

## In dieser Ausgabe:

### **Testosteron – Prostata – PSA**

Inwieweit ist PSA ein Marker für Effekte von Testosteron an der Prostata?

### **Fachliteratur**

Simultane Serum-PSA- und -Testosteronbestimmungen

Statine senken PSA-Wert:  
Gut, schlecht oder belanglos?

Wird durch 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer die erektile Funktion beeinträchtigt?

Kindheitstumoren: Sperma auf Eis legen ist praktikabel

Erhöhtes Brustkrebsrisiko für korpulente träge Männer?

### **Andrologie**

Neue Optionen der Pharmakotherapie der Ejaculatio praecox

### **Medizinrecht**

Überblick zum Arzthaftungsrecht (II)

### **Wissen will trainiert sein**

Diabetes mellitus auch ein Thema für den Urologen?





# Inhalt

## Testosteron – Prostata – PSA

Dass die PSA-Produktion in der Prostata androgenabhängig ist, steht in jedem Lehrbuch der Urologie. Und das mit Recht, denn die Aussage lässt sich durch Studienergebnisse hinreichend belegen. Doch ist das Serum-PSA damit auch ein Marker für Testosteron-Effekte an der Prostata? Mit Testosteron-Effekten sind in der Regel insbesondere Wachstumsprozesse gemeint, und dahinter steckt die Frage, ob Testosteron eine Rolle bei der Entstehung und/oder der Progression von Prostatakrebs spielt?

Die Folgerung, dass die Zufuhr von Testosteron zumindest das Wachstum eines Prostatakarzinoms stimuliert, wenn andererseits Testosteronentzug ein Prostatakarzinom zur Regression bringt, liegt doch so nahe. Und auch das steht vielfach in den Lehrbüchern. Doch diese Aussage hat sich quasi „eingeschlichen“, ohne jemals durch Studienergebnisse belegt worden zu sein. Sie beruht genau genommen auf der Fehlinterpretation von Studienergebnissen. Das trifft insbesondere auf die bahnbrechende Arbeit von Huggins und Hodges aus dem Jahr 1941 zu, mit der das Dogma, wonach Prostatakarzinome durch Testosteron zum Wachstum veranlasst werden, festzementiert wurde. In besagter Studie waren auch drei Prostatakrebspatienten nach vorheriger Kastration mit Testosteron behandelt worden. Das führte zur biochemischen Progression. Es kam zu einem steilen Anstieg der sauren Phosphatase im Serum, das PSA war zu jener Zeit noch nicht bekannt. Doch obwohl spätere Untersuchungen gezeigt haben, dass Prostatakarzinome ohne vorausgegangenen Androgenentzug unter Testosteron keine verstärkte Wachstumstendenz entwickeln, war es zu spät. Dogmen – zumal wenn sie vordergründig logisch erscheinen – lassen sich nicht so schnell wieder aus der Welt schaffen.

Erst in jüngster Zeit wird mehr Licht in das Verhältnis Prostata – Testosteron gebracht. Hierzu tragen insbesondere Untersuchungen über die Beziehung zwischen intraprostatatischen und systemischen Androgenspiegeln bei. Ferner konnte keine Abhängigkeit des PSA-Spiegels von der Serum-Testosteronkonzentration nachgewiesen werden. In der erwarteten neuen S3-Richtlinie Prostatakarzinom soll bei hypogonadalen Patienten nach kurativer Prostatakrebstherapie unter besonderer Aufklärung und Überwachung eine Testosteronsubstitution nicht mehr ausgeschlossen sein. jfs ◀

## Thema

### 4\_Testosteron – Prostata – PSA

Inwieweit ist PSA ein Marker für Effekte von Testosteron an der Prostata?

