

## In dieser Ausgabe:

**Osteoporoseprävention beim Mann**  
Auch der Urologe ist gefragt

### Fachliteratur

Reduzierte Knochenmineraldichte bei älteren Männern unter SSRI-Anwendung

PSA-Flare-Phänomen unter Docetaxel-haltigen Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

Adipositas und Prostatakarzinom „revisited“: Widersprüche in Studien durch Detection Bias?

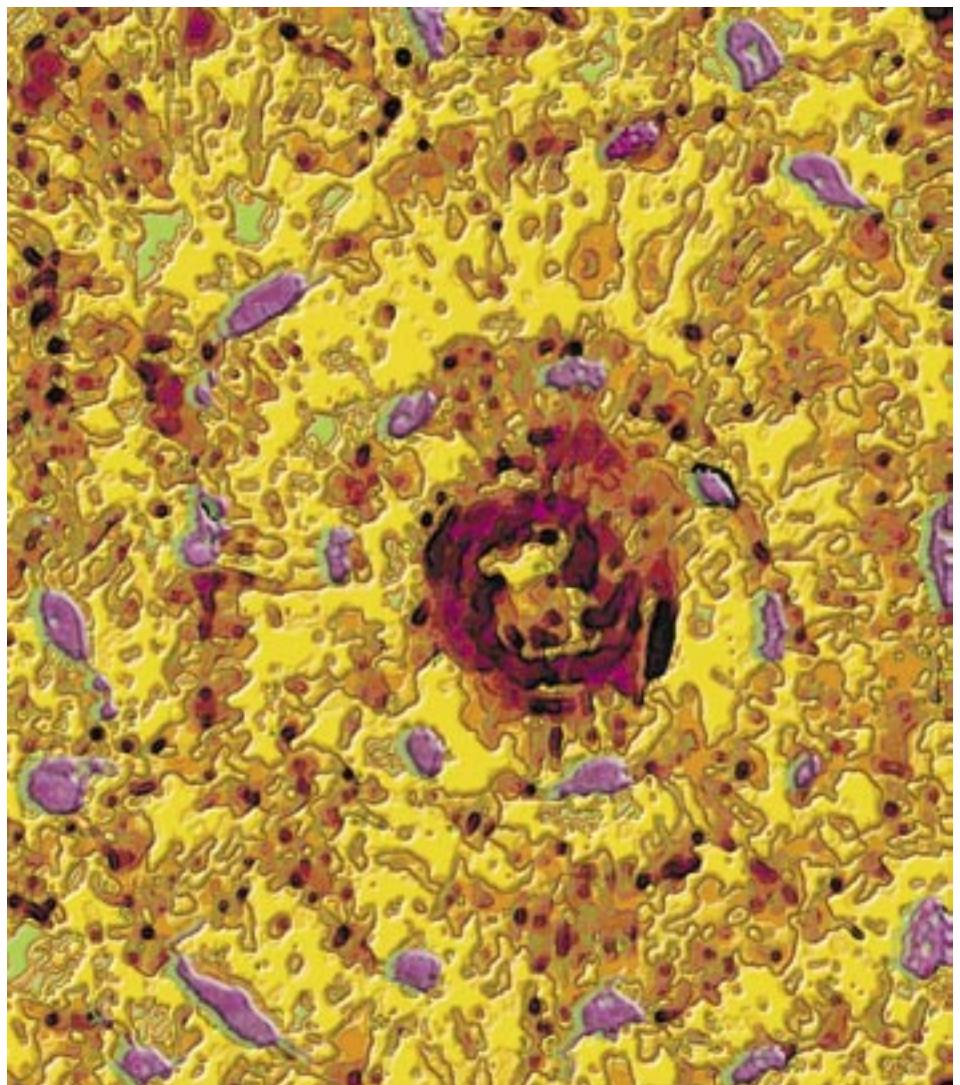
Warum hat Dihydrotestosteron stärkere androgene Potenz als Testosteron?

Testosteronmangel: Inzidenz und Folgen massiv unterschätzt

Prostatitis: Prävalenz und Risikofaktoren

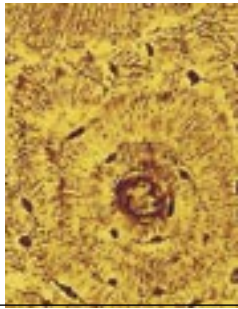
### Medizinrecht

Über juristische Risiken, Neben- und Wechselwirkungen eines Wechsels in der Medikation des Patienten

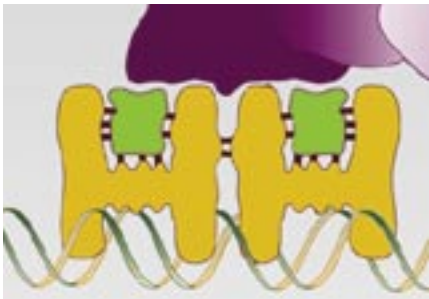


auch im Internet: [www.andrologen.info](http://www.andrologen.info)

# Inhalt



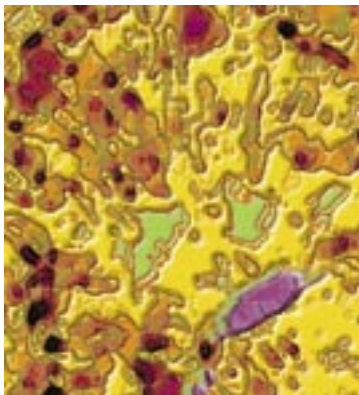
164



174



176



Titelbild: Knochen (Havers'sches System, Ausschnitt, stilisiert).

Osteoporoseprävention beim Mann  
Auch der Urologe ist gefragt 164

## Fachliteratur

Welche Faktoren beeinflussen die Knochenmineraldichte unter Androgendeprivation bei Prostatakrebspatienten? 166

Reduzierte Knochenmineraldichte bei älteren Männern unter SSRI-Anwendung 167

PSA-Flare-Phänomen unter Docetaxel-haltigen Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom 168

Zoledronsäure i.v. einmal jährlich vermehrt die Knochen- substanz bei Prostatakrebspatienten unter Androgen- deprivation 169

Abschätzung des Prostatakarzinomrisikos bei Männern unter Langzeit-Finasterid-Einnahme 170

Prostatitis: Prävalenz und Risikofaktoren 171

Adipositas und Prostatakarzinom „revisited“: Widersprüche in Studien durch Detection Bias? 172

Warum hat Dihydrotestosteron stärkere androgene Potenz als Testosteron? 174

## Medizinrecht

Über juristische Risiken, Neben- und Wechselwirkungen eines Wechsels in der Medikation des Patienten 176

## Interview mit Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag

Testosteronmangel: Inzidenz und Folgen massiv unterschätzt 179

## Fachliteratur

Zusammenhang zwischen Sexualhormonspiegeln und Durchblutungsstörungen der Beine? 182

Fettgehalt der Leber bei metabolischem Syndrom 182

Risikofaktoren im Zusammenhang mit zunehmender Adipositas bei jungen Männern 183

Beeinflusst der Proteingehalt der Nahrung den Appetit und das Hungergefühl? 184

Sind adipöse Männer vermehrt infertil? 185

## Pharma-Informationen

Adjuvante Hormontherapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom: Zulassung für Casodex® 150 mg 187

HIFU: Die neue Hoffnung für Patienten mit Prostata- karzinom 188

Nykturie: Erkennen und behandeln der nächtlichen Polyurie 189

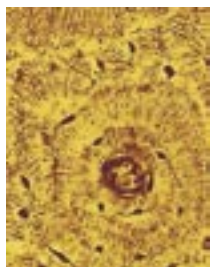
Erection Hardness Score erleichtert effektives Behandlungsmanagement 190

Impressum 191

Anzeige

## Osteoporoseprävention beim Mann

# Auch der Urologe ist gefragt



Osteoporose beschreibt einen Zustand verminderter Knochenfestigkeit, bei dem für Betroffene ein hohes Risiko besteht, sich bereits aus nichtigem Anlass eine Fraktur zuzuziehen. Solche Frakturen als Folge von Niedrigenergie-Traumen stehen im engen Zusammenhang mit der Neigung älterer Menschen zu stürzen. Aus epidemiologischen Untersuchungen geht ein deutliches Ansteigen des Frakturrisikos im Alter hervor. Als wesentlicher Risikofaktor hierfür wird in erster Linie die Knochenmineraldichte angesehen. Liegt diese um  $> 2,5$  Standardabweichungen unter der der jungen gesunden Bevölkerung, wird laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) von einer Osteoporose gesprochen. Die Ätiologie der Osteoporose ist multifaktoriell. Einige ihrer wesentlichen Ursachen wie Hypogonadismus – ob als altersassoziierter Hodenunterfunktion oder im Rahmen einer Androgendeprivationstherapie bei Prostatakarzinompatienten – und als Folge von Nierenfunktionsstörungen spielen auch in der urologischen Praxis eine nicht unerhebliche Rolle.

### Schleichender Knochenverlust beim alternden Mann

In der Pathogenese der Osteoporose spielt der Sexualhormonstatus eine wichtige Rolle. Bereits vor mehr als 60 Jahren wurde erkannt, dass postmenopausalen Frauen aufgrund von Estrogenmangel die Entwicklung einer Osteoporose droht. In letzter Zeit hat zunehmend auch der schleichende Knochenmassenverlust beim alternden Mann in der

Forschung Beachtung gefunden. Der so genannte Altershypogonadismus (late-onset hypogonadism) hat sich als wesentliche Determinante für die Abbaurate des Knochens erwiesen. Nicht zuletzt auch aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung hat die Inzidenz der Osteoporose bei älteren Männern merklich zugenommen. Ihre Prävalenz erreicht bei den über 80-Jährigen nahezu 20 %.

### Beim Mann regulieren Androgene und Estrogene den Knochenmetabolismus

Der Knochenmetabolismus wird beim Mann nicht nur von Androgenen sondern in unabhängiger Weise auch von Estrogenen reguliert [1]. Als starkes Indiz hierfür kann die gemeinsame Expression von Androgen- und Estrogenrezeptoren in Osteoblasten gelten. Indirekt beweisen das auch sehr selten vorkommende Defekte im Gen des Estrogenrezeptor- $\alpha$  und im Aromatase-Gen. Betroffene Männer haben eine verminderte Knochenmineraldichte, erhöhte biochemische Marker für den Knochenumbau und lange Zeit nicht verschlossene Epiphysenfugen. Bei einem defek-

ten Aromatase-Gen lassen sich diese Folgen durch Zufuhr von Estrogenen abwenden.

### Synergistische Effekte bei niedrigen Estradiol- und Testosteronspiegeln

In der Literatur finden sich mehrfach Berichte über eine Korrelation zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und einem erhöhten Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen. Vielfach wurde es versäumt zugleich die Estradiolspiegel zu bestimmen. Da Testosteron zu Estradiol aromatisiert wird, besteht immer die Möglichkeit, dass niedrige Testosteronspiegel zugleich auch niedrige Estradiolspiegel bedingen.

Anhand der Ergebnisse von Männern aus der Framingham-Studie ließ sich dann zeigen, dass insbesondere ein niedriger Estradiolspiegel für Oberschenkelhalsbrüche prädestiniert (Abb. 1) [2].

Wurden die Teilnehmer sowohl anhand der Estradiolspiegel als auch der Testosteronspiegel stratifiziert, zeigte sich ein synergistischer Effekt: Die bei weitem höchste Frakturinzidenz wurde bei Männern mit niedrigem

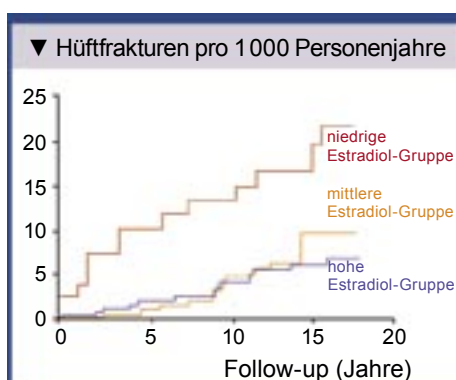


Abb. 1: Altersangepasste kumulative Inzidenz der Oberschenkelhalsbrüche in drei Gruppen von Männern stratifiziert anhand der Estradiolspiegel  
niedrig: 2,0 – 18,1 pg/ml  
mittel: 18,2 – 34,2 pg/ml  
hoch:  $\geq 34,3$  pg/ml  
(nach Shreyasee A, et al. 2006).

**Tabelle:** Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen bei Männern mit unterschiedlichem Estradiol (E2)- und Testosteron (T)-Status

Gruppen von Männern mit unterschiedlichen Konstellationen der Sexualhormonspiegeln	Frakturinzidenz pro 1 000 Personenjahre
Niedriges E2 und niedriges T	22,4
Niedriges E2 und mittleres bis hohes T	5,2
Niedriges T und mittleres oder hohes E2	3,3
Mittleres oder hohes E2 und mittleres oder hohes T	3,7

Estradiol- und Testosteronspiegel registriert (Tabelle).

### Sturzrisiko älterer Männer erheblich vom Testosteronspiegel beeinflusst

Der Beitrag des Testosterons zur Senkung des Frakturrisikos kann auch in einer Kräftigung der Muskulatur und eines hierdurch verringerten Sturzrisikos bestehen. Sarkopenie und Muskelschwäche können insbesondere im achten und neunten Lebensjahrzehnt zu Gebrechlichkeit führen. In Rahmen der Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study wurde prospektiv untersucht, wie sich der altersassoziierte Abfall des Testosteronspiegels auf die physische Leistungsfähigkeit und das Sturzrisiko auswirkt [3]: Männer mit einem Spiegel an bioverfügbarem Testosteron in der untersten Quartile hatten ein um 40 % erhöhtes Sturzrisiko (Abb. 2).

### Prostatakrebspatienten verstärkt von Osteoporose bedroht

Unter einer Androgenprivations-therapie kommt es zu einem verstärkten Verlust an Knochenmasse. Die jährliche Abnahme der Knochendichte kann bis zu 13 % betragen. Das macht sich in einer deutlich vermehrten Frakturrate bei Männern unter Androgen-privation bemerkbar [4].

Auch Prostatakrebspatienten, die keine Androgenprivations-therapie erhalten, haben ein erhöhtes Osteoporoserisiko. Ursache hierfür ist das vermehrte Auftreten eines Vitamin-

D-Mangels und von Hyperparathyreoidismus.

Parathormon ist ein osteokataboles Hormon. Hyperparathyreoidismus kann zur Entwicklung von Osteoporose beitragen. Dies um so eher, wenn zugleich ein Hypogonadismus vorliegt. In Untersuchungen mit gesunden jungen Männern wurde eine erhöhte Sensitivität des Skeletts gegenüber Parathormon als Reaktion auf eine Androgenprivations-therapie mit GnRH-Analoga festgestellt. Der Effekt zeigte sich bei einer Suppression von sowohl Testosteron als auch Estradiol und bei einer Suppression beider Hormone jeweils einzeln [5].

Bei einer Androgenblockade mit nicht-steroidalen Antiandrogenen als endokriner Therapie bei Prostatakrebspatienten kann es sogar zu einer leichten Zunahme an Knochenmineraldichte kommen.

### Welchen Einfluss hat die Nierenfunktion auf Knochenmineraldichte und Frakturrisiko?

Nierenfunktionsstörungen führen zu einem Verlust an Knochen-substanz [6]. Patienten mit (prä-) terminaler Niereninsuffizienz weisen eine erhöhte Inzidenz an Hüftfrakturen auf. In einer prospektiven Untersuchung unter Teilnehmern der Cardiovascular Health Study bestand insbesondere bei Männern eine Verbindung der Verlustrate an Knochen-substanz zum zuvor ermittelten Cystatin C [7]. Bei der Fortführung dieser Studie wurde sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit leichter bis moderater Nierenerkrankungen ein signifikanter

Zusammenhang mit dem Hüftfrakturrisiko registriert. Nach multivariater Adjustierung verlor sich für Männer allerdings die statistische Relevanz [8].

In der Study of Osteoporotic Fractures war bei älteren Frauen insbesondere das Risiko erhöht, eine trochantäre Femurfraktur zu erleiden [9]. Dieses Risiko war für Frauen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 45 bis 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> um das 3,93-fache und für Frauen mit einer GFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> um das 7,17-fache gegenüber Kontrollprobandinnen erhöht. Der Zusammenhang zwischen einer renalen Funktionseinschränkung und dem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen erwies sich als unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren wie Alter, Körpergewicht und erstaunlicherweise auch der Knochendichte. Letzteren könnten nach Meinung der Autoren Veränderungen im Mineralhaushalt zugrunde liegen, die sich von denen im Pathomechanismus der Osteoporose unterscheiden.

### Rolle des Urologen bei der Prävention von Osteoporose

Zur Vermeidung von Knochenmasseverlusten trägt insbesondere eine Lebensführung mit regelmäßigen sportlichen Aktivitäten bei. Ferner ist eine ausreichende Versorgung

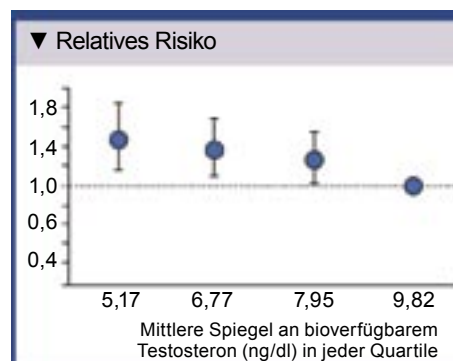


Abb. 2: Sturzrisiko nach Quartilen bioverfügbarem Testosterons in einem aus relativ gesunden Männern bestehenden Studienkollektiv (nach Orwoll E, et al. 2006).

mit Kalzium und Vitamin D sicherzustellen. Bei der hierzulande üblichen Ernährungsweise klafft eine weite Lücke zwischen Kalziumaufnahme und Kalziumbedarf. Zudem geht ein Teil der täglichen Kalziumzufuhr von etwa 700 bis 800 Milligramm durch Kochsalz-, Kaffee- und Teekonsum über die Nieren wieder verloren. Männer über 65 Jahre haben einen täglichen Bedarf von 1,5 g Kalzium. Zudem ist zu bedenken, dass ältere Menschen bei Sonnenexposition sehr viel weniger Vitamin D als jüngere Menschen bilden.

Bei Vorliegen eines Altershypogonadismus mit einer entsprechenden Symptomatik trägt eine Testosteronsubstitutionstherapie auch zur Vermeidung von Knochenverlusten bei. Zur Behandlung einer manifesten Osteoporose ist aber eine zusätzliche antiresorptive Therapie wie z.B. mit Bisphosphonaten erforderlich.

Kritische Knochenmasseverluste unter einer endokrinen Therapie bei Prostatakrebspatienten lassen sich durch die Behandlung mit Estrogenen vermeiden. Diese Option bedarf aber wegen der dabei auftretenden kardiovaskulären Nebenwirkungen neuer, weniger gefäßschädigender Therapieverfahren.

