekretion)



Bei älteren Menschen besteht zwischen der Melatonin-Sekretion und Nykturie ein signifikanter, inverser Zusammenhang.

Die Anhebung des endogenen Melatonins könnte eine vielversprechende Option für die Therapie bei Nykturie sein.

on) bestimmt. Als Nykturie wurden zwei oder öftere Blasenentleerungen pro Nacht definiert.

Das mittlere Alter der 861 Teilnehmer (49,2% Männer) betrug 72,1±7,1 Jahre. Von ihnen gehörten 261 der Nykturie-Gruppe (N-Gruppe) und 600 der Keine-Nykturie-Gruppe (KN-Gruppe) an. Signifikante Unterschiede beider Gruppen gab es bezüglich höherem Alter, vermehrt männliches Geschlecht und größeres pro Nacht ausgeschiedenes Urinvolumen in der N-Gruppe gegenüber der KN-Gruppe.

Bezüglich der Parameter zirkadianer Rhythmen zeigte sich eine signifikant nied-

rigere urinare 6-Hydroxymelatonininsulfat-Ausscheidung, eine längere Aufenthaltsdauer im Bett, geringere körperliche Aktivität bei den Teilnehmern der N-Gruppe gegenüber denen der KN-Gruppe.

In der multivariaten Analyse (Korrekturen für Alter, Geschlecht, BMI, glomeruläre Filtrationsrate, Kalziumkanal-Blocker, benigne Prostatahyperplasie, Gesamturin-

volumen, Verweildauer im Bett und körperliche Aktivität) ergab sich für höhere urinare 6-Hydroxymelatonininsulfat-Ausscheidung ein signifikanter Zusammenhang mit dem Chancenverhältnis (Odds Ratio) für Nykturie. In einer Analyse mit Korrekturen für Alter, Geschlecht und die Verweildauer im Bett stieg das mittlere Volumen der einzelnen Blasenentleerung

mit ansteigender Tertile (T1-T3) der Menge an ausgeschiedenem 6-Hydroxymelatonininsulfat signifikant an (**Abb.**). *Red.*

Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N, 2014. Association between melatonin secretion and nocturia in elderly individuals: a cross sectional study of the HEIJO-KYO cohort. J Urol 191:1816-1821.

Langfristige Nachbeobachtung von Kindern mit Enuresis

Nächtliche Enuresis erreicht bei Kindern im Alter von sieben Jahren eine Prävalenz von bis zu 10 % und sinkt dann auf 0,5 % im Erwachsenenleben. Entgegengebrachter Meinung ist Enuresis keine Störung, die spontan vergeht. Ihr liegt offenbar eine Pathologie zugrunde, die sich mit der von Nykturie überschneidet. Mittels einer Fragebogenaktion wurde die langfristige Prognose bei einer Kohorte von Kindern mit Enuresis ermittelt, sowie die Prävalenz von Nykturie und fortbestehenden Begleitsymptomen analysiert.

Die Inzidenz von Nykturie bei Erwachsenen mit Enuresis in der Kindheit wurde bereits mit ca. einem Drittel ermittelt. Allerdings wur-

sche nächtliche Enuresis (NMNE) wurde nach Alter und neuerer Definition (gleichzeitiges Vorliegen von Inkontinenz tagsüber bzw. gleichzeitiges Vorliegen jedweder LUTS) analysiert.

Insgesamt wurden Fragebogen von 516 Patienten ausgewertet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit war angegeben mit sieben Jahren. Das mittlere Alter der Patienten (64 % männlich) betrug 17 Jahre. Gegenwärtig von Harndrang, häufiger Miktions und Harninkontinenz betroffen zu sein, berichteten 17 %, 8 % bzw. 25 % der Befragten. Auch während der Zeit mit Enuresis zugleich Symptome zur Tageszeit verspürt zu

haben, gaben 60 % der Patienten an.

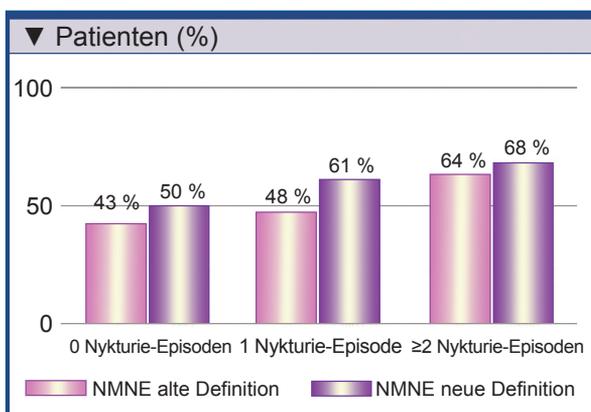
Bei 182 der Responder (35 %) lag aktuell Nykturie vor. In diesem Personenkreis war die Heilung der Enuresis zu einem etwas späteren Zeitpunkt eingetreten als bei denen ohne Nykturie. Zudem lag öfter eine NMNE vor. Von den Betroffenen mussten 157 einmal, 22 zweimal und 3 dreimal des Nachts die Blase entleeren. Die absolute Mehrheit dieser Patienten leidet demnach unter Nykturie entsprechend der Standarddefinition für Nykturie: Einmal oder öfter pro Nacht.

Nach Enuresis im Kindesalter kommt es bei ca. jedem dritten Patienten im Erwachsenenleben zu Nykturie und in beträchtlichen Anteilen zu Harninkontinenz, Harndrang und häufigen Miktions.

Die Ergebnisse lassen die Interpretation zu, dass die Patienten der Nykturie-Gruppe refraktär an Enuresis litten. Bei ihnen hat sich das nächtliche Einnässen zu Nykturie anstatt zu nächtlichem Durchschlafen gewandelt. Es wäre daher erstrebenswert die zugrunde liegende Pathologie abzuklären, um auch nach Abstellen der Enuresis weiterhin behandeln zu können.

Die Prävalenz von Harndrang, häufiger Miktions und Harninkontinenz war bei den Patienten mit Nykturie gegenüber denen ohne Nykturie signifikant höher (26 % vs. 11 %, 16 % vs. 3 % bzw. 34 % vs. 21 %). Bei einer Nykturie-Episode pro Nacht waren 60 % männlich und bei zwei oder drei Nykturie-Episoden 32 %. Mit steigender Anzahl der Nykturie-Episoden pro Nacht waren vermehrt weibliche Teilnehmer betroffen. Von den Respondern blickte bei den Patienten mit Nykturie ein höherer Anteil als bei den Patienten ohne Nykturie-Episode auf eine NMNE zurück (**Abb.**) – naturgemäß anteilmäßig mehr nach der neuen NMNE-Definition als nach der alten NMNE-Definition. *Red.*

Goesaert A-S, Schoenaers B, Opdenakker O, et al. 2014. Long-term follow up of children with nocturnal enuresis: increased frequency of nocturia in adulthood. J Urol 191:1866-1871.



den dabei ehemalige Enuresis-Patienten befragt, die bereits älter waren. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass sich im Alter von ca. 25 Jahren der zirkadiane Rhythmus von Melatonin und Vasopressin verändert.

In der aktuellen Untersuchung wurden Fragebogen an Patienten, die in der Kindheit am Universitätshospital in Gent aufgrund nächtlicher Enuresis behandelt worden waren, verschickt, um das aktuelle Vorliegen von urologischen Symptomen zu eruieren. Die nicht-monosymptomati-

Besserung durch Prostatentzündung bedingter LUTS nach radikaler Prostatektomie

In die Pathogenese von Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) werden in letzter Zeit zunehmend auch Entzündungsprozesse in der Prostata einbezogen. In einer aktuellen Untersuchung sollte ermittelt werden, ob prostatistisches Entzündungsgeschehen bei Prostatakrebs-Patienten zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie mit dem International Prostate Symptom Score (IPSS) im Zusammenhang steht, und inwieweit prostatistische Entzündung mit einer Besserung der LUTS während eines 12-monatigen Follow-up in Verbindung steht.

Bei älteren Männern stellen LUTS eine bislang nur unzureichend geklärte Kombination aus Speicher- und Blasenentleerungsbeschwerden dar. Eine Verbindung zwischen LUTS und Prostatentzündung legten Befunde nahe, die eine Korrelation vom Schweregrad einer Entzündung und der Schwere von LUTS in resektierten Gewebeproben der Prostata nachgewiesen haben. Zudem wurde erkannt, dass Entzündung sowohl mit benignem als auch malignem Wachstum der Prostata im Zusammenhang steht.

In einer Fallkontrollstudie wurden Daten von 136 Prostatakrebs-Patienten berücksichtigt, von denen komplette prä- und postoperative (nach zwölf Monaten) IPSS-Befunde vorlagen. Bei 47 Männern war

es in dem Zeitraum zu einer klinisch bedeutungsvollen Verbesserung des IPSS um ≥ 4 Punkte gekommen. Bei ihnen wurden die Prostatapräparate hinsichtlich Entzündungsmerkmale histologisch begutachtet. Die restlichen Männer dienten als Kontrollgruppe.

Die Studiengruppe und die Kontrollgruppe unterschieden sich in ihren Baseline-Charakteristika nur bezüglich des präoperativen IPSS (Median 13 vs. 3). Bei ersteren wurde ein Jahr nach der radikalen Prostatektomie eine Veränderung des IPSS um median -7 ermittelt, während der IPSS in der Kontrollgruppe um +1 zugenommen hatte. Mit anwachsendem Schweregrad der Entzündungsmerkmale in den Gewebeproben bestand der signifikante Trend zu stärker ausgepräg-

Wenn Prostatakrebs-Patienten mit LUTS ein Jahr nach radikaler Prostatektomie eine signifikante Besserung ihrer Beschwerden wahrnehmen, lag vor dem Eingriff eine Entzündung der Prostata vor.

Zudem wird deutlich, dass LUTS vor der Prostatektomie mit dem histologischen Schweregrad der periurethralen Entzündung im Zusammenhang standen. Das stützt die Hypothese, wonach die Entzündung der Prostata eine, wenn auch nur unzureichend verstandene Rolle bei LUTS spielt.

ter Verbesserung des IPSS. Dieser Trend blieb auch nach schrittweiser Korrektur für Prostatagewicht, Patientenalter, Jahr der Operation, Prostatitis in der Krankengeschichte, Gleason Score, PSA-Spiegel, Nerverhalt-Status und BMI bestehen.

Red. ◀

Burris MB, Cathro HP, Kowalik CG, et al. 2014. Lower urinary tract symptom improvement after radical prostatectomy correlates with degree of prostatic inflammation. *Urology* 83:186-190.

Harntraktinfektionen nach endoskopischer Behandlung eines vesikoureteralen Reflux

Endoskopische Techniken werden zunehmend auch in der Behandlung des vesikoureteralen Reflux (VUR) angewandt. Da für diese Behandlungsmethode Studiendaten erst relativ begrenzt verfügbar sind, wurde die langfristige Rate an Harntraktinfektionen nach endoskopischer VUR-Korrektur analysiert und in diesem Zusammenhang nach möglichen Risikofaktoren für diese Harntraktinfektionen gefahndet.

