

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Vergleich zwischen Stoßwellenlithotripsie (ESWL), Ureterorenoskopie (URS) und minimalinvasiver perkutaner Nephrolithotomie (PCNL/MIP) zur Behandlung der Nephrolithiasis

M. Kufner, S. Kruck, U. Nagele

4 Jahre Erfahrung mit der AdVance®-Schlinge im LKH Vöcklabruck

P. Gebhartl, M. Dunzinger

Un erfüllter Kinderwunsch: Welche Rolle spielt der Mann?

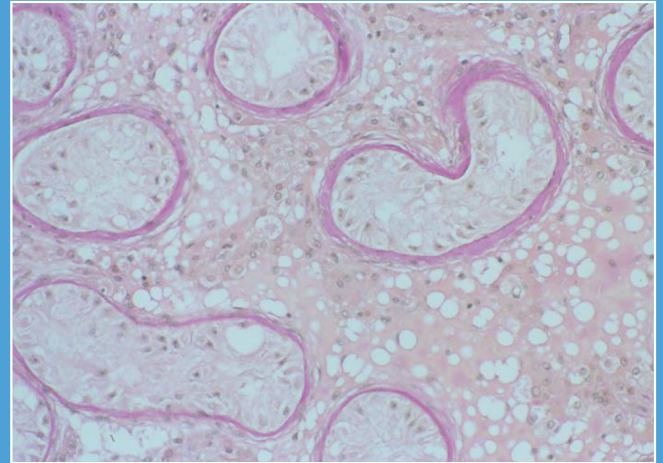
F. M. Köhn, H. C. Schuppe, G. Haidl

RUBRIKEN

Aktuelles: Vinflunin bei metastasierendem Urothelkarzinom

L. Rohrmoser

Pharma-News



Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031116M, Verlagsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-



Technische Redaktion: Seite 27



Aglandin®
Tamsulosin
ret. 0,4 mg Kapseln

Androfin®
Finasterid
5 mg Filmtabletten

WIR
STEHEN
ZU IHNEN

Sildenafil ist ein wirksamer und selektiver PDE5-Hemmer. Anwendungsgebiete: Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. **Sildenafil** kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. **Sildenafil ratiopharm** – neu ab 1. Juli 2013. Erhältlich als 25 mg, 50 mg und 100 mg-Filmtabletten. Gleichwertig zu Viagra. Als zusätzliche Darreichungsform gibt es **Sildenafil ratiopharm** 50 mg und 100 mg Kautabletten mit Pfefferminzaroma.

Sildenafil ratiopharm®

NEU AB 1. JULI 2013



ratiopharm zeigt Mehrwert. Gesundheit ist mehr wert.

Inhalt

REVIEWARTIKEL

Vergleich zwischen Stoßwellenlithotripsie (ESWL), Ureterorenoskopie (URS) und minimalinvasiver perkutaner Nephrolitholapaxie (PCNL/MIP) zur Behandlung der Nephrolithiasis	5
M. Kufner, S. Kruck, U. Nagele	
4 Jahre Erfahrung mit der AdVance®-Schlinge im LKH Vöcklabruck	10
P. Gebhartl, M. Dunzinger	
Unerfüllter Kinderwunsch: Welche Rolle spielt der Mann?	12
F. M. Köhn, H. C. Schuppe, G. Haidl	

RUBRIKEN

Aktuelles	
Vinflunin bei metastasierendem Urothelkarzinom	22
L. Rohrmoser	
Pharma-News	23
Impressum	31

Titelbild: Testikuläres Gewebe mit Sertoli-cell-only-Syndrom ohne Nachweis eines Keimepithels. Abbildung 1b aus F. M. Köhn, H. C. Schuppe, G. Haidl: Unerfüllter Kinderwunsch: Welche Rolle spielt der Mann? Seite 16.

Herausgeber:

F. Fischl, Wien

Redaktion Urologie:

H. Heidler, Linz
T. Klotz, Weiden
M. Rauchenwald, Wien

Redaktion Urogynäkologie:

E. Hanzal, Wien
H. Kölbl, Wien

Schriftleitung Schweiz:

H. John, Winterthur

Editorial Board:

W. A. Hübner, Korneuburg
H. Madersbacher, Innsbruck
E. Petri, Greifswald

A. Ponholzer, Wien
G. Ralph, Leoben
P. Riss, Mödling

W. Stackl, Wien
H.-P. Schmid, St. Gallen
V. Viereck, Frauenfeld

Enuresis nocturna

rasch & kosteneffizient therapieren

Nocutil®
0,2 mg Tabletten

Kassenfrei in der
hellgelben Box!



...Die einzigen 0,2 mg Desmopressin-
Tabletten im Erstattungskodex (EKO)!



Vergleich zwischen Stoßwellenlithotripsie (ESWL), Ureterorenoskopie (URS) und minimalinvasiver perkutaner Nephrolitholapaxie (PCNL/MIP) zur Behandlung der Nephrolithiasis

M. Kufner¹, S. Kruck², U. Nagele¹

Kurzfassung: *Einleitung:* ESWL, URS und PCNL/MIP stellen etablierte Verfahren zur Behandlung der Nephrolithiasis dar.

Material und Methode: Von 2001–2007 erfolgte die retrospektive Auswertung einer einmaligen ESWL-, URS- und MIP-Behandlung anhand von 482 nicht vorbehandelten Patienten, wobei Hochrisikosteinbildner von der Analyse ausgenommen wurden. Zur Auswertung der Steinfreiheit, der steinrezidivfreien Zeit (RFZ) und des Behandlungsverlaufs erfolgte die Gruppierung nach Steingröße (< 1 cm vs. ≥ 1 cm) und Lokalisation (± untere Kelchgruppe [UKG]).

Ergebnisse: MIP-Patienten zeigten im Vergleich zu den ESWL- und URS-Patienten die größte Steinlast. Mittels ESWL, URS und MIP konnte für Steine ≥ 1 cm eine Sanierung in 39,3 %, 69,2 % bzw. 80,4 % erreicht werden. URS-/MIP-Patienten wiesen eine höhere Rate an Komplikationen, Ureterschienen, notwendiger/verlängerter Hospitalisierung bzw. analgetischer Therapie und auch verlängerter Arbeitsunfähigkeit auf. Patienten mit ESWL und Steingrößen ≥ 1 cm zeigten ein höheres Restkonkrementrisiko außerhalb der UKG und entsprechend in der UKG.

Die RFZ stieg innerhalb der Gesamtgruppe von ESWL über URS zur MIP. Entsprechend wurden kürzere RFZ in der UKG sowie außerhalb der UKG gezeigt.

Fazit: Die ESWL zeigte ein erhöhtes Risiko bzw. eine verkürzte Zeit bis zur Rezidivsteinbildung zugunsten einer geringeren Behandlungsmorbidität. Bessere Behandlungsergebnisse wurden mittels URS/MIP vor dem Hintergrund der höchsten Steinlast in der MIP-Gruppe erzielt.

Schlüsselwörter: PCNL/MIP, URS, ESWL, Steinlast, Steinfreiheitsrate, Rezidivrate

Abstract: A Comparison Between SWL, RIRS, and PCNL/MIP for the Treatment of Nephrolithiasis. *Introduction:* SWL, RIRS, and PCNL/MIP are established procedures for treating nephrolithiasis.

Material and Method: From 2001–2007, we performed a retrospective study comparing treatment outcome, stone-free rate, and stone-free survival with regard to stone size and localization comparing one-time SWL, RIRS, and MIP.

Results: Compared to patients with SWL or RIRS, patients treated with MIP had a higher stone burden. Nevertheless, a stone-free status was achieved in 39.4 %, 69.2 %, and 80.4 % (SWL, RIRS, and MIP, respectively), although MIP was associated both with a higher rate of complication and a significantly higher stone-free rate, especially in patients presenting with stone sizes ≥ 1 cm and stones in the lower calyces.

Compared to SWL, the MIP-procedure was associated with a significantly higher stone-free rate in lower and non-lower pole stones.

Overall stone-free rates increased from SWL, RIRS to MIP, while the rate of complications remained tolerable.

Conclusion: RIRS and MIP seem to result in higher stone-free rates and stone-free survival compared to SWL, albeit at the cost of a higher complication rate. Despite larger preoperative stone burden, MIP achieved high- and long-term treatment success. **J Urol Urogynäkol 2013; 20 (3): 5–9.**

Key words: PCNL/MIP, RIRS, SWL, stone burden, stone-free rate, recurrence rate

■ Einleitung

Die Nephrolithiasis stellt ein weltweit zunehmendes Problem dar. Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der Nephrolithiasis sind global ansteigend. Es gibt aktuell 3 wichtige therapeutische Grundansätze in der Therapie der Nephrolithiasis. Neben der Stoßwellenlithotripsie (ESWL) und der Ureterorenoskopie (URS) stellt die minimalinvasive perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL bzw. MIP) ein etabliertes Verfahren dar.

Die ESWL wird bis zu den EAU-Guidelines 2012 als die bevorzugte Methode in der Behandlung von Steinen < 1 cm im Nierenbecken sowie in der oberen und mittleren Kelchgruppe gesehen. In den aktuellen Guidelines von 2013 wird diese der URS gleichgestellt.

Auch wenn die ESWL die am wenigsten invasive Technik darstellt, so kann sie dennoch nicht die Steinfreiheitsraten

bzw. das steinfreie Überleben der anderen Techniken erreichen [1]. Ergänzend sei jedoch erwähnt, dass durch die Weiterentwicklung der Gerätschaften in den vergangenen Jahren auch die Invasivität der Techniken wie der PCNL deutlich reduziert werden konnte. Die höchste Steinfreiheitsrate kann derzeit bei großen Nierensteinen (> 2 cm) mittels PCNL erreicht werden. Dies trifft besonders bei Steinen in der unteren Kelchgruppe zu [1].

Das Ziel unserer vorliegenden Vergleichsstudie war eine Auswertung der Steinfreiheit, der steinrezidivfreien Zeit (RFZ) sowie des Behandlungsverlaufs zwischen ESWL, URS und MIP unter besonderer Berücksichtigung von Steinen in der unteren Kelchgruppe.

■ Material und Methode

Von 2001–2007 erfolgte die retrospektive Auswertung einer ESWL-, URS- und MIP-Behandlung anhand von 482 nicht vorbehandelten Patienten, wobei sich die Auswertung auf eine einmalige Behandlung bezieht. Die OP-Methode wurde anhand der zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen Empfehlungen der EAU, unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und erwarteter Effizienz, ausgewählt.

Eingelangt am 16. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 20. Mai 2013

Aus der ¹Abteilung für Urologie, Landeskrankenhaus Hall in Tirol, und der ²Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Deutschland

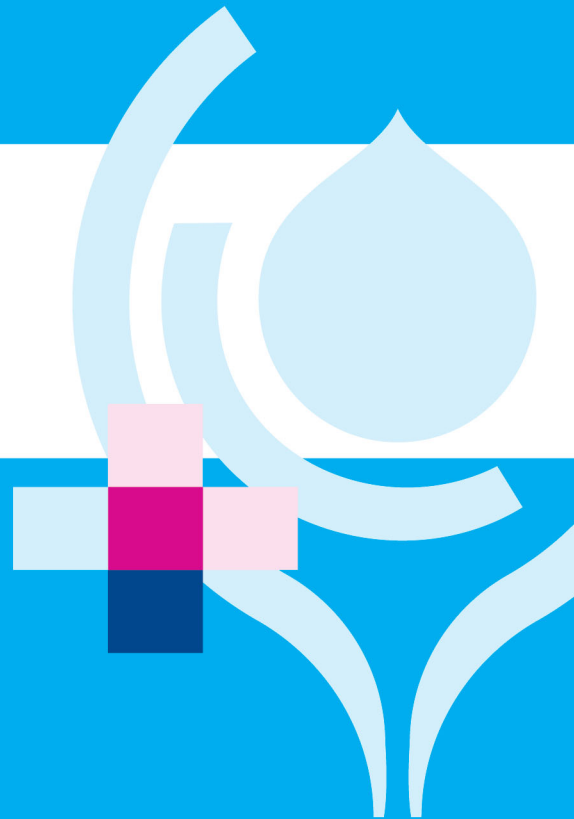
Korrespondenzadresse: Dr. Michaela Kufner, Abteilung für Urologie und Andrologie, LKH Hall in Tirol, A-6060 Hall in Tirol, Milserstraße 10; E-Mail: michaela.kugler@tilak.at

Gepan[®] instill

Effektiver GAG-Ersatz

Gepan[®] instill – Die GAG-Ersatztherapie

- **Schnelle Symptomverbesserung¹**
- **Einfache Anwendung**
- **Langjährige Therapieerfahrung**



++ Interstitielle Cystitis ++ Überaktive Blase ++ Radiogene Cystitis ++ Chronisch rezidivierende Harnwegsinfekte ++



For a colourful life

www.gepan-instill.at

POHL BOSKAMP 

Gepan[®] instill: 40 ml sterile Natrium-Chondroitinsulfat-Lösung (0,2%) zur Instillation in die Blase. Medizinprodukt zum vorübergehenden Ersatz der Glykosaminoglykan-Schicht. Zu Wirkungen und unerwünschten Wirkungen Gebrauchsanweisung genau beachten oder den Rat eines Arztes oder Apothekers einholen. G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, 25551 Hohenlockstedt, Deutschland

¹ Nordling J & van Ophoven A; ArzneimForsch/DrugRes 2008; 58: 328-335

ESWL

Die Technik der ESWL wurde mit einem elektrohydraulischen Lithotripter in Analgosedierung durchgeführt (Litho Diagnost M, Philips, Niederlande). Postinterventionell erfolgte eine radiologische Kontrolle.

MIP

Die PCNL wurde in der von Lahme und Nagele beschriebenen [2, 3] MIP-Technik ausgeführt. Hierzu wurden 12-French-, miniaturisierte Continuous-flow-Nephroskope (Wolf, Deutschland; Karl Storz, Deutschland) verwendet. Nach ultraschallgezielter Punktion des Nierenhohlraums erfolgte die Aufbougieung mittels 15/16-F-Metalldilatoren und Applikation des Amplatz-Sheets. Abschließend wurde nach antegrader Einlage eines DJ-Ureterstent entweder der Harntrakt mittels Gelatinematrix verschlossen oder aber eine Nephrostomie angelegt.

URS

Die URS wurde in konventioneller Technik durchgeführt. Zum Einsatz kamen primär flexible Ureterorenoskope (Flex-X/Flex-X², Karl Storz, Deutschland) unterstützt von semirigidem Ureterorenoskopen im Falle einer Steinmigration. Zur Bergung der Konkreme wurden ein 1,9-F-Nitinol-Körbchen (Boston Scientific, Natick, MA, USA) verwendet. Die Steinertrümmerung erfolgte wahlweise in ballistischer Technik (Swiss Lithoclast-EMS, Schweiz) oder durch eine Holmiumlaserlithotripsie (Karl Storz, Deutschland).

Neben den Eigenschaften der Konkreme (Zusammensetzung, Größe, Lokalisation) wurden ein Blutlabor sowie ein Harnlabor abgenommen, Komplikationen nach Clavien beurteilt und Hospitalisationszeit sowie Analgetikabedarf ausgewertet.

Zur Beurteilung der Steinfreiheit, der steinrezidivfreien Zeit (RFZ) und des Behandlungsverlaufs erfolgte die Gruppierung nach Steingröße (< 1 cm vs. ≥ 1 cm) und Lokalisation (± untere Kelchgruppe [UKG]).

Die Steinfreiheit wurde als Abwesenheit von röntgendichten Konkrementen innerhalb von 3 Monaten postinterventionell definiert [4].

Die steinrezidivfreie Zeit wurde als Zeitraum beginnend von der kompletten Steinfreiheit bis zu einem zweiten Interventionsereignis definiert. Hochrisikorezidivsteinbildner (n = 144) wurden von dieser Analyse ausgeschlossen [1].

Die statistische Ausarbeitung erfolgte bei kategorischen Daten mit dem χ^2 -Test, numerische Daten wurden mittels Kruskal-Wallis-Test sowie dem Bonferroni-corrected *Post-hoc*-Wilcoxon-Test ausgewertet. Konfidenzintervalle (CI) wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode errechnet.

■ Ergebnisse (Abb. 1, 2)

Anhand von 482 Patienten wurde in dieser Studie eine Beurteilung der Steinfreiheit, der steinrezidivfreien Zeit (RFZ) sowie des Behandlungsverlaufs zwischen ESWL, URS und MIP in Bezug auf die Steingröße und -lokalisation durchgeführt.

Patienten, welche mittels MIP therapiert wurden, zeigten mit 12,6 mm Steingröße die größte Steinlast verglichen mit

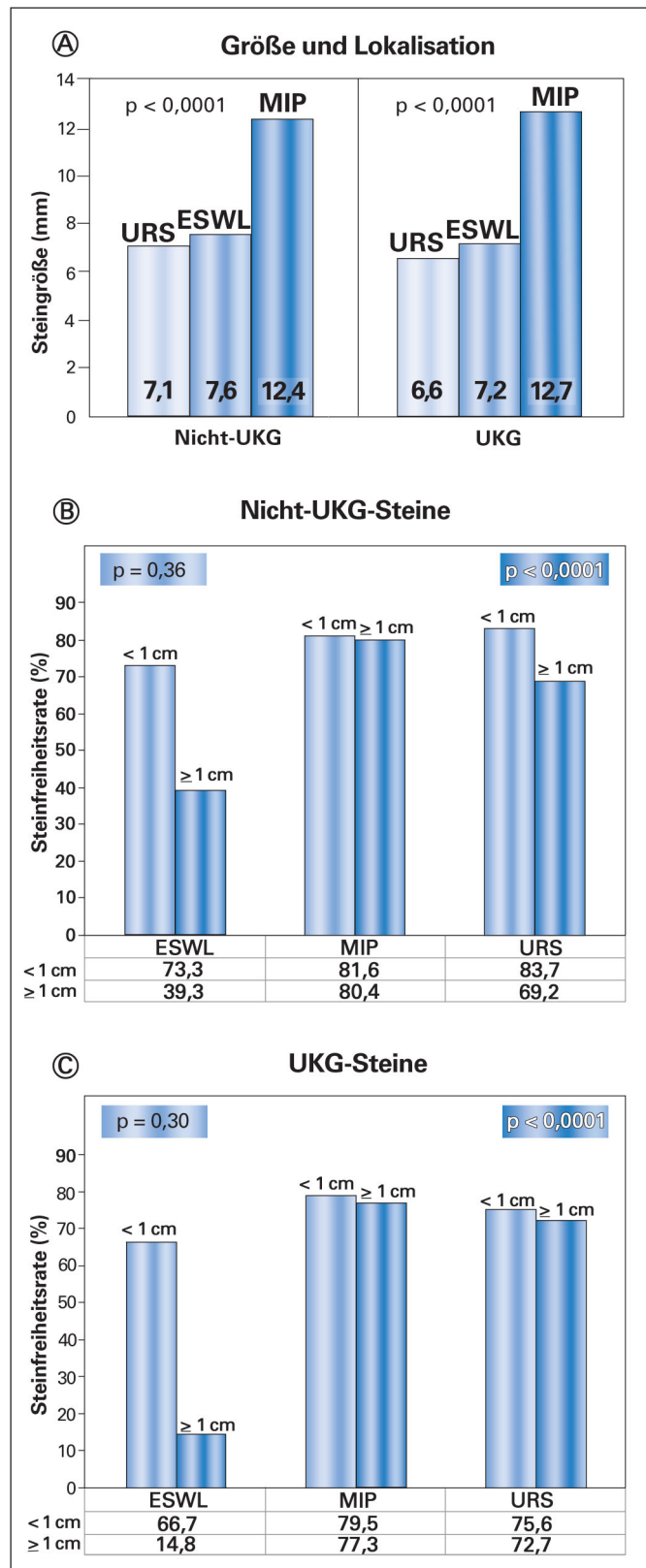


Abbildung 1: Vergleich Steingröße und Steinfreiheitsrate zwischen den unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten. UKG: untere Kelchgruppe; ESWL: Stoßwellenlithotripsie; MIP: minimalinvasive perkutane Nephrolithotomie; URS: Ureterorenoskopie.