### Wie steht es um die Aufnahme von Kalzium/Vitamin D bei Prostatakrebspatienten unter Androgen-deprivationstherapie?

Besonders kritisch ist eine adäquate Kalziumaufnahme für Prostatakrebspatienten, insbesondere wenn sie über Jahre hinweg eine Androgendeprivationstherapie erhalten. In einer aktuellen Untersuchung wurde ermittelt, dass Prostatakrebspatienten kaum die Hälfte ihres Kalziumbedarfs zu sich nehmen [10].

Die Osteoporoserate im Gesamtkollektiv betrug 49,2 %. Sie war bei den Patienten mit Androgendeprivation signifikant höher als bei den Patienten ohne Androgendeprivation. Die Autoren mahnen daher an, dass Urologen ihren Prostatakrebspatienten – insbesondere denen unter Androgendeprivationstherapie – eine tägliche Kalziumzufuhr von mehr als 1 000 mg empfehlen sollten. *jfs* ◀

#### Literatur:

- [1] Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, et al. 2003. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:204-210.  
 [2] Sheyasee A, Zhang Y, Felson DT, et al. 2006. Estradiol, testosterone, and the risk of hip

fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 118:426-433.

[3] Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, et al. 2006. Endogenous testosterone levels, physical performance and fall risk in older men. *Arch Intern Med* 166:2124-2131.

[4] Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. 2005. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 352:154-164.

[5] Lee H, Finkelstein JS, Miller M, et al. 2006. Effects of selective testosterone and estradiol withdrawal on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1069-1075.

[6] Jassal SK, von Mühlen D, Barrett-Connor F. 2007. Measures of renal function, BMD, bone loss and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 22:203-210.

[7] Fried LF, Shlipak MG, Stehman-Breen C, et al. 2006. Kidney function predicts the rate of bone loss in older individuals: the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:743-748.

[8] Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, et al. 2007. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 18:282-286.

[9] Ensrud KE, Lui L-Y, Taylor BC, et al. 2007. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 167:133-139.

[10] Planas J, Morote J, Orsola A, et al. 2007. The relationship between daily calcium intake and bone mineral density in men with prostate cancer. *BJU Int* 99:812-816.

## Welche Faktoren beeinflussen die Knochenmineraldichte unter Androgendeprivation bei Prostatakrebspatienten?

Unter einer Androgendeprivationstherapie (ADT) kommt es bei Prostatakarzinompatienten zu beschleunigtem Knochenabbau mit einem wesentlich erhöhten Frakturrisiko. Mit Querschnittsanalysen sollte untersucht werden, ob bereits die Dauer einer ADT im ersten Behandlungsjahr Einfluss auf den Abbau von Knochensubstanz hat. Ferner sollten Faktoren ermittelt werden, die bereits die Ausgangsknochendichte bei Prostatakarzinompatienten beeinflusst haben können (Ryan CW, et al., 2007):

Die Analysen basieren auf den Daten von 120 Teilnehmern an einer Placebo-kontrollierten Studie zur Wirksamkeit von Zoledronsäure. Vor der Rekrutierung hatten sich die Männer bereits bis zu zwölf Monate einer Androgendeprivationstherapie unterzogen oder sollten

innerhalb von sieben Tagen damit beginnen. Der Prostatakrebs war jeweils histologisch bestätigt, Knochenmetastasen ließen sich nicht nachweisen. Bei allen Männern wurde eine Knochendichtemessung mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) am Oberschenkelhals,

der gesamten Hüfte und den Lendenwirbeln durchgeführt. Ferner machten die Patienten auf einem Fragebogen Angaben zu Lifestyle-Faktoren, die als Osteoporose-Risikofaktoren gelten.

### Knochenmineralverlust korreliert mit Dauer einer ADT im ersten Jahr

Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 71,6 Jahre. Bei 73 % lag ein T1-T2-Stadium der Krankheit vor mit einem Gleason-Score von 5 bis 7 in 57 % der Fälle.

Die mittlere Dauer einer ADT betrug drei Monate (0-12 Mo.). Mehrheitlich waren die Männer frühere Raucher und konsumierten koffeinhaltige Getränke. Jeder Dritte trank regelmäßig Alkohol. Nur 20 % der Teilnehmer berichteten, Kalzium und Vitamin D in Form von Supplements zu sich zu nehmen.

Bei zwei Drittel der Patienten wurde an einem oder mehreren Orten der Knochendichtebestimmung eine Osteopenie oder Osteoporose festgestellt.

Die Dauer einer ADT stand an allen drei Messorten in negativem Zusammenhang mit dem Z-Score (Abweichung der Knochenmineraldichte in Bezug auf ein altersgleiches Normalkollektiv). Hingegen korrelierten der Body Mass Index, die Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D sowie der Alkoholkonsum positiv mit dem Z-Score.

**FAZIT:** Der Verlust an Knochenmineraldichte ist eine Funktion der Dauer einer Androgendeprivationstherapie während des ersten Behandlungsjahres.

→ Offenbar führt eine ADT während der ersten etwa sechs Monate zu einem beschleunigten Knochenabbau und mündet danach in eine Art Konsolidierungsphase. Die Anwendung von Kalzium/Vitamin-D-Supplements hat einen positiven Effekt auf den Knochenhalt, ist aber allein nicht in der Lage, den Verlust an Knochenmineraldichte aufzufangen. Das bestätigen

die Befunde mehrerer vorausgegangener Studien. Obwohl Alkoholkonsum vielfach als Risikofaktor für Osteoporose angesehen wird, scheint sich nach den vorliegenden Ergebnissen mäßiges Trinken von Alkohol sogar ins Gegenteil zu kehren. *jfs* ◀

**Ryan CW, Huo D, Stallings JW, et al. 2007.** Lifestyle factors and duration of androgen deprivation effect bone mineral density of patients with prostate cancer during first year of therapy. *Urology* 70:122-126.

## Reduzierte Knochenmineraldichte bei älteren Männern unter SSRI-Anwendung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind vielfach angewandte Antidepressiva. Der Nachweis funktioneller Serotonin-Transporter in Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten sowie tierexperimentelle Befunde, wonach eine verringerte Expression von Serotonin-Transportern zu verminderter Knochenmineraldichte führt, waren Anlass für Untersuchungen der Knochenmineraldichte bei älteren Männern unter SSRI-Anwendung (Haney EM, et al., 2007):

Bei der Studie handelt es sich um eine Querschnittsanalyse von Daten der Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. Beteiligt waren 5 995 Männer im Alter von 65 Jahren und darüber, deren Anwendung von Medikamenten erfragt wurde. Die Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals, Trochanter und Lendenwirbeln wurde mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) bestimmt.

### Verringerte Knochenmineraldichte in Hüfte und Lendenwirbeln bei SSRI-Anwendern

Aus dem Studienkollektiv von 5 995 Männern gaben 160 (2,7 %) an gegenwärtig SSRI einzunehmen, 99 (1,7 %) nahmen trizyklische Antidepressiva (TCA) und 52 (0,9 %) Trazodon. Zwischen den Gruppen von Nicht-Anwendern, SSRI-, TCA- und Trazodon-Anwendern bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Ethnizität, Größe, Gewicht, Body Mass Index, Angaben zu Gewichts-

veränderungen, Rauchen und Glukokortikoid-Anwendung.

Die Knochenmineraldichte war bei SSRI-Anwendern sowohl an der Hüfte insgesamt (3,9 %) als auch an den Lendenwirbeln (5,9 %) signifikant geringer als bei Nicht-Anwendern von Antidepressiva. Anwender von TCA oder Trazodon unterschieden sich nicht signifikant von den Nicht-Anwendern. Diese Ergebnisse änderten sich auch nach Adjustierung für mögliche Variable im Zusammenhang mit der Knochenmineraldichte und/oder SSRI nicht signifikant.

**FAZIT:** In dem untersuchten Kollektiv hatten Männer, die aktuell SSRI anwandten, eine signifikant geringere Knochenmineraldichte als Kontrollen – nicht aber die Anwender anderer Antidepressiva. → Bereits in einer früheren Analyse von Variablen, die zum Verlust von Knochenmineraldichte beitragen, wurde im gleichen Studienkollektiv wie in der aktuellen Studie die Anwendung von SSRI als

ein bestimmendes Faktor der Knochenmineraldichte bei Männern identifiziert (Cauley JA, et. al., 2005). Diese Autoren untersuchten jedoch nicht die Auswirkung möglicher Störfaktoren auf ihre Ergebnisse und stellten keine Vergleiche mit anderen Antidepressiva an.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen SSRI-Anwendung und verminderter Knochenmineraldichte ist auch aus Untersuchungen mit Frauen bekannt, deren Verbrauch an SSRI deutlich höher liegt als der von Männern.

Der bei SSRI-Einnahme registrierte prozentuale Verlust an Knochenmineraldichte hat klinische Bedeutung. Er liegt größenordnungsmäßig in dem Bereich, wie er auch bei chronischer Kortison-Einnahme zu gewärtigen ist. Allerdings lässt sich den Daten nicht entnehmen, ob der Verlust an Knochenmineraldichte unter SSRI-Einnahme zu einer Erhöhung des Frakturrisikos signifikant beiträgt. Hierzu würden Messungen der Knochenfestigkeit, d.h. der Knochenqualität eher Aussagen liefern, wie sie im Prinzip nur im Tierversuch möglich sind. Solche Untersuchungen mit Fluoxetin an Ratten deuten auf eine Schwächung des Knochens hin. *jfs* ◀

**Haney EM, Chan BKS, Diem SJ, et al. for the Osteoporotic fractures in Men Study Group 2007.** Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 167:1246-1251.

**Cauley JA, Fullman RL, Stone KL, et al. for the Osteoporotic fractures in Men Study Group 2005.** Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 16:1526-1537.

## PSA-Flare-Phänomen unter Docetaxel-haltigen Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist ein validierter Marker zur Therapiekontrolle beim Prostatakarzinom (PC). Insbesondere im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit wird ein ansteigendes PSA-Spiegel unter einer endokrinen oder zytotoxischen Therapie als Zeichen der Progression gewertet. Allerdings ist ein initialer PSA-Anstieg (Flare-Phänomen) sowohl bei der Androgendepressionstherapie als auch bei der palliativen Chemotherapie des hormonrefraktären PC (HRPC) bekannt. Diesbezüglich wurde der Einfluss des PSA-Flare-Phänomens unter Docetaxel-haltigen Chemotherapien beim HRPC von einer Arbeitsgruppe aus Marburg und Köln untersucht (Olbert PJ, et al., 2006):

Von Dezember 2002 bis August 2005 wurden 44 HRPC-Patienten mit einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie als First-line-Regime behandelt (4 Patienten mit Docetaxel plus Mitoxantron, 20 Patienten mit Docetaxel plus Estramustin, 20 Patienten mit Docetaxel allein).

- Als Responder (Gruppe 1) wurden Patienten eingestuft, bei denen der PSA-Wert vom Ausgangsniveau zumindest um 50 % abfiel.
- Von einer Progression unter der Therapie (Gruppe 2) wurde ausgegangen, wenn der PSA-Wert kontinuierlich und irreversibel anstieg, oder wenn Tumorstadium an irgendeinem Ort der Metastasierung unter der Therapie registriert wurde.
- Als Patienten mit dem PSA-Flare-Phänomen (Gruppe 3) wurden diejenigen eingestuft, bei denen der PSA-Wert nach Einleiten der Therapie zunächst weiter anstieg und danach unter das Ausgangsniveau absank – auf 50 % des PSA-Höchstwertes oder darunter.

Die drei Gruppen wurden hauptsächlich hinsichtlich des Gesamtüberlebens miteinander verglichen.

### PSA-Flare-Phänomen ohne Auswirkung auf Gesamtüberleben

In allen drei Gruppen hatten die Patienten bei der Diagnosestellung HRPC etwa das gleiche Durchschnittsalter (66,3, 64,5 bzw. 65,5 Jahre). Die Mehrheit der Patienten in jeder Gruppe hatte zuvor zwei

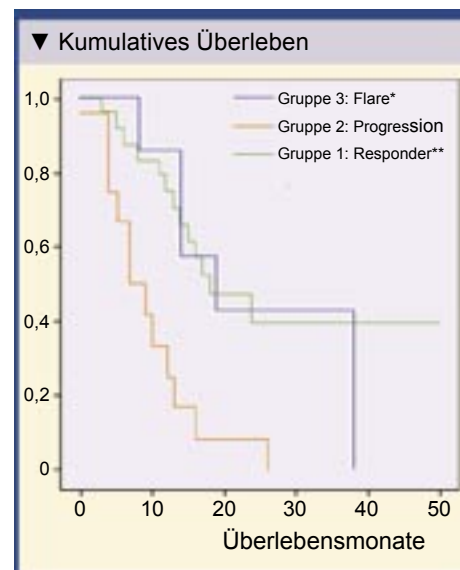
oder mehr hormonelle Behandlungsverfahren durchgemacht. Während der Chemotherapie trat Toxizität (Grad 3 und 4) bei 9 % der Patienten auf.

Das PSA-Flare-Phänomen wurde bei acht (19 %) von 44 Patienten beobachtet. Zwischen der ersten bis siebten Woche nach Therapiebeginn stieg der PSA-Wert auf 107-180 % des Ausgangswertes. Innerhalb der folgenden sieben Wochen fiel der PSA-Wert dann auf 21-67 % des Ausgangswertes.

Von den weiteren Patienten waren 24 primäre Responder und 12 erlitten eine Progression. Das mittlere Gesamtüberleben war sowohl bei den primären Respondern (Gruppe 1) und den Patienten mit PSA-Flare-Phänomen (Gruppe 3) deutlich besser als in der Progressionsgruppe 2 (Abb.).

**FAZIT:** Unter Docetaxel-haltigen Therapie kommt es unter Umständen zu einem initialen PSA-Anstieg (Flare-Phänomen), der bis zu sieben Wochen andauern kann und reversibel ist.

→ Das PSA-Flare-Phänomen ist unter einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie kein seltenes Ereignis. Es ist allerdings nicht mit einer ungünstigen Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens behaftet und ist somit kein Zeichen eines Therapieversagens. Insbesondere sollte das Auftreten des Flare-Phänomens ohne klinische Anzeichen einer Progression nicht zu einem frühzeitigen Aussteigen (< 8 Wochen) aus der Therapie führen.



Kaplan-Meier-Kurven. \* p = 0,0064 vs. Progression; \*\* p = 0,0005 vs. Progression (nach Olbert PJ, et al. 2006).

Mit einem PSA-Flare-Phänomen muss auch bei einer Therapie mit liposomalem Doxorubicin gerechnet werden. Allerdings kann über die Ursache für den vorübergehenden PSA-Anstieg unter einer zytotoxischen Therapie nur spekuliert werden. Es ist aber davon auszugehen, dass sich die pathophysiologischen Grundlagen hierfür grundlegend von denen eines „klassischen“ Flare-Phänomens unter einer Hormontherapie mit GnRH-Agonisten unterscheidet.

Die Autoren verweisen darauf, dass bei einem HRPC von einer immensen zellulären Heterogenität insbesondere auch bezüglich der Zellzykluskinetik auszugehen ist. Das kann dazu führen, dass einige Subpopulationen, die weniger sensitiv gegenüber zytotoxischen Substanzen reagieren als andere, erst im Laufe einiger Therapiezyklen eliminiert werden.

Als eine momentan rein spekulative Erklärung wird die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass PSA während der ersten Therapiezyklen von lysierenden Tumorzellen freigesetzt wird. jfs ◀

**Olbert PJ, Hegele A, Krauter P, et al. 2006.** Clinical significance of a prostate-specific antigen flare phenomenon in patients with hormone-refractory prostate cancer receiving docetaxel. *Anti-Cancer Drugs* 17:993-996.



## Zoledronsäure i.v. einmal jährlich vermehrt die Knochensubstanz bei Prostatakrebspatienten unter Androgendeprivation

Die Therapie mit Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH)-Agonisten führt bei Prostatakrebspatienten zu verringerter Knochenmineraldichte und erhöht das Frakturrisiko. Dass sich eine signifikante Zunahme der Knochensubstanz durch einmalige i.v.-Injektion von 4 mg Zoledronsäure erreichen lässt, war bislang nur an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen worden. In einer aktuellen Studie wurde diese 1 x jährlich-Strategie an Prostatakrebspatienten unter Androgendeprivation mit GnRH-Agonisten getestet (Michaelson MD, et al., 2007):

Die Patienten der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie hatten ein nicht metastasiertes Prostataadenokarzinom und erhielten Eingang der Untersuchung ein GnRH-Analogon. Ihre T-Scores lagen oberhalb -2,5, der von der WHO gesetzten Grenze zur Osteoporose. Die Teilnehmer erhielten am Tag 1 der Studie randomisiert entweder 4 mg Zoledronsäure (Zometa®) oder Placebo intravenös. Alle Patienten nahmen täglich 500 mg Kalziumcarbonat und 400 U Vitamin D zu sich. Die Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule und dem proximalen Femur wurde mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) zu Beginn der Studie und nach zwölf Monaten gemessen. Ferner wurden Testosteron sowie N-Telopeptid und ossäre alkalische Phosphatase als biochemische Marker im Serum bestimmt.

### Erhöhung der Knochenmineraldichte in Hüfte und Lendenwirbeln

Je 22 Patienten wurden der Zoledronsäure- und der Placebo-Gruppe randomisiert zugeordnet. Ihr mittleres Alter betrug 65 bzw. 66 Jahre. In beiden Gruppen waren die Männer im Durchschnitt überwiegend. Von 36 Teilnehmern konnten nach zwölf Monaten die Knochendichtemessungen vollständig abgeschlossen werden.

Die Knochenmineraldichte in den Lendenwirbeln war in der Zoledronsäure-Gruppe nach zwölf Monaten um  $4,0\% \pm 1,0\%$  höher und in der Placebo-Gruppe um

$3,1\% \pm 1,0\%$  niedriger als bei der Eingangsmessung ( $p < 0,001$ ). Im Bereich der Hüfte waren die entsprechenden Werte  $+0,7\% \pm 0,5\%$  und  $-1,9\% \pm 0,7\%$  ( $p = 0,004$ ).

### Anhaltend supprimierter Knochenumsatz in der Behandlungsgruppe

Die Marker für den Knochenumsatz, N-Telopeptid und ossäre alkalische Phosphatase stiegen in der Placebo-Gruppe im Laufe eines Jahres um  $10\% \pm 8\%$  (Abb. 1) bzw.  $15\% \pm 8\%$  (Abb. 2) an, während in der Zoledronsäure-Gruppe ein Abfall von  $17\% \pm 6\%$  bzw.  $13\% \pm 4\%$  registriert wurde.

**FAZIT:** Unter einer Therapie mit GnRH-Agonisten erhöhte eine einzelne i.v.-Injektion von 4 mg Zoledronsäure über ein Jahr lang die Knochenmineraldichte und suppressierte den Knochenumsatz.