Die offene Harnleiterreimplantation (Ureterozystoneostomie) gilt als Goldstandard der operativen Behandlung des VUR. Anhand der Ergebnisse prospektiver, randomisierter Studien lässt sich dabei von einer 95 %igen Erfolgsquote sowie dem 30 %igen Risiko für Harntraktinfektion und dem 8 %igen Risiko für fiebrige Harntraktinfektion ausgehen.

In die retrospektive Studie wurden Patienten einbezogen, die sich zwischen 2001

und 2011 an der Oregon Health & Science University der endoskopischen Behandlung einer VUR unterzogen haben.

Insgesamt 175 Patienten wurden nach endoskopischer Behandlung des VUR im Mittel 37 Monate (12 bis 112) nachverfolgt. Die bei der Operation im Durchschnitt 6-jährigen Patienten (1 bis 23 Jahre) wiesen zu 51 % den maximalen Reflux-Grad 3 auf. Bei den maximalen Reflux-Graden 2 und 4 waren es 30 % bzw. 19 %. Anhand des Miktionszysturogramms drei Mo-

Die Häufigkeit einer Harntraktinfektion und einer fiebrigen Harntraktinfektion nach endoskopischer Behandlung eines vesikoureteralen Reflux entspricht in etwa der bei offener Harnleiterreimplantation.

Die längeren Follow-up-Daten lassen erkennen, dass offenbar der Zusammenhang zwischen VUR und der Häufigkeit präoperativer Harntraktinfektionen als Prädiktor einer postoperativen Harntraktinfektion dienen kann.

nate nach der Operation wurde bei 74 % der Patienten Behebung des VUR festgestellt.

Red. ◀

Heckler AM, Sung J, Watters S, et al. 2014. The long-term incidence of urinary tract infection after endoscopic management of vesicoureteral reflux. *Urology* 83:1383-1387.

C-reaktives Protein im Zusammenhang mit der Prävalenz von Nierensteinen

C-reaktives Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, das bei gesunden Menschen normalerweise nur in Spuren nachzuweisen ist. Erhöhte Spiegel an CRP finden sich unter anderem im Zusammenhang mit Erkrankungen auch der Nieren. Mit dem Hintergrund einer sich abzeichnenden Verbindung zwischen Nierensteinen und metabolischem Syndrom sowie entzündlichen Krankheiten wurde anhand umfangreichen Datenmaterials analysiert, inwieweit Serum-CRP-Spiegel mit der Häufigkeit von Nierensteinen in der Bevölkerung verschiedener Altersstufen assoziiert sind.

In den letzten Jahren stellte sich bei der Ursachenforschung von Nierensteinen heraus, dass neben Dehydrierung und anormaler Zusammensetzung des Urins

auch verbreitete systemische Krankheiten wie Bluthochdruck, Gicht, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen das Steinrisiko erhöhen können.

In der aktuellen Querschnittsstudie wurden alle Teilnehmer der Continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (2007–2008 und 2008–2009) berücksichtigt, von denen Daten zu Nierensteinen vorlagen und zugleich der CRP-Spiegel bestimmt worden war (n=11 033; 37 % jünger als 40 Jahre und 48% Männer).

In 1 010 Fällen (9,1 %) waren bereits eine oder mehrere Nierensteinepisoden durchgemacht worden. Bei der Einteilung der CRP-Spiegel in Quintilen, stieg der prozentuale Anteil Männer und Frauen mit zurückliegenden Nierensteinen von der 1. zur 5. Quintile an (Abb.).

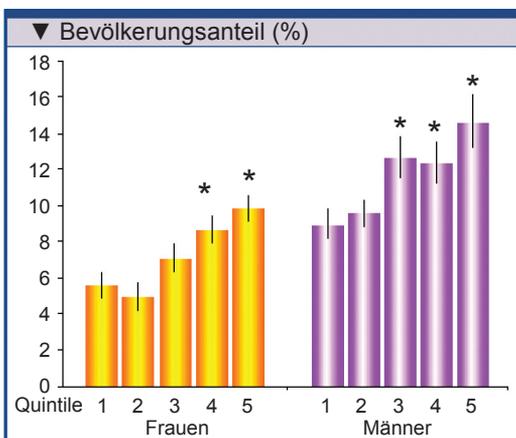
In der multivariaten Analyse mit Korrekturen für bekannte Steinrisiken (Hyper-

In der jüngeren Bevölkerung (20–39 Jahre) besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Serum-CRP-Spiegel und der Prävalenz von Nierensteinkrankheiten.

Der auf den jüngeren Lebensabschnitt begrenzte Zusammenhang zwischen Nierensteinkrankheit und CRP-Spiegel deutet ähnlich wie bei anderen Krankheiten (z.B. Krebs und kardiovaskuläre Krankheiten) darauf hin, dass bei diesen Altersstadien insbesondere genetische Faktoren, das Immunsystem und entzündliche Mechanismen eine vordergründige Rolle in der Pathogenese von Nierensteinen spielen.

tonie, Alter, Ethnie, Geschlecht, Rauchstatus, BMI und Diabetes) ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erlittenen Nierensteinkrankheiten und CRP-Spiegel in der jüngeren Bevölkerung (20 bis 39 Jahre). Bei den älteren Teilnehmern war kein solcher Zusammenhang nachweisbar. Red. ◀

Shoag J, Eisner BH, 2014. Relationship between C-reactive protein and kidney stone prevalence. J Urol 191:372-375.



Anteil der Bevölkerung, bei dem nach eigenen Angaben eine Nierensteinerkrankung durchgemacht worden ist, stratifiziert nach Quintilen des Serum-CRP-Spiegels. * p<0,05 vs. Quintile 1 (Shoag J, Eisner BH, 2014).

Schützt Koenzym Q10 bei extrakorporaler Schockwellenlithotripsie vor Nierenschäden?

Die extrakorporale Schockwellenlithotripsie (ESWL) ist gegenwärtig das Mittel der Wahl in der Behandlung unkomplizierter Nierensteine. Sie führt zur Fragmentierung der Nierensteine, die dann auf natürlichem Wege ausgeschieden werden können. Allerdings führt die Einwirkung der Schallwellen zu Schäden am Nierenparenchym. Ob bzw. inwieweit sich solche Schäden bei Patienten, die sich einer ESWL unterziehen, durch die Gabe von Koenzym Q10 (KoQ10) verhindern lassen, wurde Placebo-kontrolliert untersucht.

Koenzym Q10 fungiert im Rahmen der Zellatmung als Elektronentransporter bei der Bildung des universellen Energieträgers Adenosintri-phosphat. In Studien zur Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Krankhei-

ten, Diabetes mellitus und Nierenkrankheiten erwies sich KoQ10 als wirksames Antioxidans und Regulator vasoaktiver Mechanismen. Untersuchungen zur Vermeidung von Nierenschäden bei Steinpatienten unter einer ESWL mittels KoQ10

Die Vorbehandlung mit Koenzym Q10 bei extrakorporaler Schockwellenlithotripsie verbesserte die Nierenfunktion sowie vasoaktive und Entzündungsparameter.

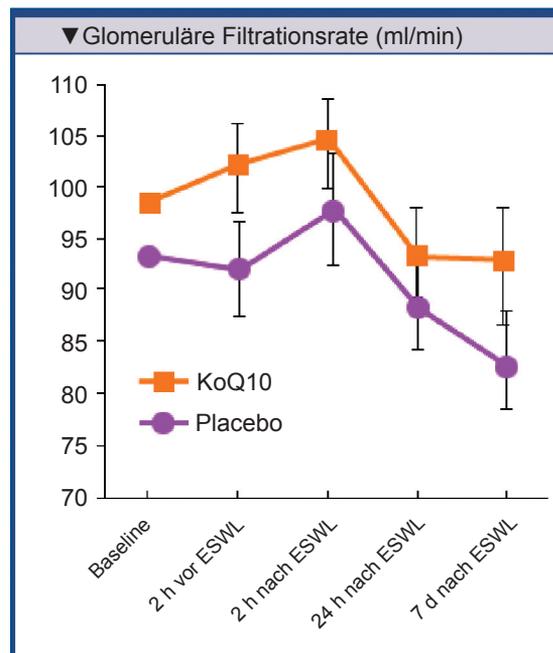
Damit sprechen die Befunde für die mögliche Anwendung von KoQ10 als Präventivmedikation vor Nierenschäden bei Patienten, die sich aufgrund Nephrolithiasis einer ESWL unterziehen.

sind bislang nicht bekannt. An der prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie beteiligten sich 100 Nephrolithiasis-Patienten, die

sich einer ESWL unterzogen. Sie erhielten eine Woche vor und eine Woche nach der ESWL entweder Placebo oder 200 mg/d KoQ10. Es wurden Parameter für Nierenschäden, vasoaktive Hormonmarker, der renale Gefäßwiderstand sowie Effekte von KoQ10 auf Interleukine und Marker für oxidativen Stress bestimmt.

Bei den Parametern in Verbindung mit Nierenschäden [glomeruläre Filtrationsrate (**Abb.**), Albumin/Kreatinin-Verhältnis, β 2-Mikroglobulin] ergab sich bei Behandlung mit KoQ10 während der ersten Woche nach der ESWL eine signifikant günstigere Entwicklung als mit Placebo.

Deutliche Verbesserungen wurden in der KoQ10-Gruppe gegenüber der



Placebo-Gruppe für Hormonparameter des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, den renalen Widerstandsindex und Interleukinspiegel (IL-1, IL-6) registriert.

Bemerkenswerterweise war die Gabe von CoQ10 sieben Tage nach Therapiebeginn mit keinen signifikanten Veränderungen bei den Parametern im Zusammenhang mit oxidativem Stress (Lipidperoxidase, Superoxid-Dismutase, Glutathion-Peroxidase, reduziertes Glutathion) verbunden. *Red. ◀*

Carrasco J, Anglada FJ, Campos JP, et al. 2014. The protective role of coenzyme Q10 in renal injury associated with extracorporeal shockwave lithotripsy: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *BJU Int* 113:942–950.

Harnsäurespiegel als Prädiktor für ED-Risiko

Harnsäure im Serum steht im Zusammenhang mit endothelialer Dysfunktion, oxidativem Stress und Entzündungsgeschehen. Neuerdings besteht die Tendenz, Hyperurikämie auch als Prädiktor für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten anzusehen. Andererseits ist bisher noch nicht untersucht worden, ob auch das Risiko für andere systemische Gefäßerkrankungen wie insbesondere erektile Dysfunktion (ED) bei erhöhten Serum-Harnsäurespiegeln zunimmt. Die mögliche Rolle von Harnsäure als Prädiktor für ED wurde untersucht.