## Fachliteratur

### 8\_Simultane Serum-PSA- und -Testosteronbestimmungen

### 9\_Statine senken PSA-Wert: Gut, schlecht oder belanglos?

## Andrologie

### 10\_Neue Optionen der Pharmakotherapie der Ejaculatio praecox

## Fachliteratur

### 12\_Wird durch 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer die erektile Funktion beeinträchtigt?

### 13\_Wirkt sich bei Hämodialyse-Patienten eine Nierentransplantation auf die erektile Funktion aus?

### 14\_Kindheitstumoren: Sperma auf Eis legen ist praktikabel

### 15\_Erhöhtes Brustkrebsrisiko für korpulente träge Männer?

### 15\_PCa: Modifizierbarer Risikofaktor gefunden?

## Medizinrecht

### 16\_Überblick zum Arzthaftungsrecht (II)

## Pharma Report

### 19\_Docetaxel (Taxotere®) beim HRPc: Mehr Lebensqualität und Schmerzreduktion in jedem Alter

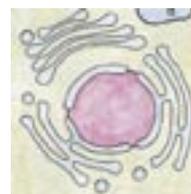
## Wissen will trainiert sein

### 20\_Diabetes mellitus auch ein Thema für den Urologen?

### 22\_Pharmainformationen

### 23\_Leserbrief/Personalie

### 23\_Impressum



4\_Thema: Inwieweit ist PSA ein Marker für Effekte von Testosteron an der Prostata?



20\_Wissen will trainiert sein: Diabetes mellitus auch ein Thema für den Urologen?



Titelbild

## Testosteron – Prostata – PSA

# Inwieweit ist PSA ein Marker für Effekte von Testosteron an der Prostata?



Physiologische Testosteroneffekte an der Prostata wie die Regulierung Androgen-abhängiger Gene führen bei gesunder, intakter Drüse zu keiner Abgabe von Prostata-spezifischem Antigen (PSA) ins Blut. Erst wenn die strukturelle und funktionelle Integrität der Prostata beeinträchtigt ist, lässt sich PSA im Blut nachweisen. Diesbezüglich beschäftigt Urologen seit der Entdeckung, dass Prostatakarzinome durch Androgendeprivation zur Regression gebracht werden können, brennend die Frage, ob Testosteron in der Pathophysiologie maligner Prostataerkrankungen eine Rolle spielt. In zahlreichen, damit befassten Studien wurden bislang keine stichhaltigen Indizien für eine Beteiligung von Testosteron in physiologischer Konzentration an der Karzinogenese von Prostatakrebs ermittelt. Im Gegenteil scheint sogar das Jahrzehnte lang unangefochtene Dogma, Testosteron stimuliere das Wachstum eines bestehenden Prostatakarzinoms, ins Wanken zu geraten.

**P**rostata-spezifisches Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein und gehört zur „15-köpfigen“ Familie der Gewebekallikreine, deren Gene allesamt auf dem langen Arm von Chromosom 19 (19q133-4) in einem ca. 280 Kilobasen umfassenden Locus positioniert sind. In der rationalen Benennung erhält PSA den Namen humanes Kallikrein 3 (hK3) und sein kodierendes Gen die Bezeichnung *KLK3*.

### Biologische Funktionen von PSA, ...

... das physiologischerweise in die Samenflüssigkeit abgegeben wird, umfassen die Verflüssigung des nach der Ejakulation im Seminalplasma entstehenden Koagulums und möglicherweise auch die Beteiligung an

der Auflösung des Zervikalschleims. Die Hauptmenge des PSA in der Samenflüssigkeit ist eine aktive Serin-Protease mit Chymotrypsin-ähnlicher Aktivität.

### Die Expression von PSA ...

... ist Androgen-abhängig. Sie wird über die Ausbildung eines so genannten Transkriptionsapparates unter Beteiligung von Androgen-Response-Elementen in der Promotor-Region von *KLK3* und des Androgen-aktivierten Androgenrezeptors gesteuert. In der Prostataepithelzelle ist nicht Testosteron selbst, sondern sein Derivat Dihydrotestosteron (DHT) aktivierender Ligand des Androgenrezeptors. Die Umwandlung des aus der Zirkulation aufgenommenen Testosterons er-

folgt direkt im Prostatagewebe unter der katalytischen Wirkung von 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 2.

Erhöhte PSA-Spiegel im Blut bei Männern mit Prostatakrebs lassen sich nicht durch eine verstärkte Expression von PSA in den Tumorzellen erklären. Im Gegenteil wurde gerade bei aggressiven Prostatakarzinomen sogar eine verminderte PSA-Produktion nachgewiesen [1].