ESWL- (7,5 mm) und URS-Patienten (6,8 mm; $p < 0,0001$). Dies wurde unabhängig von der Steinlokalisation (UKG versus nicht-UKG) beobachtet.

MIP-Patienten wiesen mit 79,7 % die höchste Steinfreiheitsrate auf (vs. 58,4 % bei ESWL und 77,8 % bei URS). In der

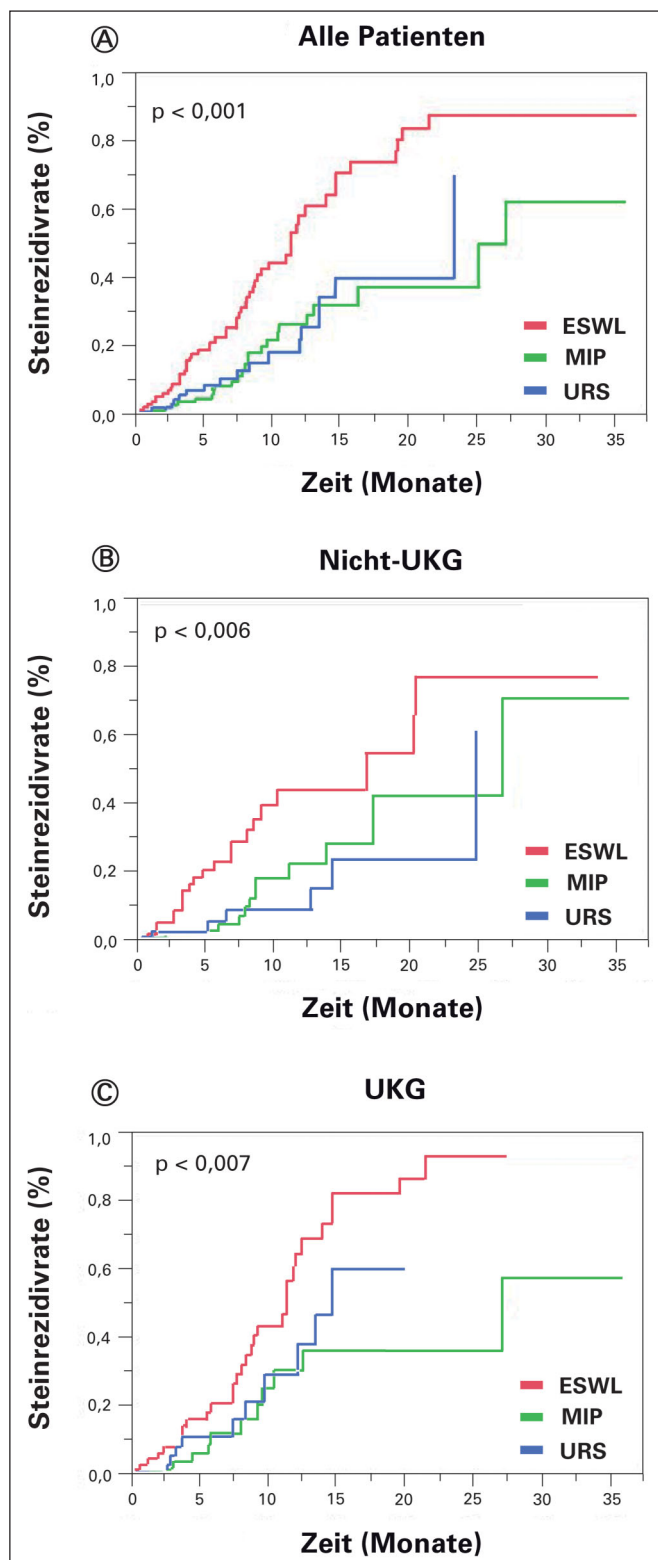


Abbildung 2: Vergleich Steinrezidivrate im zeitlichen Verlauf. UKG: untere Kelchgruppe; ESWL: Stoßwellenlithotripsie; MIP: minimalinvasive perkutane Nephrolithotriaxie; URS: Ureterorenoskopie.

Gruppe der Konkreme ≥ 1 cm in der Nicht-UKG-Gruppe konnte eine Sanierung in 39,3 % (ESWL), 69,2 % (URS) bzw. 80,4 % (MIP) erreicht werden ($p < 0,0001$). In der Gruppe der Konkreme ≥ 1 cm in der UKG-Gruppe wurde eine Sanierung in 14,8 % (ESWL), 72,7 % (URS) bzw. 77,3 % (MIP) nachgewiesen ($p < 0,0001$).

Die steinfreie Zeit betrug in der Gesamtgruppe 338 Tage für die ESWL, 697 Tage für die URS und 750 Tage für die MIP

($p < 0,0001$). In der Unterteilung unserer Subgruppen setzt sich dieser Trend fort. Entsprechend wurde in der Nicht-UKG-Gruppe eine steinfreie Zeit von 471 (ESWL), 697 (URS) und 750 Tagen (MIP) und in der UKG-Gruppe eine steinfreie Zeit von 338 (ESWL), 437 (URS) und 811 Tagen (MIP) dargestellt.

Patienten, welche mit URS oder MIP therapiert wurden, wiesen im Vergleich zur ESWL-Gruppe eine signifikant höhere Rate an Komplikationen ($p = 0,042$) auf. Dies spiegelt sich in einer Komplikationsrate nach Clavien I–III von 11,5 % für die MIP versus 8,3 % für die URS versus 5,0 % für die ESWL wider. Bei der ESWL kam es zu keiner Grad-III-Komplikation. Insgesamt wurden 2 Grad-III-Komplikationen verzeichnet. Eine Läsion des Ureters während einer URS wurde im Rahmen einer offenen Operation rekonstruiert, während eine Blutung im Rahmen einer MIP eine Embolisation benötigte.

Auch bezüglich Ureterschienenungen ($p < 0,001$), notwendiger/verlängerter Hospitalisierungszeit ($p < 0,001/p < 0,0001$) bzw. analgetischer Therapie ($p < 0,001/p < 0,0004$) als auch verlängerter Arbeitsunfähigkeit ($p < 0,0001$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen URS und MIP vs. ESWL.

Patienten mit ESWL (vs. URS – OR: 2,27; $p = 0,034$ vs. MIP – OR: 3,23; $p = 0,009$) und Steingrößen ≥ 1 cm (vs. < 1 cm – OR: 2,43; $p = 0,006$) zeigten ein höheres Restkonkrementrisiko außerhalb der UKG und entsprechend in der UKG (ESWL vs. URS – OR: 2,67; $p = 0,009$; ESWL vs. MIP – OR: 4,75; $p < 0,0001$; ≥ 1 cm vs. < 1 cm – OR: 3,02; $p = 0,0006$).

Diskussion

ESWL, URS sowie PCNL/MIP werden seit Jahren erfolgreich in der Steintherapie eingesetzt. Die PCNL ist im Vergleich zur ESWL mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert [5, 6]. Für die ESWL werden Morbiditätsraten zwischen 2 und 4 % berichtet [7], im Vergleich hierzu weist die PCNL laut der PCNL Global Study Database eine Komplikationsrate von 20,5 % auf, hierbei sind jedoch 54 % Grad-I-Komplikationen inkludiert [8]. Auch in unserer Studie konnte bei der ESWL eine geringere Behandlungsmorbidität nachgewiesen werden. Dies ist jedoch im Kontext mit einem erhöhten Risiko der Rezidivsteinbildung bzw. auch einer verkürzten Zeit bis zur Rezidivsteinbildung zu sehen. Zudem finden sich mittlerweile mehrere Arbeiten, die die Vorteile der MIP bezüglich postoperativer Blutungskomplikationen, Krankenhausaufenthaltsdauer und Steinfreiheitsraten aufzeigen [2, 3, 9, 10].

Aktuelle Guidelines empfehlen für Steine < 2 cm im Nierenbecken sowie in der oberen und mittleren Kelchgruppe die ESWL bzw. die URS, die PCNL-Therapie ist bei größeren und komplexeren Nierensteinen indiziert. Hier spiegelt sich, wie auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, eine signifikant höhere Steinfreiheitsrate durch PNL bei Steinen mit ≥ 1 cm Größe wider [11].

Das relative Risiko für eine Steinpersistenz war bei Patienten mit einer initial höheren Steinlast und Steingrößen ≥ 1 cm in der Gruppe der ESWL-Patienten signifikant höher, und zwar unabhängig von der Steinlokalisation.

Bessere Behandlungsergebnisse wurden mittels URS/MIP vor dem Hintergrund der höchsten Steinlast in der MIP-Gruppe erzielt. Unserer Ergebnisse zeigen bei einmaliger Anwendung eine hohe Steinfreiheitsrate seitens URS und MIP, wodurch eine verringerte Anzahl an Rezidiveingriffen nötig ist. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der stetig zunehmenden Anzahl an invasiven endourologischen Steineingriffen in vielen Zentren wider.

■ Relevanz für die Praxis

- ESWL: Geringere Behandlungsmorbidität, aber höheres Risiko für Rezidivsteinbildung, kürzere Zeit bis zur Rezidivsteinbildung.
- URS/MIP: Hohe Effizienz, höhere Morbidität, deutlich niedrigeres Risiko für Rezidivsteinbildung, verlängerte steinfreie Zeit, hohe initiale Steinfreiheitsrate, verringerte Anzahl an Re-Eingriffen.
- MIP: Höchste Effizienz trotz größtem Steindurchmesser, höchste initiale Steinfreiheit, niedriges Risiko, niedrige Steinrezidivraten.
- URS: Behandlungserfolg beinahe äquivalent zur MIP, insbesondere bei Steingröße < 1 cm.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Türk C, Knoll T, Petrik A, et al. EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology, 2011; <http://www.uroweb.org>
2. Lahme S, Bichler KH, Strohmaier WL, et al. Minimally invasive PCNL in patients with renal pelvic and calyceal stones. Eur Urol 2001; 40: 619–24.
3. Nagele U, Schilling D, Anastasiadis AG, et al. [Minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy (MIP)]. Urologe A 2008; 47: 1066, 1068–73.
4. Osman MM, Alfano Y, Kamp S, et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. Eur Urol 2005; 47: 860–4.
5. Bozkurt OF, Resorlu B, Yildiz Y, et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy in the management of lower-pole renal stones with a diameter of 15 to 20 mm. J Endourol 2011; 25: 1131–5.
6. Seitz C, Desai M, Hacker A, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. Eur Urol 2012; 61: 146–58.
7. Lahme S, Zimmermanns V, Hochmuth A, et al. [Minimally invasive PCNL (mini-perc). Alternative treatment modality or replacement of conventional PCNL?]. Urologe A 2008; 47: 563–8.
8. Labate G, Modi P, Timoney A, et al.; Rosette On Behalf Of The Croes Pcnl Study Group J. The percutaneous nephrolithotomy global study: classification of complications. J Endourol 2011; 25: 1275–80.
9. Nagele U, Schilling D, Sievert KD, et al. Management of lower-pole stones of 0.8 to 1.5 cm maximal diameter by the minimally invasive percutaneous approach. J Endourol 2008; 22: 1851–3.
10. Mishra S, Sharma R, Garg C, et al. Prospective comparative study of miniperc and standard PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone. BJU Int 2011; 108: 896–9; discussion 899–900.
11. Arbeitskreis Harnsteine der Akademie der Deutschen Urologen; Arbeitskreis Endourologie und Steinerkrankung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie, Knoll T. [S2 guidelines on diagnostic, therapy and metaphylaxis of urolithiasis: Part 1: Diagnostic and therapy]. Urologe A 2009; 48: 917–24.

Dr. Michaela Kufner

Studium der Humanmedizin. Ärztin für Allgemeinmedizin, seit 2009 Assistenzärztin am LKH Hall in Tirol, Abteilung für Urologie und Andrologie.



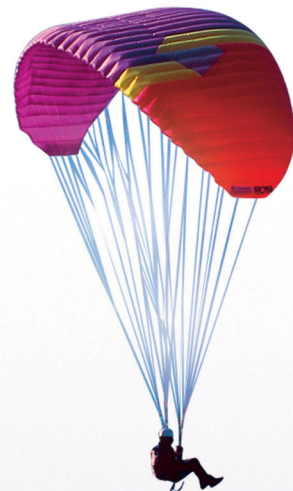
Inkontan

Wirkstoff: Trosipiumchlorid

HARNINKONTINENZ FLEXIBEL THERAPIEREN



- + Nicht liquorgängig + Gut kombinierbar +
- + Individuelle Dosierung durch Snap-Tab +



Montavit

Fachkurzinformation siehe Seite 23

WIEDER FREI FÜHLEN ...

4 Jahre Erfahrung mit der AdVance®-Schlinge im LKH Vöcklabruck

P. Gebhartl, M. Dunzinger

Kurzfassung: Die rethrourethrale AdVance®-Schlinge zur Behandlung der Harnbelastungsinkontinenz des Mannes wird an unserer Abteilung seit Dezember 2006 durchgeführt. Wir präsentieren unsere Resultate in einem 4-jährigen Beobachtungszeitraum. 63 Patienten wurden mit dieser Technik operiert. Schwere Komplikationen, sowohl intra- als auch postoperativ, waren nicht zu verzeichnen. Die Rate an zufriedenen Patienten war mit 85,5 % sehr hoch.

Schlüsselwörter: männliche Inkontinenz, Belastungsinkontinenz, Urologie, Transobturatorschlinge, AdVance®

Abstract: 4-Year Experience with the AdVance® Male Sling at the General Hospital of Vöcklabruck. Since December 2006, the retrourethral AdVance® sling for the treatment of male stress urinary incontinence is performed at our institution. We present our results after an

observation period of 4 years. 63 patients underwent surgery. No severe complications, neither intraoperatively nor postoperatively, were reported. The rate of satisfaction was very high (85.5 %). *J Urol Urogynäkol* 2013; 20 (3): 10–1.

Key words: male incontinence, stress incontinence, urology, transobturator sling, AdVance® sling

■ Einleitung

Die Harnbelastungsinkontinenz des Mannes ist meist die Folge einer Operation an der Prostata. Diese Form des unwillkürlichen Harnverlustes ist eine häufige Komplikation der radikalen Prostatektomie (RP) in bis zu 60 % der Fälle in den ersten Monaten [1, 2] und verbleibt trotz intensiver Physiotherapie in 5–10 % der betroffenen Männer. Ebenso hat die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) als Komplikation den Verlust der Kontinenz zur Folge, wenngleich auch in viel geringerem Ausmaß.

Der Goldstandard in der Therapie der männlichen Harnbelastungsinkontinenz ist seit vielen Jahren der künstliche Harnröhrenschließmuskel (AUS). Trotz großer Erfolgsrate ist die hohe Reinterventionsrate von bis zu 30 % in 10 Jahren [3] aber für viele Patienten und Urologen eine Hürde, sodass nach weniger invasiven Verfahren gesucht wurde. Dabei boten sich Schlingen an, die bei der Frau seit Jahren den Goldstandard in der Therapie der Belastungsinkontinenz darstellen. Neben den ausschließlich auf Kompression der Urethra beruhenden Schlingen ist seit 2006 auch die rethrourethrale, transobturatorische Schlinge AdVance® der Firma AMS (American Medical Systems, Minnetonka, MN, USA; Abb. 1 und 2) auf dem Markt, deren Wirkung nicht durch reine Kompression, sondern auch durch eine funktionelle Komponente zustande kommen dürfte [4].

Wir begannen im Dezember 2006 im Landeskrankenhaus Vöcklabruck mit der Implantation der AdVance®-Schlinge und berichten über 4 Jahre Erfahrung mit dieser Operation.

■ Patienten und Methoden

Die Patienten wurden einer intensiven konservativen Therapie durch eine speziell ausgebildete Inkontinenzschwester

unterzogen. Nach einer zumeist 12-monatigen konservativen Therapie wurde eine Reevaluierung bezüglich der Kontinenzsituation durchgeführt. Gering bis mittelgradig Inkontinente erhielten die AdVance®-Schlinge, höhergradig Inkontinente oder solche Patienten mit Spinkterdefekt einen AUS.

Jeder Patient wurde neben der Anamnese einer klinischen und urodynamischen Untersuchung sowie einer Urethrozystoskopie mit einem perinealen Elevations-Test unterzogen.

In der Zeit von Dezember 2006 bis Dezember 2010 wurde bei 63 Patienten eine AdVance®-Schlinge implantiert. An Voroperationen war meist eine Prostatektomie (n = 55) zu verzeichnen, davon 30× eine RP und 25× eine endoskopisch extraperitoneale radikale Prostatektomie (EERPE), 6× eine TURP, einmal eine Neoblase und einmal eine Adenomektomie.

4 Patienten waren mit einem periurethralen Ballonsystem, 3 mit „bulking agents“ und einer mit einer AdVance®-Schlinge vorbehandelt. 4 implantierte Patienten hatten vor der Schlingen-Operation eine externe Radiotherapie.

■ Ergebnisse

Von 63 Patienten waren 62 auswertbar. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich von 3 bis zu 48 Monaten, im Durchschnitt 23,8 Monate. Das Alter der Patienten war 52–88 Jahre, im Mittel 73,3 Jahre.