Erektile Dysfunktion gilt heute als frühe Manifestation einer subklinischen Gefäßerkrankung. Zudem haben ED und mikrovaskuläre Schädigungen eine Reihe gemeinsamer Risikofaktoren wie Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie.

Die Analyse von Salem et al. basiert auf den Daten von 251 Patienten mit neu diagnostizierter ED und 252 angepassten Kontrollen ohne ED. Bei der Ermittlung des Effekts von Harnsäure auf das ED-Risiko wurden Korrekturen für die potenziellen Störfaktoren Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Serum-Triglyceride und Rauchen vorgenommen. Die ED wurde anhand der 5-Punkte-Version des International Index of Erectile Function (IIEF-5) Scores er-

fasst (schwer 5-7, moderat 8-11, leicht-moderat 12-16, leicht 17-21 und keine 22-25).

Der Schweregrad der ED wurde bei 18 Patienten als schwer, bei 45 als moderat, bei 83 als leicht-moderat und bei 105 als leicht eingestuft. Im Mittel bestand die Erektionsstörung bereits 32 ± 19 Monate.

Der mittlere Serum-Harnsäurespiegel bei den Patienten und den Kontrollen betrug $6,1 \pm 1,6$ mg/dl bzw. $5,0 \pm 1,1$ mg/dl ($p < 0,001$). Nach Korrekturen für BMI, Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Serum-Triglyceride und Rauchen als Prädiktoren für ED ergab sich bei einem Harnsäurespiegel $> 5,6$ mg/dl ein hoch signifikantes Odds Ratio (Konfidenzintervall) von 5,95 (95% CI 2,96–11,97) für das ED-Risiko im Vergleich zu

Bei den Patienten ohne Krankheit in Verbindung mit ED oder Hyperurikämie erwies sich ein erhöhter Harnsäurespiegel als unabhängiger Prädiktor des ED-Risikos.

Ein erhöhter Serum-Harnsäurespiegel kann demnach die bereits etablierten Risikofaktoren für die Entwicklung von ED ergänzen.

einem Harnsäurespiegel $< 4,5$ mg/dl. Zwischen der Schwere einer ED und dem Serum-Harnsäurespiegel bestand ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$). Die korrigierten Odds Ratios für Diabetes, Hypertonie, niedriges HDL-Cholesterin und Rauchen waren ebenfalls signifikant mit dem ED-Risiko assoziiert. Kein Effekt resultierte hingegen für Hypercholesterinämie, erhöhtes LDL-Cholesterin, Hypertriglyceridämie und Adipositas. *Red. ◀*

Salem S, Mehrsai A, Heydari R, Pourmand G, 2014. Serum uric acid as a risk predictor for erectile dysfunction. *J Sex Med* 11:1118–1124.

Risiko für akutes Nierenversagen unter Androgendeprivation

Die Androgen-Deprivationstherapie (ADT) wird zunehmend häufiger bei Prostatakrebs-Patienten mit einem biochemischen Rezidiv ohne Nachweis der metastasierten Krankheit angewandt. Dabei ist aber ins Kalkül zu ziehen, dass sich der hypogonadale Zustand auch schädigend auf die Nierenfunktion auswirken kann.

Aus tierexperimentellen Befunden wird vermutet, dass durch das Absenken des Testosteronspiegels auf meist unter Kastrationsniveau die vasodilatatorischen Effekte des Testosterons an den Nierenarterien antagonisiert werden. Zugleich eintretender Estrogenmangel könnte die Funktion der Nierentubuli negativ beeinflussen.

In dieser Fall-Kontroll-Analyse wurden Daten aus dem United Kingdom Clinical Practice Research Datalink verwendet. Teilnehmer waren Männer mit einem zwischen 1997 und 2008 neu diagnostiziertem Prostatakarzinom, die bis Ende 2009 nachverfolgt worden waren. Bei den Fällen lag ein

akutes Nierenversagen während des Follow-up vor. Ihnen wurden jeweils mehrere Kontrollen (gleiches Alter, Jahr der Prostatakrebs-Diagnose und Dauer der Nachbeobachtung) gegenübergestellt.

Die Einschlusskriterien der Studie wurden von 10 250 Prostatakrebs-Patienten erfüllt. In 232 Fällen war erstmals im Leben ein akutes Nierenversagen aufgetreten. Den Fällen wurden zum Vergleich 2721 passende Kontrollen zugeordnet. Das mittlere Follow-up betrug 4,1 Jahre.

Die aktuelle Anwendung einer ADT war im Vergleich zur ADT-Naivität mit dem erhöhten Risiko für akutes Nierenversagen assoziiert (Odds Ratio [OR], 2,48; 95%

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem, nicht metastasiertem Prostatakarzinom stand Androgendeprivation signifikant mit akutem Nierenversagen im Zusammenhang.

Dieses Ergebnis bedarf der Bestätigung und gegebenenfalls der Feststellung klinischer Relevanz.

CI 1,61-3,82). Bei zurückliegender ADT war das Risiko erheblich niedriger.

Nierenversagen im Zusammenhang mit ADT war am häufigsten bei Patienten, die mit der kombinierten Androgenblockade Gonadotropin-releasing-Hormon-Agonist plus Antiandrogen behandelt worden waren (OR, 4,5; 95% CI 2,61-7,78). Auch andere Kombinationstherapien und die Behandlung mit Estrogen alleine erreichten OR von jeweils 4,0. *Red. ◀*

Lapi F, Azoulay L, Niazi M, et al. 2013. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. *JAMA* 310:289-296.

Urinverlust beim Orgasmus nach Behandlung von Prostatakrebs

Infolge einer Prostatakrebs-Therapie kann es zu Orgasmusstörungen kommen, von denen der unwillkürliche Urinverlust beim Klimax (engl.: climacturia) hinsichtlich Prävalenz und Auswirkungen auf das Sexualleben bislang wenig untersucht worden ist. Die aktuelle Studie nimmt sich dieser Thematik bei Patienten nach definitiver Behandlung von Prostatakrebs mittels radikaler Prostatektomie und/oder Strahlentherapie an.

Aus kleineren Studien zu Urinverlust beim Orgasmus nach radikaler Prostatektomie wurden Prävalenzen von 20 bis 45 % berichtet. Solche Vorfälle wurden als ziemlich störend empfunden.

In einer anonym gehaltenen postalischen Umfrage wurde bei Prostatakrebs-Patienten, die operativ und/oder radiologisch behandelt worden waren, nach Urinverlust beim Orgasmus und weiteren Aspekten bezüglich orgasmischer und anderer sexueller Funktionen gefragt.

Insgesamt 412 beantwortete Anfragen konnten ausgewertet werden. Von den Männern waren 67,7 % operiert, 26,7 % bestrahlt und 5,6 % kombiniert operiert/bestrahlt worden. Bei den Operationen

waren 39,1 % offen durchgeführt worden, und bei 88,4 % war nervschonend operiert worden. Patienten mit Strahlentherapie waren mit Brachytherapie (45,5 %), mit externer Bestrahlung (34,5 %) und kombiniert (20 %) behandelt worden. Der Anteil sexuell aktiver Männer bei den einzelnen Behandlungsformen unterschied sich nicht signifikant. Er lag zwischen 52,2 % und 71,4 %.

Urinverlust beim Orgasmus war von 22,6 % der sexuell aktiven Männer angegeben worden. Bei den operierten Männern waren es 28,3 %, bei den bestrahlten 5,2 % und bei denen mit Kombinationstherapie 28,6 %. Männer mit Urinverlust beim Orgasmus hatten etwa doppelt so häufig wie der Rest der Teilnehmer auch

Der Anteil an Männern, bei denen es nach definitiver Behandlung von Prostatakrebs beim Orgasmus zu Urinverlust kommt, ist je nach Therapieform recht beträchtlich.

Der Urinverlust beim Orgasmus steht im Zusammenhang mit Stressinkontinenz, hat aber nicht unbedingt negativen Einfluss auf die sexuelle Befriedigung.

Inkontinenzepisoden, und von ihnen wurden auch vermehrt erektile Hilfsmittel angewandt. Zwischen Männern mit und ohne Urinverlust beim Orgasmus bestanden keine weiteren Unterschiede bezüglich der orgasmischen Funktion und auch nicht bezüglich der sexuellen Befriedigung. Operation mit Nerverhalt hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von Urinverlust beim Orgasmus. *Red. ◀*

O'Neil BB, Presson A, Gannon J, et al. 2014. Climacturia after definitive treatment of prostate cancer. *J Urol* 191:159-163.

Genetischer Score für Prostatakrebsrisiko bei PSA-Spiegel von 1-3 ng/ml

Trotz begrenzter diagnostischer Genauigkeit des PSA-Tests hat sich der PSA-Wert als einziger angewandter Biomarker für Prostatakrebs weithin etabliert. Aus Daten der Prostate Cancer Prevention Trial geht hervor, dass bei Männern mit einem PSA-Spiegel von 1 bis 3 ng/ml in 17 % bis 24 % der Fälle Prostatakrebs entdeckt wird. Zur Erhöhung der prädiktiven Leistungsfähigkeit des Tests auf Prostatakrebs wurde in einer aktuellen Studie davon ausgegangen, dass ein genetischer Score bei Männern mit niedrigen PSA-Werten diejenigen mit einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs identifizieren könne.

Aus einer Stockholmer bevölkerungsbasierten Kohorte wurden 2 696 Männer mit einem PSA-Spiegel von 1-3 ng/ml ohne zuvor stattgehabte Prostatabiopsie ausgewählt. Mit deren Blutproben wurde die Genotypisierung von 49 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) vorgenommen und ein polygenetischer Risiko Score errechnet. Von den Teilnehmern unterzogen sich 172 einer Prostatabiopsie. Anhand dieses Score wurden diese Patienten in Risikokategorien (gering: n=50; intermediär: n=79; hoch: n=43) stratifiziert.

In 47 Fällen wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Bei 36 Männern betrug die Gleason-Summe 3+3=6, bei sechs Männern 3+4=7, bei drei Männern 4+3=7 und bei je einem Mann 3+5=8 bzw. ein intraduktaler Krebs ohne invasives Karzinom.

Das Risiko der biopsierten Männer, mit einer Prostatakrebs-Diagnose konfrontiert zu werden, war bei niedriger, intermediärer und hoher Risikoeinschätzung 18 %, 28 % bzw. 37 %. Von den zehn Tumoren mit der Gleason-Summe ≥ 7 befanden sich fünf in der Kategorie hohes Risiko

Ein auf Einzelnukleotid-Polymorphismen basierender Risiko Score kann als Prädiktor des Ergebnisses von Prostatabiopsien bei zuvor nicht biopsierten Männern mit einem PSA-Spiegel von 1-3 ng/ml dienen.

Die Einführung einer Risikostratifizierung auf genetischer Basis kann dazu beitragen, den Anteil der Männer, die in Übereinstimmung mit ihrem tatsächlichen Prostatakrebsrisiko klassifiziert werden, zu erhöhen.