→ Mit der einmaligen Applikation von 4 mg Zoledronsäure wurden über einen zwölfmonatigen Zeitraum gegenüber Placebo vergleichbar günstige Entwicklungen der Knochenmineraldichte erreicht, wie sie zuvor bereits mit einer Gabe alle drei Monate erzielt worden sind. Damit bestätigen sich bei hypogonadalen Männern die Effekte, die bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nach einmal jährlicher Gabe von Zoledronsäure eintreten.

Die Autoren weisen darauf hin, dass ein Regime von 4 mg Zoledronsäure alle drei Monate bei Hormon-refraktärem Prosta-

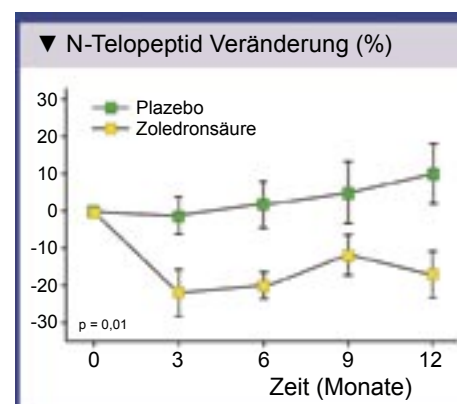


Abb. 1: Mittlere ( $\pm$  Standardabweichung) Veränderungen der Konzentration von N-Telopeptid im Serum innerhalb eines Jahres nach einmaliger i.v.-Injektion von 4 mg Zoledronsäure gegenüber Placebo (nach Michaelson MD, et al. 2007).

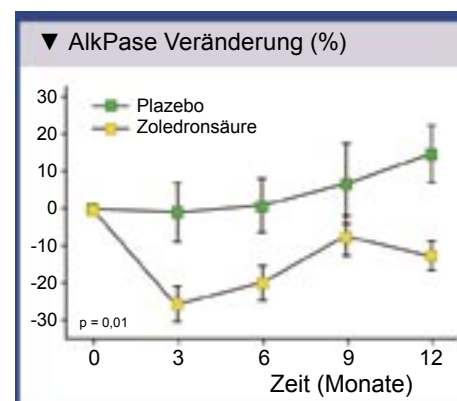


Abb. 2: Mittlere ( $\pm$  Standardabweichung) Veränderungen der Konzentration von ossärer alkalischer Phosphatase (AlkPase) im Serum innerhalb eines Jahres nach einmaliger i.v.-Injektion von 4 mg Zoledronsäure gegenüber Placebo (nach Michaelson MD, et al. 2007).

takarzinom zur Vermeidung skelettaler Komplikationen und von Knochenbrüchen zugelassen ist. Ihre aktuellen Befunde, wonach zur Erhöhung der Knochenmineraldichte die jährlich einmalige Applikation von Zoledronsäure bei Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom ausreicht, rechtfertigt keine Dosisreduktion in der metastasierten Situation. jfs ◀

**Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. 2007.** Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 25:1038-1042.

## Abschätzung des Prostatakarzinomrisikos bei Männern unter Langzeit-Finasterid-Einnahme

Die Ergebnisse der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) haben gezeigt, dass PSA-Werte bei Männern unter einer Finasterid-Therapie anders interpretiert werden müssen als bei Männern, die kein Finasterid anwenden. Für die klinische Praxis ist es darüber hinaus von Bedeutung, den Effekt der herkömmlichen Risikofaktoren auf das Prostatakarzinomrisiko unter einer Therapie mit Finasterid zu kennen. Diesbezüglich wurden PCPT-Daten aus der Finasterid-Gruppe analysiert (Thompson IM, et al., 2007):

Von den ursprünglich 9 423 PCPT-Teilnehmern in der Finasterid-Gruppe wurden 4 440 identifiziert, die sich zu irgendeinem Zeitpunkt einer Biopsie unterzogen hatten, im Jahr vor dieser Biopsie eine PSA-Testung oder eine digitale rektale Untersuchung (DRU) hatten, von denen im Dreijahreszeitraum vor der Biopsie mindestens zwei PSA-Testergebnisse vorlagen und die zum Zeitpunkt der PSA-Testung Finasterid anwendeten.

In logistischen Regressionsanalysen wurden Alter, Rasse, familiärer Prostatakrebs, PSA-Wert, PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und DRU als Variable verwandt.

### Risikoverteilung anhand von PSA-Kategorien

Bei 649 Männern (14,9 %), die in die Analyse eingingen, wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Von den Betroffenen hatten 250 einen Gleason-Score  $\geq 7$ . Das sind 38,5 % der Prostatakarzinome bei 5,5 % der Teilnehmer. Der mediane PSA-Spiegel innerhalb des Jahres, in dem die Biopsie vorgenommen

worden ist, betrug bei diesen Finasterid-behandelten Männern 0,5 ng/ml (0,3 bis 111,0 ng/ml). Unterhalb der 0,5 ng/ml bestand bereits ein 6,2 %iges Prostatakarzinomrisiko, das bei einem PSA-Spiegel zwischen 2,1 und 3,0 ng/ml auf 52,7 % anwuchs (Tabelle).

Die Risikoanalysen für Männer mit einem konstanten oder abnehmenden PSA-Wert (d.h. die gemessene PSA-Anstiegsgeschwindigkeit ist 0 oder negativ) ergab Prostatakrebsrisiko von 7,5 % und 1,7 % für ein hochgradiges Prostatakarzinom. Bei einer positiven PSA-Anstiegsgeschwindigkeit erhöhten sich die Risiken entsprechend auf 24,8 % bzw. 11,3 %.

In dem der PCPT entnommenen Kollektiv war das Prostatakrebsrisiko bei einem normalen DRU-Befund 13,0 % und erhöhte sich bei verdächtigem DRU-Befund auf 30,5 % (4,7 % bzw. 14,9 % für hochgradige Erkrankung). Der erhebliche Einfluss einer DRU bei Männern unter Finasterid-Einnahme machte sich in einem 2,77-fach erhöhten Risiko für Prostatakrebs und einem 3,06-fach erhöhten Risiko für hochgradigen Prosta-

takrebs bei einem anormalen DRU-Befund bemerkbar.

Für Männer aus „Prostatakrebsfamilien“ war das Risiko selbst daran zu erkranken 20,3 % (7,7 % hochgradig). Hatten die Männer eine vorausgegangene Biopsie mit negativem Befund, betrug das Prostatakrebsrisiko 18 % (8,2 % hochgradig).

**FAZIT:** Das Risiko für Männer, die Finasterid einnehmen, bei einer Prostatabiopsie mit einem positiven Ergebnis konfrontiert zu werden, steht im Zusammenhang mit Faktoren wie Alter, PSA-Wert, DRU, familiärem Auftreten von Prostatakrebs und einem früheren negativen Biopsiebefund.

→ Die Ergebnisse der PCPT haben erkennen lassen, dass es sich beim Prostata-spezifischen Antigen (PSA) nicht um einen Ja/Nein-Marker für Prostatakrebs handelt. Das Ergebnis der PSA-Messung lässt keine eindeutige Aussage über Vorliegen oder Nichtvorliegen eines Prostatakarzinoms zu, sondern spiegelt lediglich einen Bereich wider, in dem sich das Prostatakarzinomrisiko bewegt.

Bereits in einer vorausgegangenen Analyse der PCPT-Daten aus der Placebo-Gruppe hatten verschiedene Risikofaktoren einen tiefgreifenden Einfluss auf die Risiken für Prostatakrebs wie auch hochgradigen Prostatakrebs (Thompson IM, et al., 2006). Die Effekte für PSA, DRU, familiäres Auftreten von Prostatakrebs und ein früheres negatives Biopsiebefund sind in der Finasterid-Gruppe ähnlich wie in der Placebo-Gruppe. Anders als in der Placebo-Gruppe, in der die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit in multivariaten Modellen keine unabhängige diagnostische Information beitrug, bestand in der Finasterid-Gruppe ein deutlicher Zusammenhang zwischen zeitlicher Veränderung des PSA-Spiegels und Prostatakrebsrisiko. *rm* ◀

**Tabelle:** Verteilung der Prostatakrebsfälle und Fälle mit hochgradigem Prostatakrebs nach PSA-Kategorien

PSA ng/ml (unter Finasterid)	Teilnehmer- zahl	Prostatakrebs		Hochgradiger Prostatakrebs	
		Anzahl	%	Anzahl	%
0,0-0,5	2 489	155	6,2	24	1,0
0,6-1,0	1 073	164	15,3	60	5,6
1,1-1,5	378	94	24,9	36	9,5
1,6-2,0	198	71	35,9	29	14,6
2,1-3,0	186	98	52,7	55	29,6
>3,0	116	67	57,8	46	39,7

Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. 2007. Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Clin Oncol 21:3076-3081.

Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. 2006. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 98:529-534.

## Prostatitis: Prävalenz und Risikofaktoren

Anhand kodierter ärztlicher Diagnosen in einem elektronischen medizinischen Register sollte die Prävalenz der Prostatitis ermittelt und der Umfang medizinischer Diagnosen bei Männern mit Prostatitis und altersgleichen Kontrollen ohne Prostatitis verglichen werden (Clemens JQ, et al., 2007):

Aus einer Datenbank (Kaiser Permanente Northwest, Portland, Oregon) wurden alle kodierten Diagnosen zu Prostatitis von Mai 1998 bis April 2004 ausgelesen. Den Fällen von Prostatitis wurden je drei altersgleiche Kontrollen zugeordnet. Die ärztlichen Diagnosen beider Gruppen wurden miteinander verglichen.

### Prävalenz

Die Prävalenz der Prostatitis stieg mit zunehmendem Alter steil an (Abb.). Von den Männern über 70 Jahre war jeder Zehnte betroffen. Insgesamt waren 4,5 % der im elektronischen medizinischen Register verzeichneten Männer mit einer Prostatitis-Diagnose versehen.

### Risikofaktoren

Von den 100 häufigsten ICD-9 Diagnosen in der Prostatitis-Gruppe traten 37 signifikant öfter bei den Fällen als bei den Kontrollen in Erscheinung ( $p < 0,0001$ ). Diese konnten mehrheitlich als weitere urologische Diagnosen (9), körperliche

Symptome (11) oder psychiatrische Krankheiten (4) klassifiziert werden.

Die deutlichsten Zusammenhänge bestanden zwischen Prostatitis und benigner Prostatahyperplasie [BPH] (Odds Ratio [OR] 2,7), Verdauungsstörungen (OR 2,6), erhöhter PSA-Wert (OR 2,5), Dyspepsie (OR 2,1), Ängsten (2,0), ösophagealem Reflux (OR 1,8) und Stimmungstief (OR 1,8).

**FAZIT:** Die Diagnose Prostatitis betraf ca. jeden 22. Mann und stand im Zusammenhang mit zahlreichen körperlichen Symptomen und psychiatrischen Erkrankungen. → Die Bezeichnung Prostatitis dient der Beschreibung verschiedener klinischer Krankheitsbilder. International werden heute mehrere Prostatitis-Syndrome nach der National-Institutes-of-Health (NIH)-Klassifizierung unterschieden (Tabelle): Akute Prostatitis wurde selten diagnostiziert. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass Prostatitis Typ II in der untersuchten Population selten ist. Folglich

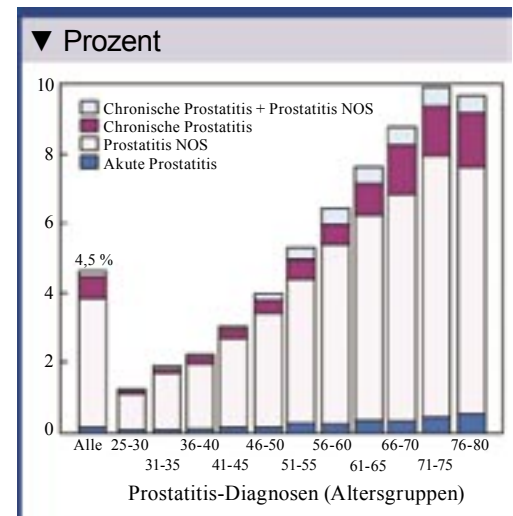
## Greenlight Laser: ein schonendes Verfahren für BPH-Patienten

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) gehört zu den häufigsten urologischen Erkrankungen des alternden Mannes. Lassen sich die hierbei verursachten Beschwerden medikamentös nicht in den Griff bekommen, gilt die konventionelle transurethrale Elektresektion der Prostata (TURP) als operativer Goldstandard. Obwohl die funktionellen Ergebnisse einer TURP durchaus zufriedenstellend sind, lassen sich Risiken wie peri- und postoperative Blutungen oder ein TUR-Syndrom nicht immer völlig vermeiden. Als Alternativmethode kann heute die Verdampfung der Prostata mittels

Greenlight Laser durch die Harnröhre vorgenommen werden.

Der Greenlight Laser kam in Deutschland erstmals im Jahr 2003 in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München-Großhadern zum klinischen Einsatz. Heute verfügt die dortige Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief) über einen Greenlight Laser der jüngsten Generation zur chirurgischen Behandlung der gutartig vergrößerten Prostata. Von diesem HPS (high performance system) Greenlight Laser profitieren auch Hochrisikopatienten.

Der Greenlight Laser hat eine Wellenlänge von 532 nm, die im sichtbaren grünen Bereich liegt. Seine Energie wird sehr oberflächlich und vor allem im gut



Altersbezogene Prävalenz der Prostatitis. NOS = not otherwise specified (nach Clemens JQ, et al. 2007).

beruhen die Diagnosen mehrheitlich auf Typ-III- und Typ-IV-Prostatitis. Letztere Diagnosen dürften zum Großteil bei zugleich erhöhten PSA (9,6 % der Patienten) gestellt worden sein. Anhand dieser Abschätzung schließen die Autoren, dass der weit überwiegende Teil der Prostatitis-Diagnosen einer Typ-III-Prostatitis zuzuordnen waren. *Le* ◀

**Clemens JQ, Meenan RT, O’Keeffe MC, et al. 2007.** Prevalence of and risk factors for prostatitis: population based assessment using physician assigned diagnoses. *J Urol* 178:1333-1337.

durchbluteten Prostatagewebe absorbiert, berichtete PD Dr. Oliver Reich auf einer Presseveranstaltung in München. Die Zellflüssigkeit wird so erhitzt, so dass die Zelle platzt und verdampft (Vaporisation). Das hyperplastische Prostatagewebe wird nahezu blutungsfrei vaporisiert und die Oberfläche koaguliert, ohne dass tiefer liegende Strukturen geschädigt werden. Mit dem Greenlight Laser kommt es kaum zu Blutungen, was besonders wichtig für Patienten ist, die Blut verdünnende Mittel einnehmen. Die Technik hat sich als besonders schonendes Verfahren etabliert und wird zahlreichen Patienten nach entsprechender Indikationsprüfung angeboten. *mk* ◀

Quelle: Presseveranstaltung „Meet-the-Clinic“, am 3./4. Juli 2007 in der Ludwig-Maximilian-Universität München, Urologische Klinik und Poliklinik.

## Adipositas und Prostatakarzinom „revisited“: Widersprüche in Studien durch Detection Bias?

Zur Assoziation von Übergewicht und Prostatakarzinom liefert die Literatur alle Varianten von Förderung des Karzinoms bis zum Schutz oder aber einem Null-Effekt. Diese vordergründigen Ungereimtheiten haben US-Autoren durch eine systematische Analyse zumindest teilweise ausgeräumt und die Ergebnisse zu einem klareren Bild zusammengesetzt. Danach ist Übergewicht wohl vergesellschaftet mit einem höheren Risiko für aggressive Prostatakarzinome und einer verminderten Wahrscheinlichkeit für wenig aggressive Formen dieser Erkrankung. Als wichtiges biologisches Stellglied dürften die im Rahmen der Adipositas verminderten Testosteronspiegel anzusehen sein (Freedland SJ, Platz EA., 2007):

Die Autoren haben als erstes die Vielzahl epidemiologischer Studien aufgeteilt nach Untersuchungen zur Inzidenz, Progression und Mortalität. Die Gründe:

- Im Gegensatz zu den meisten anderen Karzinomen versterben nur 15 % der Patienten mit Prostatakarzinom auch an diesem Malignom.
- Die Zahl unerkannter Prostatakarzinome liegt weitaus höher als diejenige der diagnostizierten Fälle.
- Das Screening kann durch eine Adipositas erschwert sein, wodurch ein Detection Bias resultiert.
- Adipositas-assoziierte Faktoren wie niedrige Testosteronspiegel und verstärkte Produktion von Entzündungsmediatoren oder auch die erhöhte Fettaufnahme übergewichtiger Männer können die Progression eines Prostatakarzinoms beeinflussen.

### Übergewicht erschwert die Detektion?

Nach verschiedenen Kasuistiken ist die digitale rektale Untersuchung bei adipösen Männern schwieriger – manche Karzinome dürften dem tastenden Finger entgehen. Beim zweiten Standbein, dem PSA-Test, weisen mehrere Studien bei übergewichtigen Männern niedrigere Werte als bei normalgewichtigen aus. Ob infolge der niedrigeren Testosteronwerte weniger PSA produziert wird oder ein Verdünnungseffekt infolge eines höheren Plasmavolumens ursächlich ist, muss derzeit offen bleiben. Unabhängig davon ist das Resultat: Dicke Männer werden aufgrund der niedrigeren PSA-Werte

seltener zur Biopsie überwiesen – ergo auch weniger Karzinome entdeckt.

Hinzu kommt, dass die Adipositas auch an der Prostata nicht spurlos „vorbei geht“ – das Organ dicker Männer ist voluminöser. Die Suche nach der Nadel im Heuhaufen ist damit schwieriger, zur Detektion kleiner Karzinome wären mehr Biopsien als bei normalgewichtigen Männern nötig.

Bei allen verfügbaren Methoden der Früherkennung erscheinen damit die Chancen für Übergewichtige schlechter (Detection Bias). Wenn dem so ist, würde als Konsequenz die Diagnose später gestellt und die Karzinome wären dann weiter fortgeschritten als bei Normalgewichtigen.

### Adipositas und Therapieergebnis

Mit wenigen Ausnahmen haben übergewichtige Männer nach radikaler Prostatektomie lokal begrenzter Formen offensichtlich ein höheres Rezidivrisiko als Dünne. Dieser Unterschied ist für die Autoren durch technische Probleme beim Eingriff allein nicht ausreichend zu erklären.

### Mortalität bei Übergewicht erhöht

Während das Detection Bias noch hypothetisch ist, liegen für die erhöhte Mortalität des Prostatakarzinoms bei Übergewichtigen statistisch signifikante Assoziationen aus prospektiven Kohortenstudien vor. Bei einem Body Mass Index von über 30 kg/m<sup>2</sup> ist das Sterberisiko um 27 % erhöht, bei „Schwergewichtigen“ noch stärker.