Ein Vorlagenverbrauch nach der Operation von 0 bis maximal einer feuchten Vorlage zeigte sich bei 50 Patienten (80,7 %). Zwei oder mehr Vorlagen benötigten 12 Operierte (19,4 %). Zufrieden mit dem Ergebnis der Operation waren 53 Patienten (85,5 %).

Intraoperative oder schwere Komplikation waren nicht zu verzeichnen. Es kam zu keiner Blutung, ebenso zu keiner Infektion, keiner *De-novo*-Urge-Symptomatik und keiner notwendigen Banddurchtrennung wegen Hyperkontinenz. An geringen Komplikationen zeigt sich bei einem Patienten der Bedarf an einem oralen Analgetikum für eine Woche. 3 Pati-

Eingelangt am 17. Jänner 2012; angenommen am 20. Jänner 2012

Aus der Abteilung für Urologie und Andrologie, LKH Vöcklabruck

Korrespondenzadresse: OA Dr. Peter Gebhartl, Abteilung für Urologie und Andrologie, LKH Vöcklabruck, A-4840 Vöcklabruck, Dr.-Wilhelm-Bock-Straße 1; E-Mail: peter.gebhartl@gespag.at

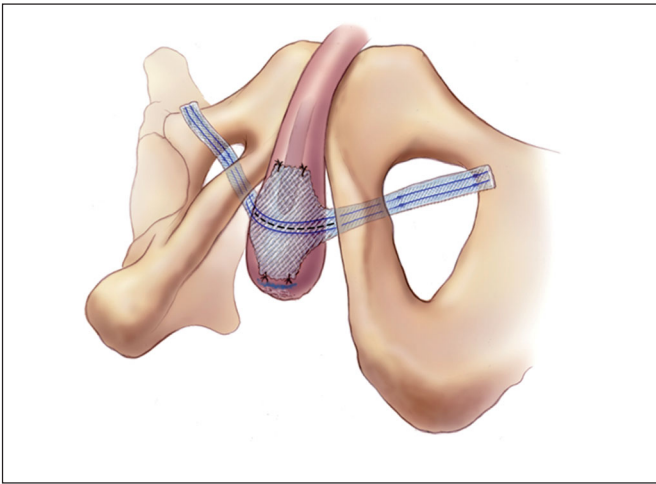


Abbildung 1: Lage der AdVance®-Schlinge. Mit freundlicher Genehmigung der Fa. AMS.

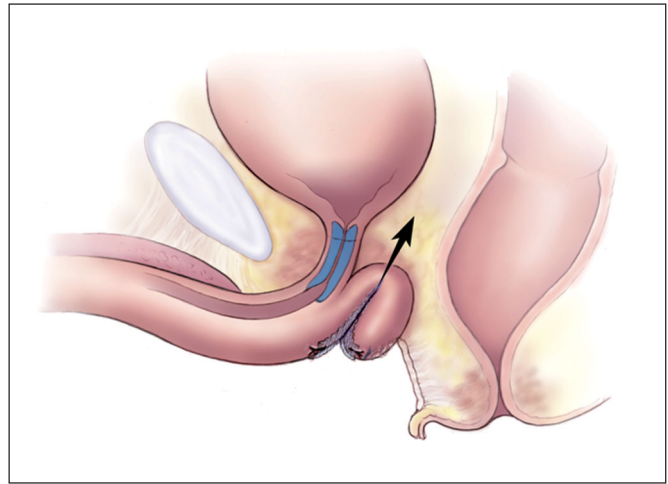


Abbildung 2: Wirkmechanismus der AdVance®-Schlinge. Mit freundlicher Genehmigung der Fa. AMS.

enten hatten katheterpflichtige Restharmengen. Bei allen 3 Patienten kam die Miktion nach 2, 13 und 14 Tagen spontan ohne zusätzliche Maßnahmen wieder in Gang.

Drei von 4 Patienten, die vor der Schlingenoperation einer externen Radiotherapie unterzogen wurden, mussten als Therapieversager eingestuft werden.

Zwei Patienten mit 14- und 15-jähriger Geschichte einer postoperativen Harnbelastungsinkontinenz wurden geheilt.

■ Diskussion

Die postoperative Harnbelastungsinkontinenz des Mannes ist eine nicht zu unterschätzende Komplikation einer Prostataoperation, die die Lebensqualität erheblich einschränkt. Schlingenoperationen als Alternativen zum artifiziellen Sphinkter (AUS) wurden bereits in den 1970er-Jahren publiziert [5], fristeten aber lange Jahre ein Schattendasein. Mit der Erfindung der AdVance®-Schlinge steht uns seit 2006 ein wenig invasives Operationsverfahren mit geringer Komplikationsrate und guter Kontinenzrate zur Verfügung.

Die Erfolgsrate der Operation mit der AdVance®-Schlinge ist in der Literatur zwischen 54,6 und 90,6 % angegeben [6]. Unsere Ergebnisse nach 4-jähriger Erfahrung mit der AdVance®-Schlinge bezüglich der Zufriedenheit der Patienten sind mit 85,5 % am oberen Rand dieser Daten anzusiedeln. Ein Grund für diese guten Ergebnisse dürfte die exakte Patientenauswahl sein. Patienten mit rigider Harnröhre, Defekt des Sphinkters oder höhergradiger Harnbelastungsinkontinenz wurden von dieser Operationsmethode exkludiert.

Auch lang dauernde Inkontinenzen (in unserem Patientengut bis 15 Jahre) können mit dieser Operationsmethode gut therapiert werden.

■ Relevanz für die Praxis

Das noch immer häufig verschwiegene Problem einer Harnbelastungsinkontinenz des Mannes führt zu einem hohen Leidensdruck. Mit der gering invasiven Operationstechnik der rethrourethralen, transobturatorischen AdVance®-Schlinge sind hohe Kontinenzraten und noch größere Patientenzufriedenheit zu erzielen, bei gleichzeitig minimalen Komplikationsraten.

■ Interessenkonflikt

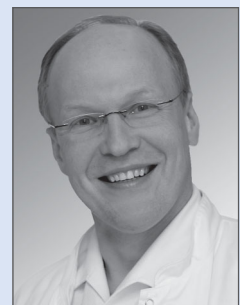
Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Hammerer P, Huland H. Urodynamic evaluation of changes in urinary control after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1997; 157: 233–6.
2. Kao TC, Cruess DF, Garner D, et al. Multi-center patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 163: 858–64.
3. Kim SP, Sarmast Z, Daignault S, et al. Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan. *J Urol* 2008; 179: 1912–6.
4. DeRidder D, Rehder P. The AdVance® male sling: anatomic features in relation to mode of action. *Eur Urol Suppl* 2011; 10: 383–9.
5. Salcedo H. Surgical correction of post-prostatectomy urinary incontinence using marlex mesh: preliminary report. *J Urol* 1972; 107: 440–1.
6. DeRidder D, Webster G. Clinical overview of the AdVance® male sling in postprostatectomy incontinence. *Eur Urol Suppl* 2011; 10: 401–6.

OA Dr. Peter Gebhartl

Geboren 1961. Studium der Medizin an der Universität Wien. Seit 1992 an der Abteilung für Urologie und Andrologie des LKH Vöcklabruck und Leitender Oberarzt. Intensive Beschäftigung mit Inkontinenztherapie und laparoskopischen Operationen.



Unerfüllter Kinderwunsch: Welche Rolle spielt der Mann?*

F. M. Köhn¹, H. C. Schuppe², G. Haidl³

Kurzfassung: Andrologie umfasst die Betreuung von Männern mit Fertilitätsstörungen, erektiler Dysfunktion, Libido- und Ejakulationsstörungen, verschiedenen Formen des Hypogonadismus und Pubertas tarda. Darüber hinaus deckt diese Fachrichtung auch Fragen der männlichen Kontrazeption, Gynäkomastie und der Seneszenz des Mannes ab.

In den vergangenen Jahren hat die Andrologie wesentliche Impulse durch neue Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin erhalten. Seit ca. 20 Jahren bedeutet selbst das Fehlen von Spermien im Ejakulat nicht den Ausschluss einer biologischen Vaterschaft.

Demographische Veränderungen der Bevölkerung rücken Gesichtspunkte der Vaterschaft älterer Männer in den Vordergrund.

Zudem gewinnen Aspekte der Prävention von Fertilitätsstörungen (z. B. bei Konsum von Genussgiften) zunehmende Bedeutung.

Neue Erkenntnisse in Bezug auf Spermienfunktionsstörungen werden den Anteil so genannter idiopathischer Fertilitätsstörungen des Mannes reduzieren.

Schlüsselwörter: Andrologie, Reproduktionsmedizin, Spermogramm, Spermienfunktionen, Fertilität, Hypogonadismus

Abstract: The Infertile Couple – Andrological Aspects. Andrology deals with male infertility, erectile dysfunction, loss of libido, ejaculatory disorders, hypogonadism, delayed puberty, male contraception, gynecomastia, and aspects of the aging male.

New trends in reproductive medicine have influenced the work-up of andrological patients over the past years. Even lack of ejaculated spermatozoa does not necessarily exclude paternity since testicular sperm extraction has been established in men with obstructive or non-obstructive azoospermia.

New aspects of modern andrology are fertility of elderly men, prevention of fertility disorders, and evaluation of sperm dysfunctions, which will reduce the percentage of idiopathic male infertility in the future. **J Urol Urogynäkol 2013; 20 (3): 12–21.**

Key words: andrology, reproductive medicine, semen analysis, sperm functions, fertility, hypogonadism

■ Einführung

Die Andrologie (Männerheilkunde) ist ein interdisziplinäres Fachgebiet und beinhaltet die Lehre von der Physiologie und Pathophysiologie der Fortpflanzungsfunktionen des Mannes [1]. Bei der Betreuung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch ist eine enge Kooperation mit der Gynäkologie, Endokrinologie, Humangenetik, Pädiatrie, Onkologie, Psychosomatik und Sexualmedizin erforderlich.

Schwerpunkt der klinischen Andrologie ist die Diagnostik und Therapie männlicher Fertilitätsstörungen; zusätzlich gehören aber auch Störungen der sexuellen Entwicklung und der endokrinen Hodenfunktion, die erektile Dysfunktion und andere Sexualstörungen, Fragen der Fertilitätsprophylaxe und Kontrazeption, Krankheitsbilder der männlichen Brustdrüse sowie die Seneszenz des Mannes zum Aufgabenspektrum dieses Fachgebietes [2].

■ Kinderwunsch und demographische Entwicklung in Deutschland

Innerhalb von ca. 100 Jahren hat sich die durchschnittliche Kinderzahl von ca. 4 auf etwa 1,4 pro Frau reduziert [3]. Diese stetige Abnahme der Kinderzahl erfolgte nicht kontinuierlich. Nach deutlichen Einbrüchen im Gefolge von Erstem

Weltkrieg, Weltwirtschaftskrise und Zweitem Weltkrieg kam es danach jeweils zu ebenso markanten Anstiegen der Kinderzahl je Frau auf > 3 (nach dem Ersten Weltkrieg) bzw. > 2. Der letzte Anstieg ist als so genannter Babyboom der 1960er-Jahre im Zusammenhang mit dem „Deutschen Wirtschaftswunder“ in Erinnerung geblieben. Die genannten Anstiege waren aber nicht nachhaltig. Seit Jahrzehnten liegt die Zahl der geborenen Kinder je Frau unter dem „Ersatzniveau“ von 2,1, das unabhängig von Zuwanderung eine Stabilisierung der Bevölkerungszahl erlauben würde [3].

Der Anteil von Frauen, die kinderlos bleiben, hat sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich erhöht. Bei Frauen aus dem Jahrgang 1935 lag er bei 9 %, bei jenen aus dem Jahrgang 1960 betrug er 26 % [3]. Zusätzlich werden Frauen bei der Geburt ihres ersten Kindes immer älter. Das durchschnittliche Alter beträgt heute ca. 30 Jahre. Bemerkenswerterweise geben aber Frauen und Männer im Alter zwischen 20 und 39 Jahren an, sich im Durchschnitt 1,75 bzw. 1,59 Kinder zu wünschen [3]. Der Wunsch nach Kindern übersteigt somit bei beiden Geschlechtern die tatsächliche Zahl von Kindern je Frau (ca. 1,4).

■ Häufigkeit ungewollter Kinderlosigkeit

Eine Infertilität liegt definitionsgemäß vor, wenn bei einem Paar trotz regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr innerhalb eines Jahres keine Schwangerschaft eingetreten ist [4]. Bezogen auf das Paar oder den einzelnen Partner wird zwischen primärer und sekundärer Infertilität unterschieden, je nachdem, ob früher bereits einmal eine Schwangerschaft erreicht wurde. Nach epidemiologischen Schätzungen sind weltweit > 80 Millionen Menschen betroffen, wobei die Prävalenz der Paarinfertilität erhebliche geographische Unterschiede zeigt [5, 6]. Eine Zuordnung im Sinne eines gynäko-

* Nachdruck aus J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (1): 16–25.

Eingelangt am 20. November 2012; angenommen am 25. Dezember 2012

Aus dem ¹Andrologikum München; ²Funktionsbereich Andrologie, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen; der ³Andrologie und Hormonlabor, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn, Andrologikum München, D-80331 München, Burgstraße 7; E-Mail: info@andrologikum.com

logischen oder andrologischen Sterilitätsfaktors ist nicht immer ganz einfach, da eine wechselseitige Abhängigkeit der Fortpflanzungsfähigkeit von Mann und Frau zu beachten ist [1]. So werden Fertilitätsstörungen bei einem Partner durch optimale reproduktive Funktionen des anderen kompensiert oder aber durch entsprechende Einschränkungen der Fertilität erst evident. In mindestens der Hälfte der Fälle ist mit Fertilitätsstörungen auf Seiten des Mannes zu rechnen.

In Deutschland bleiben ca. 15 % der Ehepaare mit Kinderwunsch vorübergehend oder dauernd ungewollt kinderlos [7].

Eine Befragung des Allensbach-Institutes an 304 Frauen, die ungewollt kinderlos geblieben waren oder deren Wunsch nach einem weiteren Kind sich nicht erfüllte, zeigte, dass 70 % der Frauen der Aussage vollständig zustimmten, dass eine künstliche Befruchtung als letzte Chance gesehen wird, Kinder zu bekommen [3]. Zirka 20 % der Befragten hielten eine künstliche Befruchtung für etwas „ganz Normales“. Ein Drittel der Frauen mit aktuellem Kinderwunsch hatte bereits ein Kinderwunschzentrum aufgesucht.

Im Jahr 2010 wurden > 38.000 Zyklen mit intrazytoplasmatischen Spermieninjektionen (ICSI), > 11.000 Zyklen mit *In-vitro*-Fertilisationen (IVF) und ca. 20.000 Zyklen mit zuvor kryokonservierten Eizellen (Kryotransfers) durchgeführt [8]. Intrazytoplasmatische Spermieninjektionen erfolgten überwiegend aus andrologischer Indikation (eingeschränktes Spermogramm in ca. 65 %, Azoospermie in ca. 4 %, andere andrologische Indikationen in ca. 25 %). Als wesentlicher Faktor ist darüber hinaus das Alter der Paare zu berücksichtigen, das innerhalb einer Dekade signifikant angestiegen ist [8]. Das mittlere Alter der Frauen, die sich 2010 einer ICSI oder IVF unterzogen, betrug ca. 35 Jahre, das der männlichen Partner ca. 38 Jahre. Durch die genannten Methoden der assistierten Reproduktion sind bisher in Deutschland > 150.000 Kinder geboren worden.

■ Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

Eine andrologische Untersuchung des Mannes sollte die Identifizierung möglicher Ursachen einer Fertilitätsstörung zum Ziel haben sowie Aussagen über deren Schweregrad und Therapierbarkeit ermöglichen [9]. Umfangreiche andrologische Abklärungen nach wenigen Monaten unerfüllten Kinderwunsches sind nur dann gerechtfertigt, wenn sich aus Anamnese oder Befund Hinweise für eine mögliche Einschränkung der Fertilität ergeben.

Nach ihrer Lokalisation lassen sich Störungen der Hoden, der ableitenden Samenwege und der akzessorischen Drüsen, der Samendeposition, Störungen des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems sowie Androgenrezeptor- und Enzymdefekte unterscheiden (Tab. 1). Einschränkungen der Hodenfunktion treten darüber hinaus auch infolge primär nicht die Reproduktionsorgane betreffender Erkrankungen auf. Angesichts der komplexen, häufig multifaktoriellen Genese männlicher Fertilitätsstörungen lässt sich in bis zu 1/3 der Fälle trotz eingehender Diagnostik keine Ursache eruieren („idiopathische Infertilität“) [10].

■ Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse

Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse führen zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus. Hierbei sind anlagebedingte Formen sowie erworbene Schädigungen und Funktionsstörungen zu berücksichtigen:

- Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus
 - „Isoliert“ (IHH)
 - Kallmann-Syndrom (Kombination mit einer Beeinträchtigung des Riechvermögens, Anosmie)
- Hypophyseninsuffizienz (Hypopituitarismus)
- Hyperprolaktinämie

Zu den seltenen Ursachen zählen inaktivierende Mutationen (GnRH-Rezeptor, LH, FSH).

Die Symptome des Androgenmangels sind abhängig vom Manifestationsalter der Erkrankung. Für die regelrechte Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane und deren Funktion ist die Anwesenheit der Androgene bereits intrauterin bis zum Ende der Pubertät obligat. Für den geschlechtsreifen Mann sind die Androgene dann zur Aufrechterhaltung dieser Funktionen notwendig.

Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus

Der kongenitale hypogonadotrope Hypogonadismus (isoliert oder in Form des Kallmann-Syndroms) ist eine relativ seltene Erkrankung, die beim männlichen Geschlecht mit einer Prävalenz von etwa 1:10.000 vorkommt. Der Hypogonadismus wird durch Störungen der hypothalamischen Sekretion von GnRH oder eine verminderte Wirkung des Hormons verursacht. Beides hat eine mangelnde Stimulation der Hypophyse mit entsprechend erniedrigten Serumspiegeln von LH und

Tabelle 1: Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

Hypothalamisch-hypophysäre Störungen

- Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (isoliert [IHH]; Kallmann-Syndrom)
- Hypopituitarismus
- Hyperprolaktinämie

Testesschäden

- Genetisch bedingte Störungen (z. B. Klinefelter-Syndrom, Deletionen des Y-Chromosoms)
- Malescensus testis
- Infektionen/Entzündungsreaktionen
- Spermatogeneschädigende Faktoren (Hitze, ionisierende Strahlung, Genussgifte, Pharmaka, Umweltchemikalien, Allgemeinerkrankungen)
- Vaskulär bedingte Störungen (Torsion, Varikozelen)
- Idiopathische Störungen

Posttestikuläre Störungen

- Obstruktionen (anlagebedingt, inklusive Congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens [CBAVD], erworben)
- Infektionen/ Entzündungsreaktionen (Samenwege/akzessorische Drüsen)
- Nebenhodenfunktionsstörungen
- Immunologische Faktoren (Spermatozoen-Autoantikörper)

Störungen der Samendeposition

- Emissions- und Ejakulationsstörungen
- Erektile Dysfunktion
- Hypospadie, Phimose, Penisdeformationen

FSH, Testosterondefizit sowie ausbleibender Induktion der Spermatogenese zur Folge. Beim Kallmann-Syndrom ist gleichzeitig die Entwicklung und spätere Funktion der Bulbi und Tractus olfactorii gestört.