### Wenn PSA ins Blut gelangt, ...

... hängt das zunächst mit dem Verlust der strukturellen und funktionellen Integrität der epithelialen Auskleidung der tubulo-alveolären Drüsen und/oder der Ausführungsgänge zusammen. Die Epithelien bilden eine hermetische Grenze zwischen Drüsenlumen und intersti-

tiellem Gewebe, die durch verschleißende Zellhaften (tight junctions; Zonulae occludentes) im apikolateralen Bereich aneinandergrenzender Zellen aufrechterhalten wird (Abb.). Große Moleküle wie PSA können

---

**Erhöhte PSA-Spiegel im Blut bei Männern mit Prostatakrebs lassen sich nicht durch eine verstärkte Expression von PSA in den Tumorzellen erklären. Im Gegenteil wurde gerade bei aggressiven Prostatakarzinomen sogar eine verminderte PSA-Produktion nachgewiesen.**

---

die Barriere normalerweise nur an Stellen überwinden, wo die Verbindung vorübergehend gelöst wird. Das geschieht im Rahmen der ständigen Regeneration des Epithels. Auf diesem Weg gelangen physiologischerweise aber nur verschwindend geringe Mengen an PSA ins Gewebe und von da aus ins Blut.

Wesentlich für die Barrierefunktion des Epithels ist auch die Polarität der Epithelzellen, durch die endozytotische und exozytotische Aktivitäten an der apikalen von denen an der basolateralen Zelloberfläche funktionell strikt getrennt sind. Mittels Immunhistochemie lassen sich die apikale und die basolaterale Plasmamembran als unterschiedlich zusammengesetzte Zellkompartimente erkennen. Diese Polarität geht bei maligner Transformation allmählich verloren. Letztlich findet die Sekretion von PSA ohne Orientierung an der gesamten Zelloberfläche statt, wie das auch bei Metastasen anzunehmen ist.

#### Zahlreiche Molekülvarianten ...

... von PSA wurden insbesondere im Blut identifiziert. Die Hauptmenge hiervon bilden stabile Komplexe mit verschiedenen, im Blut in hoher

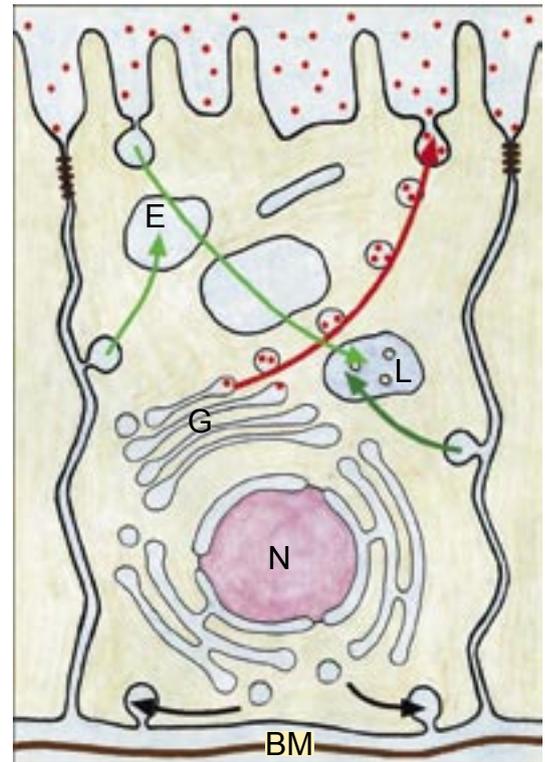
Konzentration vorkommenden Protease-Inhibitoren. Vorherrschend in dieser allgemein als komplexiertes PSA (cPSA) bezeichneten Fraktion ist das an  $\alpha 1$ -Antichymotrypsin gebundene PSA. Eine kleinere Fraktion von Komplexen aus  $\alpha 2$ -Makroglobulin und PSA wird durch kommerzielle Bestimmungsmethoden für cPSA nicht erfasst.