### Niedriges Testosteron – aggressivere Krebsformen?

Neben den „technischen Problemen“ mit der Früherkennung können auch biologische Faktoren eine Rolle spielen. So weisen adipöse Männer – aufgrund der peripheren Aromatisierung – höhere Estrogenspiegel auf, was über Rückkoppelungsmechanismen zu erniedrigten freien Testosteronwerten führt. Diese wiederum könnten profunde Auswirkungen auf die Entwicklung und Progression eines Prostatakarzinoms haben:

Androgene sind notwendig für das Wachstum der Prostata, ihre Reifung und Differenzierung – die chirurgische oder medikamentöse Kastration wiederum bewirkt eine Involution und Regression des Karzinoms. Diese klinischen Beobachtungen legen nahe, dass Androgene eine Rolle in der Entwicklung der Prostatakarzinome spielen dürften. „Obwohl wahrscheinlich richtig, ist diese Rolle bis heute nicht klar zu fassen“, so die Autoren. Denn bei fast allen prospektiven Kohortenstudien findet sich keine signifikante Beziehung zwischen prädiagnostischen Testosteronspiegeln und Prostatakarzinomrisiko.

Ein Grund hierfür könnte die fehlende Aufteilung der Karzinome nach ihrer Aggressivität sein, mutmaßen die Autoren weiter. Wenn nämlich Testosteron die Differenzierung des normalen Prostatagewebes fördert, könnten niedrige Serumwerte auch die Differenzierung des malignen Gewebes beeinflussen. Tatsächlich waren in einigen Studien niedrige Testosteronwerte mit schlecht differenzierten Prostatakarzinomen vergesellschaftet. Und zwei neue pros-

pektive Kohortenstudien legen bei niedrigen Androgenspiegeln ein erhöhtes Risiko für schlecht differenzierte High-grade-Tumoren nahe. Kontrovers diskutiert wird allerdings der Umkehrschluss, wonach die Entwicklung eines Prostatakarzinoms durch Normalisierung der Testosteronwerte zu verhindern sein könnte.

Es ist spekulativ aber nicht auszuschließen, dass die niedrigen Spiegel von freiem Testosteron bei Übergewichtigen diese für schlechter differenzierte fortgeschrittene Prostatakarzinome prädisponieren – was die erhöhte Mortalität zumindest teilweise erklären könnte. Als einen Hinweis in diese Richtung führen die Autoren die Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) an, bei der nach sieben Jahren unter Fina-

sterid zwar ein Viertel weniger Prostatakarzinome gefunden wurden als unter Placebo, dafür aber eine absolute Zunahme hochgradiger Karzinome.

### Hormonelle Veränderungen bei Übergewicht und Krebsrisiko

Als weitere „biologische Links“ zwischen Übergewicht und aggressiveren Prostatakarzinomen sind die höheren Estradiol-Insulin- und Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1)-Spiegel im Serum in der Diskussion. Auch erhöhte Serum-Leptin- und verminderte Serum-Adiponektinspiegel werden mit den aggressiveren Krebsformen von Übergewichtigen in Zusammenhang gebracht. Gesicherte Daten fehlen jedoch bislang.

### Was zu klären bleibt

Angesichts der vielen offenen Fragen schlagen die Autoren klare Aufgaben für die Forschung vor: Um alte und neue Hypothesen zu überprüfen, muss die Adipositas differenziert als viszeral und peripher betrachtet werden. Hilfreich dürfte auch sein, die „Zeitdauer“ des Übergewichtes zu berücksichtigen: In der Kindheit ist eher ein Schutz zu erwarten, da die Pubertät später eintritt, während im Erwachsenenalter ein negativer Einfluss denkbar ist. *Le* ◀

**Freedland SJ, Platz EA. 2007.** Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 29:88-97.

## Kommentar

**F**ettleibigkeit und Prostatakrebs sind in der westlichen Gesellschaft epidemisch. Die Autoren gingen der Frage nach, ob ein Zusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern besteht und analysierten hierzu die seit dem Jahr 2005 publizierten größeren Studien. Dass Übergewicht die Entdeckung eines Prostatakarzinoms erschwert, hat mehrere Gründe, wobei die erschwerte digitale rektale Untersuchung und die mangelnde Bereitschaft zur Früherkennungsuntersuchungen eher eine geringe Rolle spielen dürften. Der PSA-Test ist bei übergewichtigen Männern niedriger als bei normalgewichtigen Kontrollen. Ursache hierfür ist, dass die PSA-Expression Testosteron abhängig erfolgt und adipöse Männer niedrigere Androgenspiegel aufweisen. Ein niedriger Testosteronspiegel kann deshalb ein Prostatakarzinom längere Zeit „maskieren“. Eine biopsische Abklärung erfolgt deshalb seltener und auch später. So hat Morgenthaler 2006 in einer grundlegenden Arbeit Männer mit einem erniedrigten Testosteronspiegel und einem im Normbereich liegenden PSA-Wert bio-psiert und bei 15,1 % der hypogonadalen Männer ein Prostatakarzinom gefunden. Bei jedem siebten Mann mit

erniedrigtem Testosteronspiegel wurde also ein Prostatakrebs trotz eines PSA-Spiegels von unter 4 ng/ml gefunden. Dies lässt den Schluss zu, dass der PSA-Spiegel bei Männern mit niedrigem Testosteronspiegel ein unzuverlässiger Indikator für ein Prostatakarzinom ist.

Ich selbst habe hieraus die Konsequenz gezogen und bestimme bei Männern mit Zeichen eines Hypogonadismus und auch bei adipösen Männern, bei denen erniedrigte Testosteronwerte nicht unwahrscheinlich sind, gleichzeitig mit dem PSA-Wert auch den Testosteronspiegel. Ist das Hormon erniedrigt, sollten auch nur gering erhöhte PSA-Werte eine engmaschigere Kontrolle bzw. weitergehende Diagnostik nach sich ziehen.

Wenn aggressivere Prostatakarzinome bei adipösen Männern häufiger gefunden werden, so kann dies auch mit der verzögerten Diagnostik erklärt werden. Die meisten Tumoren entdifferenzieren mit der Zeitachse. Wenn Karzinome später erkannt werden, kann auch im Falle der Prostata eine geringere Differenzierung erwartet werden. Dass niedrigere Spiegel von freiem Testosteron bzw. Dihydrotestosteron innerhalb der Prostatadrüse zu einer Häufung aggressiver Karzino-

me führen, könnte aus der PCPT-Studie gefolgert werden. Diese Interpretation erscheint jedoch verfrüht, da unser Wissen über den interprostatatischen Hormonstoffwechsel noch zu lückenhaft ist. Marks LS, et al. konnten 2006 zeigen, dass eine Hormonsubstitution den Testosteronspiegel im Serum normalisiert, jedoch die Spiegel an Testosteron und Dihydrotestosteron im Prostatagewebe nicht verändert.

Mit den bisher vorliegenden Daten wurde ein Tor aufgestoßen, den Zusammenhang zwischen Adipositas, Testosteron und Prostatakarzinom neu zu überdenken. Möglicherweise kündigt sich hier bereits ein Paradigmenwechsel an, für den aber noch reichlich Grundlagenforschung nötig ist. ◀

**Morgenthaler A, Rhoden EL. 2006.** Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology* 68:1263-1267.

**Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. 2006.** Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 296: 2351-2361.

Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer, Ärztlicher Direktor Abteilung Urologie, Universitätsklinikum Freiburg.



Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer (Freiburg)

## Warum hat Dihydrotestosteron stärkere androgene Potenz als Testosteron?

Die gegenüber dem Testosteron stärkere androgene Potenz des Dihydrotestosterons (DHT) wird vielfach mit einer höheren Affinität als der des Testosterons zum Androgenrezeptor (AR) zu erklären versucht. Doch Assoziations- und Dissoziationskonstanten beider Hormon-Rezeptor-Komplexe sind unter Berücksichtigung der Stabilität des AR mit und ohne gebundenem Liganden etwa gleich hoch. Andererseits ist die ca. zehnfache Konzentration an Testosteron erforderlich, um die gleichen transkriptionellen Effekte wie mit DHT zu erzielen. Neueste Untersuchungen lassen darauf schließen, dass durch die Bindung von Testosteron an der AF2 weniger günstige Bedingungen für Interaktionen innerhalb des AR und mit Koaktivatoren geschaffen werden als bei Bindung von DHT [1].

### Genomische Wirkungen des Hormon-aktivierten Androgenrezeptors

Der Androgenrezeptor ist ein Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor und gehört zur großen Familie der Kernrezeptoren. Solche Rezeptoren vermitteln so genannte genomische Wirkungen der Steroidhormone, d.h. sie regulieren die Expression entsprechend responsi-

ver Gene. Hierzu wird im regulatorischen Abschnitt des entsprechenden Gens ein Transkriptionsapparat ausgebildet (Abb. 1).

Der Androgenrezeptor unterscheidet sich von den anderen Steroidhormonrezeptoren, indem er durch zwei hochaffine Hormone aktiviert werden kann: Testosteron und Dihydrotestosteron. Das in seiner physiologischen Potenz stärkere DHT ist für die männliche sexuelle Entwicklung

essenziell, während Testosteron das wirksame Androgen in der Muskulatur ist und anabole Effekte in der Pubertät hat.

Die molekulare Struktur des AR ähnelt der des Glukokortikoidrezeptors, des Progesteronrezeptors und des Mineralokortikoidrezeptors. Funktionell lässt sich der AR in Module gliedern: Das N-terminale Ende ist die Transaktivierungsdomäne. Es schließen sich die DNA-Bindungsdomäne und die Gelenk(hinge)domäne an. Am C-terminalen Ende befindet sich die Ligandenbindungsdomäne (Abb. 2).

### Stabilität der Hormon-AR-Komplexe

Um seine Funktion als Hormon-aktivierter Transkriptionsfaktor erfüllen zu können, muss der Hormon-AR-Komplex über einen längeren Zeitraum stabil sein. Neben einer hohen Ligand-Rezeptor-Affinität setzt dies eine möglichst lange Verweildauer des Hormons in der Ligandenbindungstasche des Rezeptors voraus. Testosteron dissoziiert dreimal schneller vom AR als DHT [2].

Auch die Stabilität des Androgenrezeptors selbst spielt eine erhebliche

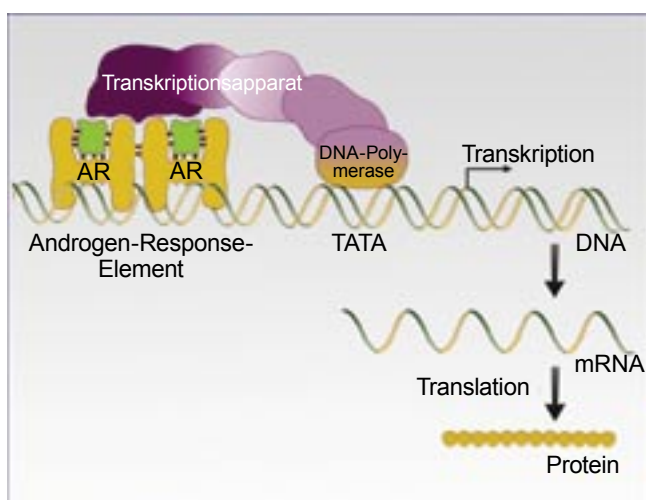


Abb. 1: Androgenrezeptor (AR) als Bestandteil des Transkriptionsapparates: Im regulatorischen Bereich eines Androgen-abhängigen Gens befinden sich Androgen-Response-Elemente, an die sich der dimere, Liganden-aktivierte AR anheftet. Der Transkriptionsapparat enthält neben Basalfaktoren zur Beschleunigung der Transkription auch Kofaktoren.

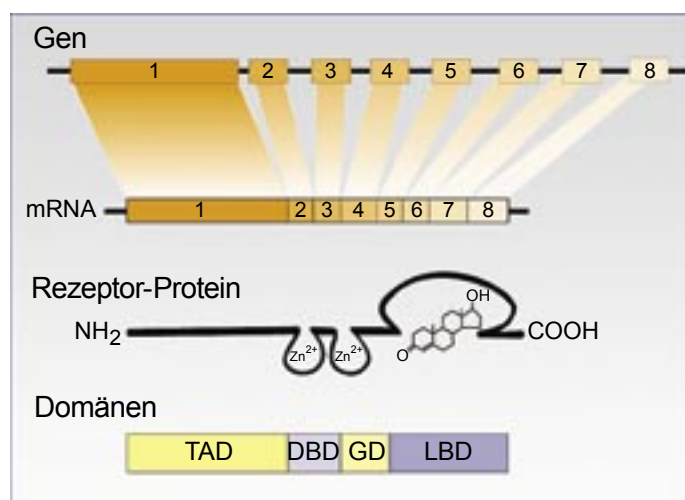


Abb. 2: Schematische Strukturen des Androgenrezeptor (AR)-Gens, der mRNA, des Rezeptorproteins und der funktionellen Domänen: Das AR-Gen enthält acht Exons. Das große Exon 1 umfasst die Transaktivierungsdomäne (TAD). Exons 2-8 kodieren für die DNA-Bindungsdomäne (DBD), die Gelenkdomäne (GD) und die Ligandenbindungsdomäne (LBD).

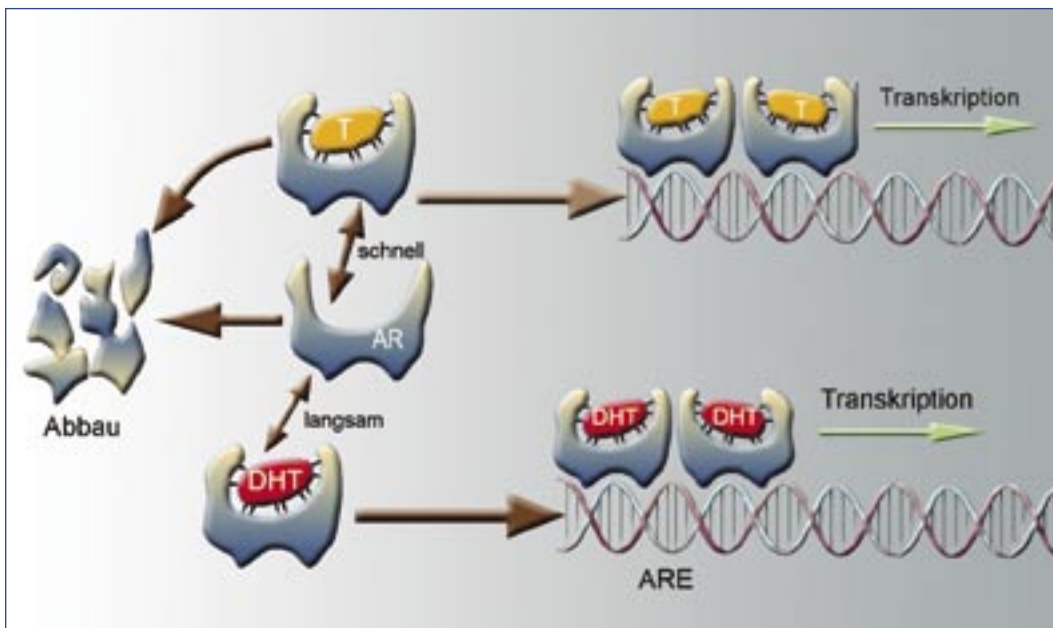


Abb. 3: Der Androgenrezeptor (AR) wird durch verschiedene Liganden in unterschiedlichem Umfang stabilisiert. Testosteron (T) und Dihydrotestosteron (DHT) haben etwa gleich große Affinitäten zum AR. Doch die Geschwindigkeit der Dissoziation ist beim T ca. dreimal höher als beim DHT. Durch die größere Wechselrate kann T den AR nicht optimal stabilisieren. Hierdurch ist der AR zudem anfälliger gegenüber Proteasen und wird rascher abgebaut. ARE = Androgen-Responseelement (nach Zhou Z-x, et al. 1995).

che Rolle für die androgene Aktivität. Freie Rezeptoren unterliegen einem beschleunigten enzymatischen Abbau. Erst wenn die Rezeptoren durch Binden in einer optimalen Konformation fixiert werden, sind sie metabolisch stabil. Demzufolge schützt DHT den Androgenrezeptor effektiver vor enzymatischer Degradierung als Testosteron (Abb. 3).

Im Hoden, wo die Testosteronkonzentration extrem hoch ist, kann Testosteron eine ausreichend starke androgene Wirkung erzielen. Das ist in anderen Geweben wie der Prostata, und den Talgdrüsen, denen Testosteron systemisch über die Zirkulation zugeführt wird, nicht gewährleistet. Solche Zielgewebe für Androgene wandeln daher Testosteron mit Hilfe der  $5\alpha$ -Reduktase zum Großteil in DHT um.

### Modulierung der Aktivierungsfunktion 2 des AR durch Testosteron und DHT

Röntgenstrukturanalysen haben ergeben, dass die Konformationsänderungen im Bereich der Ligandenbindungstasche, die durch Binden von

Testosteron oder DHT hervorgerufen werden, sehr ähnlich sind und keine Erklärung für unterschiedliche Aktivitäten des AR liefern. Die höhere Polarität von Testosteron führt dazu, dass die hydrophobe Aktivierungsfunktion 2 durch Testosteron weniger stabilisiert wird als mit DHT.

Bei der Induktion mit dem Androgen wird im Bereich der Ligandenbindungsdomäne des AR eine hydrophobe Spalte an der Oberfläche für Interaktionen mit hydrophoben Bindungspartnern zugänglich. Als solche kommen Sequenzen in der N-terminalen Transaktivierungsdomäne des AR und andere Proteine (Koaktivatoren, Korepressoren) in Frage. Erstere Sequenzen haben das FxxLF-Motiv (F = Phenylalanin, L = Leucin, x = beliebige Aminosäure). Hierbei spielt insbesondere FQNLF (Phe-Gln-Asp-Leu-Phe) eine wichtige Rolle.

Die Interaktion der N- mit der C-terminalen Region des AR (N/C-Interaktion) ist für die Transaktivierungsfunktion unentbehrlich. Verschiedene natürlich vorkommende Mutanten des AR, bei denen keine N/C-Interaktion zustande kommt, verursachen Androgenresistenz, auch wenn die hoch-

affine Bindung von Testosteron oder DHT nicht beeinträchtigt ist.

Die Aktivierungsfunktion 2 dient insbesondere auch als Bindungsstelle für verschiedene Koaktivatoren, die in ihrer Aminosäuresequenz ein LxxLL-Motiv besitzen. Mit DHT als AR-Ligand sind hydrophobe Interaktionen mit FxxLF- und LxxLL-Motiven durch die Möglichkeit der Ausbildung von Wasser-vermittelten Wasserstoffbrückenbindungen energetisch begünstigt. Diese Stabilisierung trägt wesentlich dazu bei, dass der DHT-AR-Komplex dreimal langsamer dissoziiert als der Testosteron-AR-Komplex.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◀

[1] Askew EB, Gampe Jr RT, Stanley TB, et al. 2007. Modulation of androgen receptor activation function 2 by testosterone and dihydrotestosterone. *J Biol Chem* 282: 25801-25816.