Genetische Defekte lassen sich bei der Hälfte der familiär gehäuften Fälle und bei ca. 10 % der sporadischen Fälle nachweisen. Neben dem X-chromosomalen KAL1-Gen mit seinem Produkt Anosmin 1 kann eine Mutation zahlreicher weiterer Gene zu einem angeborenen hypogonadotropen Hypogonadismus führen [11]. Entsprechend können die Krankheitsbilder X-chromosomal-rezessiv, autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden. Je nach Erbgang besteht eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 50 % für eine Weitergabe an die nächste Generation.

Der Phänotyp zeigt eine große Variabilität. Die Patienten werden in der Regel zunächst wegen einer ausbleibenden oder nur gering ausgeprägten Pubertätsentwicklung vorgestellt. Das Hodenvolumen liegt meist unter 5 ml, der Penis ist unterentwickelt, die sekundäre Behaarung (Bartwuchs, Pubes- und Axillarbehaarung) fehlt oder ist nur ansatzweise vorhanden, das Fettverteilungsmuster ist weiblich. Darüber hinaus bestehen eunuchoid Körperproportionen, in der Vorgeschichte findet sich nicht selten ein Hodenhochstand bzw. Zustand nach Orchidopexie. Das Vollbild umfasst alle klinischen Zeichen eines bereits präpubertär bestehenden Androgenmangels, eventuell mit Gynäkomastie. Unbehandelt sind Patienten mit IHH und Kallmann-Syndrom infertil und entwickeln Spätkomplikationen des Hypogonadismus.

Hypopituitarismus

Zu den häufigsten Ursachen eines Hypopituitarismus zählen Tumoren (hormonaktive oder -inaktive Adenome, Metastasen), Traumen, infektiöse oder entzündliche Prozesse, vaskuläre Ursachen sowie die Hämochromatose. Zu berücksichtigen sind auch iatrogene Störungen nach Chemotherapie oder Radiatio, angeborene Defekte kommen dagegen nur selten vor. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Manifestation sowie der beteiligten hypophysären Hormone können klinische Symptome des Hypogonadismus, Unterfunktionen der Schilddrüse und Nebennierenrinde sowie ein Diabetes insipidus auftreten. Bei präpubertären Störungen ist darüber hinaus ein Wachstumshormonmangel zu beachten.

Hyperprolaktinämie

Eine organisch bedingte Hyperprolaktinämie ist am häufigsten auf prolaktinproduzierende Hypophysenadenome zurückzuführen. Makroprolaktinome (Durchmesser > 10 mm) können durch rasch proliferatives Wachstum zu einer Schädigung benachbarter Strukturen, insbesondere der Sehnerven führen. Nicht prolaktinsezernierende Hypophysentumoren sowie raumfordernde Prozesse im Bereich des Hypophysenstiels und des Hypothalamus sind ebenfalls mögliche Ursachen einer Hyperprolaktinämie. Darüber hinaus beeinflussen physischer oder psychischer Stress, Pharmaka, aber auch Allgemeinerkrankungen wie z. B. chronische Niereninsuffizienz oder Hypothyreose den Prolaktinspiegel über direkte und indirekte Mechanismen. Der Beeinträchtigung der reproduktiven Gesundheit beim Mann liegt entweder eine Störung der pulsilen GnRH-Sekretion mit nachfolgendem Gonadotropinmangel

oder eine Verdrängung bzw. Zerstörung der gonadotropinproduzierenden Zellen der Hypophyse zugrunde. Zu den klinischen Symptomen gehören Libidoverlust, erektile Dysfunktion und andere Zeichen eines Androgenmangels sowie Fertilitätsstörungen [9].

■ Genetisch determinierte und kongenitale Störungen der Hoden

Primär den Hoden betreffende Schäden können auf verschiedenste Ursachen zurückzuführen sein. In der andrologischen Praxis kommen vor allem Beeinträchtigungen der Spermatogenese und damit der Fertilität vor; zu beachten sind aber auch Formen des anlagebedingten/hypergonadotropen Hypogonadismus:

- Klinefelter-Syndrom
- Deletionen des Y-Chromosoms
- Anorchie
- Maldescensus testis

Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom stellt mit einer Prävalenz von ca. 1:500 in der Allgemeinbevölkerung die häufigste Form des Hypogonadismus beim Mann dar. In der Kinderwunsch-Sprechstunde, d. h. bei infertilen Männern, beträgt die Häufigkeit etwa 3 %, bei Patienten mit einer Azoospermie bis zu 14 % [11].

Die Krankheit beruht auf einer numerischen Chromosomenanomalie; bei der Mehrzahl der Patienten findet sich ein zusätzliches X-Chromosom (Karyotyp 47,XXY); daneben werden Mosaik (z. B. 47,XXY/46,XY), höhergradige X-chromosomale Aneuploidien oder auch zusätzliche Y-Chromosomen beobachtet. Die Aberrationen sind auf Störungen (Non-Disjunction) in den meiotischen Teilungen während der Keimzellentwicklung der Eltern zurückzuführen, in 2/3 der Fälle bei der Mutter, bei 1/3 väterlicherseits [12].

Präpubertär sind die klinischen Befunde meist diskret, sodass die Diagnose nur selten in diesem Zeitraum gestellt wird. Zu den assoziierten Störungen zählt bei einem Teil der Patienten ein Maldescensus testis; die psychosoziale Entwicklung kann durch Defizite in verbalen und kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigt sein. Im Erwachsenenalter sind das geringe Hodenvolumen (1–3 ml, feste Konsistenz), Symptome des Androgenmangels und Infertilität wegweisend [13]. Der Phänotyp des Klinefelter-Syndroms variiert erheblich; zu beachten sind Hochwuchs bei überproportionaler Beinlänge, gynäkoider Habitus und Gynäkomastie. Infolge des Androgendefizits tritt bei unbehandelten Männern häufig eine Osteoporose auf; darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen venösen Insuffizienz und Ulcera cruris sowie für thromboembolische Komplikationen. Bei Adipositas tragen häufig Metabolisches Syndrom bzw. Diabetes mellitus zu einem insgesamt erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom bei [13]. In diesem Zusammenhang ist auch die erhöhte Prävalenz des Mammakarzinoms zu beachten.

Bei Verdacht auf Vorliegen eines Klinefelter-Syndroms wird zunächst ein Hormonstatus veranlasst, der deutlich erhöhte

Serumspiegel für die Gonadotropine LH und FSH zeigt; bei der Mehrzahl der Patienten finden sich auch erniedrigte Testosteronkonzentrationen (hypergonadotroper Hypogonadismus). Im Ejakulat findet sich eine Azoospermie; < 8 % der Patienten haben eine hochgradige Oligozoospermie. Die Diagnosesicherung erfolgt zytogenetisch mittels Chromosomenanalyse.

Das Klinefelter-Syndrom geht mit einer Keimzelldegeneration einher; bereits in der Pubertät fällt eine erhebliche Reduktion der Spermatogonienzahl auf [14]. Im Erwachsenenalter weisen die Tubuli seminiferi neben dem Verlust von Keimzellen und Sertoli-Zellen eine Hyalinisierung der Lamina propria auf. Gleichzeitig entwickelt sich im Interstitium eine Hyperplasie der Leydig-Zellen. Andererseits zeigen Studien der vergangenen Jahre, dass bei 30–70 % der Männer mit Klinefelter-Syndrom noch Foci mit einer residualen Spermatogenese im Hodengewebe vorhanden sind und somit die Möglichkeit einer erfolgreichen testikulären Spermienextraktion (TESE) besteht [15]. Die Erfolgsaussichten hierfür nehmen wahrscheinlich mit zunehmendem Alter des Patienten ab.

Mikrodeletionen des Y-Chromosoms

Ein intaktes Y-Chromosom ist essenziell für den regelrechten Ablauf der Spermatogenese. Durch molekulargenetische Analysen konnten Mikrodeletionen des Y-Chromosoms im Bereich Yq11 identifiziert und 3 als Azoospermiefaktoren bezeichnete Loci unterschieden werden (AZFa, AZFb, AZFc) [16].

Die Prävalenz der AZF-Deletionen hängt maßgeblich von der ethnischen Herkunft des Patienten ab und beträgt bei Patienten mit nichtobstruktiver Azoospermie 8–12 % (in deutschen Erhebungen 1,6 %), unter infertilen Männern insgesamt bis 1 % [17]. Deletionen mit Verlust der AZFa- und/oder AZFb-Region führen durchweg zu einer Azoospermie bei Sertoli-cell-only- (SCO-) Syndrom bzw. Arrest der Spermatogenese. Der Phänotyp bei AZFc-Deletionen ist dagegen sehr heterogen, sowohl in der Hodenhistologie (SCO; so genannte bunte Atrophie) als auch in der Ejakulatanalyse (Azoospermie bzw. hochgradige Oligozoospermie, d. h. < 1 Mill. Spermien/ml). Die Rate einer erfolgreichen TESE bei azoospermen Patienten mit AZFc-Deletion beträgt ca. 50–65 %. In jedem Fall ist vor Maßnahmen der assistierten Fertilisation eine genetische Beratung notwendig, da alle Söhne eines betroffenen Patienten mit dessen Y-Chromosom die Deletion und damit die männliche Infertilität erben.

Anorchie

Eine angeborene beidseitige Anorchie kommt bei genetisch männlichen Individuen mit einer Prävalenz von ca. 1:20.000 vor. Als mögliche Ursachen werden sowohl genetische Faktoren als auch vaskuläre Störungen während der Embryonalentwicklung diskutiert. Die resultierende Infertilität ist nicht therapierbar. Bei der häufiger beobachteten einseitigen Aplasie (ca. 1:5000) werden reproduktive und endokrine Funktionen zumeist durch den verbliebenen Hoden kompensiert.

Maldescensus testis

Der Hodenhochstand (Maldescensus testis) ist die häufigste angeborene Anomalie des männlichen Urogenitaltraktes. Bei

1–5 % der reifen Neugeborenen ist eine Lageanomalie eines oder beider Hoden zu beobachten, bei Frühgeborenen beträgt die Prävalenz bis zu 30 %. In den meisten Fällen kommt es innerhalb des 1. Lebensjahrs noch spontan zum Deszensus; bei unbehandelten erwachsenen Männern beträgt die Häufigkeit eines Hodenhochstandes 0,2–0,5 % [18]. Die Klassifikation erfolgt je nach Ausmaß der Deszensusstörung bzw. Position der Hoden:

- Kryptorchismus: abdominale Lage
- Leistenhoden: Lage im Leistenkanal
- Gleithoden: unter Spannung kurzfristig ins Skrotum verlagerbar
- Der Pendelhoden, dem nur selten eine pathologische Bedeutung zukommt, befindet sich intraskrotal, kann jedoch durch den Cremasterreflex zeitweilig zum äußeren Leistenring bzw. in den Leistenkanal retrahiert werden.
- Bei der Hodenektopie liegt der Hoden außerhalb des physiologischen Deszensusweges (z. B. perineal, crural oder transcrural).

Gegenüber der allgemeinen männlichen Bevölkerung ist das Risiko für die Entwicklung eines *Carcinoma in situ* bzw. malignen Hodentumoren 4–6-fach erhöht [19]. Auch nach erfolgreicher Therapie sind ab dem 15. Lebensjahr Selbstuntersuchungen und regelmäßige (jährliche) klinisch-sonographische Verlaufskontrollen der Hoden anzuraten. Männer mit Fertilitätsstörungen weisen häufig einen Hodenhochstand in der Vorgeschichte auf (ca. 8–12 % der Fälle).

■ Testeschäden und Spermatogenesestörungen unterschiedlicher Ätiologie

Sertoli-cell-only-Syndrom

Das Sertoli-cell-only-Syndrom ist histopathologisch (Abb. 1) durch den Verlust der Keimzellen in allen oder einem Teil der Tubuli seminiferi charakterisiert [20, 21]. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das sowohl kongenitale als auch erworbene Formen umfasst. Das kongenitale komplette SCO-Syndrom wird auch als Germinalzellaplasie bezeichnet; die betroffenen Patienten sind ebenso wie diejenigen mit erworbenen Formen eines kompletten SCO-Syndroms infertil.

Spermatogenese-Arrest

Der Spermatogenese-Arrest ist durch einen Stillstand der Spermatogenese auf der Stufe der Spermatogonien, der primären Spermatozyten oder der frühen runden Spermatiden definiert, der alle Tubuli seminiferi oder nur einen Teil betreffen kann [20, 21]. Die Ursachen sind entweder genetisch determiniert (z. B. Mikrodeletionen des Y-Chromosoms) oder erworben (z. B. gonadotoxische Faktoren). Bei komplettem Spermatogenese-Arrest besteht eine Azoospermie.

Morphologische Defektsyndrome der Spermien

Bei einigen Patienten zeigen sich in der Ejakulatanalyse morphologische Defektsyndrome der Spermien, d. h. die Mehrzahl der untersuchten Spermien weist gleichförmige strukturelle Fehler im Bereich der Kopfsegmente und/oder Flagella auf, die eine Fertilisierung der Eizelle unter natürlichen Bedingungen unmöglich machen [22]. Zu den anlagebedingten, in der Spermienogenese im Hoden entstehenden Störungen zählen die Globozoospermie (fehlende Ausbildung des Akro-

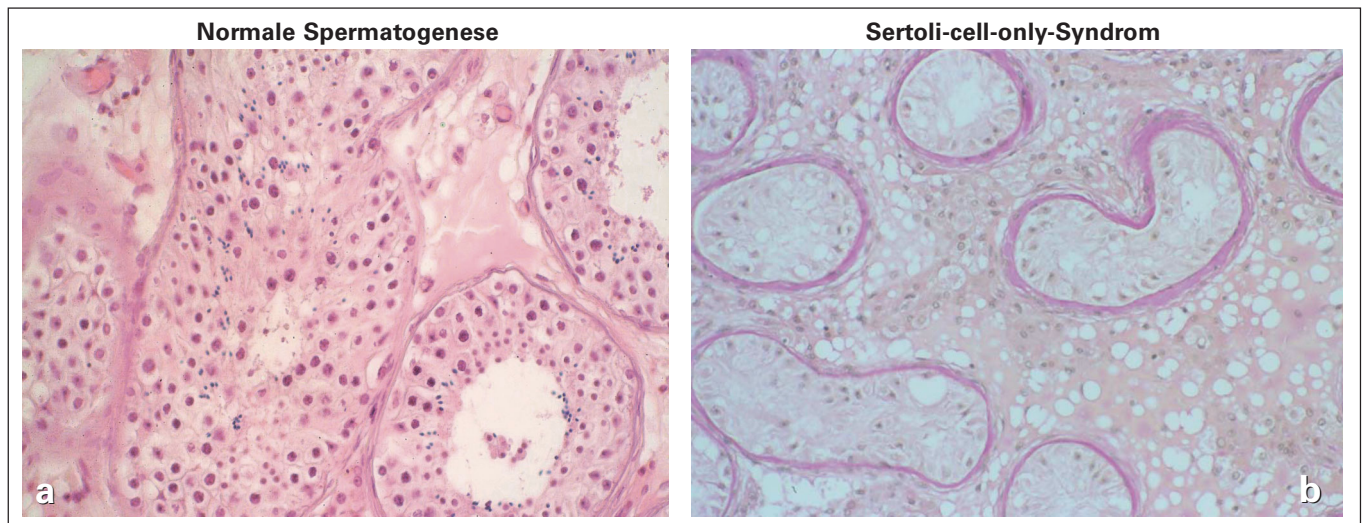


Abbildung 1: Testikuläres Gewebe mit (a) ausreifender Spermato- und Spermiogenese mit reifen Spermatozoen und (b) Sertoli-cell-only-Syndrom ohne Nachweis eines Keimepithels.

soms), das 9+0-Syndrom (Fehlen des zentralen Mikrotubuli-Paares im Flagellum, d. h. vollständig immotile Spermien) und das seltene Syndrom der immotilen Zilien (Fehlen der Dyneinarme der Mikrotubuli sowie weitere ultrastrukturelle Defekte des Flagellums; betrifft sowohl Spermien als auch die Zilien der Atemwegsepithelien).

■ Einschränkungen der Spermaqualität und Spermienfunktion

Bei zahlreichen Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch finden sich Einschränkungen der Spermaqualität und/oder der Spermienfunktion als Ausdruck einer gestörten Hoden- und/oder Nebenhodenfunktion ohne sonstige fassbare Pathologika im Bereich der Reproduktionsorgane [2, 4]. Die standardisierte Untersuchung des Ejakulates anhand der Empfehlungen der WHO [23] ist somit unerlässlicher Bestandteil der andrologischen Diagnostik. Hierbei umfasst das Spermogramm

makroskopische, mikroskopische, biochemische, immunologische und mikrobiologische Parameter.

Die Grenzwerte für einzelne Spermogrammvariablen haben sich mit Erscheinen der aktuellen 5. Auflage des WHO-Laborhandbuchs [23, 24] zum Teil erheblich verändert (Tab. 2). So wurde der Anteil normal geformter Spermien von 15 % auf nunmehr 4 % reduziert. Diese Veränderung ist darauf zurückzuführen, dass für die Beurteilung der Spermienmorphologie schärfere Kriterien (so genannte „strict criteria“) verwendet werden.

Im Gegensatz zur bisherigen Einteilung der Spermienbeweglichkeit in die Kategorien a–d wird nach den neuen WHO-Kriterien nun nur noch zwischen progressiver („PR“) und nicht-progressiver Beweglichkeit („NP“) oder Immotilität („IM“) unterschieden. Der Grenzwert für normale Progressivmotilität wurde von früher 50 % auf nun 32 % reduziert.

Tabelle 2: Wesentliche Ejakulatparameter („Basis-Spermogramm“; WHO 2010). Nach [23].