Komplementär zu cPSA tritt im Blut auch eine Fraktion an freiem PSA (fPSA) auf, die diagnostisch von Bedeutung sein kann, denn das Verhältnis von Gesamt- zu fPSA (das meist als Prozentsatz des fPSA am Gesamt-PSA (%fPSA) ausgedrückt wird, ist bei erhöhten PSA-Werten infolge benigner Prostatahyperplasie (BPH) in der Regel größer als bei erhöhten PSA-Werten infolge eines Prostatakarzinoms.

Das fPSA im Blut ist eine Mischung verschiedener PSA-Varianten (intakte, trunkierte, „nicked“ Formen), deren jeweilige Molekülstruktur die Komplexbindung mit den Protease-Inhibitoren im Blut nicht zulässt. Bestimmte Subfraktionen des fPSA werden auf ihre Eignung untersucht, zwischen BPH und Prostatakrebs diskriminieren zu können. Warum es bei welcher Prostataerkrankung zur Sekretion welcher PSA-Varianten ins Blut kommt, ist allerdings längst nicht geklärt.

#### Ein Einuss des Serum-Testosteronspiegels auf das Serum-PSA ...

... implizierte, dass Testosteron in die Pathogenese von Prostataerkrankungen eingebunden ist. Doch bereits 1995 hatten Monath et al. bei 150 Männern ohne vorausgegangene Prostatakrebskrankung ermittelt, dass keine Korrelation zwischen Testosteron und PSA besteht. Dieses Ergebnis hatte auch nach Korrekturen für Alter und Körpergewicht Bestand. Die Untersucher zogen daraus die Schlussfolgerung, dass durch die simultane Bestimmung der Se-



Idealisierte Prostataepithelzelle, die über tight junctions im Bereich der apikolateralen Zelloberfläche mit benachbarten Zellen verbunden ist. Größere Moleküle wie PSA (rot) gelangen bei intaktem Epithel nicht aus dem Prostatasekret in die intersitielle Flüssigkeit und von da ins Blut. Endo- und Exozytose findet zwar an der gesamten Zelloberfläche statt, doch aufgrund der Polarität der Epithelzelle ist der vesikuläre Transport in der Zelle zielgerichtet, d.h. Sekretionsprodukte werden nur zur apikalen Zelloberfläche transportiert und durch Verschmelzen der Vesikelmembran mit der Plasmamembran ausgeschleust. Apikale und basolaterale Plasmamembran unterscheiden sich insbesondere in ihren Proteinbestandteilen. Bei nicht zielgerichtetem vesikulären Transport könnte die Trennung nicht aufrechterhalten werden.

N = Zellkern, E = Endosom, L = Lysosom, G = Golgi-Apparat, BM = Basalmembran

rum-Testosteronkonzentration weder die Sensitivität noch die Spezifität

---

**Zwischen dem Serum-Testosteronspiegel und der Serum-PSA-Konzentration besteht kein Zusammenhang.**

---

von PSA als Tumormarker verbessert werden könnten [2].

**Tabelle:** Fehlen eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Serum-Testosteron, Serum-PSA und Prostata-volumen

Testosteron-Kategorie Baseline (ng/ml)	Zahl der Männer (n = 4 254)	Alter (Jahre)	PSA (ng/ml)	Prostata- volumen (ml)
≥3,00	3092	66,5	4,0	54
2,75 – <3,00	291	65,3	3,8	56
2,50 – <2,75	269	66,2	3,9	55
2,25 – <2,50	225	65,3	4,0	57
2,00 – <2,25	143	64,8	3,9	56
1,75 – <2,00	115	66,5	4,0	56
1,50 – <1,75	67	66,2	3,6	56
<1,50	52	68,7	4,0	61

nach Marberger M, et al. 2006 [5]

Diese Ergebnisse wurden jüngst bestätigt und insofern erweitert, als gezeigt wurde, dass die Höhe des Serum-Testosteronspiegels weder bei eugonadalen, hypogonadalen noch bei hypogonadalen Männern unter einer Testosteronsubstitutionstherapie mit dem Serum-PSA-Spiegel korreliert ist [3; siehe auch Referat S. 8].