(12 %), vier in der Kategorie intermediäres Risiko (5 %) und einer in der Kategorie niedriges Risiko (2 %). In der Hochrisiko-Gruppe waren 12 % undifferenzierte Tumoren gegenüber 6 % in der Gesamtkohorte. *Red. ◀*

Nordström T, Aly M, Eklund M, et al. 2014. A genetic score can identify men at high risk for prostate cancer among men with prostate-specific antigen of 1-3 ng/ml. *Eur Urol* 65:1184-1190.

CAG-Repeatlänge im Androgenrezeptor-Gen und Prostatakrebsrisiko bei *TMPRSS2:ETS*-Fusion

Rekurrente Genfusionen eines Androgen-regulierten 5'-Gens mit einem Gen aus der ETS-Familie beim Prostatakarzinom gelten als bedeutsamer Mechanismus für die Überexpression von onkogen wirkenden ETS-Transkriptionsfaktoren. Solche *TMPRSS2:ETS*-Fusionen kommen bei ca. jedem zweiten Prostatakarzinom vor. Sie stehen häufig in Verbindung mit morphologischen Merkmalen eines aggressiven Karzinoms. Es gibt Hinweise auf Einflüsse von Androgenrezeptor (AR)-Variationen auf die Bildung *TMPRSS2:ETS*-Fusionen. Diesbezüglich wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der CAG-Repeatlänge im Exon 1 des AR-Gens und dem Risiko für Prostatakrebs, der *TMPRSS2:ETS*-Fusionen enthält, besteht.

Für die Analyse standen Daten und archivierte Tumorgewebe aus dem Prostate Cancer Prevention Trial zur Verfügung. In die Fall-Kontroll-Studie wurden 195 durch Biopsie bestätigte Prostatakrebsfälle mit bekanntem *TMPRSS2:ETS*-Status aufgenommen. Kontrollen ohne *TMPRSS2:ETS*-Status (n=1344) dienten der Definition normaler Verteilungsmuster der CAG-Repeatlänge.

Die CAG Repeatlänge im AR-Gen war in der Gruppe der Prostatakrebs-Patien-

ten mit einem Fusionsgen-positivem Tumor tendenziell kürzer (im Mittel: 21,7) als bei den Fusionsgen-negativen Fällen (im Mittel: 22,3). Allerdings bestand keine statistische Signifikanz, so dass davon ausgegangen werden kann, dass kein Zusammenhang zwischen der CAG-Repeatlänge und dem Risiko für *TMPRSS2:ETS*-positiven (Odds Ratio [OR], 0,97; 95% CI 0,91-1,04) oder *TMPRSS2:ETS*-negativen (OR, 1,04; 95% CI 0,97-1,11) Prostatakrebs besteht. Zudem wurde keine

Es ließen sich keine Indizien für einen Zusammenhang zwischen der Bildung von *TMPRSS2:ETS* und der Länge der CAG-Repeats im Androgenrezeptor-Gen bei Prostatakrebs nachweisen.

Vorausgegangene Studien hatten gezeigt, dass die CAG-Repeatlänge invers mit der transkriptionellen Aktivität des AR korreliert, und dass eine erhöhte AR-Aktivität die Bildung der *TMPRSS2:ETS*-Fusionsgene stimuliert.

signifikante Verbindung der CAG-Repeatlänge mit *TMPRSS2:ETS*-positivem oder *TMPRSS2:ETS*-negativem Prostatakrebs bei Patienten mit gut differenziertem oder undifferenziertem Tumor gefunden. *Red. ◀*

Figg WD, Chau CH, Price DK, et al. 2014. Androgen receptor CAG repeat length and *TMPRSS2:ETS* prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Urology* [Epub ahead of print].

CHAARTED:

Überlebensvorteil für Patienten mit ausgedehnt metastasiertem Prostatakrebs bei Hormon- und Chemotherapie zugleich

Nach den gegenwärtigen Richtlinien kommt Chemotherapie (Docetaxel, Cisplatin/Etoposid, Carboplatin/Etoposid und andere) zur Anwendung bei Prostatakrebs-Patienten, deren Krankheit nach einer Androgendeprivationstherapie (ADT) progredient geworden ist. Bisher war aber nicht untersucht, ob die Hormontherapie bei metastasiertem Prostatakarzinom nicht effektiver sein kann, wenn die Chemotherapie mit Docetaxel zugleich mit der ADT begonnen wird. Dieser Frage wurde in der im März 2006 begonnenen, vom National Cancer Institute (NCI) gesponserten Studie CHAARTED (ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) bei Patienten mit gerade metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs nachgegangen.

Rationale für Kombinationstherapie

Das Wachstum von Prostatakrebs-Zellen hängt auch von Androgeneinfluss ab. Mit-

gewandten Taxane (Docetaxel, Cabacitaxel) wirken über andere Mechanismen als die ADT. Sie können Prostatakrebszellen abtöten oder als Mitosehemmer, sie daran hindern zu proliferieren.

CHAARTED-Studiendesign

In die randomisierte, Open-Label-, multizentrische Phase-III-Studie wurden 790 Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs aufgenommen. Die Einschlusskriterien umfassten:

- Große(s) Ausdehnung/Volumen des Krebses,
- Viszerale Metastasen (extranodal),
- ≥ 4 Knochenmetastasen,
- ≥ 1 Knochenmetastase außerhalb der Wirbelsäule oder des Beckens,
- Keine vorausgegangene adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie,
- Keine vorherige Hormontherapie in der metastasierten Situation.

Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) festgelegt worden.

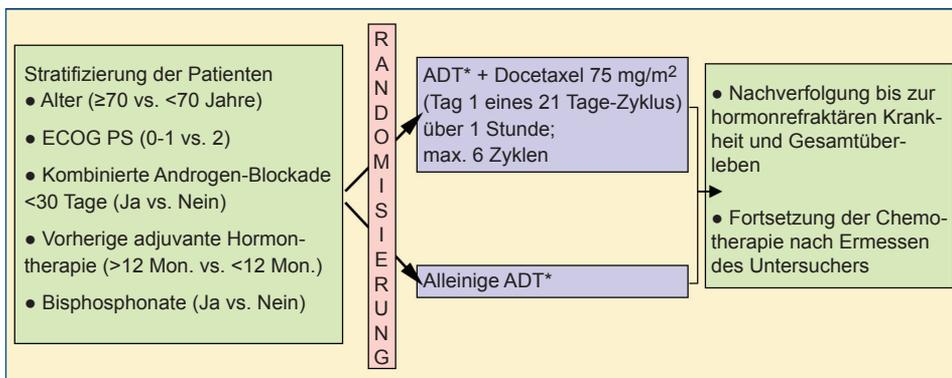
Die Resultate der CHAARTED sind durch drei wesentliche Schwerpunkte charakterisiert:

- Die Option der Chemotherapie erweist sich auch als bedeutsamer Grundpfeiler der Behandlung von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakrebs.
- Es wird gezeigt, dass sich Chemotherapie als Ergänzung der Standard-ADT bei Patienten mit großer Ausdehnung bzw. großem Volumen der hormonsensitiven Krebskrankheit als sicher und effektiv erweist und einen Überlebensvorteil gegenüber der ADT alleine hat.
- Es bestätigt sich der Einfluss Heterogenität beim Prostatakrebs. Dieser rechtfertigt die Anwendung der Kombinationsstrategie bei Patienten mit weit fortgeschrittener hormonsensitiver Krankheit.

ADT plus Chemotherapie und für 52 % der Patienten mit alleiniger ADT ein dreijähriges Überleben aus. Die 3-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit in hohem Maße metastasierter Krankheit betragen 63,4 % bei Behandlung mit ADT plus Chemotherapie und 43,9 % bei Behandlung mit ADT alleine.

Das NCI gibt aufgrund dieser Ergebnisse die Empfehlung, unter Berücksichtigung der mit der Chemotherapie verbundenen Toxizität, deren Kombination mit ADT auf Patienten mit ausgedehntem metastasiertem Prostatakrebs zu beschränken. Bei solchen Kandidaten für die Behandlung mit Docetaxel hat sich die Krankheit bereits auf Organe ausgebreitet und/oder ist in vier oder mehr Knochen metastasiert.

Red. ◀



tels Androgenablation lässt sich unter Umständen die Androgenproduktion sowohl in den Hoden als auch in den Nebennieren unterdrücken. Die in der Chemotherapie des Prostatakarzinoms in erster Linie an-

Zwischenauswertung der Studienergebnisse

Die vorläufigen Ergebnisse von CHAARTED weisen für 69 % der Patienten mit

Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, et al. 2014. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. Oral presentation at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 50th annual meeting. May 30 to June 3, 2014, Chicago, IL.

PSA-Flare bei CRPC-Patienten unter Cabacitaxel-basierter Chemotherapie klinisch bedeutsam?

Bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) tritt in etwa 15 % der Fälle bei Behandlung mit Docetaxel ein Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Flare auf. Allerdings ist bislang nicht ausreichend bekannt, wie sich der Flare auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirkt. Aktuell wurden Inzidenz und Merkmale des PSA-Flares bei Patienten unter Cabacitaxel-Chemotherapie ermittelt, sowie dessen Einfluss auf Überlebensparameter analysiert.

Die retrospektive Analyse basiert auf Daten von 125 nach Progression unter Docetaxel mit Cabacitaxel weiterbehandelten mCRPC-Patienten aus neun Zentren. Alle berücksichtigten Männer hatten zumindest zwei Zyklen der Cabacitaxel-Behandlung erhalten.

Die Inzidenz des PSA-Flare, seine relative Amplitude, die Zeit bis zum Erreichen des PSA-Gipfels wie auch das folgende progressionsfreie und Gesamtüberleben (PFS bzw. OS) variierten je nach angewandter Definition des PSA-Flare. Bei 30,6 % der Patienten kam es zu einem

PSA-Flare, der nach Erreichen der Amplitude in unterschiedlichem Ausmaß wieder abfiel. Dieser PSA-Abfall erreichte bei 20,7 % der Männer ein Niveau unterhalb des Baseline-Niveaus. In nur 8,3 % der Fälle wurde ein Niveau ≥ 50 % und in 11,6 % der Fälle eines ≥ 30 % unter dem Baseline-Spiegel erzielt. Bis zum Erreichen des Nadirs von mehr als 50 % unter dem Baseline-Wert vergingen median 4,2 Monate (2,0 bis 7,4 Monate). Ein PSA-Flare konnte bis zu 2,6 Monate dauern, wenn der sich anschließende Abfall nur gering ausgeprägt war.

Mit und ohne anfänglichen Flare stand das PSA-Ansprechen mit einem überzeugenden Überlebensvorteil verbunden. Bei der bewertung des PSA-Ansprechens kann ein Taxan-induzierter Flare vernachlässigt werden.