Ejakulatparameter	Konsensusbasierte Normwerte*	Untere Grenzwerte fertiler Männer# 5. Perzentile (95%-Konfidenzintervall)
Verflüssigungszeit	< 60 Min.	
Volumen (ml)		1,5 (1,4–1,7)
pH-Wert	≥ 7,2	
Spermienkonzentration ($\times 10^6/\text{ml}$)		15 (12–16)
Gesamt-Spermienzahl ($\times 10^6$)		39 (33–46)
Motilität (% PR) [§]		32 (31–34)
Globalmotilität (% PR + NP)		40 (38–42)
Morphologie (% „strict criteria“)		4 (3,0–4,0)
Vitalität (% Eosin-Test) [§]		58 (55–63)
Leukozyten	< $1 \times 10^6/\text{ml}$	
Membrangebundene Spermien-Antikörper (z. B. MAR-Test) [§]	< 50 % der motilen Spermien mit anhaftenden Partikeln	

*WHO 1999 = WHO 2010.

Evidenzbasierte Daten aus einer Referenzpopulation fertiler Männer („time-to-pregnancy“ in der Partnerschaft ≤ 12 Monate) [9, 24]).

§ Fakultative Tests, siehe Text.

§ Bisherige Differenzierung (WHO 1999) in schnelle/lineare progressive Beweglichkeit ($\geq 25 \mu\text{m/s}$ bei 37°C ; a) bzw. langsame/träge progressive Beweglichkeit (b) jetzt zusammengefasst als Progressivmotilität (PR); nichtprogressive Beweglichkeit ($< 5 \mu\text{m/s}$ bei 37°C ; bisher [c]) = NP; Immotilität (bisher [d]) = IM.

Ein wesentlicher Aspekt der Spermiogenese, der Transformation runder Spermatiden zu ausdifferenzierten elongierten Spermatiden/Spermien, ist die Chromatinkondensation [25]. Diese geht mit einem weitgehenden Austausch der somatischen Histone durch Protamine in den Kopfsegmenten einher und ist Voraussetzung für die spätere Dekondensation des Kernmaterials im Spermienkopf und damit der Bildung des paternalen Pronukleus. Eine Persistenz der Histone bzw. ein gestörtes Histon-Protamin-Verhältnis ist durch Anfärbung der lysinreichen Histone mit Anilinblau nachweisbar und deutet auf Spermienreifungsstörungen hin. Der Anteil von Spermien mit gestörter Chromatinkondensation im Ejakulat sollte 25 % nicht überschreiten; eine erhöhte Rate geht häufig mit Akrosomdefekten der Spermien einher [26]. Die Chromatinkondensation ist ein Spermienfunktionsparameter, der weitere Informationen über die männliche Fertilität gibt [27]. Sie scheint auch ein geeigneter Parameter zu sein, um die Effektivität andrologisch relevanter Eingriffe wie z. B. die operative Sanierung von Varikozelen überprüfen zu können [28].

Zunehmende Bedeutung erlangen Assays, die Informationen zur DNA-Integrität humaner Spermien liefern [29, 30]. Ausdruck einer DNA-Schädigung ist die DNA-Fragmentation. Hinsichtlich der Entstehung der DNA-Schäden sind neben reaktiven Sauerstoffspezies Störungen der Chromatinkondensation sowie apoptoseassoziierte Zellveränderungen zu berücksichtigen [31]. Als klinisch relevante Beispiele seien hier die oxidative Schädigung der Spermienintegrität und damit einhergehende DNA-Fragmentation infolge von Infektionen und Entzündungen im männlichen Genitaltrakt ebenso durch exogene Noxen wie z. B. Tabakrauchen genannt.

Verschiedene Testverfahren zum direkten bzw. indirekten Nachweis einer DNA-Schädigung werden klinisch verwendet. Angesichts erheblicher methodischer Unterschiede zwischen den verfügbaren Studien wird derzeit noch weiterer Forschungsbedarf auf diesem Gebiet gesehen [29].

■ Varikozele

Die pathologische Erweiterung und Verlängerung des Plexus pampiniformis im Skrotum wird als Varikozele bezeichnet. Sie kommt durch einen Reflux des Blutstroms in der V. testicularis zustande; aufgrund des hämodynamisch ungünstigeren Gefäßverlaufs bis zur V. renalis tritt sie in > 90 % der Fälle linksseitig auf. Ein beidseitiger Befund findet sich bei 15 % der Männer. In der Regel liegt eine idiopathische Varikozele vor; sie kann jedoch auch symptomatisch aufgrund raumfordernder Prozesse im Abflussgebiet der V. testicularis entstehen. Die Pathomechanismen, die zu einer Störung der Hodenfunktion mit vermindertem Volumen, reduzierter Ejakulatqualität und Sub- bzw. Infertilität führen, sind nicht geklärt. Zu den möglichen Teilfaktoren werden erhöhte Skrotaltemperatur, Perfusionsstörungen sowie endokrine und parakrine Effekte gerechnet [32]. Die Prävalenz der idiopathischen Varikozele beträgt in der männlichen Bevölkerung 10–20 %, je nach untersuchtem Kollektiv wird bei Männern mit Fertilitätsstörungen über eine Häufigkeit von bis zu 40 % berichtet.

Die Klassifikation der Varikozele erfolgt anhand des Palpationsbefundes:

- Varikozele I°: nur unter Valsalva-Pressmanöver tastbar

- Varikozele II°: tastbar, aber nicht sichtbar
- Varikozele III°: durch die Skrotalhaut sichtbar (und tastbar)

Zu den klinischen Zeichen der funktionellen Relevanz einer Varikozele gehören neben dem verminderten Volumen auch eine herabgesetzte Konsistenz sowie die tief-intraskrotale horizontale Lage des betroffenen Hodens.

■ Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes

Infektionen und Entzündungen des männlichen Genitaltraktes können über verschiedene Mechanismen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Beeinträchtigung der Fertilität führen [33, 34]. Hierzu gehören direkte Effekte auf Spermatozoenfunktionen, eine Dysfunktion der akzessorischen Drüsen, Obstruktionen des Ductus epididymidis oder anderer Samenwegsabschnitte sowie die Schädigung der Hoden, vor allem der Spermatogenese. Nosologisch sind Urethritis, Prostatitis/Prostatovesikulitis, Epididymitis/Epididymo-Orchitis und Orchitis zu unterscheiden. Die akuten Krankheitsbilder kommen allerdings in der Fertilitätssprechstunde praktisch nicht vor. Mit einer Prävalenz von ca. 8–15 % werden Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes zu den häufigsten Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen gerechnet; die Erfassung wird jedoch durch eine hohe Rate subklinischer bzw. primär chronischer asymptomatischer Verläufe erschwert. Angesichts fehlender klinischer Symptome stützt sich die Diagnostik neben der Beurteilung der Spermaqualität vor allem auf den Nachweis von Erregern, erhöhte Leukozytenzahlen und/oder Entzündungsmediatoren in Ejakulat, Prostatasekret und Urinproben [4, 33]. In der Praxis ist eine kompartimentspezifische Differenzialdiagnostik sehr schwierig, positive Befunde werden zumeist als „Samenwegsinfektion“ zusammengefasst („male accessory gland infection“ [MAGI]). Über erregerbedingte Prozesse hinaus sind auch postinfektiöse oder nicht erregerbedingte Entzündungsreaktionen zu beachten.

Insbesondere infolge einer (chronischen) Epididymitis bzw. Epididymo-Orchitis oder Orchitis muss mit einer irreversiblen Schädigung der Spermatogenese und damit einer Beeinträchtigung der Ejakulatqualität gerechnet werden. Gerade für die genannten Entitäten stehen allerdings bisher keine spezifischen Marker für eine nichtinvasive Diagnostik zur Verfügung. Asymptomatische testikuläre Entzündungsreaktionen lassen sich nur durch eine Hodenbiopsie sicher diagnostizieren und bleiben dementsprechend als Ursache oder Ko-Faktoren von Fertilitätsstörungen häufig unerkannt [35].

■ Immunologische Infertilität

Zu den immunpathologischen Prozessen im männlichen Genitaltrakt gehört die Bildung von Autoantikörpern gegen Spermatozoen, zumeist nach operativen Eingriffen wie Vasektomie und mikrochirurgischer Reanastomosierung oder anderen Traumata; eine Assoziation mit Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes wird dagegen kontrovers diskutiert [36]. Fertilitätsstörungen aufgrund funktionell relevanter Spermatozoen-Antikörper (nach WHO bei > 50 % Spermien mit membrangebundenen IgG-/IgA-Antikörpern) werden von

den meisten Autoren als „immunologische Infertilität“ zusammengefasst; die Prävalenz beträgt 3–10 %. In der Ejakulatdiagnostik finden sich Agglutinationen sowie eine Beeinträchtigung der Spermatozoenmotilität und -funktion einschließlich der Zervixmukuspenetration.

■ Verschlüsse der ableitenden Samenwege

Verschlüsse der ableitenden Samenwege können im Grenzbereich zwischen Hoden und Nebenhoden (Ductuli efferentes), in Nebenhoden, Samenleiter oder Ductus ejaculatorii lokalisiert und entweder kongenital oder erworben (iatrogen-postoperativ, postentzündlich) sein.

Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens

Eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD) findet sich bei 1–2 % aller infertilen Männer [11]. Sie ist häufig mit einer Bläschendrüsagenesie assoziiert und kann Teilmanifestation der zystischen Fibrose sein. Die zystische Fibrose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, die durch Mutationen im Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulator (CFTR-) Gen verursacht ist. Patienten mit dem Vollbild einer zystischen Fibrose weisen in > 95 % der Fälle ebenfalls eine Infertilität bedingt durch eine CBAVD auf. Molekulargenetisch lassen sich in 85 % der Fälle mit CBAVD Mutationen des CFTR-Gens nachweisen.

Klinisch weisen die Patienten eine obstruktive Azoospermie mit intakter Spermatogenese auf; bei der testikulären Spermienextraktion (TESE) werden in der Regel ausreichend viele Spermien für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gefunden [20, 37]. Patienten mit einer CBAVD zeigen bei normalem endokrinologischem Status charakteristische Merkmale einer obstruktiven Azoospermie bei der Ejakulatuntersuchung mit erniedrigtem pH-Wert, vermindertem Ejakulatvolumen (< 1,5 ml) sowie geringen bis nicht nachweisbaren Spiegeln für die biochemischen Marker des Nebenhodens (α -Glukosidase) und der Bläschendrüs (Fruktose) [38].

Diese Befunde begründen die nachfolgende genetische Diagnostik, die bei CBAVD-Patienten in > 70 % der Fälle 2 mutierte CFTR-Allele und in ca. 10 % der Fälle ein mutiertes Allel ergibt. Die häufigsten Mutationen bei CBAVD sind F508del, das 5T-Allel und R117H. Bei ca. 20 % der Patienten mit CBAVD ohne CFTR-Genmutationen bestehen Fehlbildungen der Nieren.

Die Heterozygotenfrequenz für Mutationen im CFTR-Gen in der deutschen Allgemeinbevölkerung beträgt 4–5 %. Insofern sollte vor einer TESE/ICSI im Rahmen einer genetischen Beratung eine molekulargenetische Analyse des CFTR-Gens auch bei der Partnerin von Männern mit CBAVD durchgeführt werden.

■ Störungen der Samendeposition

Störungen der Samendeposition können durch anatomische Fehlbildungen im Bereich des männlichen Genitales und funktionell durch Beeinträchtigungen von Erektion oder Orgasmus und Erektion verursacht werden [9].

Anatomische Ursachen für eine gestörte Samendeposition sind:

- Hypospadie (Mündung der Harnröhre an der Unterseite des Penis, zumeist glandulär, aber auch penil, skrotal, perineal)
- Epispadie (Mündung der Harnröhre auf dem Dorsum penis, in der Regel mit einer Penisdeformation verbunden, oft Teil ausgedehnter genitaler Fehlbildungen)
- Phimose
- Penisdeviationen (angeboren oder erworben)

Samentransportstörungen umfassen die bereits erwähnten Ursachen für eine obstruktive Azoospermie, aber auch zentrale Verschlüsse wie Zysten im Bereich des Utriculus seminalis oder Störungen von Emission oder Ejakulation.

- Emissionsstörung: Ausbleiben des Spermientransports aus dem Nebenhoden zusammen mit den Sekreten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen in die hintere Harnröhre.
- Retrograde Ejakulation: Reflux des Ejakulats in die Blase bei inkomplettem Verschluss des Blasenhalss (kongenital, nach lokalen oder retroperitonealen Operationen, Medikamente, z. B. Psychopharmaka).
- Ejaculatio praecox: Vorzeitiger Orgasmus mit damit zu früh einsetzender Ejakulation, z. T. vor der Immissio penis.

■ Lebensführung und männliche Fertilität

Übergewicht

Übergewicht hat in den vergangenen Jahren zunehmende Beachtung als möglicher Einflussfaktor auf die männliche Fertilität gefunden [39]. Definitionsgemäß wird zwischen Übergewicht (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 25 kg/m² oder oberhalb der 90. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile), Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m² oder oberhalb der 97. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile) und extremer Adipositas (BMI oberhalb der 99,5. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile) unterschieden.

Im Rahmen der Mikrozensus-Befragung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahre 2009 fand sich Übergewicht in ca. 51 % der Stichprobe. Männer sind dabei häufiger von Übergewicht betroffen als Frauen [40].

Obwohl in den vergangenen Jahren mehrere Studien zum Zusammenhang zwischen BMI und Spermaqualität des Mannes erschienen sind, kann ein direkter Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Fertilität als noch nicht gesichert gelten. Das hat mehrere Gründe:

- Der Nachweis von reduzierter Spermaqualität bei Übergewicht könnte darauf zurückzuführen sein, dass Männer mit Übergewicht gleichzeitig andere Risikofaktoren aufweisen, die möglicherweise Einfluss nehmen auf die Ejakulatqualität (kardiovaskuläre Erkrankungen, Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus, Stressfaktoren, Fehlernährung).
- Die Studien fokussieren auf die Spermaqualität. Entscheidend wären aber Daten zu den Schwangerschaftsraten bei den entsprechenden Partnerinnen.
- Es fehlen Studien, die zeigen, dass eine Gewichtsabnahme von Männern auch zu einer Verbesserung der vorher reduzierten Spermaqualität führt.

Dennoch haben aktuelle Studien demonstriert, dass die Spermien übergewichtiger Männer Funktionsstörungen wie eine erhöhte DNA-Fragmentierung aufweisen [41] oder ein erhöhter BMI mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für verminderte Spermienkonzentration oder Fehlen von Spermien im Ejakulat assoziiert ist [42].

Medikamente

Pharmaka können Störungen der Erektionsfähigkeit und Ejakulation bewirken; es müssen aber auch direkte Einflüsse auf die Spermatogenese, Nebenhodenfunktionen, die Spermatozoen selbst und die endokrinen Regulationsmechanismen berücksichtigt werden [43]. Medikamente mit Blockade des autonomen Nervensystems oder α -adrenerger Rezeptoren können zu Ejakulationsstörungen führen (trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer, Guanethidin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Reserpin, Thiazide). Daneben treten Erektionsstörungen auch bei vielen psychotrop wirksamen Medikamenten (Chlorpromazin, Chlorprothixen, Haloperidol, Perphenazin, Thioridazin, Trifluorpromazin) und Benzodiazepinen (Alprazolam, Chlordiazepoxid, Lorazepam) auf. Tranquilizer und Antidepressiva verursachen neben Ejakulationsstörungen auch Erektionsstörungen. Neben den oben genannten Tranquilizern, Antidepressiva und Antihypertensiva müssen auch Kardiaka (z. B. Digitalispräparate), Diuretika (z. B. Chlortalidon, Hydrochlorothiazid, Spironolacton), Lipidsenker (z. B. Clofibrinsäure), H_2 -Blocker (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Migränemittel (z. B. Dihydroergotamin), Antiphlogistika (z. B. Indometacin), Abmagerungsmittel (z. B. Fenfluramin), Opiate, Glukokortikoide, Östrogene und Gestagene berücksichtigt werden.

Die am besten untersuchten Substanzen mit direkter gonadotoxischer Wirkung sind sicherlich Zytostatika. Ihre reproduktionstoxikologische Potenz ist auf eine direkte Hemmung des Keimepithels und Störungen der hormonellen Regelkreise zurückzuführen.

Weitere, direkt die Spermatogenese hemmende Medikamente können Immunsuppressiva, Antidepressiva, Antiemetika (Metoclopramid) und Antiepileptika (Diphenylhydantoin) sowie bestimmte Antibiotika (Nitrofurantoin, Gentamycin, Cotrimoxazol) in hoher Dosierung sein. Auch für Salazosulfapyridin sind negative Effekte auf die Spermatogenese beschrieben worden, die wahrscheinlich durch den Metaboliten Sulfapyridin hervorgerufen werden.

Natürlich können Hormone wie Östrogene, Gestagene oder Androgene, aber auch Glukokortikoide in höherer Dosierung durch negative Feedback-Mechanismen die Ausschüttung von Gonadotropinen und damit die Spermatogenese hemmen. Häufiger sind arzneimittelbedingte Störungen der männlichen Fertilität durch antiandrogene (Spironolacton, Cimetidin, Flutamid) oder östrogenartige (Digitalis) Wirkungen, sowie durch Substanzen, die die Androgensynthese beeinflussen (Aminoglutethimid, Etomidat, Ketokonazol).

In einigen Kasuistiken wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Finasterid bei androgenetischer Alopezie und reduzierter Spermaqualität postuliert.

Genussgifte

Eine Assoziation zwischen reduzierter Spermaqualität und Nikotinkonsum ist bereits in Metaanalysen bestätigt worden [44]. Hierbei sind nicht nur Zahl, Motilität und Morphologie der Spermien beeinträchtigt, sondern auch Spermienfunktionen und deren DNA-Integrität. Eine Störung der Implantation von Embryonen allein durch das väterliche Zigarettenrauchen wird sowohl unter IVF- als auch nach ICSI-Bedingungen beobachtet. Die in Embryonen rauchender Paare ebenso wie in Spermien nachweisbaren DNA-Addukte reaktiver Benzo(a)pyren-Metabolite sind vor allem paternalen Herkunft. Werden solche DNA-Läsionen nicht repariert, können sie zu einer gesteigerten Abortrate führen. Darüber hinaus wurde auch über ein geringeres Geburtsgewicht sowie eine erhöhte Rate maligner Erkrankungen im Kindesalter bei Nachkommen rauchender Väter berichtet. Im Hinblick auf die Fertilität männlicher Nachkommen wurde der negative Einfluss der vorgeburtlichen Schadstoffbelastungen durch Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft herausgestellt. Ein Konsum von > 10 Zigaretten pro Tag war mit einer signifikant niedrigeren Spermienkonzentration und höheren Serum-FSH-Spiegeln der Söhne im Vergleich zu Nachkommen nichtrauchender Frauen assoziiert.