#### Zirkulierende Androgene verursachen keine BPH, ...

... doch andererseits entwickelt sich auch keine BPH ohne sie, wie Roehrborn (2008) in einem Übersichtsartikel zur Pathologie der BPH feststellt. Das bestätigt sich bei Männern, die bereits vor der Pubertät kastriert wurden. Sie behalten ihr Leben lang eine kleine Prostata. Ferner führt auch Androgendeprivation bei erwachsenen Männern zur Involution der Prostata. Demnach kommt dem Testosteron bzw. dem DHT allenfalls eine permissive Rolle bei der Entwicklung einer BPH zu [4].

Im Alter sinkt bei Männern der Testosteronspiegel im Blut. Allerdings hat das kaum Einfluss auf die intraprostatatischen DHT-Spiegel. Im Einklang damit fanden Marberger et al. (2006) bei einem Kollektiv von Patienten mit BPH keinen Zusammenhang zwischen Serum-Testosteronspiegel, Serum-PSA und Prostata-volumen [5] (**Tabelle**).

#### Über eine Rolle von Testosteron in der Pathophysiologie von Prostatakrebs ...

... wird seit der bahnbrechenden Arbeit von Huggins und Hodges im Jahr 1941 spekuliert, als die später Nobelpreis-gekrönte Entdeckung, dass das Wachstum von Prostatakarzinomen durch Kastration gestoppt werden kann [6], den Anstoß für die heute standardmäßig angewandte Androgendeprivationstherapie (ADT) gegeben hat. Daraus ergibt sich eine der wenigen gesicherten und allgemein anerkannten Aussagen zu Testosteron und Prostatakrebs: Prostatakrebs ist in den meisten Fällen ein Androgen-abhängiger Tumor, der bei einem Serum-Testosteronspiegel im Bereich des Kastrationsniveaus, meist – wenn auch nur zeitweilig – zur Regression gebracht werden kann.

Andererseits wurde besagter Arbeit von Huggins und Hodges entnommen, dass die Gabe von Testosteron bei Männern mit Prostatakrebs das Tumorstadium beschleunigt. Die Autoren hatten drei ihrer Patienten, die zuvor kastriert worden waren, um den Tumor zur Regression zu bringen, mit täglich 25 mg Testosteronpropionat i.V. behandelt. Sie registrierten daraufhin einen steilen Anstieg der sauren Phosphatase im Serum. In folgenden Untersuchungen mit Prostatakrebspatienten, die sich vor einer Testosterontherapie

keinem Entzug der androgene unterzogen hatten, kam es zu keinem Anstieg der sauren Phosphatase und zu keinen klinischen Symptomen. Eine Erklärung hierfür liefert das so genannte Sättigungskonzept, wonach normale endogene Serum-Testosteronspiegel ausreichen, um eine praktisch maximale Wachstumsstimulierung von Prostatakarzinomen zu bewirken. Erst ein Absenken des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau hat signifikante Effekte auf das Wachstum von Prostatakrebs.

Interessante Ergebnisse zum Einfluss des Serum-Testosteronspiegels auf das Prostatakrebsrisiko liefer-

---

Bei höheren Spiegel an Testosteron und adrenalen Androgenen verringert sich das Risiko für aggressiven Prostatakrebs [7].

---

te eine multinationale Studie, in der 17 049 Männer im Mittel 8,7 Jahre nachverfolgt worden waren: Weder Testosteron noch adrenale Androgene standen im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für nicht aggressiven (low grade) Prostatakrebs. Andererseits halbierte sich das Risiko für aggressiven Prostatakrebs bei einer Verdopplung des Serum-Testosteronspiegels [7].

#### Testosteron wirkt auch über seinen Metaboliten Estradiol, ...

... der in den Prostataepithelzellen via Aromatisierung gebildet wird. Zudem kommt es bei Männern im Alter häufig zu einer relativen Estrogendominanz. Parallel dazu vergrößert sich das Volumen der Prostata. Dass hierbei ein Zusammenhang bestehen könnte, ergibt sich aus Befunden, wonach die Männer mit der am stärksten ausgeprägten BPH meist auch die höchsten Estradiol-Spiegel aufweisen.