Patienten mit einem Flare und einem Abfall ≥ 50 % unter Baseline hatten mediane OS und PFS, die sich nicht signifikant von denen der Patienten mit unmittelbarem PSA-Abfall unterschieden (OS: 25,2 versus 20,1 Monate, PFS: 11,1 versus 8,8 Monate). Bei einem PSA-Abfall ≥ 50 % betrug das OS 1,5 Monate. Sowohl OS als auch PFS waren damit deutlich besser als die bei Nonrespondern. *Red. ◀*

Angelergues A, Maillet D, Fléchon A, et al. 2014. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 50:1602-1609.

Können Männer mit der Diagnose metastasierter Prostatakrebs von definitiver Behandlung des Primärtumors profitieren?

Für Männer, bei denen ein lokalisiertes Prostatakarzinom diagnostiziert wird, sind Operation oder Strahlentherapie standardmäßige Behandlungsoptionen. Dagegen ist der Einfluss der definitiven Behandlung der Prostata auf das Überleben von Männern mit diagnostiziertem metastasiertem Prostatakrebs bislang wenig untersucht. Hierzu wurde eine retrospektive Analyse auf der Basis eines großen bevölkerungsbasierten Krebsregisters durchgeführt.

In der Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)-Datenbank wurden Prostatakarzinom-Fälle im Stadium IV (M1a-c) bei der Diagnosestellung identifiziert. Von insgesamt 8185 Pati-

enten hatten 7 811 keine Operation oder Strahlentherapie (KOS) erhalten. Bei 245 Männern war eine radikale Prostatektomie (RP) und bei 129 eine Brachytherapie (BT) vorgenommen worden.

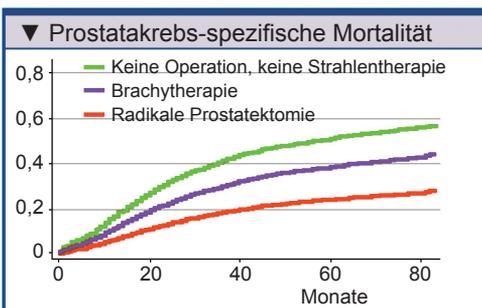
Das Follow-up in der Studienkohorte betrug median 16 Monate. Am Prostatakrebs starben in dieser Zeit 3115 Männer (40,7 % bei KOS, 13,5 % bei RP und 26,4 % bei BT). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten waren bei Patienten, die sich einer RP (67,4 %) oder BT (52,6 %) unterzogen hatten, signifikant höher als bei KOS (22,5 %). Ferner stand die Behandlung mit RP oder BT im Zusammenhang mit geringerer krebsspezifischer Mortalität mit ei-

Von den Prostatakrebs-Patienten, die mit metastasierter Krankheit diagnostiziert worden waren, hatten diejenigen Männer, bei denen lokal eine definitive Behandlung vorgenommen worden war, einen deutlichen Überlebensvorteil.

ner prädiktiven 5 Jahre Prostatakrebs-spezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit von 75,8 % bzw. 61,3 % gegenüber 48,7 % bei den KOS-Patienten (Abb.). Bei Männern, die aus einem anderen Grund starben, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Eine erhöhte Prostatakrebs-spezifische Mortalität stand im Zusammenhang mit einem Alter ≥ 70 Jahre, einer cT4-Krankheit, einem PSA-Spiegel ≥ 20 ng/ml, einem undifferenziertem Tumor (G4) und pelviner Lymphadenopathie. *Red. ◀*

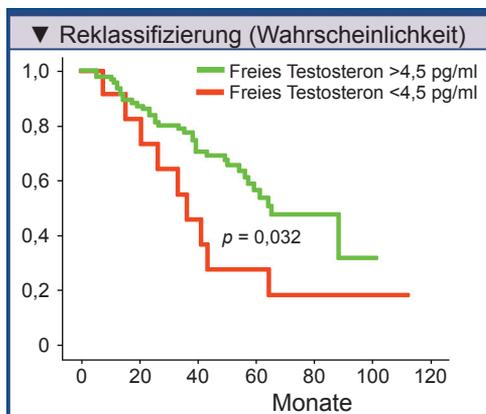
Culp SH, Schellhammer PF, Price DK, 2014. Might men diagnosed with metastatic prostate benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 65:1058-1066.



Niedriges freies Testosteron als Prädiktor für Reklassifizierung bei Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance

Im Rahmen der Bemühungen, unter Prostatakrebs-Patienten in einem Active-Surveillance-Programm, diejenigen mit einem erhöhten Progressionsrisiko identifizieren zu können, wurden Gesamt- und freies Testosteron als potenzielle Prädiktoren überprüft.

Von 154 Prostatakrebs-Patienten in einem Studienkollektiv unter Active Surveillance kam es bei 54 Männern (35 %) zur Reklassifizierung und aktiven Behandlung.



Von den 54 reklassifizierten Männern hatten 31 drei oder mehr positive Stanzten, 12 ein Upgrading auf Gleason ≥ 7 und bei 11 traf beides zu. Bei der 2. Follow-up-Biopsie wurden 24 Patienten, bei der 3. wurden 12, bei der 4. wurden 13 und bei der 5. sowie der 6. Follow-up-Biopsie wurden 3 bzw. 2 Patienten reklassifiziert.

Mittels Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurven wurde ein Spiegel von 4,5 pg/ml freies Testosteron als geeignetster Schwellenwert für die Analysen ermittelt. In einer Reihe von Analysen mit verschiedenen Konzentrationen an freiem Testosteron war stets der höhere Spiegel mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Reklassifizierung assoziiert. Allerdings wurde nur bei dem Schwellen-

Prostatakrebs-Patienten, bei denen unter Active Surveillance eine Reklassifizierung vorgenommen wurde, wiesen einen erniedrigten Spiegel an freiem Testosteron auf. Das Risiko der Reklassifizierung war bei einem Spiegel an freiem Testosteron $< 4,5$ pg/ml deutlich erhöht.

wert 4,5 pg/ml statistische Signifikanz erreicht (**Abb.**). Mit freiem Testosteron unterhalb 4,5 pg/ml wurden nur vier von 13 Patienten nicht reklassifiziert.

In der multivariaten Analyse erwiesen sich sowohl die familiäre Belastung mit Prostatakrebs als auch ein Spiegel an freiem Testosteron $< 4,5$ pg/ml als unabhängige Prädiktoren für die Reklassifizierung. Dagegen hatten die Variablen Alter, PSA-Wert, PSA-Dichte und Gesamttestosteron keine diesbezüglichen prädiktiven Eigen-

San Francisco IF, Rojas PA, DeWolf WC, Morgentaler A, 2014. Low free testosterone levels predict disease reclassification in men with prostate cancer undergoing active surveillance. BJU Int [Epub ahead of print].

Active Surveillance bei lokalisiertem Prostatakrebs PSA-Verdopplungszeit als Progressions-Kriterium

Active Surveillance wurde auch mit dem Ziel eingeführt, Überbehandlungen einzuschränken, ohne dabei das langfristige krebsspezifische Überleben der Patienten zu beeinträchtigen. Die wesentliche Herausforderung hierbei ist es, diejenigen Patienten zu erkennen, die in die Progression übergehen, während eine Heilung noch möglich ist. In diesem Zusammenhang wurde die Rolle der PSA-Verdopplungszeit (PSAvz) beleuchtet und die Korrelation zwischen PSAvz und der abschließenden Pathologie nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit zuvor definierten Kriterien für Progression bewertet.

Aus einem Active-Surveillance-Programm wurden 258 aufeinanderfolgende Prostatakrebs-Patienten median drei (0,3-9,5) Jahre nachverfolgt. Von ihnen standen in diesem Zeitraum 2 071 PSA-Werte für die Berechnung der PSAvz zur Verfügung. Von 221 Männern waren es vier oder mehr Werte (median acht Werte). Anhand der berechneten PSAvz wurden während des Follow-up 30 Patienten (PSAvz < 3 Jahre) als high risk, 34 (PSAvz 3-5 Jahre) als interme-

diat risk und 157 (PSAvz > 5 Jahre) als low risk eingestuft.

Nach median 1,2 Jahren erfüllten 68 Männer die Progressionskriterien und unterzogen sich einer radikalen Prostatektomie. Auf Basis der endgültigen Histopathologie entsprachen 15, 32 und 21 dieser Patienten einer schlechten (pT3, Gleason Score [GS] ≥ 8 , N1) intermediären (pT2c, GS ≤ 7 , N0/x oder pT2c, GS ≤ 6 , $> 10\%$ Tumolvolumen, N0/x) bzw. guten (pT ≤ 2 c, GS ≤ 6 , $\leq 10\%$ Tumor-

Weite Konfidenzintervalle der berechneten PSA-Verdopplungszeiten führen insbesondere bei kürzeren Beobachtungszeiten zu einem signifikanten Anteil falsch klassifizierter Patienten. Ferner ergab sich keine Korrelation der PSA-Verdopplungszeit während des Active Surveillance mit der endgültigen Histopathologie.

volumen, N0/x) Histopathologie-Kategorie. Die PSAvz und Progression aufgrund der digitalen rektalen Untersuchung korrelierten nicht mit der endgültigen Histopathologie. Somit ergab sich kein Zusammenhang zwischen der präoperativen PSAvz und der endgültigen Histopathologie. Red. ◀

Thomsen FB, Christensen Ib J, Brasso K, et al. 2014. Prostate-specific antigen doubling time as a progression criterion in an active surveillance programme for patients with localized prostate cancer. BJU Int [Epub ahead of print].

Beeinflusst Hodenatrophie den Erfolg bei mikrochirurgischer testikulärer Spermienextraktion?

Die mikrochirurgische testikuläre Spermienextraktion (mikro-TESE) ist eine anerkannt effektive Methode zur Spermienengewinnung für die intrazytoplasmatische Spermiuminjektion (ICSI) bei Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie. Deren Hodenvolumen ist gewöhnlich kleiner als bei Männern mit obstruktiver Azoospermie. Ermittelt wurden diesbezüglich die Erfolgsraten der mikro-TESE hinsichtlich Spermienengewinnung, Eintreten von Schwangerschaften und Lebendgeburten bei Patienten mit schwergradiger Hodenatrophie (Hodenvolumen ≤ 2 ml).

Bisher wurde in Studien nur eine schwache Korrelation zwischen Hodenvolumen und der Spermienengewinnungsrate gezeigt.

Für die Studie wurden die Berichte von 1 127 Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie begutachtet, die sich einer mikro-TESE für die nachfolgende ICSI unterzogen hatten. Es wurde anhand des Hodenvolumens eine Klassifizierung in drei Gruppen vorgenommen: 2 ml oder darunter, >2 ml bis <10 ml und ≥ 10 ml.