Mäßiger Alkoholenuss hat keinen schädlichen Einfluss auf die männliche Fertilität, während exzessives Trinken zu ausgeprägten testikulären und endokrinologischen Schäden führen kann [44]. Alkohol übt einen direkt toxischen Effekt auf den Hoden aus. Die ernsthafteste Konsequenz eines ausgeprägten Alkoholkonsums stellt die alkoholinduzierte Orchipathie mit Desintegration des Keimepithels und Übergang in ein Sertoli-cell-only-Syndrom dar. Alkoholiker mit Leberzirrhose können eine gestörte testikuläre Funktion mit Hodenatrophie und sexueller Impotenz aufgrund von Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse und aufgrund von Vitamin- und Spurenelementmangel entwickeln. Schwerer Alkoholenuss kann über eine Erniedrigung des Testosteronspiegels zu einer Reduktion von Spermienzahl und Ejakulatvolumen führen. Chronischer Alkoholismus kann die Zeitspanne bis zum Eintreten einer Schwangerschaft signifikant verlängern.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass vermehrtes Trinken des Mannes zu erhöhten Abortraten und zu einer verminderten Lebendgeburtrate bei IVF- und GIFT-Behandlungen führen kann. Die Dosis und Zeitdauer des Alkoholkonsums, die zu irreversiblen Hodenschäden führt, ist nicht bekannt. Die offensichtlich heterogenen Effekte des Alkohols auf die Spermaqualität können u. a. auf genetisch determinierte individuelle Dispositionsunterschiede im Hinblick auf entgiftende Enzymsysteme zurückgeführt werden.

Umweltfaktoren

Zu den Noxen, die eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität verursachen können, zählen neben Pharmaka und Genussgiften Umweltchemikalien und Berufsstoffe sowie physikalische Faktoren (Tab. 3). Zu den als gesichert geltenden Noxen gehören ionisierende Strahlung und Hitze, Schwermetallverbindungen, Pestizide sowie bestimmte organische Lösungsmittel. Zahlreiche weitere Substanzen stehen zumindest im Verdacht, ein reproduktionstoxisches Potenzial zu entfalten.

Tabelle 3: Exogene Noxen für die männliche Fertilität [9].

Genussgifte

- Alkohol
- Tabak
- Rauschgifte

Pharmaka

- Zytostatika
- Steroidhormone (anabol-androgene Steroide!)
- Glukokortikoide
- Imidazol
- Antikonvulsiva
- Antibiotika
- Antihypertensiva
- Diuretika
- und andere

Berufsstoffe, Umweltchemikalien*

- Pestizide, Herbizide (z. B. Dibromchlorpropan, Ethylendibromid)
- Schwermetalle (Pb-, Hg-Verbindungen)
- Lösungsmittel (z. B. Glykolether, Kohlenstoffdisulfid)
- Weichmacher (Phthalate)
- Nichtionische Tenside (z. B. Alkylphenole)
- Chlororganika (z. B. DDT, Dioxine, polychlorierte Biphenyle)

Physikalische Faktoren

- Hitze
- Ionisierende Strahlung
- (Elektromagnetische Felder?)

*Zahlreiche Umweltchemikalien gehören zu den „endokrinen Disruptoren“, d. h. entfalten östrogene, antiöstrogene oder antiandrogene Wirkungen.

Obwohl somit bei einer Vielzahl von umwelt- und arbeitsplatzrelevanten Substanzen negative Effekte auf die männliche Fertilität vermutet werden, liegen wirklich gesicherte Erkenntnisse nur bei wenigen Stoffen vor (z. B. bei dem Nematizid 1,2-Dibrom-3-Chlorpropan [DBCP], Pestiziden oder deren Bestandteilen wie z. B. Kepon, Ethylendibromid, DDT und seinen Metaboliten oder 2,3,7,8-Tetrachloridbenzo-p-Dioxin- (TCDD-) haltigen Mitteln, Glykolether [z. B. 2-Ethoxyethanol] und Kohlenstoffdisulfid aus der Gruppe der organischen Lösungsmittel, Blei und Quecksilber mit ihren Verbindungen) [45]. Ein schädigender Einfluss von Cadmium, Mangan, Quecksilber oder Bor auf die Spermatogenese bei Exposition von Männern gegenüber diesen Schwermetallen gilt hingegen als nicht gesichert [44]. Ein anderes Metall, das negative Effekte auf die Spermaqualität zu haben scheint, ist Aluminium [45].

Eine weitere Stoffgruppe, deren reproduktionstoxikologische Bewertung beim Menschen noch nicht abschließend möglich ist, umfasst die aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Benzol, Toluol oder Styrol.

Große Beachtung haben in den vergangenen Jahren Fremdstoffe mit hormonähnlicher Wirkung gefunden. Sowohl der fragliche allgemeine Abwärtstrend in der Spermienproduktion als auch Hinweise auf eine Zunahme von Hodentumoren werden mit einer vermehrten Exposition gegenüber solchen Substanzen in Zusammenhang gebracht [45]. Neben Phyto- und Mykoöstrogenen können verschiedene Chemikalien aus Industrie und Umwelt, wie die bereits genannten Pestizide, polychlorierte Biphenyle (PCB), Dioxine, Bisphenol A, Alkylphenole oder Phthalate, östrogenähnliche, antiöstrogene oder

antiandrogene Eigenschaften aufweisen; sie werden auch als „endocrine disruptors“ bezeichnet. Die Datenbasis für eine fundierte reproduktionstoxikologische Risikoabschätzung beim Menschen ist jedoch noch unzureichend [45].

■ Vaterschaft bei älteren Männern

In den vergangenen Jahren hat sich die Realisierung eines Kinderwunsches in spätere Lebensphasen verlagert. Neben vielen anderen Faktoren ist die demographische Entwicklung unserer Bevölkerung hierfür ursächlich. Gemäß den Zahlen des Statistischen Bundesamtes [46] hat ein Mann mit 65 Jahren derzeit eine weitere Lebenserwartung von > 17 Jahren; im Jahre 2060 wird sie sogar > 23 Jahre betragen. Damit ändern sich auch Lebensperspektiven.

Die Frage nach etwaigen Risiken für den Schwangerschaftsverlauf oder die Nachkommen durch die gleichzeitig immer älteren Väter wurde erst relativ spät ernsthaft gestellt und wissenschaftlich bearbeitet. Ein wesentliches Hindernis bei Erhebungen zum Alter der Väter ist, dass diese Daten nur selten erhoben werden.

Entsprechende Angaben finden sich zum Beispiel im Statistischen Jahrbuch 2011 des Statistischen Bundesamtes nicht. Als indirekter Hinweis für älter werdende Väter kann nur das Durchschnittsalter lediger Männer zum Zeitpunkt der Hochzeit gelten, das 1985 bei 26,6 Jahren und 2009 bei 33,1 Jahren lag [47].

Auch im Jahrbuch des Deutschen IVF-Registers sind die Informationen zum Lebensalter der Männer spärlich; der Auswertung ist nur zu entnehmen, dass das mittlere Lebensalter der Männer bei IVF/ICSI ihrer Frauen zwischen 1997 und 2010 von ca. 35 auf 38 Jahre gestiegen ist. Korrelationen zwischen dem Lebensalter der Männer und relevanten Faktoren, wie Befruchtungsraten der Eizellen oder Schwangerschaftsverlauf, fehlen aber [8].

Hinzu kommen methodische Probleme bei Studien, die sich mit Risiken für den Nachwuchs älterer Männer beschäftigen. Trotz dieser Einschränkungen erlauben die bisherigen Studien aber den Rückschluss, dass ein höheres Alter bei Männern mit Einschränkungen ihrer Fertilität verbunden sein kann. Im Falle der Vaterschaft kommt es zu einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei deren Partnerinnen, wie Früh- oder Fehlgeburten. Außerdem haben Kinder älterer Väter eine höhere Wahrscheinlichkeit für bestimmte Erkrankungen. Hierzu zählen autosomal-dominant vererbte Erkrankungen. Zudem wird die Zunahme einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen oder Störungen diskutiert, wie Karzinome in der Kindheit, Prostatakarzinom, Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Zerebralparese, Schizophrenie, bipolare Störungen, Autismus, Epilepsie, Alzheimer-Erkrankung, niedrigerer IQ oder Brustkrebs [48].

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Die Ursachen für Fertilitätsstörungen des Mannes können vielfältig sein und bedürfen einer interdisziplinären Abklärung. Ziel muss nach Möglichkeit die kausale Behandlung sein, bevor Methoden der assistierten Reproduktion eingesetzt werden.

Durch Berücksichtigung humangenetischer Befunde und eine detaillierte Spermienfunktionsdiagnostik lässt sich der Anteil so genannter idiopathischer Fertilitätsstörungen des Mannes reduzieren.

Veränderungen der Bevölkerungsstruktur werden dazu führen, dass sich Andrologen zunehmend mit Fragestellungen der Vaterschaft im höheren Alter und dessen Risiken beschäftigen müssen.

Bei jüngeren Patienten nimmt die Beratung im Sinne der Prävention von Fertilitätsstörungen (z. B. bei Übergewicht, Nikotinkonsum) einen zunehmenden Stellenwert ein.

Literatur:

- Nieschlag E. Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg). Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 3. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2009; 4–12.
- Köhn FM, Schuppe HC, Haidl G. Andrologie. Hautarzt 2010; 61: 787–95.
- Sütterlin S, Holzmann I. Ungewollt kinderlos. 1. Aufl. Institut für Bevölkerung und Entwicklung, Berlin, 2007.
- Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
- Nachtigall RD. International disparities in access to infertility services. Fertil Steril 2006; 85: 871–5.
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod 2007; 22: 1506–12.
- Bruckert E. How frequent is unintentional childlessness in Germany? Andrologia 1991; 23: 245–50.
- Deutsches IVF-Register. 15. Jahrbuch. J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8: 5–38.
- Schuppe HC, Köhn FM. Andrologie. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, et al. (Hrsg). Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2012; 1422–47.
- Tüttelmann F, Nieschlag E. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg). Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 3. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2009; 90–6.
- Tüttelmann F, Gromoll J, Kliesch S. Genetik der männlichen Infertilität. Urologe 2008; 47: 1561–7.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. Lancet 2004; 364: 273–83.
- Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, et al. Klinefelter syndrome – a clinical update. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 20–30.
- Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, et al. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2263–70.
- Kliesch S, Zitzmann M, Behre HM. Fertilität bei Patienten mit einem Klinefelter-Syndrom (47,XXY). Urologe 2011; 50: 26–32.
- Noordam MJ, Repping S. The human Y chromosome: A masculine chromosome. Curr Opin Genet Dev 2006; 16: 225–32.
- Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, et al. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: The extended Münster experience. Reprod Biomed Online 2008; 16: 289–303.
- Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. Int J Androl 2008; 31: 1–11.
- Rørth M, Rajpert-De Meyts E, Andersson L, et al. Carcinoma in situ in the testis. Scand J Urol Nephrol 2000; 205 (Suppl): 166–86.
- Köhn FM, Schuppe HC, Jung A, et al. Bedeutung der Hodenbiopsie in der Andrologie. J Dtsch Dermatol Ges 2005; 3: 532–57.
- Bergmann M. Evaluation of testicular biopsy samples from the clinical perspective. In: Schill WB, Comhaire F, Hargreave TB (eds). Andrology for the Clinician. 1st ed. Springer, Heidelberg, 2006; 454–61.
- Haidl G, Schuppe HC. Cytomorphological semen analysis. In: Schill WB, Comhaire F, Hargreave TB (eds). Andrology for the Clinician. 1st ed. Springer, Heidelberg, 2006; 555–60.
- World Health Organization. WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates. 5. Aufl. Springer, Heidelberg, 2012.
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010; 16: 231–45.
- Steger K, Cavalcanti MC, Schuppe HC. Prognostic markers for competent human spermatozoa: fertilizing capacity and contribution to the embryo. Int J Androl 2011; 34: 513–27.
- Hamadeh ME, Stieber M, Haidl G, et al. Association between sperm cell chromatin condensation, morphology based on strict criteria, and fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. Andrologia 1998; 30: 29–35.
- Manochantr S, Chiamchanya C, Sobhon P. Relationship between chromatin condensation, DNA integrity and quality of ejaculated spermatozoa from infertile men. Andrologia 2012; 44: 187–99.
- La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, et al. Effects of varicocele on sperm DNA fragmentation, mitochondrial function, chromatin condensation, and apoptosis. J Androl 2012; 33: 389–96.
- Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? J Androl 2009; 30: 219–29.
- Barratt CL, Aitken RJ, Björndahl L, et al. Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications – a position report. Hum Reprod 2010; 25: 824–38.
- Aitken RJ, De Iuliis GN. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. Mol Hum Reprod 2010; 16: 3–13.
- Weidner W, Pilatz A, Rusz A, et al. Neues in der Varikozelen-Therapie bei männlicher Infertilität: Eine Momentaufnahme. Aktuelle Urol 2011; 42: 303–5.
- Haidl G, Schuppe HC. Infektionen und Entzündungen des männlichen Genitaltrakts. In: Krause W, Weidner W, Diemer T, et al. (Hrsg). Andrologie – Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2011; 347–53.
- Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. World J Urol 2012; 30: 23–30.
- Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, et al. Chronic orchitis – a neglected cause of male infertility? Andrologia 2008; 40: 84–91.
- Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner FM, et al. Are antisperm antibodies really associated with proven chronic inflammatory and infectious diseases of the male reproductive tract? Eur Urol 2009; 56: 708–15.
- Diemer T, Hauptmann A, Weidner W. Therapie der Azoospermie: Operative Spermengewinnung (MESA, TESE, Mikro-TESE). Urologe A 2011; 50: 38–46.
- Tüttelmann F, Werny F, Cooper TG, et al. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. Int J Androl 2011; 34: 291–8.
- Köhn FM, Pfleger-Bruss S, Schuppe HC. Drückt das Körpergewicht bei Männern auf die Fertilität? MMW Fortschr Med 2011; 153: 37–8.
- Statistisches Bundesamt. Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2011.
- Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, et al. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. BJU Int 2012; 110: 863–7.
- Sermondade N, Faure C, Fezeu L, et al.; Obesity-Fertility Collaborative Group. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. Arch Intern Med 2012; 172: 440–2.
- Krause WKH. Drugs compromising male sexual health. 1st ed. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 2008.
- Schuppe HC, Jung A, Köhn FM, et al. Wie Genußgüte die Fertilität beeinflussen können. MMW Fortschr Med 2011; 153: 33–6.
- Köhn FM, Schuppe HC, Schill WB. Welchen Einfluss haben Umweltfaktoren auf die Ejakulatqualität? J Fertilit Reprod 2000; 4: 14–21.
- Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2009.
- Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2011. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2011.
- Nieschlag E, Greise Väter – kranke Kinder? MMW Fortschr Med 2012; 13: 43–6.

Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn

Geboren 1961. Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Allergologie, Umweltmedizin, Andrologie. 1980–1986 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg und der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1986 Promotion. 1988 Beginn der dermatologischen Facharztausbildung. 1989–1999 Assistent und dann Leitender Oberarzt am Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität Gießen mit einjähriger Unterbrechung durch ein DFG-Ausbildungsstipendium in Chicago. 1998 Habilitation („Untersuchungen zu Nachweismethoden, Induktion und Einflussfaktoren der akrosomalen Reaktion menschlicher Spermatozoen“) und Ernennung zum Privatdozenten. 1999–2005 Leitender Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, TU München (seit 2004 apl. Prof.) bis zur Selbstständigkeit in eigener Praxis und Gründung des Andrologiums München (zertifiziert durch TÜV Medical Services Süd). Volle Weiterbildungsmächtigung für Andrologie.



Aktuelles: Vinflunin bei metastasierendem Urothelkarzinom

L. Rohrmoser

Vinflunin (Javlor®), ein in superazidem Milieu erzeugtes Vinca-Alkaloid der dritten Generation, ist zurzeit als einziges Medikament für die Zweitlinientherapie bei metastasierendem Harnblasenkrebs zugelassen.

OÄ Dr. Maria De Santis, Leiterin der speziellen onkologischen Ambulanz für Genitaltumoren des Mannes am Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, strich das Medikament im Rahmen ihres Vortrags über das Management des metastasierenden Urothelkarzinoms bei der Jahrestagung der ÖGU in Linz Ende 2012 hervor.

Derzeit ist der Standard der First-line-Therapie des metastasierenden Urothelkarzinoms Gem/Cis, MVAC, HD-MVAC und PCG, wobei bei den MVAC-Kombinationen eventuell GCSF bei der Verminderung der Nebenwirkungen hilft. „Das sind die Empfehlungen sowohl der EAU als auch der ESMO mit Evidenzgrad A und Empfehlungsgrad I“, erklärt De Santis. Die Kombinationen sind wirksam. Selbst bei Patienten mit viszerale Metastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate immer noch bei 6,8 %.

■ Problem Cisplatin

Allerdings sind viele Patienten nicht „fit“ für eine Cisplatin-Therapie. Kriterien dazu sind WHO/ECOG-PS ≤ 2 oder Karnofsky-PS < 60 –70 %, Kreatinin-clearance < 60 ml/min, CTCAE-v4-Grad-2 audiometrischer Hörverlust oder periphere Neuropathie oder NYHA-Klasse-III-Herzinsuffizienz.

Als einige „Tricks“, um die Patienten für Cisplatin „fit zu machen“, nennt De Santis das Messen statt dem Berechnen der Kreatinin-clearance, da ersteres bei älteren Patienten zu einer besseren Einschätzung führt, Ureterstents und perkutane Nephrostomien sowie Hydratation, sofern sie nicht reine Kosmetik ist.

Dennoch bleibt die Frage nach der Therapie für jene Patienten, bei denen Cisplatin kontraindiziert ist. Derzeit ist Vinflunin als einzige Substanz für eine Zweitlinientherapie beim metastasierenden Urothelkarzinom zugelassen.

In der Phase-III-Studie von Bellmunt et al. [1] wurde an 370 Patienten BSC mit BSC plus Vinflunin verglichen. Für den primären Endpunkt – die Gesamtüberlebensrate – waren die

Ergebnisse für die ITT-Population trotz eines durchschnittlichen Gewinns an 2,3 Monaten Lebenszeit nicht signifikant, bei der „geeigneten“ („eligible“) Population mit +2,6 Monaten und einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 22 % (RRR) signifikant.

■ Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Vinflunin halten sich dabei durchaus im Rahmen. Unter jenen vom Grad 3/4 stand Neutropenie mit 50 % im Vordergrund, wobei nur 6 % febrile Neutropenie hatten. Anämien und Thrombozytopenien traten zu ca. 19 bzw. 5,7 % auf, Asthenie/Fatigue zu 19,3 %. Auch Obstipation ist mit 16,1 % sehr häufig. De Santis: „Die Patienten brauchen sieben Tage nach der Therapie eine Obstipationsprophylaxe.“

„Diese Studie war eine sehr ehrliche“, erklärt De Santis. Die Differenz zwischen der ITT- und der „geeigneten“ Population entsteht dadurch, dass nach den strengen Kriterien der Studie z. B. Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, ebenso exkludiert wurden wie jene, bei denen nach der vorangegangenen platinhaltigen Therapie keine Progression nachgewiesen werden konnte. „Es wurden also hier ‚gute‘ Patienten herausgerechnet“, erklärt De Santis.