[2] Zhou Z-x, Lane MV, Kempainen JA, et al. 1995. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. *Mol Endocrinol* 9:208-218. *J Biol Chem* 282:25801-25816.

## Über juristische Risiken, Neben- und Wechselwirkungen eines Wechsels in der Medikation des Patienten



Dr. iur.  
Matthias Krüger  
(Halle/Saale)

Der Beitrag befasst sich mit der Frage, welche Pflichten den Arzt treffen, wenn er die bislang erfolglose medikamentöse Therapie abbricht und den Patienten auf ein neues Präparat umstellt, ohne dessen Erfolgsaussichten im konkreten Fall (näher) beurteilen zu können. Im Vordergrund steht dabei die Frage, ob und in welchem Umfang der Arzt über Risiken, Neben- und Wechselwirkung des Folgemedikaments aufzuklären hat. Anlass ist ein Urteil des BGH, das sich damit auseinandersetzen hatte.

### Einleitung

In dem in haftungsrechtlicher Hinsicht bislang eher „stiefmütterlich“ behandelten Bereich der Arzneimittelgabe kann der Eindruck entstehen, dass er anderen, nämlich laxeren Kautelen als etwa die Aufklärung über eine Operation unterliegt. Bei näherer Betrachtung würden Ärzte indes einem diesbezüglichen Irrtum unterliegen. Die Gerichte lassen keinen Zweifel daran, dass eine Risikoaufklärung vor der Arzneimittelgabe obligatorisch ist, wobei sie immer wieder darauf hinweisen, dass der Arzt seiner Aufklärungspflicht durch den Hinweis auf den Beipackzettel und die Gebrauchsinformation nicht genügt [1]. Vielmehr hat der BGH im sog. – nach dem eingesetzten Medikament benannten – Cyclosa-Urteil vom 15. März 2005 judiziert, dass es Aufgabe des jeweiligen Arztes ist, dem Patienten die Nutzen-Risiko-Bilanz seiner Medikationsentscheidung individuell auf den einzelnen Behandlungsfall abgestellt zu erläutern. Wörtlich heißt es: „Bei der Aufklärung über eine [...] Medikation handelt es sich um einen Fall der sog. Eingriffs- oder Risikoaufklärung, die der Unterrichtung des Patienten über das Risiko des beabsichtigten ärztlichen Vorgehens dient, damit dieser sein Selbstbestimmungsrecht ausüben kann“ [2]. Wie der Arzt zu verfahren hat, wenn es zu einem Wechsel in der Medikation des Patienten kommt und welche juristischen Risiken, Neben- und Wechsel-

wirkungen damit verbunden sind, hatte er dagegen erst im Urteil vom 17. April 2007 zu entscheiden.

Die Situation wird sich täglich unzählige Male in Arztpraxen abspielen: Nachdem eine medikamentöse Therapie bislang ohne Erfolg geblieben ist, wird der Patient auf ein anderes Medikament umgestellt, und zwar in der Hoffnung, dass sich dadurch sein Leiden lindern lässt. Dass das Folgemedikament in diesem Sinne indiziert sein muss, versteht sich von selbst, damit der Arzt nicht haftungsrechtlich belangt werden kann. Die Frage ist aber, ob und in welchem Umfang er (erneut) über Risiken, Neben- und Wechselwirkungen des neuen Präparats aufklären muss. Mit eben dieser alltäglichen Situation hatte sich der BGH in seinem Urteil vom 17. April 2007 befasst [3]. Dessen entscheidender Leitsatz lautet wie folgt:

„Der Arzt hat den Patienten vor dem ersten Einsatz eines Medikaments, dessen Wirksamkeit in der konkreten Behandlungssituation zunächst erprobt werden soll, über dessen Risiken vollständig aufzuklären, damit der Patient entscheiden kann, ob er in die Erprobung überhaupt einwilligen oder ob er wegen der möglichen Nebenwirkungen darauf verzichten will.“

Eben weil es sich um eine durchaus nicht unübliche Situation im Arzt-Patienten-Verhältnis handelt, soll das Urteil im Folgenden etwas näher be-

leuchtet werden. Die Klägerin war am Herzen erkrankt. Nachdem – nach den Feststellungen des Gerichts – die „vorherige Behandlung mit Beta-Blockern zur symptomatischen Besserung bei erheblichem Leidensdruck und ansonsten nicht ausreichend behandelbaren Vorhofflimmern nicht angeschlagen“ hat, wurde anstelle des bisherigen Herzrhythmus-Medikaments ein vergleichbares neues Präparat eingesetzt. Dass es als „Reservemedikament erst zum Einsatz kommen sollte, wenn andere weniger riskante Mittel nicht anschlagen“, wurde ebenfalls durch einen medizinischen Sachverständigen bestätigt. Der Fall weist aber folgende Besonderheit auf. Realisiert haben sich nicht die durchaus aus umfangreicheren Risiken und Nebenwirkungen des Folgepräparats. Vielmehr kam es zu einem Herzstillstand, wobei „das abgesetzte Medikament insoweit gefährlicher, die konkrete Gefahr durch den Einsatz [des neuen Medikaments] demnach vermindert worden“ ist. Gleichwohl ist hierüber scheinbar überhaupt nicht oder aber bloß unzureichend aufgeklärt worden.

Von daher verwundert es nicht, dass sich das Urteil vornehmlich auf die Frage konzentriert, ob ein Aufklärungsfehler vorgelegen hat, weil ein Behandlungsfehler wegen der entsprechenden medizinischen Indikation auszuschließen war [4]. Wenn man sich in die Situation der Beteiligten hineinversetzt, liegt es durchaus nicht allzu fern, dass eine



erneute Aufklärung unterbleibt, zumal für den Fall, dass sich Risiken, Neben- und Wechselwirkungen der beiden Präparate bloß geringfügig unterscheiden. Die Sachlage ändert sich freilich dramatisch, wenn das neue Medikament, wie im konkreten Fall geschehen, zu einer – durch einen Kreislaufstillstand verursachten – (Hirn-)Schädigung führt und hierüber nicht aufgeklärt worden ist. Wenngleich es im konkreten Fall um ein Herzrhythmus-Medikament ging, sind die dabei entwickelten Grundsätze für vergleichbare Fälle beim Haus- wie Facharzt ohne weiteres übertragbar.

### Umfang der Aufklärung beim Wechsel des Medikaments

„Eine korrekte ärztliche Berufsausübung verlangt, dass Ärztinnen und Ärzte beim Umgang mit Patientinnen und Patienten über die beabsichtigte Diagnostik und Therapie, ggf. über ihre Alternativen [...] in für Patientinnen und Patienten verständlicher und angemessener Weise informieren.“ § 2 Abs. 3 der (Muster-)Berufsordnung für Ärzte in Verbindung mit der entsprechenden Verhaltensregel stellt im vorgenannten Sinne eine der maßgeblichen Rechtsgrundlagen über die ärztliche Aufklärungspflicht dar [5]. Dass sie bloß zu Beginn der Therapie besteht, nicht aber oder bloß eingeschränkt, wenn später andere therapeutische Ansätze gewählt werden, nachdem sich die bisherigen Bemühungen als untauglich erwiesen haben, geht daraus schlechterdings nicht hervor. Insofern führt der BGH in seinem Urteil vom 17. April 2007 völlig zu Recht aus, dass „ein Arzt, der Medikamente, die sich als für die Behandlung der Beschwerden des Patienten ungeeignet erwiesen haben, durch ein anderes Medikament ersetzt, dessen Verabreichung für den Patienten mit dem Risiko erheblicher Nebenwirkungen verbunden ist, [...] den Patienten zur Sicherung seines Selbstbestimmungsrechts über den beabsichtigten Einsatz des

neuen Medikaments und dessen Risiken aufzuklären“ hat (sog. Eingriffs- oder Risikoaufklärung). Wenn er sich nicht daran hält, „ist die Behandlung rechtswidrig, auch wenn der Einsatz des Medikaments an sich sachgerecht war“. Die Folge dessen ist, dass er wegen eines Aufklärungsmangels haftungsrechtlich zum Schadensersatz verpflichtet ist.

In welchem Umfang dabei über Risiken und Nebenwirkungen des neuen Präparats aufzuklären ist, um der Haftung zu entgehen, hat sich am jeweiligen Einzelfall zu orientieren. Der Umfang der ärztlichen Aufklärungspflicht bestimmt sich situativ und individuell patientenbezogen [6]. Eine Besonderheit der Aufklärungspflicht liegt darin allerdings nicht. Vielmehr gilt insofern nahezu immer der berühmte Satz, den Ärzte von Juristen in solchen Fällen stets hören: „Es kommt drauf an.“ Einzig ein Aspekt bedarf besonderer Erwähnung. Wenn Wechselwirkungen mit dem bislang (erfolglos) eingesetzten Medikament medizinisch (noch) denkbar sind, ist hierüber in jedem Falle zu informieren.

Im Übrigen bezieht sich die Aufklärung unabhängig von der Häufigkeit oder Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Risikos insbesondere auf typische, schwere und potenziell die Lebensführung beeinträchtigende unerwünschte Arzneimittelwirkungen [7]. Fraglich ist freilich, ob sich daran etwas ändert, wenn über ein Risiko nicht aufgeklärt wird, dessen Möglichkeit der Realisierung sich von dem bislang eingesetzten Präparat nicht signifikant unterscheidet. Im konkreten Fall war das Folgepräparat zwar grundsätzlich risikoreicher. Hinsichtlich des verwirklichten Risikos war das abgesetzte Medikament im entschiedenen Fall sogar gefährlicher, sodass die konkrete Gefahr des Herzstillstandes, über die aber eben nicht aufgeklärt wurde, vermindert worden ist. Zunächst führt der BGH im Urteil vom 17. April 2007 seine bisherige Rechtsprechung fort. „Entscheidend für die ärztliche Aufklärung ist

nicht ein bestimmter Grad der Risikodichte, insbesondere nicht eine bestimmte Statistik, sondern vielmehr, ob das betreffende Risiko dem Eingriff spezifisch anhaftet und es bei seiner Verwirklichung die Lebensführung des Patienten besonders belastet, so dass grundsätzlich auch über derartige äußerst seltene Risiken aufzuklären ist.“ Dass sich das neue Präparat hinsichtlich des verwirklichten Risikos grundsätzlich als bislang überlegener im Vergleich zur abgesetzten Therapie erwiesen hat, tut der BGH mit der Bemerkung ab, dass „die Risiken einer zuvor erfolgten ärztlichen Behandlung nicht mit den Risiken der nunmehr vorgenommenen Behandlung »verrechnet« werden [können]. Vielmehr ist der Patient vor dem Einsatz eines neuen Medikaments über dessen Risiken vollständig aufzuklären.“

Dabei fällt die Betonung auf, dass „vollständig“ aufzuklären ist. Der BGH scheint davon auszugehen, dass die Aufklärungspflichten eher noch höher anzusiedeln sind als bei der Ersttherapie, wenngleich er es nicht expressis verbis ausspricht und erst recht nicht näher begründet. Im Ergebnis wie in der (denkbaren) Begründung bewegt er sich damit aber durchaus auf der Linie seiner (neueren) Rechtsprechung. Bei der fremdnützigen Blutspende hat der BGH entschieden, „dass ein Patient umso ausführlicher und eindrücklicher über Erfolgsaussichten und etwaige schädliche Folgen eines ärztlichen Eingriffs zu informieren ist, je weniger dieser medizinisch geboten ist“ [8]. Mehr zwischen den Zeilen knüpft er an diesen Grundsatz an. Wenn er im Urteil vom 17. April 2007 besonders betont, dass es sich um ein Medikament handelt, „dessen Wirksamkeit in der konkreten Behandlungssituation zunächst erprobt werden soll“, gibt er zu erkennen, dass aus eben diesem Grund, nämlich der Ungewissheit über die Erfolgsaussichten der nunmehr begonnenen Arzneimitteltherapie, gesteigerte Aufklärungspflichten bestehen, zumal nachdem sich die medizinisch



vorzugswürdigere Primärtherapie als untauglich erwiesen hat.

### Ausschluss der Haftung nach den Grundsätzen der hypothetischen Einwilligung

Wenn die Information über Risiken, Neben- und Wechselwirkungen der nunmehr begonnenen medikamentösen Therapie gleichwohl unterbleibt oder unzureichend ist, stellt sich die Frage, ob die Haftung des Arztes ausnahmsweise dennoch entfallen kann. In dieser Hinsicht diskutiert der BGH in seinem Urteil vom 17. April 2007 die Grundsätze über die sog. hypothetische Einwilligung. Dabei bestätigt er zunächst seine bisherige Rechtsprechung, dass der Einwand der Behandlungsseite, dass sich der Patient einem Eingriff selbst bei zutreffender Aufklärung über dessen Risiken unterzogen hätte, grundsätzlich beachtlich ist. Es handelt sich dabei um einen Fall des rechtmäßigen Alternativverhaltens. Danach ist eine Haftung für Schäden ausgeschlossen, die selbst für den Fall eingetreten wären, dass man sich sorgfalts- und pflichtgemäß verhalten hätte. Solche Schäden werden vom Schutzzweck der Haftungsnormen nicht erfasst [9]. Dabei handelt es sich aber um Ausnahmen, wie es der BGH nochmals betont. Schließlich „muss im Auge behalten werden, dass an den Nachweis einer hypothetischen Einwilligung durch die Behandlungsseite grundsätzlich strenge Anforderungen zu stellen sind, damit das Aufklärungsrecht nicht auf diesem Wege unterlaufen wird“. Dessen ungeachtet führen die Grundsätze über das rechtmäßige Alternativverhalten bzw. über die hypothetische Einwilligung materiell-rechtlich zu einer Begrenzung der Haftung des Schädigers bzw. des in Regress genommenen Arztes.

Die Krux liegt aber im Prozess. Weil sich die hypothetische Einwilligung von daher als für den Arzt günstig erweist, trägt er aus allgemeinen Erwägungen insofern die Behauptungs- und Beweislast. Er ist, wie es der BGH in der Entscheidung vom 17. April 2007 nochmals bestätigt, dafür darlegungs-

und beweispflichtig, dass der Patient selbst bei ordnungsgemäßer Aufklärung in die Behandlung eingewilligt hätte, wenn der Patient plausibel macht, dass er bei ausreichender Information über die Risiken vor einem echten Entscheidungskonflikt gestanden hätte, ob er sich des Eingriffs unterzieht oder besser davon Abstand nimmt. Die Anforderungen an die Substantierungspflicht bezüglich der Darlegung eines solchen Entscheidungskonflikts werden vom BGH wiederum nicht allzu hochgeschraubt.

Ob ein solcher Entscheidungskonflikt vorliegt, bemisst sich, wie es der BGH im Urteil vom 17. April 2007 unter Hinweis auf frühere Judikate betont, anhand der „Umstände des jeweiligen Einzelfalles“. Eine „schematische Beantwortung“ scheidet in jedem Falle aus. Im Regelfall erfolgt hierzu eine persönliche Anhörung des Patienten im Arzthaftungsprozess durch das (Tat-)Gericht. Im konkreten Fall bestand indes die Schwierigkeit, dass die Patientin (und Klägerin) infolge des Medikaments, über dessen Risiken nicht (ausreichend) aufgeklärt wurde, einen Kreislaufstillstand erlitt. Sie konnte zwar reanimiert werden. Gleichwohl kam es zu „schweren bleibenden Hirnschäden“. Damit stellt sich die Frage, ob sich die Unmöglichkeit der persönlichen Anhörung des Patienten zum Entscheidungskonflikt grundsätzlich zu Lasten des Arztes auswirkt. Wenngleich es der BGH verneint, darf nicht übersehen, dass die Beweislast insofern beim Arzt verbleibt und jedenfalls ein „non liquet“ in dieser Frage zu seinen Lasten geht. Abschließend betont der BGH, dass allein „entscheidend ist, dass eine Konfliktlage zwischen dem Wunsch, die gegenwärtigen Beschwerden zu lindern, und der Gefahr, deshalb später erhebliche Gesundheitsschäden hinnehmen zu müssen, durchaus besteht und der Patient sich in diesem Konflikt eigenverantwortlich entscheiden muss“. Mit solchen (dogmatischen) Erwägungen verneint der BGH schlussendlich eine Berufung der Behand-

lungsseite auf die Grundsätze über die hypothetische Einwilligung.

Das Ergebnis lässt sich ebenso gut – oder vielleicht sogar besser – pragmatisch begründen. Wenn das nunmehr eingesetzte Medikament, und dies wiederum ist unstrittig, bloß „zweite Wahl“ ist, kann man dem Patienten schlichtweg nicht unterstellen, dass er jedes Risiko trägt. Schließlich sind die Chancen einer Heilung grundsätzlich schlechter als bei der eigentlichen primären Therapie. Von daher ist ein (hypothetischer) Entscheidungskonflikt in solchen Konstellationen eher die Regel als die Ausnahme. Man wird sich mit anderen Worten als Arzt bei der Primärtherapie eher auf eine hypothetische Einwilligung berufen können, wohingegen dieser Weg weitaus steiniger ist, wenn man nach deren Erfolglosigkeit ein weniger aussichtsreiches Medikament verabreicht, ohne (ausreichend) über dessen Risiken, Neben- und Wechselwirkungen aufzuklären.

### Fazit

Der Wechsel in der Medikation des Patienten ist für Ärzte mit gewissen juristischen Risiken, Neben- und Wechselwirkungen verbunden. Im Prinzip aber sollte es eine Selbstverständlichkeit im Arzt-Patienten-Verhältnis sein, dass der Patient über sämtliche Maßnahmen in „verständlicher und angemessener Weise“ informiert wird. Eine neue haftungsrechtliche Falle, in die Ärzte tappen könnten, hat der BGH jedenfalls nicht aufgestellt. Wenn man zudem noch darauf achtet, nicht bloß den Wechsel der medikamentösen Therapie zu dokumentieren, sondern ebenso die Aufklärung über Risiken, Neben- und Wechselwirkungen des neuen Präparats [10], sind Ärzte vor zwar nicht vor diesbezüglichen Arzthaftungsprozessen überhaupt, wohl aber vor dessen (Beweis-) Risiken ausreichend gefeit. ◀

### (Literatur beim Verfasser)

**Verfasser:** Dr. iur. Matthias Krüger, Juristische und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06099 Halle/Saale

# Testosteronmangel: Inzidenz und Folgen massiv unterschätzt



Prof. Dr. med.  
E. Nieschlag  
(Münster)

**D**ie Prävalenz des Testosteronmangels wird wahrscheinlich stark unterschätzt – ebenso wie die positiven Auswirkungen einer Substitution auf Lebensqualität, Gesundheit und die Lebenserwartung betroffener Männer.