Das Hodenvolumen betrug bei 106 Männern ≤ 2 ml, bei 573 Männern >2 ml bis 10 ml und bei 448 Männern ≥ 10 ml. Bei insgesamt 56 % der Fertilitätspatienten

war die Spermienengewinnung erfolgreich. Auf die drei Gruppen bezogen waren es 55 %, 56 % bzw. 55 %. Auch die Raten an Schwangerschaften und Lebendgeburten waren bei jeder Gruppe vergleichbar hoch (55,2 % und 50,0 %, 47,0 % und 47,2 % bzw. 43,0 % und 42,2 %). Von den 106 Männern mit dem kleinsten Hodenvolumen waren die mit erfolgreicher Spermienengewinnung jünger als diejenigen, bei denen keine Spermien gefunden wurden (31,1 vs. 35,2 Jahre). Zudem lag bei ihnen häufiger als bei denen ohne Spermienengewinnung ein Klinefelter-Syndrom vor (82,2 % versus 55,6 %). Bei den unter 30-jährigen Männern mit Klinefelter-Syndrom lag die Erfolgsrate der Spermienge-

Ein New Yorker Zentrum für mikrochirurgische testikuläre Spermienextraktion berichtet von erfolgreicher Spermienengewinnung unabhängig vom Hodenvolumen.

In der Gruppe mit den kleinsten Hodenvolumina wurde bei den jüngeren Männern mit Klinefelter-Syndrom die höchsten Spermienengewinnungsraten erreicht. Schwere Hodenatrophie sollte daher keine Kontraindikation für die mikrochirurgische testikuläre Spermienextraktion darstellen.

winnung deutlich höher als bei den über 30-jährigen Männern ohne Klinefelter-Syndrom (81,8 % vs. 33 %).

Es gab kein Schwellenalter ab dem bei Männern mit einem kleinen Hoden keine Spermien hätten gewonnen werden können. In der multivariaten Analyse erwies sich niedriges Alter als einziger präoperativer Faktor im Zusammenhang mit erfolgreicher Spermienengewinnung bei Männern mit einem Hodenvolumen ≤ 2 ml. *Red.* ◀

Bryson CF, Ramasamy R, Sheehan M, et al. 2014. Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. *J Urol* 191:175-178.

Schutz vor Unfruchtbarkeit und Hodenkrebs

Hodenhochstand schon im ersten Lebensjahr behandeln

Jungen mit Hodenhochstand sollten schon bis zum Ende des ersten Lebensjahres behandelt werden. Zu dieser Empfehlung kommt die neue Leitlinie Hodenhochstand, die unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH) entstanden ist. Die Fachgesellschaft spricht sich hierin ausdrücklich gegen die bisher häufig angewandte Praxis aus, mit der Behandlung länger abzuwarten. Dies könne eine verminderte Fruchtbarkeit bis hin zu Sterilität zur Folge haben, warnen die Experten. Zudem sinke durch eine frühzeitige Therapie das Risiko, später an Hodenkrebs zu erkranken.

Beim Hodenhochstand befindet sich der Hoden bei der Geburt nicht im Ho-

densack, sondern noch im Bauch oder den Leisten. Er ist die häufigste Anomalie des männlichen Urogenitaltrakts: Bis zu drei Prozent der „reif“ geborenen Jungen kommen mit dieser Abweichung zur Welt, bei männlichen Frühgeborenen sind es sogar bis zu 30 Prozent.

Da der Hodenhochstand keine Beschwerden verursacht und die Keimdrüse bei etwa sieben Prozent der betroffenen Babys in den ersten sechs Lebensmonaten von allein an den richtigen Platz wandert, sind sich Ärzte darüber einig, dass diese Zeit erst einmal abzuwarten ist. „Aber anders als früher, wo man eine Operation oft erst nach Jahren durchgeführt hat, ist man heute der Auffassung, dass der Hoden bis zum ersten Geburtstag in den

Hodensack verlagert werden sollte“, sagt Privatdozentin Dr. Barbara Ludwikowski, Chefärztin der Klinik für Kinderchirurgie auf der Bult, Hannover. Denn Untersuchungen zeigen, dass sich die Zahl der Samenvorläuferzellen beim Hodenhochstand ab dem Ende des ersten Lebensjahres laufend verringert. Da diese spermienbildenden Zellen unwiederbringlich verloren gehen, ist die Fruchtbarkeit danach immer schwerer zu erhalten. Zudem wächst der Hoden besser, wenn er frühzeitig in der richtigen Position ist: „Ein unperfektes oder unvollständiges Genital kann große Scham und seelische Beeinträchtigungen auslösen“, so die Kinderchirurgin, die die Erstellung der Leitlinie in Zusammenarbeit mit der Deutschen

Gesellschaft für Urologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin koordiniert hat.

Mit Maldeszenus testis erhöhtes Risiko an Hodenkrebs zu erkranken

Männer, die im Kindesalter an einem Hodenhochstand oder „Maldeszenus testis“ gelitten haben, sind einem bis um das 10-fache erhöhten Risiko ausgesetzt, später an Hodenkrebs zu erkranken. „Diese Gefahr ist durch die Operation zwar nicht gebannt“, erläutert die Kinderchirurgin. „Sie ist jedoch umso niedriger, je früher der Hoden im Hodensack zu liegen kommt.“ Hodenkrebs ist mit rund 4 000 Neuerkrankungen pro Jahr hierzulande die häufigste

Krebsart bei Männern zwischen 20 und 45 Jahren.

Der Hochstand wird in der Regel „offen“ operiert. Bei Verdacht auf den sogenannten Bauchhoden kommt jedoch immer die Schlüssellochtechnik zum Einsatz. Die Erfolgsraten der Operationen liegen bei 74 bis 96 Prozent. Vor der Op-Planung besteht zudem die Möglichkeit, die Kinder durch eine Hormontherapie zu behandeln. „Die Gabe von Hormonen ist jedoch umstritten, da die langfristigen Folgen einer Einwirkung auf den kindlichen Hormonhaushalt noch nicht abschließend geklärt sind“, gibt Dr. Ludwikowski zu bedenken. Zudem sei die Erfolgsquote mit rund 20 Prozent niedrig, die Rückfallquote aber hoch. „In vielen skandinavischen

Ländern wird die Hormontherapie ausdrücklich nicht empfohlen“, ergänzt Chefarzt Dr. Tobias Schuster, Pressesprecher der DGKCH.

Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn die Behandlung bis zur Vollendung des 12. Lebensmonats erfolgt. Voraussetzung ist jedoch, dass Eltern ihre kleinen Jungen bei Verdacht auf Hodenhochstand frühzeitig einem Kinderchirurgen zur Abklärung vorstellen. ◀

Weitere Informationen:
S2k-Leitlinie: Hodenhochstand – Maldeszenus testis aktueller Stand: Juli 2013
<http://www.awmf.org>

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie

Neue Studie bestätigt Krebsrisiko

Selen und Vitamin E nur bei Mangelzuständen einnehmen

Vitamine und Spurenelemente sind für den menschlichen Körper unerlässlich, doch eine Überversorgung kann der Gesundheit schaden und sogar das Risiko für eine Krebserkrankung erhöhen. Eine Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ist nur bei Mangelzuständen sinnvoll und soll nur auf medizinischen Rat hin erfolgen, rät die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) anlässlich einer neu erschienenen Studie zu Selen und Vitamin E.

Vitamin E ist ein Zellschutzvitamin und spielt eine Rolle beim Verhindern von Ablagerungen in den Gefäßen. Es kommt gehäuft in pflanzlichen Ölen wie Weizenkeim- oder Olivenöl vor. Von Selen ist bekannt, dass es im Körper verschiedene wichtige Aufgaben erfüllt. Beispielsweise ist es am Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone beteiligt. Viel Selen findet sich in Fisch, Meeresfrüchten, Milch und Gemüse. Beiden Substanzen sagte man eine schützende Wirkung in Bezug auf Krebserkrankungen nach. Das vom US-National Cancer Institute finanzierte „Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial“ (SELECT), ging dieser Vermutung nach. Es war die größte jemals zur Vorbeugung von Prostatakrebs durchgeführ-

te Studie. Vor sechs Jahren wurde sie abgebrochen, als eine Zwischenauswertung ergab, dass Vitamin E nicht vor Krebs schützt, sondern das Krebsrisiko sogar erhöht, erläutert Prof. Dr. med. Axel Heidenreich (Aachen).

Kürzlich zeigte sich in einer weiteren Auswertung, dass auch Selen das Krebsrisiko steigert. Es kam zu einem Anstieg von „high-grade“ Prostatakarzinomen. Diese aggressive Krebsvariante kann bereits nach wenigen Jahren zu Metastasen und zum Tod führen, erläutert Prof. Dr. med. Herbert Rübber (Essen). Betroffen waren nur Männer, die zu Beginn der Studie ausreichend mit dem Spurenelement versorgt waren, wie die Bestimmung der Selenkonzentration in Zehnnagel-Proben ergab. „Dies bedeutet, dass das Spurenelement Selen, das der Körper in geringen Mengen benötigt, in höheren Dosierungen schadet“, bilanziert Prof. Rübber. „Vitamine und Spurenelemente kann man analog zu Arzneimitteln betrachten, die nur in der richtigen Dosis von Nutzen sein können, in zu großer Menge aber auch zum Gift werden können.“

Wie bei anderen Arzneimitteln kann es zu überraschenden Wechselwirkungen zwischen zwei Substanzen kommen. In

der neuen Auswertung der SELECT-Studie kam beispielsweise heraus, dass die Vitamin-E-Kapseln das Krebsrisiko von Männern nur dann erhöhen, wenn diese einen Selenmangel hatten. „Eine ausreichende Versorgung mit Selen scheint vor einer schädlichen Wirkung von Vitamin E zu schützen“, ergänzt Professor Heidenreich. Bei einer Überversorgung habe sie nach den Ergebnissen der SELECT-Studie jedoch den gegenteiligen Effekt.

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) rät aufgrund der aktuellen Ergebnisse allen Männern davon ab, Präparate mit Selen oder Vitamin E einzunehmen, solange kein Mangel nachgewiesen ist. ◀

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Literatur:

Kristal AR, et al. 2014. Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk. Journal of the National Cancer Institute 2014; doi: 10.1093/jnci/djt456. Abstract

Moyer VA, et al. 2014. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine 2014; doi: 10.7326/M14-0198. Abstract

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen: Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid von G-BA zuerkannt

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Radium-223-dichlorid (Xofigo®) von Bayer einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. Den Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen sieht der G-BA im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) [1]. Allerdings nur für Patienten, die für die Therapie mit Docetaxel und Prednison/Prednisolon nicht in Frage kommen. Gegenüber dieser Vergleichstherapie konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Das positive Votum für die eingeschränkte Patientengruppe beruht auf Daten der klinischen Phase-III-Studie Alsympca mit 921 Patienten. Die Studiendaten belegen einen Überlebensvorteil sowie die Verlängerung der Zeit bis zum ersten symptomatischen, skeletalen Er-

eignis, wie etwa Brüche oder Knochenschmerzen, bei guter Verträglichkeit [2]. Bei Patienten, denen Xofigo injiziert wurde, betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 14,9 Monate, bei Patienten in der Placebo-Gruppe 11,3 Monate. Für den Vergleich mit Docetaxel bei Patienten, die Docetaxel geeignet sind, lagen entsprechend dem Studiendesign der Zulassungsstudie Alsympca keine Daten vor. Ein Zusatznutzen konnte daher für diese Subgruppe nicht evaluiert und anerkannt werden.