Die aktuellen Guidelines der EAU betonen zu der Studie: „For second-line treatment in advanced or metastatic urothelial cancer, this trial reached the highest level of evidence ever reported. Currently, vinflunine is the only approved second-line treatment; any other treatment should take place in the context of clinical trials“ [2].

Literatur:

1. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009; 27: 4454–61.

2. Stenzl A, Witjes JA, Compérat E, et al. Guidelines on Bladder Cancer. Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology, 2012; 56. (www.uroweb.org)

Weitere Informationen:

Pierre Fabre Onkologie

Dr. Philippe Groux, MPH

A-2500 Baden, Vöslauer Straße 2/4

E-Mail: philippe.groux@pierre-fabre.com

Fachkurzinformation zu Seite 6:

GEPA[®] INSTILL 2 mg/ml. Zusammensetzung: 40 ml sterile Natrium-Chondroitinsulfat-Lösung (0,2 %) zur Instillation in die Blase. **Anwendungsgebiete:** Zum vorübergehenden Ersatz der Glykosaminoglykan-Schicht (GAG-Schicht) in der Blase. **Kontraindikationen:** Bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Gepan[®] instill. Nicht anwenden in der Schwangerschaft und bei Kindern unter 12 Jahren, da keine Anwendungserfahrungen vorliegen. **Hersteller und Vertrieb:** Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kieler Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Deutschland, Tel. ++49 4826 59-0, Fax: ++49 4826 59-109, E-Mail: info@pohl-boskamp.de. **Stand der Information:** August 2009.

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der Gebrauchsanweisung zu entnehmen.

Pharma-News

Inkontan® – Flexibilität für mehr Lebensqualität

Anticholinergika sind Mittel der ersten Wahl zur Therapie der Over-active Bladder (OAB). Trosipiumchlorid (Inkontan®) nimmt im Reigen der Anticholinergika eine Sonderstellung ein.

Durch die fehlende Liquorgängigkeit können keine ZNS-Nebenwirkungen ausgelöst werden und es findet keine Beeinflussung der Schlafepisoden statt. Darüber hinaus wird Inkontan® weitgehend unverändert über die Nieren ausgeschieden und unterliegt somit keiner relevanten Biotransformation. Dies minimiert das Risiko für Interaktionen und die damit verbundenen Nebenwirkungen.

Von den genannten Eigenschaften profitieren besonders ältere und multimorbide Patienten, da es zu keiner Beeinträchtigung der mentalen Leistung kommt und das Risiko für Wechselwirkungen vergleichsweise gering ist.



Inkontan® ist sowohl mit 15 mg als auch mit 30 mg erhältlich. Die beiden Wirkstärken ermöglichen eine auf die speziellen Bedürfnisse des älteren Patienten abgestimmte, individuelle Dosierung.

Die Immediate-Release-Form minimiert die Kumulations- und Interaktionsgefahr sowie die Substanz- und somit Stoffwechselbelastung für den Patienten.

Inkontan® 15/30 mg Filmtabletten verbinden das günstige Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil von Trosipiumchlorid mit einer flexiblen Dosierung und ermögli-

chen den Patienten eine maximale Lebensqualität.

Weitere Informationen:



Montavit

Pharmazeutische Fabrik Montavit
Ges. m.b.H.

Dr. Barbara Posch

A-6067 Absam, Salzbergerstraße 96

Tel.: +43 664 3123384

E-Mail: barbara.posch@montavit.com

Fachkurzinformation untenstehend

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zu Seite 9:

INKONTAN Filmtabletten. Zulassungsinhaber: Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., 6067 Absam/Tirol. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 15 mg Trosipiumchlorid (1 Filmtablette enthält 30 mg Trosipiumchlorid) Hilfsstoffe: Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Zellulose, Lactose Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (pflanzlich), Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusorinstabilität oder Detrusorhyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparates, Harnverhaltung, Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmien, Myasthenia gravis, schwere Colitis ulcerosa, toxisches Megacolon, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 10 ml/min/1,73 m²), Kinder unter 12 Jahre. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. ATC-Code: G04BD.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Seite 4:

NOCUTIL® 0,2 mg – Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin. *Sonstige Bestandteile:* Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon (K25), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** – Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren. – Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. – Zur Behandlung der Nykturie verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (bei einer Urinproduktion in der Nacht, welche die Blasenkapazität überschreitet). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Nocutil-Tabletten, Neurologische Erkrankungen und Demenz, – Primäre und psychogene Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern, – Herzinsuffizienz und andere Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern, – Hyponatriämie oder eine Prädisposition zu Hyponatriämie, – Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min), – Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Desmopressin-Tabletten sind nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (unter einem Alter von 5 Jahren) bestimmt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Vasopressin und Analoga, ATC-Code: H01BA02. **Packungsgrößen:** 15, 60 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Kassenfrei, Yellow Box, RE2. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, A-6391 Fieberbrunn, Telefon: 0043/5354/5300-0 Telefax: 0043/5354/5300-710. **Stand der Information:** Jänner 2011.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Die Summe aller Eigenschaften macht's aus

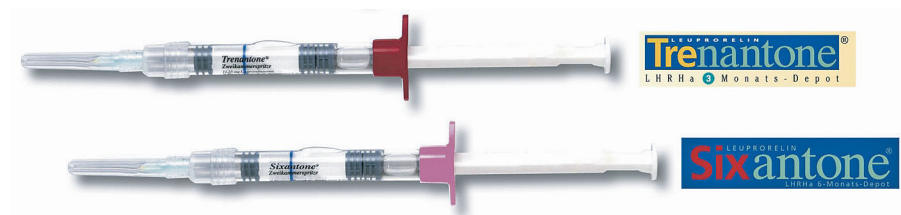
Die bewährten „Ready-to-use“ Leuporelin-Zweikammerspritzen Trenantone® und Sixantone® gewährleisten durch ein maßgeschneidertes Studienprogramm Sicherheit für europäische Patienten. Mit ihrer innovativen Mikrosphären-galenik sowie den ultradünnen Nadeln verursachen sie kaum lokale Reaktionen. In Kombination mit der einfachen Handhabung machen diese Eigenschaften das 3-Monats- und 6-Monats-Depot zur sicheren Therapieoption.

Leuporelin mit europäischen Dosisfindungsstudien

Bei der Wahl der geeigneten Hormontherapie sollte ein gut untersuchtes Therapeutikum bevorzugt werden. Die bewährten LHRHa-Therapieoptionen von Takeda sind zurzeit die einzigen, für die es europäische Dosisfindungsstudien gibt [1, 2]. Sie geben Arzt und Patient die Gewähr, dass für Verträglichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit fundierte Daten vorhanden sind.

Weniger lokale Nebenwirkungen

Injektionsvolumen, Injektionsfrequenz und Injektionsart von Trenantone® und Sixantone® lassen weniger lokale Nebenwirkungen erwarten. Beide Dosierungen verwenden nur 1 ml Suspension, die nur alle 3 oder 6 Monate injiziert wird. Im Gegensatz zu vielen Alternativen



tivprodukten werden Trenantone® und Sixantone® ausschließlich subkutan mit ultradünnen Nadeln injiziert. Die Folge sind niedrige lokale Nebenwirkungsraten [2]. Zudem gibt es keine Einschränkungen bei der Verwendung für Marcoumar-Patienten.

Einfache Handhabung

Ein Vorteil der Zweikammer-Fertigspritzen bleibt die schnelle Zubereitung. Während bei Konkurrenzprodukten oft mehrere Schritte und eine Zubereitungsdauer von bis zu 15 Minuten, teilweise sogar Nadelwechsel, notwendig sind, können die „Ready-to-use“-Lösungen von Takeda mit wenigen Handgriffen in Sekunden applikationsbereit gemacht werden.

Monotherapie und neo-/adjuvant

Trenantone® und Sixantone® sind millionenfach bewährt [3], haben ein breites Anwendungsgebiet für jedes Alter und jedes Stadium entsprechend den EAU-Guidelines und können sowohl als Monotherapie als auch neo-/adjuvant angewendet werden [4].

Literatur:

1. Wechsel HW, Zerbib M, Pagano F, et al. Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuporelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. Eur Urol 1996; 30 (Suppl 1): 7–14; discussion 19–21.
2. Tunn UW, Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuporelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009; 12: 83–7.
3. Doehn C. Leuporelinacetat in Mikrokapseln – der Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Medienwelten-Services, März 2012.
4. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2013. <http://www.uroweb.org/guidelines/>

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Gabriele Mück

Produktmanager

Euro Plaza, Gebäude F

A-1120 Wien

Technologiestraße 5

E-Mail: gabriele.mueck@takeda.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zu nebenstehender Seite:

TRENANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Zweikammerspritze mit 130 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 11,25 mg Leuporelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. Sonstige Bestandteile: Pulver: Polymilchsäure, Mannitol. Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Trenantone wird angewendet bei Erwachsenen. *Bei Männern:* Zur symptomatischen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. *Bei Frauen:* Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen anderen Bestandteil des Präparates; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; intraarterielle Injektion. *Bei Männern:* Nach chirurgischer Kastration bewirkt Trenantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels. *Bei Frauen:* Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Stand der Information:** März 2013.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0712]

SIXANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 30 mg Leuporelinacetat, entsprechend 28,58 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Retardmikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. Suspensionsmittel: D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; nach chirurgischer Kastration (Sixantone bewirkt keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels); Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Stand der Information:** März 2013.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0213]

Ihr Patient muss nicht alt sein,
um ein Prostatakarzinom zu bekommen.
Aber er kann durchaus alt werden.



Effektive Therapie
durch Studien belegt



Innovative Galenik
mit nur 1 ml Flüssigkeit



Fast schmerzfreie Applikation
und gute lokale Verträglichkeit

LEUPRORELIN
Trenantone®
LHRHa 3 Monats-Depot

LEUPRORELIN
Sixantone®
LHRHa 6-Monats-Depot

Aglandin® (Tamsulosin)

Sichere und effektive Behandlung der Nykturie bei Männern mit BPH

Unter Nykturie versteht man ein vermehrtes nächtliches Wasserlassen, welches u. a. auch von der Trinkmenge vor dem Schlafengehen abhängig ist. Wird jedoch normal viel getrunken und muss man trotzdem mehr als 1–2× nachts zur Toilette gehen, spricht man von Nykturie. Die häufigste Ursache für nächtlichen Harndrang ist die Herzmuskelschwäche, Nykturie ist daneben aber auch noch auf Zuckerkrankheit oder falsch eingenommene harntreibende Medikamente zurückzuführen. Besonders typisch ist die Nykturie bei älteren Männern mit einer gutartigen Prostatavergrößerung (Prostatahyperplasie – BPH). Durch die Einengung der Harnröhre kommt es zu einer unvollständigen Entleerung der Harnblase und somit zu einem früh einsetzenden erneuten Harndrang, was sich besonders im Liegen bemerkbar macht.

Nächtliche Blasenentleerungen als häufigste Ursache für Durchschlafstörungen bei älteren Menschen sind seit Längerem bekannt. In einer Arbeit von Middelkoop et al. [1] wurde dies in eindrucksvoller Weise belegt. Diese niederländische Studie zu Ein- und Durchschlafstörungen wurde an 1485 Frauen und Männern im Alter zwischen 50 und 93 Jahren durchgeführt. Der Fragebogen umfasste Fragen u. a. zum Schlaf und zu Einschlafschwierigkeiten, nächtlichem Erwachen und Tagesmüdigkeit. Die Hauptursachen für Schlafprobleme

wurden verschiedenen Kategorien (z. B. Kreislaufprobleme, urologische, neurologische oder dermatologische Probleme) zugeordnet. Einschlafschwierigkeiten waren hauptsächlich auf Sorgen begründet; Durchschlafprobleme, an welchen jeder 4. Teilnehmer litt, wurden zu einem überwiegenden Teil durch Nykturie verursacht – bei 72 % der Männer und 63,5 % der Frauen.

Als spezifisch männliches Problem zeigte sich die Zunahme der Schlafprobleme mit höherem Alter [1]. Beeinträchtigte Tagesaktivität, Depressionsneigung und verminderte kognitive Leistungsfähigkeit waren die Konsequenzen dieser Durchschlafprobleme. Die mit Nykturie in Zusammenhang stehenden Schlafstörungen haben also einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen und bilden nebenbei noch einen relevanten Risikofaktor für nächtliche Stürze und Frakturen mit allen ökonomischen Konsequenzen.

Langzeitdaten für Männer mit BPH bei Aglandin® (Tamsulosin)

Der Alpha-1-Blocker Tamsulosin ermöglicht eine sichere und effektive Behandlung der Nykturie bei Männern mit BPH, wodurch das Durchschlafen erleichtert wird. Tamsulosin ist ein Antagonist an α_1 -Adrenozeptoren und zeigt im Gegensatz zu anderen Alphablockern eine vergleichsweise hohe antagonistische Selektivität für prostatatische $\alpha_{1A/1L}$ -Adrenozeptoren. Diese Rezeptorselektivität führt einerseits zu einer Relaxation der glatten Muskulatur des Blasenhalsses, der Harnröhre und der Prostata,

verbunden mit einem erleichterten Harnabfluss, und wird andererseits mit einer geringeren Nebenwirkungsrate in Verbindung gebracht.

Die Studie, welche das erleichterte Durchschlafen belegte, war jene von Nayaran et al. [2], welche in den USA über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren durchgeführt wurde. Dabei wurden insgesamt 609 Patienten mit LUTS bei BPH untersucht, 109 von ihnen über 6 Jahre. Tamsulosin wurde den Patienten gegen die BPH-Symptome verabreicht. Eine Auswertung erfolgte alle 3 Monate und umfasste den AUA-Symptom-Index sowie den Boyarsky-Symptom-Score. Neben der Veränderung des $Q_{\max}$, der Lebensqualität und des Residualvolumens wurden Veränderungen in Bezug auf die Nykturie untersucht. Hinsichtlich der primären Wirksamkeitseindpunkte zeigte sich, dass das rasche Ansprechen auf die Tamsulosin-Therapie alle 6 Jahre hindurch anhielt. So verbesserte sich der $Q_{\max}$ im Durchschnitt zwischen 1,01 und 2,29 ml/s gegenüber dem Basiswert. 71,6–80,7 % der behandelten Patienten wiesen über den gesamten Zeitraum einen Abfall des AUA-Symptom-Index von > 25 % auf. Bei den sekundären Wirksamkeitseindpunkten (AUA-Subset- und Boyarsky-Symptom-Scores) wurde auch die Verbesserung der Nykturie berücksichtigt. Für Tamsulosin zeigte sich in beiden Fällen bereits im 1. Jahr eine signifikante Verbesserung der Nykturie. Diese hielt trotz des mit dem Alter der Männer steigenden Nykturierisikos bemerkenswert gut über die 6-jährige Beobachtungszeit an. Die Studie zeigt, dass sich das positive Wirkungs- und Sicherheitsprofil aus den Kurzzeituntersuchungen auch über den Beobachtungszeitraum von 6 Jahren ausdehnen lässt.

Zu ebenso positiven Langzeitergebnissen in der BPH-Therapie mit Tamsulosin gelangt auch eine europäische Studie. Schulmann et al. [3] untersuchten darin 516 Patienten aus 2 europäischen Studien. Die Teilnehmer erhielten 1× täglich Tamsulosin 0,4 mg (Therapiezeitraum: 4 Jahre). Es kam zu einer signifikanten Verbesserung des $Q_{\max}$ – dieser lag zwischen 1,2 und 2,2 ml/s ($p < 0,001$) –, die über die gesamte Beobachtungszeit anhielt. Als ebenfalls nachhaltig erwies sich das Absinken des Boyarsky-Symptom-Scores verglichen mit dem Basis-

wert zwischen 4,1 und 4,7 Punkten ($p < 0,001$). Die Zahl der Patienten, bei denen der Symptom-Score um 25 % oder mehr sank, blieb über 4 Jahre hinweg stabil und lag kontinuierlich bei etwas unter 80 %.

Diese Studien zeigen die anhaltende Wirkung, die Sicherheit und die ausgezeichnete Langzeitverträglichkeit von Tamsulosin für bis zu 6 Jahre bei Patienten mit LUTS mit BPH-Symptomen.