Estrogene Wirkungen kommen entweder über den Erstrogenrezeptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) oder der den ER $\beta$  zustande. Aus der Verteilung der beiden Rezeptoren in der Prostata lässt sich auf deren Rolle in der Pathogenese der BPH schließen.

Bei der Frage nach Zusammenhängen zwischen Testosteron und Prostatakarzinom – so es denn welche gibt – muss zum einen untersucht werden, ob Testosteron die Entstehung von Prostatakrebs begünstigt und/oder andererseits das Wachstum eines bestehenden Prostatakarzinoms beeinflusst. Das oft vorgebrachte Argument, Prostatakrebs hätten Männer erst im fortgeschrittenen Alter, wenn der Testosteronspiegel bereits abgefallen ist, trägt im Grunde nicht wirklich zur „Freisprechung“ des Hormons als Beteiligten im Rahmen der Karzinogenese bei. Dieser Rahmen muss mit bis zu 40 Jahren recht weit gesteckt werden, so dass der Zeitpunkt der Krebsentstehung in den Lebensabschnitt fällt, in dem der Testosteronspiegel normalerweise am höchsten ist.

Curruba (2007) stellt in einem Übersichtsartikel dar, dass Indizien sogar für die Entstehung präkanzeröser oder maligner Läsionen bereits in utero sprechen [8]. An Tiermodellen hatten Prins et al. (2007) gezeigt, dass eine anormal hohe Exposition mit Estrogenen während der kritischen Entwicklungsperiode in utero zu dauerhaften Veränderungen der Prostatamorphologie und -funktion führt – ein Prozess, der mit Estrogen-Imprinting bezeichnet wird [9].

Für den zunächst paradox erscheinenden Befund der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), wonach sich die Prostatakrebsinzidenz unter dem 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitor Finasterid zwar deutlich verringerte, aber zugleich der Anteil schlecht differenzierter (Gleason Score  $\geq 7$ ) Tumoren in der Behandlungsgruppe den in der Placebo-Gruppe signi-

fikant übertraf, wird neben einem Detection Bias unter anderem auch diskutiert, ob die Verschiebung des Androgen-/Estrogengleichgewichts in der Prostata hierfür eine Rolle spielt [8].

#### Bei der Testosteronsubstitution hypogonadaler Männer ...

... haben Urologen vielfach die Befürchtung, „schlafende Hunde zu wecken“. Einerseits haben Autopsie-Analysen bis zu ca. 30 % der Männer latenten oder okkulten Prostatakrebs. Die Prävalenz hat sich in der PSA-Ära allerdings deutlich verringert [10]. Andererseits ist die Ansicht nach wie vor weit verbreitet, Prostatakarzinome wüchsen bei exogener Zufuhr von Testosteron.

Eine aktuelle Analyse zum Pros-

---

In einem Review von  
44 Studien zur Testosteron-  
substitution hypogonadaler  
Männer fanden Shabsigh et al.  
(2009) keine Indizien für ein  
damit verbundenes erhöhtes  
Prostatakarzinom-Risiko [11].

---

tatakrebsrisiko hypogonadaler Männer unter einer Testosteronsubstitutionstherapie unternahm Shabsigh et al. (2009). In ihrer systematischen Literaturübersicht identifizierten sie 44 Untersuchungen, in denen Männer mit niedrigem oder im unteren Normbereich liegendem Testosteronspiegel und den Symptomen eines Hypogonadismus mit Testosteron behandelt worden waren. Ferner waren Fälle von Prostatakrebs in diesen Studien histologisch bestätigt worden. Es handelte sich um elf randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, 29 nicht kontrollierte Untersuchungen mit Männern ohne vorausgegangene Prostatakrebskrankung und vier Studien, in denen

hypogonadale Männer nach überstandener Prostatakrebs mit Testosteron behandelt worden waren. In keiner der 44 Studien wurde nachgewiesen, dass Testosteron in der Therapie hypogonadaler Männer zu einer Zunahme des Prostatakrebsrisikos führt. Es wurden auch keine Unterschiede im Gleason Score bei den entdeckten Prostatakarzinomen zwischen Fällen mit und ohne Testosteronbehandlung festgestellt [11].