Im November 2013 erfolgte für Xofigo® die Zulassung in der Europäischen Union zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen [3]. Der G-BA hatte

zuvor das IQWiG im Zuge des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) beauftragt, den Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid zu bewerten. Dabei wurde überprüft, ob dieser neue Wirkstoff gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care einen Zusatznutzen bietet. *Red. ◀*

[1] Definition BSC nach G-BA: „Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“

[2] Parker C, et al. 2013. N Engl J Med. 369(3): 213-223.

[3] Xofigo® (Radium-223-dichlorid) 1000 kBq/ml Injektionslösung, Fachinformation, Bayer Pharma AG.

Hodenkrebs: Ärztliche Zweitmeinung unverzichtbar

Jeder sechste Hodenkrebspatient erhält eine effektivere Therapie, wenn nach der Diagnose sein behandelnder Arzt eine Zweitmeinung einholt. Zu diesem Schluss kommen Wissenschaftler des Universitätsklinikums Ulm im Rahmen einer Studie. In vielen Fällen kann aufgrund der Zweitmeinung die Medikamentendosis verringert werden – die Betroffenen sind durch die Behand-

lung weniger belastet. Das Modell könnte zukünftig auch auf andere Krebsarten angewendet werden.

Das Konzept des Projekts „Zweitmeinung Hodentumor“ ist unmittelbar und effektiv: Der behandelnde Arzt entdeckt eine bösartige Geschwulst im Hoden seines Patienten und schickt seine Untersuchungsergebnisse und seinen Therapieplan mittels einer Internetbasierten Datenbank an Experten der Deutschen Hodentumorstudien-Gruppe. Innerhalb von 48 Stunden erhält er eine Antwort auf seine Therapieanfrage.

Mittlerweile werden in Deutschland rund 15 % aller neu diagnostizierten Hodentumoren im Rahmen des nationalen Projekts „Zweitmeinung Hodentumor“ durch einen weiteren Mediziner bewertet. Bis heute haben die Hodenkrebsexperten mehr als 3 000 Zweitmeinungen abgegeben. Ein Modellprojekt, dessen Erfolg nun auch im Rahmen einer Studie nachgewiesen wurde. „Wir konnten zeigen, wie wichtig das Einholen einer zweiten Meinung bei Hodenkrebs ist“, erläutert der Projektleiter Prof. Dr. Mark Schrader von der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Ulm.

Zwischen 2006 und 2011 untersuchten die Ulmer Wissenschaftler fast 1 000 Fälle, bei

denen eine zweite Meinung eingeholt wurde. Bei fast 40 % der Patienten ergaben sich Unterschiede zwischen Therapieplan des Anfragenden und Zweitmeinung eines Hodentumorexperten. Während bei jedem sechsten Betroffenen die ursprüngliche Therapieplanung aufgrund der Zweitmeinung verändert wurde, konnte bei jedem vierten Patienten die Medikamentendosis sogar verringert werden. „Weniger Medikamente bedeuten eine geringere Belastung für den Betroffenen und eine Steigerung der Lebensqualität“, so Schrader weiter. Die Vorteile eines solchen Projektes für Ärzte und Patienten liegen klar auf der Hand, erklärt Gerd Nettekoven von der Deutschen Krebshilfe. „Schnelle Bearbeitungszeiten, die behandelnden Ärzte müssen nicht darum fürchten, ihre Patienten an einen anderen Arzt zu verlieren und – das wichtigste – Therapiesicherheit für die Betroffenen. Das Projekt ‚Zweitmeinung Hodentumor‘ hat Vorbildcharakter auch für andere Krebsarten. Jeder Hodenkrebspatient sollte zukünftig von den Studienergebnissen profitieren.“ Die Deutsche Krebshilfe hat das Projekt mit 235 000 Euro gefördert. *Red. ◀*

Weitere Informationen unter: <http://www.zm-hodentumor.de>

Quelle: Deutsche Krebshilfe

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts erkranken jedes Jahr rund 4 000 Männer an einem bösartigen Hodentumor. Damit gehört der Hodentumor zu den eher seltenen Krebserkrankungen, die vor allem junge Männer zwischen 20 und 40 Jahren betrifft. In dieser Altersstufe ist er – mit 20 bis 30 % aller Krebsfälle – die häufigste Tumorneuenerkrankung des Mannes.

Der Hoden besteht aus unterschiedlichen Gewebearten. Etwa 90 % aller bösartigen Tumoren des Hodens entstehen in den Keimzellen. Keimzelltumoren werden in zwei etwa gleich häufig auftretende Hauptgruppen unterteilt: die Seminome und die Nicht-Seminome. Im Rahmen der Behandlung wird zunächst der betroffene Hoden operativ entfernt. Daran schließt sich eine Bestrahlung oder Chemotherapie an.

Bei männlichem Hypogonadismus Die erste Testosteron-Lösung für die Achselhöhlen

Oftmals gilt das fortschreitende Lebensalter per se als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Hypogonadismus. Der Testosteronmangel stellt sich jedoch vielfach als eine schleichende Folge nachlassender allgemeiner Gesundheit ein, etwa in Form von Übergewicht oder Stoffwechselerkrankungen. Die mit einem Testosterondefizit verbundenen Beschwerden können jedoch in vielen Fällen mit einer Testosteron-Ersatztherapie gut behandelt werden: Hierfür steht seit kurzem die erste Testosteronlösung zur Anwendung in der Achselhöhle (Axiron®) zur Verfügung. Mit Hilfe der Lösung kann der Testosteronspiegel bei hypogonadalen Männern wieder in den Normbereich angehoben und eine Verbesserung der Symptome erzielt werden [1].

Hypogonadismus – die Komorbiditäten im Blick behalten

Hypogonadismus zählt bei Männern zu den häufigsten hormonellen Störungen und kann mit weitreichenden Folgen für das körperliche und seelische Befinden verbunden sein. Je nach zugrunde liegender Altersgruppe beträgt die Prävalenz des symptomatischen Testosterondefizits zwischen 5,5 % und 12 %

aller Männer [2, 3].

Die Entwicklung eines Hypogonadismus wird nicht zwingend durch das fortschreitende Lebensalter allein begünstigt. Eine wesentlich größere Rolle als das Alter spielen vielmehr bestimmte Komorbiditäten, vor allem in Form von metabolischen Störungen: So fungieren häufig Adipositas, Dyslipidämien, Hypertonie und Diabetes mellitus als Wegbereiter für einen abfallenden Testosteronspiegel [4, 5]. Das Anheben des Testosteronspiegels in den eugonadalen Bereich kann sich auch auf diese Erkrankungen positiv auswirken.

Zu den charakteristischen Symptomen, die bei Testosteronmangel zu beobachten sind, gehören Libidoverlust, Fatigue, Übergewicht/Adipositas, gedrückte Stimmung, Schlafstörungen und Erektionsstörungen. Dadurch kann die Lebensqualität der Männer zum Teil deutlich eingeschränkt sein [2, 6]. Entsprechend der EAU-Leitlinie sollte bei wiederholt gemessenem erniedrigtem Testosteronspiegel und zugleich andauernden auf Hypogonadismus hindeutenden Beschwerden eine Testosteron-Substitutionstherapie erwogen werden [7].

Axiron® – erste Testosteronlösung zur Anwendung in der Achselhöhle

In die offene multinationale Zulassungsstudie für Axiron® wurden 155 Patienten (mittleres Alter: 52 Jahre [21-78]) aus 26 Zentren eingeschlossen [1]. Der mittlere Serum-Testosteronwert der Studienteilnehmer betrug zur Baseline 6,61 nmol/l, der mittlere Spiegel an freiem Testosteron lag bei 186,49 pmol/l. Die Teilnehmer aus dem Completer Set (n=138) wurden über 120 Tage mit der zweiprozentigen Lösung behandelt. Alle Patienten begannen mit der Startdosis von 60 mg. An den Tagen 45 und 90 bestand die Möglichkeit zu einer Dosisanpassung, falls sich die durchschnittlichen Testosteronspiegel im Pharmakokinetikprofil nicht in einem Bereich zwischen

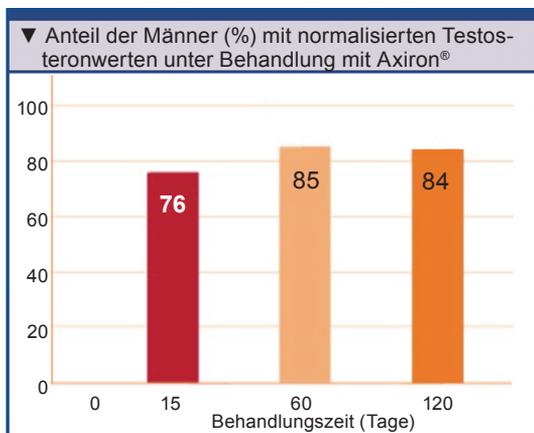
10,41 und 36,44 nmol/l befanden [6].

Der Testosteronspiegel lag bereits nach 15 Tagen bei 76 % der Studienteilnehmer aus dem Completer Set im Normbereich, nach 60 bzw. 120 Behandlungstagen hatten 85 % bzw. 84 % der Männer einen Testosteronspiegel im Normbereich (**Abb.**). Bei den Patienten, die nach 120 Tagen einen normalisierten Testosteronwert erreicht hatten, betrug das geometrische Mittel des Testosteronspiegels über 24 Stunden 15,62 nmol/l. Der Psychosexual Daily Questionnaire (PDQ) wurde jeweils bei den Arztbesuchen an den Tagen 1, 15, 60 und 120 für die zurückliegenden sieben Tage beantwortet [1]. Er diente der Erfassung von Veränderungen der Sexualfunktion und der Stimmung. Signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert wurden in Bezug auf das sexuelle Verlangen, die sexuelle Aktivität insgesamt und die Erektionsdauer beobachtet ($p < 0,0001$). Ferner stieg der Score für positive Stimmung von 4,31 auf 4,86 und der für negative Stimmung sank von 1,95 auf 1,44 [1].

Auch die Ergebnisse des SF-36-Fragebogens zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten signifikante Veränderungen über den gesamten Studienzeitraum: Nach 120 Tagen konnten deutliche Verbesserungen sowohl der körperlichen ($p < 0,05$) als auch der psychischen Komponente ($p < 0,0001$) registriert werden [1].

Mit dem leicht zu handhabenden Applikator lässt sich die Lösung sauber auftragen, ohne dass die Hände mit dem Wirkstoff in Berührung kommen. Zudem wird das Risiko der Übertragung des Androgens auf Kontaktpersonen durch die vergleichsweise kleine Applikationsfläche minimiert. Ebenfalls wichtig für die morgendliche Routine: Axiron® trocknet binnen ca. drei Minuten vollständig ein, die Verwendung von Deodorants ist weiterhin möglich [8].