Literatur:

1. Middelkoop HA, Smilde-van den Doel DA, Neven AK, et al. Subjective sleep characteristics of 1,485 males and females aged 50–93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: M108–M115.
2. Narayan P, Evans CP, Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2003; 170: 498–502.
3. Schulman CC, Lock TM, Buzelin JM, et al. Long-term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001; 166: 1358–63.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G.L. Pharma GmbH

Dr. med. Hugo Leodolter

A-1160 Wien, Arnethgasse 3

Tel.: 01/485 35 05-170

Fax: 01/485 35 05-393

E-Mail: hugo.leodolter@gl-pharma.at

Fachkurzinformation untenstehend

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zur 1. und 4. Umschlagseite:

AGLANDIN® RETARD 0,4 mg-Kapseln. Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat und Talkum. Kapselhülle: Gelatine, Indigotin, Titandioxid, Gelbes Eisenoxid, Rotes Eisenoxid und Schwarzes Eisenoxid. **Drucktinte:** Schellack, Schwarzes Eisenoxid und Propylenglycol. **Anwendungsgebiete:** Mono- und Kombinationstherapie von Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit (einschließlich Arzneimittel-induziertes Angioödem) gegen Tamsulosin oder einen der sonstigen Bestandteile; – Orthostatische Hypotonie in der Anamnese; – Schwere Leberinsuffizienz. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha_{1A}-Adrenorezeptor-Antagonist. ATC-Code: G04CA02. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 10 und 30 Stück. **Stand der Information:** Juni 2012.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

ANDROFIN® 5 mg – Filtabletten. Zusammensetzung: Eine Filtablette enthält 5 mg Finasterid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettentkern: Natriumdodecylsulfat, vorverkleisterte Stärke, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) und Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** Sepifilm 002 (bestehend aus: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Macrogol-8-Stearat Typ I). **Anwendungsgebiete:** Benigne Prostatahyperplasie (BPH). **Gegenanzeigen:** – Frauen, Kinder und Jugendliche; – Überempfindlichkeit gegen Finasterid oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwangerschaft – Anwendung durch Frauen, die schwanger sind oder möglicherweise schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit, Finasterid-Exposition – Risiko für männliche Föten). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Testosteron-5- α -Reduktase-Hemmer. ATC-Code: G04CB01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Stand der Information:** Juni 2012.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

ANDROBLOC 50 mg – Filtabletten, ANDROBLOC 150 mg – Filtabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 50 mg bzw. 150 mg Bicalutamid. Jede Tablette enthält 60,44 mg bzw. 181 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Tablettentkern: Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Povidon K-29/32, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat. **Tablettenüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 4000, Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** 50 mg: Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom in Kombination mit einer LHRH-Analogen-Therapie oder chirurgischen Kastration. 150 mg: Ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko. **Gegenanzeigen:** Bicalutamid darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, die bereits Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile gezeigt haben. Bicalutamid ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Bicalutamid ist kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene. ATC-Code: L02 B B03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Stand der Information:** Juni 2012.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

Fachkurzinformation zu Seite 30:

DIREKTAN 25 mg-Kautabletten, DIREKTAN 50 mg-Kautabletten, DIREKTAN 100 mg-Kautabletten. Zusammensetzung: 1 Kautablette enthält 35,12 mg/70,24 mg/140,48 mg Sildenafilcitrat, das *in situ* zu 25 mg/50 mg/100 mg Sildenafil umgewandelt wird. **Sonstige Bestandteile:** Polacrillin-Kalium, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Aspartam (E951; 2,15 mg/4,30 mg/8,60 mg), Croscarmellose-Natrium, Pfefferminzaroma, Lactose-Monohydrat (70,4575 mg/140,915 mg/281,83 mg), Povidon K-30. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Direktan kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklischen-Guanosinmonophosphat- (cGMP-) Stoffwechsel konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Sildenafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht. Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie auch Sildenafil sind bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), nicht anzuwenden. Bei folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert: schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. ATC-Code: G04BE03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** Direktan 25 mg-Kautabletten: 4 Stk. Direktan 50 mg-Kautabletten: 4, 12 Stk. Direktan 100 mg-Kautabletten: 2, 4 und 12 Stk. **Stand der Information:** Jänner 2013.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

Wir lassen Sie nicht hängen – seit 1. Juli NEU Sildenafil ratiopharm®

Seit 1. Juli 2013 steht mit Sildenafil ratiopharm® eine kostengünstige Therapieoption zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zur Verfügung. Sildenafil ratiopharm® stammt aus der Gruppe der PDE5-Hemmer, welche laut Leitlinien der Europäischen Vereinigung der Urologen [1] als First-line-Therapie bei Erektionsstörungen empfohlen werden. Referenzpräparat ist Viagra®.

Die Einnahme von Sildenafil ratiopharm® erfolgt bei Bedarf. Durch die schnelle Resorption kann im Mittel nach etwa 25 Minuten mit einem Wirkeintritt gerechnet werden. Um den gewünschten pharmakologischen Effekt zu entwickeln, ist eine sexuelle Stimulation nötig. Erst dann wird die gestörte Erektionsfähigkeit durch Bluteinstrom in den Penis wiederhergestellt. Auch 4–5 Stunden nach oraler Einnahme kann laut Untersuchungen noch eine Erektion ausgelöst werden [2].

ratiopharm stellt Ihren Patienten gleich zwei Darreichungsformen von Sildenafil ratiopharm® zur Verfügung: Filmtabletten und Kautabletten. Sildenafil



ratiopharm® Filmtabletten werden in den Stärken 25 mg, 50 mg und 100 mg angeboten. Um die notwendige Flexibilität in der Dosierung zu gewährleisten, können die 50-mg- und die 100-mg-Form mittels Bruchkerbe in dosisäquivalente Hälften geteilt werden. Zusätzlich gibt es Sildenafil ratiopharm® auch als 50-mg- und 100-mg-Kautablette mit Pfefferminzaroma.

Erektile Dysfunktion ist für viele Männer, aber auch Paare, mit einer bedeutsamen Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Mit Sildenafil ratiopharm®



ist seit 1. Juli 2013 eine kostengünstige Therapieoption für Ihre Patienten verfügbar.

Literatur:

1. Wespes E, Eardley I, Giuliano F, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology, 2013.
2. Fachinformation Sildenafil ratiopharm 25 mg, 50 mg und 100 mg Filmtabletten, Stand Mai 2013.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Michaela Leithner, MA
A-1140 Wien
Albert-Schweitzer-Gasse 3
E-Mail: mleithner@ratiopharm.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zur 2. Umschlagseite:

SILDENAFIL RATIOPHARM 25 mg, 50 mg und 100 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: 25 mg: Jede Filmtablette enthält 25 mg Sildenafil (als Citrat). 50 mg: Jede Filmtablette enthält 50 mg Sildenafil (als Citrat). 100 mg: Jede Filmtablette enthält 100 mg Sildenafil (als Citrat). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Sildenafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert. Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie auch Sildenafil sind bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), nicht anzuwenden. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Sildenafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht. Bei folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert: schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC Code: G04BE03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat, Calciumhydrogenphosphat, Talkum, Macrogol (6000), Titandioxid, Eisen(III)oxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 25 mg und 50 mg: PVdC/PVC/Aluminium Blisterpackungen. Packungsgrößen von 1, 2, 4, 8 oder 12 Filmtabletten. 100 mg: PVdC/PVC/Aluminium Blisterpackungen. Packungsgrößen von 1, 2, 4, 8, 12 oder 24 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Deutschland, info@ratiopharm.de. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2013.

Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

SILDENAFIL RATIOPHARM 50 mg Kautabletten, SILDENAFIL RATIOPHARM 100 mg Kautabletten. Zusammensetzung: Jede Kautablette enthält 50 mg Sildenafil, in situ gebildet aus 70,24 mg Sildenafil-Citrat. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 4,30 mg Aspartam (E951), 140,915 mg Lactose-Monohydrat. Jede Kautablette enthält 100 mg Sildenafil, in situ gebildet aus 140,48 mg Sildenafil-Citrat. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 8,60 mg Aspartam (E951), 281,83 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion, d. h., der Unfähigkeit, eine Peniserektion für eine befriedigende sexuelle Erfüllung zu erreichen oder zu halten. Zur Wirksamkeit von Sildenafil ratiopharm ist eine sexuelle Stimulation erforderlich. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der angegebenen sonstigen Bestandteile. Übereinstimmend mit seinen bekannten Wirkungen auf die Stoffwechselwege von Stickstoffmonoxid/zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), wurde gezeigt, dass Sildenafil die hypotensiven Effekte der Nitrates potenziert und daher ist seine gleichzeitige Verabreichung mit Stickstoffmonoxid-Produzenten (wie Amylnitrit) oder Nitraten in jeglicher Form kontraindiziert. Substanzen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, einschließlich

Aktuelle Untersuchung zur interstitiellen Zystitis: Von Chondroitinsulfat profitieren Patienten am meisten

Die interstitielle Zystitis (IC) ist eine therapeutische Herausforderung für den Arzt. Im Durchschnitt dauert es 9 Jahre, bis die Diagnose gestellt wird. Auch die Behandlungserfolge sind in der Praxis nicht immer überzeugend. Noch nicht einmal 40 % der IC-Patienten hilft die orale Medikation mit Schmerzmitteln, Anti-depressiva, Krampflösern oder anderen Substanzen. Immerhin sagen rund 63 % der IC-Patienten: Die Instillation z. B. mit Chondroitinsulfat (Gepan® instill) habe ihnen sehr gut oder gut geholfen. Das zeigte jetzt eine Untersuchung der Universitätsklinik Schleswig-Holstein (Lübeck), die 270 IC-Patienten zu ihrer Versorgungssituation befragt hatte [1].

Bei der interstitiellen Zystitis (IC) handelt es sich um eine chronische, nicht erregerbedingte Zystitis unklarer Ursache. In vielen Fällen ist Schmerz ihr Leitsymptom. Experten schätzen, dass bis zu 0,5 % der Bevölkerung betroffen sind. In späteren Stadien kann es zu mehr oder weniger typischen, bei der Zytoskopie sichtbaren Veränderungen in Form so genannter Glomerulationen bzw. bei einigen Patienten zu so genannten Hunner'schen Läsionen kommen. In vielen Fällen werden erhöhte Mastzellenzahlen im Musculus detrusor als Zeichen einer chronischen Entzündung gefunden. Es kann im Verlauf der Erkrankung zu einer fortschreitenden Fibrosierung kommen. Die Entstehung einer Schrumpfblase, die häufig nur noch operativ behandelbar ist, ist die Folge. Für fast die Hälfte der Studienteilneh-



mer waren 20 Arztbesuche notwendig, bis die Diagnose klar war. Mehr als 50 % müssen > 14× am Tag Wasser lassen. Pollakisurie, Nykturie und Schmerzen stehen an der Spitze der beklagten Beschwerden, so das Ergebnis der Lübecker Experten. Von allen Behandlungsmethoden (orale Medikation, spezielle invasive Verfahren, alternative Therapien) schnitt die Instillationstherapie GAG-Ersatztherapie mit Chondroitinsulfat (Gepan® instill) am erfolgreichsten ab. Rund 63 % von insgesamt 108 mit Chondroitinsulfat behandelten Patienten gaben an, dass die Therapie „sehr gut“ und „spürbar“ geholfen habe.

Die GAG-Schicht mit ihrem wesentlichen Bestandteil Chondroitinsulfat bildet als Blasenwandschutzschicht die Grenze zwischen dem Urin und dem Urothel [2]. Sie hat eine Schlüsselrolle bei der Pathophysiologie chronischer Zystitiden. Ist die GAG-Schicht geschädigt und damit die physiologische Schutzfunktion gestört, können schädigende Substanzen aus dem Urin bis in die tiefer gelegene Schichten der Blasenwand vordringen. Als Folge kommt es zu den typischen Beschwerden mit der Symptomtrias imperativer Harnrang, erhöhte Miktionsfrequenz und Schmerzen im kleinen Becken, was bei den Patienten einen erheblichen Lebensdruck verursacht und ihre Lebensqualität stark einschränken kann; ein

Beschwerdebild, das sämtliche Entitäten chronischer Zystitiden in unterschiedlicher Ausprägung charakterisiert.

Die GAG-Ersatztherapie mit Chondroitinsulfat ist eine bewährte Behandlungsstrategie der interstitiellen Zystitis. Dies zeigt auch eine Studie an 286 Patienten mit chronischen Zystiden [3]. Demnach bewerteten 77 % der 165 IC-Patienten die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Behandlung positiv.

Literatur:

1. Jocham D, Froehlich G, Sandig F, et al. Die Versorgungssituation von Patienten mit interstitieller Zystitis in Deutschland: Ergebnisse einer Umfrage unter 270 Betroffenen. *Urologe A* 2013; 52: 691–702.
2. Hurst RE. Neue Erkenntnisse zur Glykosaminoglykanschicht. In: de Mey C (Hrsg). *Fortschritte in der Diagnose und Therapie chronischer Cystitiden*. 1. Aufl. Ergebnisse Verlag, Hamburg, 2006.
3. Nordling J, van Ophoven A. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2008; 58: 328–35.

Weitere Informationen:

POHL BOSKAMP 

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Stefan Titzrath
D-25551 Hohenlockstedt
Kieler Straße 11
Tel: +49 04826 59-483
E-Mail: s.titzrath@pohl-boskamp.de

Fortsetzung der Fachkurzinformation von Seite 28:

Sildenafil, dürfen nicht bei Männern angewendet werden, für die eine sexuelle Stimulation nicht ratsam ist (z. B. Patienten mit schweren kardiovaskulären Störungen wie einer instabilen Angina oder schwerer Herzinsuffizienz). Sildenafil ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die einen Verlust des Sehvermögens auf einem Auge haben, wegen einer nicht-arthritischen ischämischen optischen Neuropathie (NAION), und zwar unabhängig davon, ob diese Episode in Verbindung mit einer früheren Exposition zu einem PDE5-Hemmer auftrat oder nicht. Die Sicherheit von Sildenafil wurde bei den folgenden Untergruppen von Patienten nicht untersucht und die Anwendung von Sildenafil ist daher kontraindiziert: schwere Einschränkung der Leberfunktion, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), kurz zurückliegender Schlaganfall oder Myokardinfarkt in der Anamnese und bekannte vererbte degenerative Erkrankungen der Retina wie Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat genetische Störungen der retinalen Phosphodiesterasen). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel bei erektiler Dysfunktion, ATC-Code: G04BE03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polacrilin-Kalium, hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Lactose-Monohydrat, Povidon K-30, Aspartam (E951), Croscarmellose-Natrium, Pfefferminzaroma, Magnesiumstearat, Kaliumhydroxid (zur pH-Anpassung) oder Salzsäure (zur pH-Anpassung). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Transparente PVC/PCTFE-Aluminium-Blisterpackungen. Packungen mit 2, 4, 8, 12, 24 Kautabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 3, 1140 Wien, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Februar 2013.

Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Direktan® – die diskrete Sildenafil-Kautablette für das Liebesleben Ihrer ED-Patienten

Erektionsstörungen sind ein häufiges und ernst zu nehmendes Problem

In der European Male Aging Study (EMAS) gaben 30 % der Männer an, an erektiler Dysfunktion (ED) zu leiden. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, jedoch steigt die Prävalenz mit dem Lebensalter auf etwa 64 % der > 70-Jährigen. Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Hypertonie oder Depression) und Noxen (Nikotin, Alkohol), aber auch der Lebensstil (Übergewicht, mangelnde körperliche Bewegung) können die Manifestation von ED bewirken bzw. verstärken [1]. Studien zeigen, dass die Erkrankung ED in allen Altersgruppen nicht nur das Sexualleben beeinträchtigt, sondern sämtliche Parameter der Lebensqualität herabsetzt [2].

PDE5-Hemmer als First-line-Therapie

Zur Behandlung von ED werden derzeit orale PDE5-Hemmer als First-line-Therapie eingesetzt, sofern keine Kontraindikation besteht [3]. Der Wirkstoff Sildenafil ist der am besten untersuchte PDE5-Hemmer. Eine Vergleichsstudie zwischen PDE5-Hemmern zeigt, dass einzig Sildenafil zu einer signifikanten Verbesserung des penilen Blutflusses führt [4]. Der rasche Wirkeintritt (eine 60%ige Rigidität des Penis wird im Mittel nach 25 Minuten erreicht) und eine Wirkdauer von etwa 4–5 Stunden geben den Patienten Flexibilität in der Anwendung. Aufgrund einer kürzeren Halbwertszeit eignet sich Sildenafil besonders gut für multimorbide Patienten [25].

82%ige Erfolgsrate mit Sildenafil

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg, jedoch kann die Dosis je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 100 mg erhöht oder auf 25 mg verringert werden. Bei Anwendung von Sildenafil wurde bei der 50-mg-Dosierung eine Erfolgs-



rate von 74 % und bei der 100-mg-Dosierung sogar von 82 % gezeigt [6]. Zusätzlich verbessern sich unter einer Sildenafil-Therapie die Lebensqualität und die psychische Verfassung von ED-Patienten [7]. Es gilt zu beachten, dass eine definitive Beurteilung der Wirksamkeit erst nach einer viermaligen Anwendung gemacht werden kann [8].

Direktan® – die diskrete Kautablette mit Minzgeschmack aus Österreich

Das österreichische Unternehmen Gerot Lannach bietet mit Direktan® den Wirkstoff Sildenafil in einer innovativen Darreichungsform zu einem ökonomischen Preis an: Direktan® ist als Kautablette erhältlich und in den Wirkstärken 25 mg, 50 mg und 100 mg verfügbar. Die weiße, dreieckige Kautablette soll bei der Einnahme zerkaut werden und garantiert somit eine diskrete Einnahme ohne Wasser. Ein zusätzlicher Mehrwert ist durch den erfrischenden Minzgeschmack gegeben.



Literatur:

1. Corona G, Lee DM, Forti G, et al.; EMAS Study Group. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med* 2010; 7: 1362–80.
2. McCabe MP. Intimacy and quality of life among sexually dysfunctional men and women. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 276–90.
3. Quaseem A, Snow V, Denberg TD, et al.; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2009; 151: 639–49.
4. Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL, et al.; Endotrial Study Group. The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multi center, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6: 2547–60.
5. Thiele C. Sexuelle Funktionsstörungen bei Diabetes. *Kommunikation entscheidend. Uro-News* 2013; 17: 22–5.
6. Fachinformation Direktan®, Stand Jänner 2013.
7. Giuliano F, Peña BM, Mishra A, et al. Efficacy results and quality-of-life measures in men receiving sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction. *Qual Life Res* 2001; 10: 359–69.
8. Burgmann M. Erektile Dysfunktion – Fokus orale Pharmakotherapie. *Arzt & Praxis* 2013; 67: 33–4.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G.L. Pharma GmbH

Saskia Novak, MA

Produktmanagerin Urologie

A-8502 Lannach, Schlossplatz 1

Tel.: +43 3136/82 5 77-235

Fax: +43 3136/82 5 77-250

E-Mail: saskia.novak@gl-pharma.at

Fachkurzinformation siehe Seite 27

Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie
und Sterilitätsbehandlung
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/urologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: 3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr

Bezug: Jahresabonnement Euro 36,- bei mind.
4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und
Versandspesen), Einzelheft: Euro 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und
Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen
Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr
enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung,
die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz
zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen,
Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und
Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die
Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und
Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf
ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen,
Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift
berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung
nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne
der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung
als frei zu betrachten wären und daher von jedermann
benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom
jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer
Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln
nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider.
Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen
Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion
übernimmt keine Haftung für unaufgefordert
eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichten Lesbarkeit
der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der
Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch
jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

FORTBILDUNGSTAGUNG
der Österreichischen Gesellschaft für

UROLOGIE UND ANDROLOGIE

mit Jahreshauptversammlung der ÖGU

Themenschwerpunkt: **Androgenrezeptor**



LINZ, REDOUTENSÄLE, 15.–16. NOVEMBER 2013



Berufsverband
der österreichischen Urologen



Veranstalter:

Fortbildungskommission der Österreichischen
Gesellschaft für Urologie und Andrologie

Wissenschaftliches Programm:

Priv.-Doz. Univ.-Lektor Dr. Mesut Remzi F.E.B.U.
LKH Korneuburg

Gesamtorganisation:

ghost.com company
convention.group

Donauwörther Straße 12/1
2380 Perchtoldsdorf
T: +43 1 869 21 23 518
F: +43 1 869 21 23 510
office@conventiongroup.at
www.conventiongroup.at

Anmeldung & Information:

www.conventiongroup.at/uro

Triple A für die UROLOGIE bleibt



Aglandin®
Tamsulosin

Androfin®
Finasterid

Androbloc®
Bicalutamid



GEROT  LANNACH

Ihr österreichischer Partner
im Bereich Urologie

Fachkurzinformation siehe Seite 27