Diesen Rückschluss stützt Professor Eberhard Nieschlag aus Münster auf Daten, die bei Männern mit Klinefelter-Syndrom erhoben wurden. Nach Daten des aussagekräftigen dänischen Klinefelter-Registers wird der angeborene Testosteronmangel nur bei 25 % der betroffenen Männer diagnostiziert. „Bei uns dürfte das nicht viel besser sein“, erklärt der Androloge unter Verweis auf eine Doktorarbeit des eigenen Hauses. „Die Erklärung für diese Unterdiagnostik kann nur sein, dass bei Routineuntersuchungen die Hoden oftmals sträflich vernachlässigt werden“, analysiert der Experte. Die Folgen des Testosteronmangels sind gravierend: ohne Testosteron-Substitution entwickelt sich bei allen Klinefelter-Patienten eine Osteoporose. Das Risiko, an einer Oberschenkelfraktur zu versterben, ist beim Klinefelter-Mann 39-mal höher als in der normalen männlichen Population. Auch der Stoffwechsel wird negativ durch den Testosteronmangel beeinflusst: Klinefelter-Männer leiden vermehrt unter Adipositas, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus; die Mortalität aufgrund von Diabetes ist erheblich erhöht. Damit ist klar, dass ein Testosteronmangel generell eine ernsthafte Erkrankung darstellt und keineswegs ein Lifestyle-Problem ist.

**Zivilisationskrankheiten gehen mit niedrigen Testosteronspiegeln einher**

Das Gros der Patienten mit einem Testosteronmangel sind in der täglichen Praxis jedoch ältere Männer. Besonders häufig tritt ein Hypogonadismus bei älteren Männern auf, die an Zivilisationskrankheiten leiden. Nach einer US-Studie weisen die Hälfte der Diabetiker und Adipösen einen Hypogonadismus auf, gleiches gilt für 40 % der Hypertoniker und der Patienten mit Hyperlipidämie.

Müssten deshalb alle diese Patienten auch auf einen Testosteronmangel untersucht werden? „Im Prinzip ja, aber mit missionarischem Eifer könnten wir die Kollegen dabei leicht verprellen“, betont Nieschlag. „Wir wissen heute, dass die Hormontherapie bei gegebenem Mangel hilft, bei Adipösen das Fett schneller zu schmelzen, wenn sie sich zusätzlich mehr bewegen und Sport treiben. Unter einer Testosterontherapie bessert sich bei Hypogonadalen auch ein metabolisches Syndrom. Und Männer mit Altershypogonadismus werden körperlich weniger anfällig.“ Trotzdem wird in den Fachzeitschriften zur internistischen Fortbildung bei den Themen Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und zum alternden Patienten das Testosteron mit keinem Wort erwähnt, beklagt der Androloge und „gelernte“ Internist.

Bei den Endokrinologen sieht Nieschlag mittlerweile eine offeneren Haltung: Immerhin enthalten die jüngsten Richtlinien zur Osteoporose jetzt einen Hinweis auf die positiven Effekte des Sexualhormons.

Mit Freude registriert Nieschlag die positive Veränderung bei den Urologen, die inzwischen Testosteron fest in die Therapie des Altershypogonadismus aufgenommen haben. Sie setzen das Hormon auch nach kurativer Therapie eines Prostatakarzinoms ein, wenn ein Testosteronmangel bestätigt ist. Nach den bisherigen Studien – die größte umfasst immerhin 50 Männer – besteht in diesen Fällen keine erhöhte Karzinomgefahr. Notwendig ist jedoch eine engmaschige Kontrolle der Patienten.

**Metabolisches Syndrom und Hypogonadismus – die Frage nach Henne oder Ei**

Ungeklärt ist die Frage nach Henne oder Ei, wenn gleichzeitig zum metabolischen Syndrom ein Hypogonadismus diagnostiziert wird. „Beides ist möglich“, so Nieschlag, „eugonadale Männer mit Symptomen des metabolischen Syndroms können einen konsekutiven Testosteronmangel entwickeln, und ein Hypogonadismus verursacht die Symptome, die zum metabolischen Syndrom führen. Rauchen aggraviert die Situation durch eine generelle Minderdurchblutung, die auch den Hoden betrifft.“

**BPH kein Ausschlusskriterium für eine Hormontherapie**

Auch bei Patienten mit einer LUTS-Symptomatik (lower urinary tract symptoms) im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) spricht für den Experten heute nichts gegen eine Testosterongabe, wenn zusätzlich ein Hy-

## Altershypogonadismus: Leitlinien im Wandel?

Die verschiedenen Symptome des Altershypogonadismus sind nach Untersuchungen in Münster mit unterschiedlichen Schwellenwerten verknüpft. Eine an den individuellen Leidensdruck angepasste Behandlung könnte dann auch oberhalb des „Richtwertes“ von 12 nmol/l begonnen werden. Kommen damit die bisherigen Empfehlungen ins Wanken?

„Wir haben in unserer Studie gesehen, dass es bereits bei Serumspiegeln zwischen 15 und 12 nmol/l zu verminderter Libido und Antriebskraft kommen kann.“ Für viele Kassen wären das allerdings keine behandlungswürdigen Symptome. Fällt der Spiegel unter 12 nmol/l, nimmt die Fettmasse zu, es beginnt sich ein metabolisches Syndrom auszubilden. Werte unter 10 nmol/l korrelieren mit Depressivität, Konzentrationsmangel und manifestem Diabetes mellitus. Bei Abfall des Wertes unter 8 nmol/l treten erst die „typischen“ Symptome wie Schwitzen und erektile Dysfunktion auf. „Aber es bestehen fließende Grenzen, denn es handelt sich um Mittelwerte. Deshalb besteht ein gewisser Spielraum in der Symptomatik: Bei einem Patienten treten die Symptome bereits zwischen 12 und 15 nmol/l, bei einem anderen vielleicht erst unter 10 nmol/l auf. Ich meine deshalb nach wie vor, dass der Grenzwert von 12 nmol/l die Richtschnur für die Praxis sein sollte. Bei Patienten mit hohem Leidensdruck kann jedoch im Einzelfall ein Therapieversuch auch bei Spiegeln über 12 nmol/l sinnvoll sein“, erklärt Nieschlag.

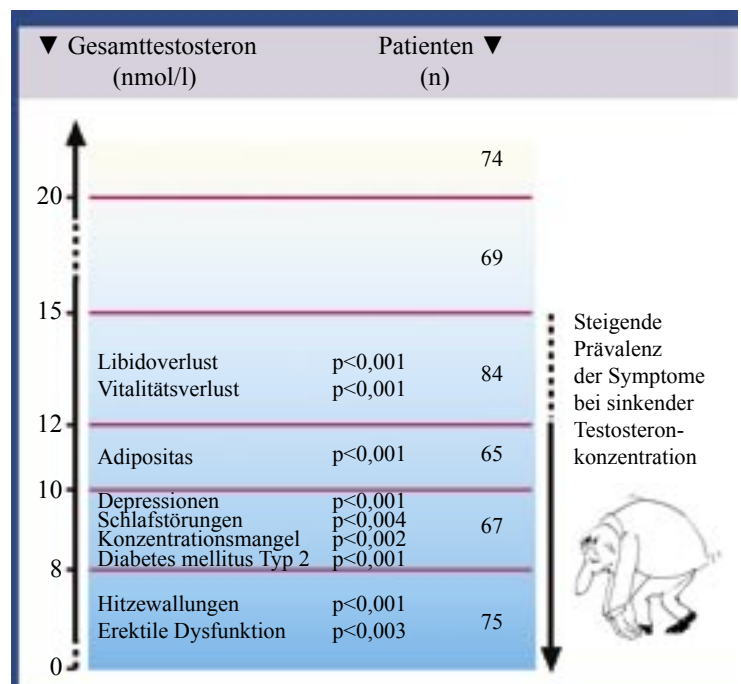
pogonadismus vorliegt. „Beim eugonadalen BPH-Patienten hat Testosteron keine negativen Effekte auf die LUTS-Symptome. Warum sollte es das dann haben, wenn wir mittels Substitution aus der hypo- wieder eine eugonadale Situation machen?“ Der Experte konzedierte in diesem Punkt zwar noch Forschungsbedarf, sieht eine bestehende BPH-Symptomatik aber nicht als Ausschlusskriterium.

Er plädiert jedoch bei jeder Testosteron-Substitution für eine intensive Beobachtung und Kontrolle des PSA-Wertes, eine digitale rektale Untersuchung und Sonographie von Hoden und Prostata (alle 3 Monate im ersten Jahr), einschließlich einer Bestimmung des Prostata Volumens. Zusätzlich sollte der Patient aufgeklärt werden, dass die Therapie regelmäßig überprüft und möglicherweise adjustiert werden muss und ein Auslassversuch erfolgt, wenn sich die Symptome des Hormonmangels nicht bessern.

## Bei Älteren nur kurz wirksame Präparate

Generell empfiehlt Nieschlag, bei Männern über 50 Jahren kurz wirksame Testosteron-Präparate, wie Testosteron-Gele, einzusetzen. Seine unwiderlegbare Begründung für diese Präparate ist die eindeutige Wechselwirkung zwischen Testosteron und Hämatokrit, an der nicht zu rütteln ist. „Wenn ein älterer Mann mit Testosteron behandelt wird, eine Polyzythämie entwickeln sollte und somit Schlaganfall gefährdet ist, muss das Testosteron schnell aus dem Kreislauf eliminiert werden. Dies ist bei Einsatz von Gelen, aber nicht bei Injektionen möglich.“ Darüber hinaus bieten Gele die Möglichkeit zur individuellen Dosierung.

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden



Bei sinkendem Testosteronspiegel nimmt die Prävalenz von psychosomatischen Symptomen und metabolischen Risikofaktoren zu. Die meisten der hierbei auftretenden Androgenmangel-Symptome lassen sich im Rahmen einer Testosteron-Substitutionstherapie weitgehend beheben. Nach Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. 2006. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab 91: 4335-4343.

---

Anzeige

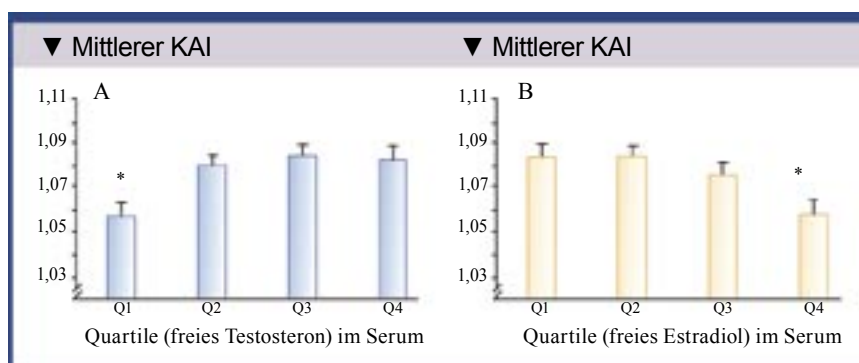
## Zusammenhang zwischen Sexualhormonspiegeln und Durchblutungsstörungen der Beine?

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist hauptsächlich auf atherosklerotische Veränderungen zurückzuführen. Systemische Atherosklerose führt dazu, dass PAVK und koronare Herzkrankheiten (KHK) vielfach gemeinsam auftreten. Zudem gibt es Übereinstimmungen in den Risikofaktoren für beide Krankheiten. Inwieweit das für Sexualsteroiden zutrifft, wurde im Rahmen der Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) untersucht (Tivesten A, et al., 2007):

An der MrOS beteiligen sich in Schweden 1 014 ältere Männer (mittleres Alter bei der aktuellen Untersuchung 75,4 Jahre). Bei ihnen wurde der so genannte Knöchel-Arm-Index bestimmt. Liegt der Wert unterhalb von 90, weist das auf das Vorliegen einer PAVK der Beine hin.

**PAVK positiv mit freiem Testosteron und negativ mit freiem Estradiol assoziiert**

Nach Adjustierung für Alter, Rauchen (gegenwärtig und früher), Diabetes, Hypertonie und Body-Mass-Index war das



Mittlerer Knöchel-Arm-Index (KAI) nach Quartilen des freien Testosterons im Serum (A) und Quartilen des freien Estradiols im Serum.

Freies Testosteron: Q1 = 0,003-0,23; Q2 = 0,23-0,30; Q3 = 0,30-0,39; Q4 = 0,30-1,43 nmol/l.

Freies Estradiol: Q1 = 0,05-1,2; Q2 = 1,20-1,60; Q3 = 1,60-2,12; Q4 = 2,12-9,04 pmol/l.

(nach Tivesten A, et al. 2007).

freie Testosteron unabhängig und positiv mit dem Knöchel-Arm-Index assoziiert, während freies Estradiol unabhängig und negativ mit dem Knöchel-Arm-Index assoziiert war (Abb.).

**FAZIT:** Ein niedriger Serum-Testosteron- und ein hoher Serum-Estradiolspiegel stehen im Zusammenhang mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit der Beine.

→ Die Verbindungen niedriger Serum-Testosteron- und hoher Serum-Estradiolspiegel mit PAVK stehen im Einklang mit Befunden, wonach endogene Estrogene bei Männern für atherosklerotische Gefäßveränderungen und der Ausbildung kardiovaskulärer Krankheiten förderlich sind.

Ferner mehren sich Befunde, wonach die Gesundheit der Gefäße bei Männern mit einem adäquat hohen Testosteronspiegel in Verbindung steht: Mit fallendem Testosteronspiegel nimmt die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis zu. Zudem besteht ein inverser Zusammenhang zwischen einem niedrigen Testosteronspiegel und kardiovaskulären Ereignissen.

Rauchen ist ein außergewöhnlich starker Risikofaktor für PAVK. Bluthochdruck ist allgemein ein schwächerer Risikofaktor für PAD als für KHK. *jfs* ◀

**Tivesten A, Mellström D, Jutberger H, et al. 2007.** Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 50:1070-1076.

## Fettgehalt der Leber bei metabolischem Syndrom

Bei der Entwicklung eines metabolischen Syndroms spielen Substanzen wie Glukose und Lipide eine Rolle, die von einer verfetteten Leber im Übermaß produziert werden. Es ist aber nicht bekannt, welcher Zusammenhang zwischen dem Leberfett und einem metabolischen Syndrom besteht, und welche klinisch verfügbaren Parameter mit dem Fettgehalt der Leber korrelieren (Kotronen A, et al., 2007):

An der Studie beteiligten sich 271 Nicht-diabetiker im Alter von 20 bis 65 Jahren (109 Männer, 162 Frauen). Das Vorlie-

gen eines metabolischen Syndroms wurde anhand der Kriterien der International Diabetes Federation festgestellt:

- Taillenumfang: Männer  $\geq 94$  cm; Frauen  $\geq 80$  cm, sowie mindestens zwei weiteren Faktoren:
- Serum-Triglyzeride  $\geq 1,70$  mmol/l oder eine die Triglyzeride senkende Medikation,
- Serum-HDL-Cholesterin  $\leq 1,03$  bei Männern und  $\leq 1,29$  mmol/l bei Frauen,
- Systolischer Blutdruck  $\geq 130$  mmHg oder diastolischer Blutdruck  $\geq 85$  mmHg oder kurz zuvor diagnostizierter Bluthochdruck,
- Nüchternblutzucker  $\geq 5,6$  mmol/l oder kürzlich diagnostizierter Diabetes.

Der Fettgehalt der Leber wurde mittels Protonen-Spektroskopie gemessen.

### Vierfach höherer Fettgehalt der Leber bei metabolischem Syndrom

Nach Adjustierung für Alter und BMI hatten Männer einen jeweils signifikant höheren Fettgehalt der Leber, Anteil intra-abdominalen Fettes, Blutdruck und Spiegel an Serum-Aminotransferasen. Im Studienkollektiv hatten 116 Personen (43 %) ein metabolisches Syndrom. Ihr Fettgehalt der Leber betrug im Mittel 8,2 %. Bei den Teilnehmern ohne metabolisches Syndrom wurde ein mittlerer Fettgehalt der Leber von 2,0 % registriert. Dieser Unterschied blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI signifikant.

Personen mit zwei Komponenten des metabolischen Syndroms hatten einen

durchschnittlichen Fettgehalt der Leber von 6,3 %. Bei drei Komponenten waren es 8,2 % und bei vier Komponenten 15,5 %.

Der Fettgehalt der Leber korrelierte signifikant mit Serum-Aminotransferasen (Alanin- und Asparagin-Aminotransferase). Die höchsten Korrelationen ergaben sich aber für das C-reaktive Protein und den Nüchtern-Insulinspiegel.

**FAZIT:** Der Fettgehalt der Leber ist bei Personen mit metabolischem Syndrom signifikant höher als bei Personen ohne metabolisches Syndrom.

→ Die Ergebnisse der Studie sind ein starkes Indiz dafür, dass Personen – ob adipös oder nicht adipös –, die übermäßig viel Fett in der Leber speichern, diejenigen sind, bei denen sich ein metabolisches Syndrom entwickelt.

Verschiedene Bestandteile des metabolischen Syndroms korrelieren mit dem Fettgehalt der Leber.

Die nicht durch Alkoholabusus verursachte Anhäufung von Fett in der Leber steht im Zusammenhang mit Insulinresistenz.

Die Prävalenz einer Fettleber steigt in Abhängigkeit von Adipositas. Allerdings kann der Fettgehalt der Leber in einer Gruppe von Personen mit ähnlichem BMI erheblich variieren. *rm* ◀

**Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, et al. 2007.** Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3490-3497.

## Risikofaktoren im Zusammenhang mit zunehmender Adipositas bei jungen Männern

Der Body Mass Index (BMI) norwegischer Männer hat seit den frühen 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts bis zum Jahr 2000 deutlich zugenommen. Um Erklärungen für die verstärkte Tendenz zur Übergewichtigkeit bzw. Adipositas bei jungen Männern zu finden, wurden die Daten der Oslo-Studien I und II von 1972/73 bzw. 2000 nach einer Zunahme anderer Risikofaktoren in Verbindung mit Adipositas durchforstet. Hiervon erhofft man sich Hinweise auf mögliche präventive Maßnahmen, um eine Zunahme übergewichtiger Männer und der kardiovaskulären Risikofaktoren effektiv reduzieren zu können (Lund Haheim L, et al., 2006):

In der prospektiven Screening-Studie wurden die Daten der Oslo-I-Studie aus dem Jahr 1972/73 und der Oslo-II-Studie aus dem Jahr 2000 (ergänzt durch Daten aus fünf ähnlichen Studien der Jahre 1996 bis 2001 mit vormaligen Oslo-I-Teilnehmern) miteinander verglichen. Insgesamt bestand das analysierte Studienkollektiv aus 7 157 Männern, die beim ersten Screening in Oslo-I 20 bis 49 Jahre alt waren. Erfasst wurden etwaige Veränderungen im Body Mass Index (BMI), der Nüchternblutzuckerwerte, der Blut-

druckwerte und beim Lipidstatus (Cholesterin, Triglyzeride).