Red. ◀



Bereits nach 15 Behandlungstagen mit Axiron® hatten 76 % der Patienten einen Testosteronspiegel im Normbereich (zwischen 10,41 und 36,44 nmol/l). Nach 120 Behandlungstagen waren es 84 % der Männer (mod. nach [1]).

- [1] Wang C, Ilani N, Arver S, et al. 2011. Clin Endocrinol 75:836-843.
 [2] Buvat J, Maggi M, Guay A, MD, Torres LO, 2013. J Sex Med 10:245-284.
 [3] Araujo AB, Wittert GA, 2011. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25:303-319.
 [4] Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. 2006. Int J Clin Pract 60:762-769.
 [5] Wu FCW et al. 2008. J Clin Endocrinol Metab 93(7):2737-2745.
 [6] Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. 2006. J Clin Endocrinol Metab 91:4335-4343.
 [7] http://uroweb.org/gls/pdf/16_Male_Hypogonadism_LR%2011.pdf
 [8] Fachinformation Axiron®, Stand: Sept. 2013.

Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH.

Testosteron-Gel jetzt im Vertrieb von DR. KADE/BESINS

Ab 01. Juni 2014 wird Testogel® vom Berliner Unternehmen DR. KADE/BESINS Pharma vertrieben. Das erfolgreiche Hormonpräparat zur Testosteron-Substitution, entwickelt von BESINS Healthcare, war seit 2003 durch den Lizenznehmer Bayer AG/Jenapharm vermarktet worden. Mit Ablauf der Lizenz kehrt Testogel® jetzt zu seinen Wurzeln zurück. DR. KADE/BESINS, die strategische Partnerschaft von DR. KADE Pharma und BESINS Healthcare, übernimmt ab Juni den Vertrieb des weltweit meistverkauften Testosteron-Gels Testogel® (international auch Androge®).

Testogel® ist bei Altershypogonadismus die erste Wahl – gerade auch zur Langzeittherapie. Verpackt in hygienischen Sachets zu 25 oder 50 mg Testosteron pro Sachet lässt es sich einfach und sauber anwenden. Testogel® sorgt den ganzen Tag über für stabile Testosteronspiegel im physiologischen Bereich. Schwankungen, wie etwa bei der Therapie mit Hormonspritzen, entfallen. Der Patient kann selbst täglich individuell die Dosierung steuern.

Die Zusammenarbeit der beiden Unternehmen DR. KADE und BESINS Healthcare, die seit 1992 erfolgreich kooperieren, wird in die-

sem Zuge weiter intensiviert. DR. KADE ist exklusiver Partner von BESINS Healthcare in Deutschland und bringt seine große Erfahrung, Marktbekanntheit und hohe medizinische Kompetenz mit in die Partnerschaft ein. Das weltweit operierende Unternehmen BESINS Healthcare stellt seine hohe Kompetenz und das Know-how in der Entwicklung von innovativen Hormonprodukten für die Gynäkologie und Andrologie dem Gemeinschaftsunternehmen DR. KADE/BESINS zur Verfügung. ◀

Quelle: DR. KADE/BESINS

Oncoforum Urology: Fortbildung für Uro-Onkologen

Aufgrund des großen Erfolges in den vergangenen Jahren wird die Fortbildungsreihe ‚Oncoforum Urology‘ auch in 2014 gleich in sechs Städten angeboten: Die Auftaktveranstaltung findet am 30. August in Berlin statt, gefolgt von Oncoforen in Hannover am 18. Oktober sowie in Köln am 25. Oktober, erstmalig in Stuttgart am 08. November sowie in Dresden und Frankfurt parallel am 22. November. Im Fokus der Fortbildungsveranstaltungen stehen die

aktuellen Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie urologischer Karzinome. Ziel des ‚Oncoforum Urology‘ ist es, praxisrelevante Erkenntnisse internationaler urologischer und onkologischer Kongresse auszuwerten und diese den teilnehmenden uro-onkologisch tätigen Ärzten komprimiert zu präsentieren.

Mit dem europaweit stattfindenden ‚Oncoforum Urology‘ leistet Astellas Pharma bereits seit 2009 einen entscheidenden Beitrag zur Weiterbildung von onkologisch tätigen

Urologen. Auch in diesem Jahr haben ausgewiesene Experten im Auftrag des Oncoforums auf den relevanten urologischen und onkologischen Tagungen Vorträge und Poster begutachtet. Diese wurden nach einem Scoring-System bewertet und die wichtigsten Abstract-Daten für die Teilnehmer des ‚Oncoforum Urology‘ anschaulich zusammengefasst. ◀

Weitere Infos unter: <http://www.oncoforum.org>.
Astellas Pharma

Neue Ultraschallsysteme von Hitachi Medical Systems

Die Ultraschalldiagnostik ist ein unverzichtbares Werkzeug bei zahlreichen klinischer Aufgabenstellungen in Radiologie, Inneren Medizin, Urologie, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, sowie Chirurgie und Kardiologie. Die hohen Erwartungen der Anwender stellen eine Herausforderung an moderne, leistungsstarke Ultraschallsysteme. Auf dem diesjährigen DGIM-Kongress in Wiesbaden stellte das Unternehmen Hitachi die neue Marke ARIETTA vor, die diesen Anforderungen gerecht wird.



ARIETTA 70 und ARIETTA 60 sind zwei neue diagnostische Ultraschallsysteme, die aus der Vereinigung langer und gleicher Traditionen entstanden sind: Sie kombinieren das Know-how aus den HI VISION sowie Pro-Sound-Geräteserien. ARIETTA ist das Ergebnis des gelungenen Know-how-Transfers der Unternehmen Hitachi und Aloka.

Die neuen Ultraschallsysteme sind mit der speziell entwickelten Symphonic Technology ausgestattet und zeigen feinste anatomische Details in hoher Auflösung: Das neue Frontend in Verbindung mit Pixel Focus führt zu einer erheblich verbesserten Signalverarbeitung bei der Erzeugung, Emission und Detektion der Ultraschallsignale.

Durch die hohe Integrationsdichte der Hardware sind die neuen Ultraschallgeräte leicht, mobil und kompakt in jedem An-

wendungsumfeld. Das ergonomische Design der Geräte, berührungsempfindlicher 10,5" Touchscreen und hochauflösender 21" IPS-Pro-Monitor ermöglichen eine bequeme Arbeitsweise. Die Zwei-Wege Multi-Encoder-Drehregler erlauben die Anpassung zahlreicher Einstellungen mit nur einem einzigen Bedienelement, was Hand- und Armbewegungen des Anwenders minimiert. Die grosse Handablage in der Mitte der Bedienkonsole ist so konzipiert, dass das Handgelenk optimal gestützt und geschont wird. Die Konsole lässt sich bis auf eine Höhe von nur 70 cm absenken, so dass sie auch bei Untersuchungen an den unteren Extremitäten sicher und bequem erreichbar ist. ◀

Weitere Informationen:
www.hitachi-medical-systems.de

Benignes Prostatasyndrom

G-BA-Beschluss: Tadalafil 5 mg täglich ab jetzt erstattungsfähig

Ab sofort ist für Patienten mit benignem Prostatasyndrom (BPS) die Konstanztherapie mit Tadalafil (Cialis® 5 mg täglich) durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erstattungsfähig [1]. Tadalafil 5 mg täglich ist eine bewährte Option zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) und darüber hinaus der einzige zugelassene PDE5-Hemmer zur Therapie von Männern mit BPS. Die aktuellen EAU-Leitlinien empfehlen Tadalafil 5 mg täglich als Therapieoption bei Männern mit Prostatabeschwerden [2].

Während Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion auch weiterhin eine Selbstzahlerleistung bleibt, ist die BPS-Therapie mit Tadalafil 5 mg täglich jetzt erstattungsfähig. In seinem Beschluss vom 20.03.2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) klargestellt, dass der Einsatz von Tadalafil 5 mg täglich bei Patienten, bei denen BPS der Verordnungsgrund ist, nach § 34 SGB V nicht von der Erstattung ausgeschlossen ist

[1]. Wörtlich heißt es dort: „Da es sich bei dem Einsatz von Tadalafil zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms nicht um ein Anwendungsgebiet gemäß den nach § 14 der Arzneimittel-Richtlinie aufgeführten Kriterien für einen Verordnungs Ausschluss nach § 34 I S. 7 SGB V handelt, fällt dieses Anwendungsgebiet nicht [...] unter den gesetzlichen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit.“ Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wurde mit Veröffentlichung im Bundesanzeiger vom 10.06.2014 wirksam. Wichtig dabei für Apotheker: Die Erstattung schließt alle Packungsgrößen von Tadalafil 5 mg (14, 28, 84 Tabletten) mit ein. Das Fehlen der N-Kennzeichnungen bezeichnet lediglich eine Abweichung der Packungsgrößen vom Normbereich für Urologika (30, 50, 100 Stück) und beeinträchtigt nicht die Kostenübernahme durch die GKV. Für den Apotheker besteht keine Pflicht den Verordnungsgrund zu überprüfen. Tadalafil 5 mg täglich kann auch durch die private Krankenversicherung erstattet wer-

den, wenn BPS als Verordnungsgrund angegeben wird. Zur Abgrenzung der Selbstzahler- vs. Kassenleistung ist es daher für den Arzt wichtig, die Diagnose und die Werte des Patienten festzuhalten – bei Hauptdiagnose BPS sollte diese entsprechend kodiert werden (ICD-10 Code N40).

Natürlich gilt es auch hier gemäß § 12 SGB V wirtschaftlich zu verordnen. Preisgünstigere Alternativen müssen aus medizinischen Gründen ausgeschlossen sein. Medizinische Gründe können z.B. eine unzureichende Wirkung bisheriger Medikamente oder Nebenwirkungen sein, wie Ejakulationsstörungen, Libidoverlust oder Schwindel aufgrund von Blutdruckstörungen. Patienten, bei denen die ED der Verordnungsgrund ist, können weiterhin von Tadalafil 5 mg profitieren – allerdings muss hier die Verordnung als Selbstzahlerleistung erfolgen. ◀

[1] www.g-ba.de/downloads/40-268-2728/2014-03-20_AM-RL-II_Aenderungen-Lifestyle_TrG.pdf
[2] Oelke M, et al. 2013. Eur Urol 64:118-140.

urologen.info

12. Jahrgang 2014
www.andrologen.info
www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
Dr. med. Tobias Jäger
Dr. Renate Leinmüller (le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

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

Layout/Satz/IT-Technik:

Tobias Schindler

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. A. Bannowsky
Prof. Dr. med. H.M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. A. Heufelder
Prof. Dr. med. T. Klotz
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. H.-J. Luboldt
Dr. med. S. Machtens
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
PD Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. U. Wetterauer
Dr. med. Jörn Witt
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Druckauflage: 4 600



Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2014

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