### Anteil der übergewichtigen Männer nahm um den Faktor 5,4 zu

Im Beobachtungszeitraum von etwa 28 Jahren stieg der Anteil der adipösen Studienteilnehmer (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) von 2,5 % auf 13,5 % an. Dabei nahm der durchschnittliche BMI von 24,2 kg/m<sup>2</sup> auf 26,2 kg/m<sup>2</sup> zu. Am deutlichsten nahmen die jüngeren Männer aus der Alters-

gruppe 20-24 Jahre zu (durchschnittliche BMI-Zunahme um 3,9 kg/m<sup>2</sup>). Mit der Gewichtszunahme veränderten sich auch einige der bekannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Werte für den systolischen Blutdruck, das Gesamtcholesterin, die Triglyzeride und die Blutglukose nahmen zu. Etwa 80 % der in die beiden Studien eingeschlossenen Männer berichteten, dass sie im Verlauf der 28 Jahre ihre sportlichen Aktivitäten deutlich reduziert hatten. Interessant war auch die Beobachtung, dass mit zunehmendem BMI der Anteil der Nichtraucher unter den ehemaligen Rauchern anstieg.

Alle untersuchten Risikofaktoren mit Ausnahme der reduzierten körperlichen Freizeitaktivitäten standen unabhängig mit dem BMI in Verbindung.

**FAZIT:** Innerhalb von 28 Jahren hat die Adipositas unter den Osloer Männern um 11 % zugenommen. Dies führte gleichzeitig zu einer deutlichen Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren und zu einem allmählichen Rückgang der körperlichen Aktivitäten.

→ Es gibt eine Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren, die der Mann selbst

beeinflussen kann. Hierzu gehören in erster Linie die Senkung des erhöhten Blutdruckes, der Serumlipide und der Blutglukosekonzentration durch nicht-pharmakologische oder medikamentöse Maßnahmen. Empfohlen wird auch, mit dem Rauchen aufzuhören und regelmäßig Sport zu betreiben.

In den letzten Jahren wurden weltweit zahlreiche epidemiologische Studien publiziert, aus denen klar hervorgeht, dass mit der durchschnittlichen Zunahme des Body-Mass-Index der Bevölkerung die Gesamtmortalität und das Risiko für bestimmte gewichtsassoziierte Erkrankungen zunehmen. Hierzu gehören vor allem

das metabolische Syndrom, der Diabetes mellitus, der Bluthochdruck, kardiale Erkrankungen und Schlaganfälle. *rm* ◀

**Lund Haheim L, Lund Larsen PG, Sogaard AJ, Holme I. 2006.** Risk factors associated with body mass index increase in men at 28 years follow-up. *QJM* 99:665-671.

## Beeinflusst der Proteingehalt der Nahrung den Appetit und das Hungergefühl?

Mit dem Proteingehalt einer Mahlzeit steigt das Sättigungsvermögen. Dieser Erkenntnis zufolge sollten bei chronischer nicht adäquater Proteinzufuhr verstärkt Appetit und Hungergefühl auftreten. Zur Überprüfung der Hypothese beurteilten jüngere und ältere Männer ihr Hungergefühl und ihren Appetit während einer 18-tägigen Diät mit isokalorischer Ernährung, die jeweils ein unterschiedlich hohes Proteindefizit aufwies (Apolzan JW, et al., 2007):

An der Studie beteiligten sich zwölf jüngere gesunde Männer (29 ± 7 Jahre) und zehn ältere gesunde Männer (72 ± 6 Jahre). Die Teilnehmer erhielten nach einem Crossover-Design für jeweils 18 Tage eine isokalorische Ernährung mit unterschiedlich defizientem Proteingehalt (P125, P94 und P63 mit 1,00, 0,75 bzw. 0,50 g Protein pro kg Körpergewicht und Tag).

Gegen Ende jedes Durchgangs bewerteten die Teilnehmer die Intensität ihres Verlangens nach dem morgendlichen Erwärmen etwas zu essen anhand einer visuellen Analogskala (in cm).

### Verlangen nach Essen steigt bei niedrigem Proteingehalt der Nahrung

Die Teilnehmer in beiden Altersgruppen hatten ein annähernd gleiches Körpergewicht bzw. den gleichen Body Mass Index (BMI). Bei den jungen Männern wurde allerdings ein geringerer prozentualer Anteil an Fettgewebsmasse an der Gesamtkörpermasse registriert.

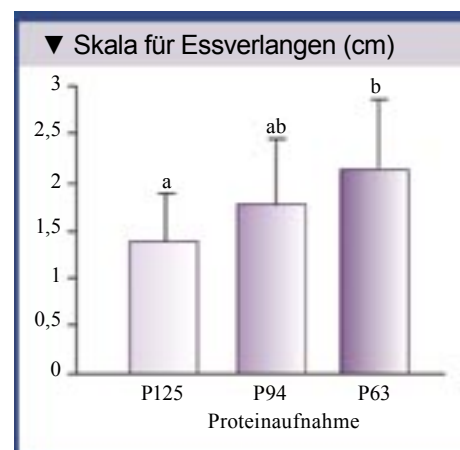
Mit sinkendem Proteingehalt der Nahrung stieg das Verlangen nach Essen (Abb.) Das Hungergefühl nahm von p125 zu p94

ebenfalls zu, und blieb beim Übergang zu P63 konstant.

Ältere Männer verspürten gegenüber den jüngeren Teilnehmern eher ein Völlegefühl. Der Proteingehalt der Nahrung hatte keinen Einfluss auf das Völlegefühl.

**FAZIT:** Wenn der Proteingehalt ihrer Nahrung nicht adäquat hoch ist, entwickeln sowohl jüngere als ältere Männer einen gesteigerten Appetit und neigen dazu insgesamt mehr zu essen.

→ Durch die Verabreichung standardisierter isokalorischer (isoenergetischer) Mahlzeiten an die Studienteilnehmer ließen sich Veränderungen im Essverlangen bzw. Hunger eindeutig auf den unterschiedlichen Proteingehalt der Nahrung zurückführen. Anhand dieser Versuchsanordnung bestätigten sich bisherige Erkenntnisse über den Sättigungscharakter von Proteinen. Denn bei Vergleichen des Energiegehalts von Mahlzeiten, die Testpersonen nach einer mehr oder weniger großen Protein-Vorlast zu sich nahmen, kamen acht von zehn Studien zu dem Ergebnis, dass nach größerer Protein-Vorlast bei der nächsten Mahlzeit weniger Kalorien (im Durchschnitt 9 %) zu



Männer, die sich für jeweils 18 Tage von einer isokalorischen Diät mit unterschiedlich defizientem Proteingehalt ernährten, bewerteten anhand einer visuellen Analogskala (in cm) die Intensität des Verlangens nach dem morgendlichen Erwärmen etwas zu essen. Zwischen jüngeren und älteren Männern bestanden keine Unterschiede in der Bewertung. P125, P94 und P63 Diäten mit 1,00, 0,75 bzw. 0,50 g Protein pro kg Körpergewicht und Tag (nach Apolzan JW, et al. 2007).

sich genommen wurden (Eisenstein J, et al. 2002). Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden verschiedene Reduktionsdiäten propagiert.

Untersuchungen haben zudem ergeben, dass Personen bei einer Unterversorgung mit Proteinen eine Präferenz für proteinreiche Kost entwickeln. Diese Vorliebe zeigt sich überwiegend, wenn der Energiebedarf bereits gedeckt ist. *jfs* ◀

**Apolzan JW, Carnell NS, Mattes RD, Campbell WW. 2007.** Inadequate dietary protein increases hunger and desire to eat in younger and older men. *J Nutr* 137:1478-1482.

**Eisenstein J, Roberts SB, Dallal G, Saltzman E. 2002.** High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutr Rev* 60:189-200.



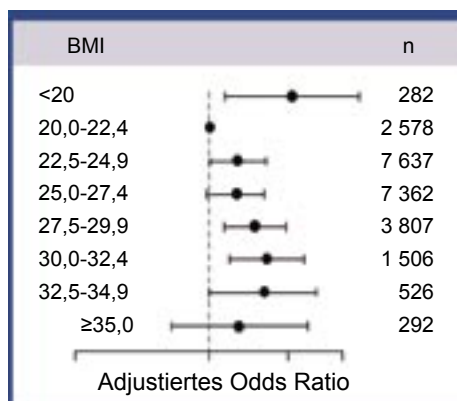
## Sind adipöse Männer vermehrt infertil?

Übergewicht und Adipositas stehen im Zusammenhang mit einer Reihe gesundheitlicher Risiken und wirken sich auf Quantität und Qualität des Samens aus. In einer norwegischen Studie wurde jetzt der Frage nachgegangen, ob eine Verbindung zwischen dem Body Mass Index (BMI) und der Fertilität von Männern besteht. Falls dem so ist, sollte auch untersucht werden, inwieweit ein solcher Effekt durch eine veränderte sexuelle Funktion vermittelt ist (Nguyen RHN, et al., 2007):

Für die Analyse konnten die Daten von 26 303 norwegischen Ehepaaren herangezogen werden. Infertilität lag in dieser Studie definitionsgemäß vor, wenn bei geplanter Schwangerschaft und regelmäßigem Geschlechtsverkehr mehr als zwölf Monate bis zur Konzeption vergingen oder irgendeine Art von Fertilitätsbehandlung erfolgte. Die Männer wurden nach ihrem BMI in acht Kategorien mit 20-22,4 als Referenzbereich eingeteilt.

### Exzessives Gewicht trägt zu Infertilität bei

Abgesehen von untergewichtigen Männern, bei denen bekanntermaßen ein erhebliches Risiko für Infertilität besteht, nimmt die Prävalenz von Infertilität mit steigendem BMI zu. Allerdings scheint dieser Effekt bei den exzessiv Schwergewichtigen abgeschwächt zu sein (Abb.).



Adjustierte Odds Ratio (OR, 95 % Konfidenzintervall) für Infertilität bei 23 986 norwegischen Männern gestaffelt nach BMI-Kategorien. Das Modell wurde adjustiert für den BMI der Frauen, das Alter der Männer und Frauen zu Beginn der Versuche eine Schwangerschaft herbeizuführen, Rauchen und Häufigkeit von Geschlechtsverkehr (nach Nguyen RHN, et al. 2007).

Der Effekt, den der BMI des Mannes auf die Fertilität hat, blieb nahezu unverändert, wenn die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs in den Analysen keine Berücksichtigung fand. Offensichtlich spielt hierbei eine sexuelle Dysfunktion bei schwergewichtigen Männern keine Rolle.

**FAZIT:** Ein hoher Body Mass Index wirkt sich bei Männern negativ auf die Fruchtbarkeit aus.

→ Der Zusammenhang zwischen Infertilität und sowohl sehr niedrigem BMI (Untergewicht) als auch hohem BMI findet Parallelen bei der Gesamtsterblichkeit und der Inzidenz von Krebserkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass den Risiken bei Untergewicht andere biologische Mechanismen zugrunde liegen als denen bei Übergewicht oder Adipositas.

Die Ergebnisse kleinerer Studien haben bereits einen negativen Effekt von übermäßiger Körpermasse auf die Fertilität erkennen lassen. Besser untersucht sind eine veränderte Quantität und Qualität des Samens bei erhöhtem BMI. Charakteristisch ist bei solchen Männern auch ein signifikant verringertes Testosteron-Estradiol-Verhältnis.

Die in dieser Studie ermittelten Werte dürften den negativen Einfluss von Fettleibigkeit auf die Fertilität des Mannes sogar unterrepräsentieren, denn Paare, bei denen es letztlich zu keiner Schwangerschaft kommt, sind in der Analyse gar nicht enthalten. Konsequenterweise gilt es jetzt zu klären, ob eine Gewichtsreduktion die Fertilität von Männern verbessern kann. *jfs* ◀

Nguyen RHN, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. 2007. Men's body mass index and infertility. Hum Reprod 22:2488-2493.

## Anzeige



## Pharma-Informationen

Androgenblockade bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom:

## Zulassung für Casodex® 150 mg

Seit Ende September dieses Jahres steht für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs und einem hohem Progressionsrisiko auch in Deutschland das nichtsteroidale Antiandrogen Bicalutamid (Casodex® 150 mg) zur Verfügung. Das sei eine große Erleichterung und bedeute für die Patienten einen leichteren Zugang zu einer effizienten Therapie, kommentierte Dr. Jörg Schröder, niedergelassener Urologe und Vorsitzender der Gesellschaft zur Förderung der ambulanten Uroonkologie Berlin-Brandenburg e.V. im Rahmen eines Pressegesprächs in seiner Praxis in Berlin die Zulassung.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat Casodex® 150 (Wirkstoff: Bicalutamid) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs und hohem Progressionsrisiko – entweder als alleinige Therapie oder adjuvant nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie – zugelassen. Bisher hatte Casodex® 150 mg in Deutschland – anders als in den meisten europäischen Ländern – trotz überzeugender Datenlage keine Zulassung. Bicalutamid war nur in geringerer Dosierung von 50 mg in Kombination mit Maßnahmen zur Testosteronsuppression bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom zugelassen.

„Um Patienten eine derart wirksame und verträgliche Therapieoption wie die Androgenblockade nicht vorenthalten zu müssen, haben wir in zahlreichen Fällen

von lokal fortgeschrittenem nichtmetastasiertem Prostatakarzinom Bicalutamid in Form von täglich drei Tabletten mit 50 mg verordnet,“ sagte Schröder. Die Zulassung des Medikamentes in höherer Konzentration trägt zur Verbesserung der Compliance bei. Zudem fällt die Zuzahlung für die Patienten geringer aus.

### Signifikante Verbesserung des objektiven progressionsfreien Überlebens bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom

Bereits im Rahmen der European Cancer Conference 2005 (ECCO) waren die 7,4 Jahresdaten des „Early Prostate Cancer“ (EPC)-Programms vorgestellt worden. In Studien mit über 8 000 Teilnehmern wurde das Medikament geprüft und hat dabei seine Wirksamkeit und

gute Verträglichkeit unter Beweis gestellt: Als alleinige Therapie konnte das nichtsteroidale Antiandrogen das Risiko einer klinischen Progression der Erkrankung (z.B. durch bildgebende Verfahren nachgewiesene Metastasierung oder Tumorausbreitung) um 40 % senken (Abb.) [1].

Als adjuvante Therapie im Anschluss an eine Operation oder Bestrahlung konnte das Risiko eines Rezidivs um 25 bzw. 44 % gesenkt werden. Im Anschluss an eine Strahlentherapie zeigte sich bereits ein Überlebensvorteil, das Sterberisiko sank um 35 %.

### Androgenblockade vermeidet kastrationsbedingte Nebenwirkungen

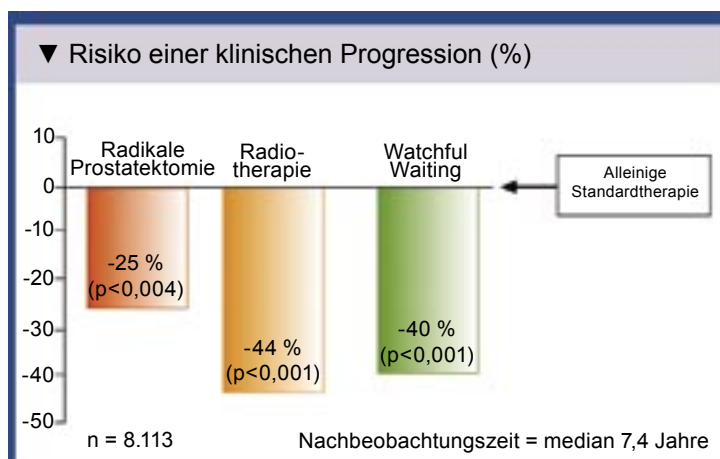
Endokrine Therapien sind anerkannte Behandlungsoptionen beim Prostatakarzinom. Iversen et al. haben bereits im Jahr 2000 eine Arbeit publiziert, in der Androgendeprivation vs. Androgenblockade verglichen wurde [3]. Die Ergebnisse zeigten keinen Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Die Nebenwirkungen, die bei Hormonentzug entstehen, wie Beeinträchtigung der sexuellen Funktionen, Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Hitzevallungen und Osteoporose, lassen sich bei einer Androgenblockade vermeiden. Kastrationsbedingte schwerwiegende Nebenwirkungen einer Langzeitbehandlung treten nicht auf. Knochendichte, Libido und körperliche Leistungsfähigkeit bleiben weitgehend erhalten [2, 3].

Das Vorkommen von Gynäkomastien – der typischen Nebenwirkung unter der Bicalutamid-Monotherapie – lässt sich durch eine prophylaktische Mamillenbestrahlung auf rund ein Drittel reduzieren. mk ◀

#### Literatur:

- [1] McLeod DG, et al. 2006. BJU Int 97:247-254.  
 [2] Sieber PR, et al. 2004. J Urol 171:2272-2276.  
 [3] Iversen P, et al. 2000. J Urol 164:1579-1582.

Quelle: Pressegespräch „Comeback in der anti-hormonellen Therapie des Prostatakarzinoms: Casodex 150 mg“ am 17.10.2007 in Berlin. Veranstalter: Astra Zeneca, Wedel.



Adjuvante oder alleinige Therapie der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit Casodex® 150 mg zeigt signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (nach McLeod DG, et al. 2006. BJU Int 97:247-154).

## Pharma-Informationen

## Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) Neue Therapieoption für Patienten mit Prostatakarzinom

Als Alternative zur radikalen Prostatektomie und zur Strahlentherapie gibt es für Patienten mit Prostatakarzinom mittlerweile eine schonende Therapieoption. Mit HIFU (Hochintensiver fokussierter Ultraschall) steht seit einiger Zeit ein Verfahren zur Verfügung, bei dem die gesamte Prostata einschließlich des darin wachsenden Tumors durch Hitze zerstört wird. Über aktuelle Aspekte dieses neuen Therapieverfahrens berichteten Experten auf der DGU-Jahrestagung in Berlin.

**„Die HIFU-Methode ist sicher und erreicht in der frühen Phase nach der Therapie hohe Heilungsraten“**

Die HIFU-Methode kann als technisch ausgereift gelten und ist bis heute bei einigen Tausend Patienten weltweit zum Einsatz gekommen, berichtete Prof. Rolf Muschler (Rotenburg/Wümme).

Wenngleich die Behandlung wegen der erforderlichen hohen Präzision bevorzugt in Vollnarkose durchgeführt werden sollte, ist das Verfahren keine Operation im eigentlichen Sinne und darüber hinaus nahezu unblutig. Aus klinischer Sicht ist interessant, dass Organe die in direkter Nachbarschaft zur Prostata liegen, durch das Verfahren in der Regel nicht beeinträchtigt werden. Insbesondere besteht kaum Gefahr für den Schließmuskel, welcher bei einer radikalen Prostatektomie häufiger in Mitleidenschaft gezogen wird.

Besonders hervorzuheben ist, dass der behandelnde Arzt bei der so genannten „Visually Directed HIFU“ Methode die Durchführung nicht einfach einer Computersoftware überlässt, sondern am Monitor in Echtzeit das gesamte Behandlungsverfahren überwacht, kontrolliert („Visually Directed“) und steuert – gegebenenfalls situationsabhängig revidiert und modifiziert.

Prinzipiell kann das HIFU-Verfahren aber auch bei einem Lokalrezidiv nach radikaler Operation, nach Strahlentherapie und nach anderen minimal-invasiven Verfahren eingesetzt werden. Ebenfalls

wichtig ist, dass die Methode problemlos wiederholt werden kann, falls die PSA-Konzentration nicht adäquat abfällt. Bei Patienten mit lokalem Rezidiv ist das Verfahren daher heute schon als zweite Chance auf Heilung anzusehen.

### Ambulante HIFU-Behandlung im mobilen Service

Wie Dr. Richard Berges (Köln) ausführte, zähle die HIFU-Behandlung neben der LDR-Brachytherapie und der Kryoablation zu den bereits etablierten Alternativverfahren in der Therapie des Prostatakarzinoms. „Mittlerweile hat HIFU weltweit an Bedeutung zugenommen, was vor allem auf die Vorzüge der Methode zurückzuführen ist“, sagte der Urologe. Hierzu gehört unter anderem, dass das Verfahren ohne radioaktive Strahlung auskommt, demzufolge auch keine aufwendigen Schutzbestimmungen zu beachten sind. Von Vorteil ist darüber hinaus die ambulante Durchführbarkeit. Ferner gestattet die mobile Geräteeinheit einen dezentralen Einsatz, sodass dieses Verfahren in Ärztepartnerschaften und Netzwerken betrieben werden kann. Der Vorteil ist, dass einzelne Kollegen auf dieses alleine kaum wirtschaftlich zu betreibende Verfahren zugreifen, und dies den Patienten anbieten können.

In Köln praktiziert Berges die HIFU-Methode in einem Ärztenetz (Ärztepartnerschaft des KCU-Köln e.V. an das 80 Urologen angeschlossen sind). Dieselbe Einheit wird bei überschaubarem orga-

nisatorischem Aufwand auch mit anderen Ärztenetzen und Kliniken geteilt (u.a. Rothenburg, Fürth, Darmstadt). Berges setzt das innovative Verfahren insbesondere bei Patienten ein, die keine Operation oder Strahlentherapie wünschen, oder bei Hochrisiko-Patienten, die dringend therapiert werden müssen.

### Hoher Stellenwert der Online-Dokumentation auch als HIFU-Register

Eines der zentralen Elemente auch bei der Anwendung der HIFU-Methode ist die Datenerhebung und Datenregistrierung zur Qualitätssicherung. Hier auf wies Prof. Thomas Ebert (Fürth) hin. Die Online-Dokumentation ermöglicht es, mehrarmige Dokumentationen zu gestalten, mehrstufige Dokumentationen abzubilden, innerhalb eines Arbeitsablaufs flexibel für die jeweilige Situation adäquate Online-Bögen abzurufen (z.B. Therapie- vs. Verlaufsbogen) und auch aktive Elemente (etwa Benachrichtigungen und Einbestellwesen) in der Workflow zu integrieren. Bei einer auf Papierbögen basierenden Dokumentation wäre dies so nicht möglich, sagte der Urologe. Weitere Vorteile der Online-Dokumentation bestehen in der nur einmal notwendigen Eingabe und die sofortige Übernahme in die Datenbank. Hierdurch können mögliche Fehler durch die Datenübertragung vermieden werden.

Weitere Pluspunkte sind unter anderem die sofortige Verfügbarkeit der Daten, die jederzeit mögliche Anpassbarkeit, sowie die Integration von Plausibilitäten. Dies, so Ebert, ist sicherlich der größte Vorteil von Online-Dokumentationen im Vergleich zu „geduldrigen“ Papierdokumentation, da durch die Prüfung der Daten während der Eingabe direkt ein höheres Qualitätsniveau erreicht wird und aufwendige Clearing-/Monitoringaktivitäten entfallen können. jfs ◀

Kontakt: Claus.Tingelhoff@misonix.com

Quelle: Pressegespräch „Mobiler HIFU-Service zur Behandlung lokaler Prostatakarzinome als Angebot vernetzter Urologenkooperationen und ihrer Prostatazentren“ am 27. September 2007 in Berlin. Veranstalter: Misonix Ltd.

## Pharma-Informationen

## Nykturie:

# Erkennen und behandeln der nächtlichen Polyurie

Nykturie ist die mit Abstand häufigste Ursache für gestörten Schlaf. Ihre Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an. Von den 50- bis 60-jährigen Männern und Frauen leiden bereits etwa 60 % unter Nykturie, sowie insbesondere an deren Folgeerscheinungen wie psychische und physische Leistungseinbußen mit massiver Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Vielfach liegt der Nykturie eine nächtliche Polyurie zugrunde. Ursächlich ist eine im Verhältnis zur Gesamtharnmenge erhöhte nächtliche Harnproduktion, die auf einen veränderten Tag-Nacht-Rhythmus der Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (ADH) zurückzuführen ist. Dieser nächtlichen Harnflut lässt sich mit dem ADH-Agonisten Desmopressin (Minirin® 0,1 mg) effektiv begegnen.

## Nykturieprotokoll zur Differentialdiagnose der Nykturie

Unverzichtbares Instrumentarium bei der initialen Abklärung von Nykturie ist das Führen eines Miktionsprotokolls über 3 Tage. Hierbei werden Zeitpunkte der Harnentleerung und das entleerte Harnvolumen registriert. Zusätzliche Informationen liefern die Aufzeichnungen über Trinkmenge und die Zeitpunkte der Flüssigkeitsaufnahme. Anhand eines solchen Nykturieprotokolls lässt sich zwischen drei Ursachen für Nykturie unterscheiden:

1. Werden innerhalb von 24 Stunden mehr als 2,8 Liter ausgeschieden, besteht eine Polyurie.
2. Werden mehr als ein Drittel (20 % bis 33 %) der 24-Stunden-Harnmenge in der Nacht produziert, handelt es sich um eine nächtliche Polyurie.

3. Bei häufiger Entleerung kleiner Harnmengen (< 250 ml) muss von einer verminderten Blasenkapazität oder einer überaktiven Blase ausgegangen werden.

Keine Nykturie liegt vor, wenn die Toilette nachts häufiger aufgrund anderer Schlafstörungen aufgesucht wird.

Zur weiteren Abklärung stehen das Urinlabor und der Uroflow zur Verfügung.

## Passagerer nächtlicher ADH-Mangel als Ausschlussdiagnose

Vor Beginn einer Therapie der nächtlichen Polyurie mit Desmopressin sind andere Ursachen wie insbesondere eine Herzinsuffizienz auszuschließen.

Leitsymptom der Herzinsuffizienz ist eine Natrium- und Wasserretention. Zur Nykturie kommt es im Rahmen der Ödemausschwemmung. Der Ausschluss einer Herzinsuffizienz ist heute mit den labordiagnostischen Parametern B-type Natriuretic Peptide (BNP) und dem N-terminalen Anteil des BNP-Vorläufermoleküls (NT-proBNP) routinemäßig aus Vollblut durchführbar. Als biochemischer Herzinsuffizienzmarker ist insbesondere das physiologisch inaktive NT-proBNP mit einer gegenüber dem BNP sechsfach längeren Halbwertszeit geeignet. Hierfür liegen hinreichend validierte Daten zur klinischen Wertigkeit vor, an denen sich der Urologe beim Diagnoseausschluss orientieren kann (Abb.). Zu berücksichtigen ist ferner, dass Frauen höhere BNP-Werte aufweisen als Männer. Die Bestimmung von BNP-Parametern ist voll erstattungsfähig.

### Herzinsuffizienz unwahrscheinlich

- NT-proBNP-Wert: < 125 pg/ml

### Abklärung beim Kardiologen

- NT-proBNP-Wert: > 125 pg/ml

Abb.: NT-proBNP als negativ prädiktiver Biomarker für Herzinsuffizienz.

Lassen sich ferner eine Niereninsuffizienz und Schlafapnoe ausschließen, kann von einem passageren nächtlichen ADH-Mangel ausgegangen werden.

## Effektive Behandlung der nächtlichen Polyurie mit Desmopressin

Bei Patienten mit passagerem nächtlichen ADH-Mangel lässt sich der physiologische zirkadiane Rhythmus der Urinproduktion mit Desmopressin annähernd wieder herstellen. Das zeigen die Ergebnisse des Phase-III-Studienprogramms NOCTUPUS, an dem 670 Patienten (in drei Kurz- und zwei Langzeitstudien) beteiligt waren: Mit Desmopressin kam es im Vergleich zu Placebo zu einer mehr als 50 %igen Reduzierung nächtlicher Toilettengänge. Insbesondere verlängerte sich die Dauer der ersten Schlafperiode deutlich über die gesamte Studienzeit – bei Männern von 157 auf 288 Minuten und bei Frauen von 142 auf 310 Minuten. Dieser Effekt war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) [1]. Anhaltende Effekte wie bei Kindern mit Enuresis konnten nicht erzielt werden. Nach Absetzen der Therapie verloren sich beide Effekte jedoch wieder.

Bei unter 65-jährigen Patienten ist den Daten zufolge eine Toleranzentwicklung oder ein erhöhtes Hyponatriämie-Risiko nicht zu befürchten. Desmopressin ist generell eine gut verträgliche und effektive Therapie bei nächtlicher Polyurie. *mk* ◀

[1] Lose G, et al. 2004. J Urol 172:1021-1025.

## Pharma-Informationen

## Erection Hardness Score erleichtert effektives Behandlungsmanagement

## Grad-4-Erektionen als optimales Behandlungsziel für Zufriedenheit und Therapietreue



Prof. Dr. med.  
K.-P. Jünemann  
(Kiel)

Die Härte der Erektionen spielt sowohl für Männer als auch für Frauen eine wichtige Rolle in ihrem Sexualleben. Aktuelle Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass sich ein negativer Effekt auf die Zufriedenheit mit der Beziehung und auf das emotionale Wohlbefinden einstellen kann, wenn nicht zuverlässig komplett harte Erektionen erreicht werden. Mit dem Erection Hardness Score steht ein effizientes und leicht zu handhabendes Hilfsmittel zur Verfügung. Dessen Einsatz in der Therapie von Erektionsstörungen kann entscheidend dazu beitragen, Behandlungsmanagement und Therapieerfolg zu optimieren.

Nicht nur Männer mit erektiler Dysfunktion (ED) leiden unter ihrer eingeschränkten Erektionsfunktion. Auch zahlreiche Männer, die nur eine leichte Erektionsstörung aufweisen und noch eine Grad-3-Erektion erzielen können, sind mit ihrem Sexualleben oft unzufrieden. Diese Unzufriedenheit wird häufig von den Partnerinnen geteilt. So unterstreichen die Ergebnisse des Global Better Sex Survey, einer international durchgeführten Befragung von mehr als 12 500 Männern und Frauen, welchen wichtigen Beitrag die Erektionshärte zur Zufriedenheit mit dem Sexualleben für beide Partner leistet. Für die Mehrheit der befragten Männer und Frauen war eine intakte Erektionsfunktion wichtig. Doch nur etwa ein Drittel der Teilnehmer war mit der erreichten Erektionshärte zufrieden. Dieses Missfallen übertrug sich nicht nur auf die Zufriedenheit mit dem Sexualleben sondern auch auf die Liebesbe-

ziehung und den allgemeinen Gesundheitszustand. Die überwiegende Zahl der befragten Männer (74 %) war allerdings bereit, eine ED mit medikamentöser Hilfe zu lindern. Sie wurden in ihrem Wunsch nach zuverlässigen und vollständig harten Erektionen von ihren Partnerinnen unterstützt.

## Grad-4-Erektionen als Therapieziel

Um dieses Bedürfnis der Patienten und ihrer Partnerinnen erfüllen zu können, Therapieerfolge besser messbar zu machen und den Dialog zwischen Arzt und Patienten zu erleichtern, empfiehlt ein internationales Expertengremium um Prof. Klaus-Peter Jünemann (Kiel) die Festlegung der optimalen Grad-4-Erektionen als Therapieziel. Diese aktuelle Empfehlung, die als Konsensus veröffentlicht wurde, basiert auf der Auswertung retrospektiver Daten von über 10 000 Patienten sowie aktueller prospektiver Studien und rückt die quantitative Beurteilung der Erektionshärte in den Mittelpunkt der Behandlung. Denn die Autoren sind sich darin einig, dass die Erzielung komplett harter Erektionen sowohl zu einem verbesserten Sexualleben als auch zu optimaler Therapiezufriedenheit führen kann. Dies wird durch aktuelle Untersuchungsergebnisse untermauert, die zeigen, dass die mit Sildenafil (Viagra®) erzielten Grad-4-Erektionen mit einer signifikanten Verbesserung des emotionalen Wohlbefindens, der Zufriedenheit mit der sexuellen Beziehung und insbesondere der The-

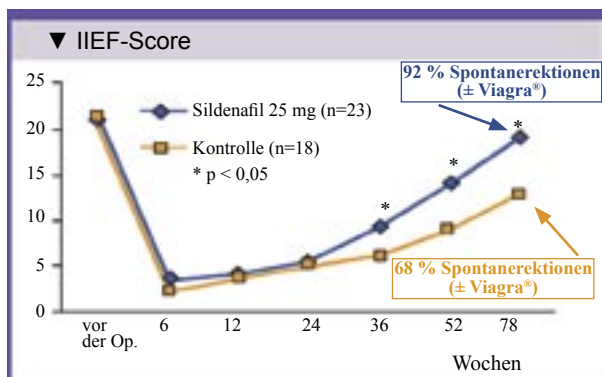
rapiezufriedenheit korrelierten (Mullhall JP, et al. 2007).

## Rehabilitation nach Prostatektomie – das Kieler-Konzept

„Aber nicht nur eine erfolgreiche Behandlung der Patienten – sogar eine vollständige Erholung der Erektionsfunktion nach radikaler Prostatektomie oder bei milder ED scheint aufgrund der aktuellen Daten möglich“, erläuterte Jünemann auf einer Pfizer-Pressekonferenz in Berlin. So zeigen die Follow-up-Resultate einer Untersuchung seiner Kieler Arbeitsgruppe, dass sich die erektile Funktion durch die allabendliche Gabe von 25 mg Sildenafil nach radikaler Prostatektomie mit 92 % deutlich schneller erholte als in der Kontroll-Gruppe ohne kontinuierliche Medikation (68 %) (Abb.).

## Patienten mit leichter ED profitieren von verbesserter Oxygenierung durch Sildenafil

„Studienergebnisse lassen vermuten, dass die Erholung der erektilen Funktion nicht nur bei Patienten nach radikaler Prostatektomie eintreten kann“, sagte Jünemann weiter. Das Prinzip der verbesserten Oxygenierung durch Sildenafil und der Rehabilitation der glatten Schwellkörpermuskulatur greife auch bei Patienten, die nur eine leichte Erektionsstörung aufwiesen. Dieses Erkenntnis gebe für viele Patienten Anlass zur Hoffnung.



Wiederherstellung der erektilen Funktion nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie (nach Bannowsky A, et al. 2007).

Red. ◀

## Pharma-Informationen

## „Beste Jahre“ oder Midlife-Crisis?

## Die Männergesundheit als ganzheitliche Herausforderung

„Männer betrachten ihren Körper als Instrument, das Leistungsanforderungen erfüllen muss“, meint Männercoach Dr. Dr. Michael Despegel (Konstanz). Schließlich zählen Leistung, Härte und Potenz zu den zentralen Identitätsmerkmalen des Mannes. Wenn „Er“ aber eines Tages nicht mehr steht, kratzt dies umso stärker am Selbstwertgefühl. „Dabei ist die erektile Dysfunktion (ED) häufig nur der Vorbote einer Vielzahl von Störungen, die mit Testosteronmangel, Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes, Osteoporose sowie Fettstoffwechselstörungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen Hand in Hand gehen“, erklärte Prof. Aksam A. Yassin (Norderstedt) in Hamburg anlässlich des Media Dinners „Beste Jahre“ oder Midlife-Crisis?, initiiert von Bayer Vital.

## Bei ED auch den Testosteronmangel ins Visier nehmen

„Bei einer Behandlung mit PDE5-Hemmern sollte man jedoch nicht den Testosteronspiegel aus den Augen verlieren“, erklärte Yassin. Schätzungen zufolge weisen in Deutschland rund zwei Millionen Männer im Alter zwischen 40 und 70 Jahren erniedrigte Testosteronspiegel auf. Von einem Mangel spricht man bei einem Gesamttestosteron Gehalt von unter 12 nmol pro Liter Blutserum. Ein Hormondefizit verstärkt nicht nur die ED, sondern führt zu einer Reihe weiterer Störungen, indem es beispielsweise dazu beiträgt, Knochensubstanz abzubauen, die Muskelmasse und -funktion

zu mindern, Depressionen zu fördern und den abdominalen Fettansatz zu forcieren. Deshalb sollte bei Männern mit erhöhtem Bauchumfang (> 102 cm) immer der Testosteronspiegel geprüft und gegebenenfalls medikamentös in den Normbereich angehoben werden.

Eine Hormonsubstitution kann beispielsweise mit dem Testosterongel Testogel® geschehen, das Patienten selbst täglich auf die Schultern, Oberarme und/oder Bauch auftragen. Für die Langzeitbehandlung ist das Depotpräparat Nebido® (1 000 mg Testosteronundecanoat i.m.) gut geeignet. Es wird etwa alle zwölf Wochen in den Muskel injiziert und sorgt für einen gleichmäßigen Testosteronspiegel im Blut. Die Formulierung mit 1 000 mg Testosteronundecanoat in 4 ml öliger Injektionslösung ist im Vergleich zu anderen Testosteroninjektionen besser verträglich. Mit dieser Injektion ist es gelungen, die Anzahl der nötigen Spritzen pro Jahr von bisher ca. 17 auf etwa vier bis fünf zu reduzieren.

jfs ◀

## IMPRESSUM

## andrologen.info

5. Jahrgang 2007  
www.andrologen.info

## Herausgeber:

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

## Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler  
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)  
S. Brandis (sb)  
M. Klafke (mk)  
Dr. med. M. Petsch  
Dr. med. T. Stadler

## Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

## Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le)  
Dr. R. Manz (RM)

## Layout/Satz:

Tobias Schindler

## Verlag:

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

## Wissenschaftlicher Beirat:

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

## Lektorat:

Maria Weber

## Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom  
01. Januar 2007

## Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 4 500

## Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

## Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben) Euro 40,--  
inkl. Porto und Versand,  
Einzelheft: Euro 8,--  
für Studenten Euro 20,--  
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder  
per email: abo@andrologen.info

## Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungs-hinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

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

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

ISSN: 1611-8790



---

Anzeige