rm ◀

#### Literatur:

- [1] Magklara A, Scorilas A, Stephan C, et al. 2000. Decreased concentration of prostate-specific androgen and human glandular kallikrein 2 in malignant vs. nonmalignant prostatic tissue. *Urology* 56:527-532.
- [2] Monath JR, McCullough DL, Hart LJ, Jarow JP, 1995. Physiologic variations of serum testosterone within the normal range do not affect serum prostate-specific antigen. *Urology* 46:58-61.
- [3] Grober ED, Lamb DJ, Khera M, et al. 2008. Correlation between simultaneous PSA and serum testosterone concentrations among eugonadal, untreated hypogonadal and hypogonadal men receiving testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res* 20: 561-565.
- [4] Roehrborn CG, 2008. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 20:S11-S18.
- [5] Marberger M, Roehrborn CG, Marks LS, et al. 2006. Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1323-1328.
- [6] Huggins C, Hodges CV, 1941. Studies on prostatic cancer, I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293-297.
- [7] Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, et al. 2006. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:86-91.
- [8] Carruba G, 2007. Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *J Cell Biochem* 102:899-911.
- [9] Prins GS, Birch L, Wan-Yee Tang W-Y, Ho SM, 2007. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol* 23:374-382.
- [10] Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L, 2005. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific era. *J Urol* 174:1785-1788.
- [11] Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM, 2009. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 21:9-23.

## Simultane Serum-PSA- und -Testosteronbestimmungen

Inwieweit lässt sich der Einfluss von Testosteron auf die Prostata im Blut biochemisch nachweisen? Dieser Frage wurde in Form einer Analyse simultaner Prostata-spezifisches Antigen (PSA)- und Testosteronbestimmungen bei eugonadalen, unbehandelten hypogonadalen und hypogonadalen Männern unter einer Testosteronsubstitutionstherapie nachgegangen (Grober ED, et al. 2008):

**A**us Laborakten wurden Fälle identifiziert, in denen zwischen 2001 und 2007 simultan sowohl PSA als auch Testosteron im Serum bestimmt worden waren. Männer mit einem Testosteronspiegel >3,0 ng/ml wurden als eugonadal definiert und Männer mit einem Testosteronspiegel darunter als hypogonadal. Die hypogonadalen Männer wurden weiter in unbehandelte und mit Testosteron substituierte unterteilt.

### Keine Korrelation zwischen Serum-PSA und Serum-Testosteron

Eugonadale Männer (n=385) mit einem mittleren Alter von 58 Jahren wiesen einen mittleren PSA-Wert von 1,60 ng/ml (0,1 bis 22,8 ng/ml) sowie einen mittleren Spiegel an freiem PSA von 0,59 ng/ml (0,01 bis 13,9 ng/ml) auf und hatten einen mittleren Testosteronspiegel von 4,85 ng/ml (3,01 bis

39,05 ng/ml). Es bestand keine Korrelation zwischen Gesamt- wie auch freiem PSA- und Gesamt-Testosteronspiegel im Serum.

Hypogonadale unbehandelte Männer (n=229) mit einem mittleren Alter von 58 Jahren wiesen einen mittleren PSA-Wert von 1,49 ng/ml (0,1 bis 8,8 ng/ml) sowie einen mittleren Spiegel an freiem PSA von 0,46 ng/ml (0,02 bis 2,7 ng/ml) auf und hatten einen mittleren Testosteronspiegel von 2,69 ng/ml (0,49 bis 2,99 ng/ml). Es bestand keine Korrelation zwischen Gesamt- wie auch freiem PSA- und Gesamt-Testosteronspiegel im Serum.

Von 229 hypogonadalen Männern mit einem mittleren Alter von 62 Jahren, die eine Testosteronsubstitutionstherapie erhielten, waren insgesamt 994 simultane Bestimmungen von PSA und Testosteronspiegeln verfügbar. Nach Einleitung der Testosteronsubstitutionstherapie wiesen die Patienten einen mittleren PSA-Wert von 1,50 ng/ml (0,1 bis 13,8 ng/ml) sowie einen mittleren Spiegel an freiem PSA von 0,42 ng/ml (0,02 bis 3,66 ng/ml) auf und hatten einen mittleren Testosteronspiegel von 5,55 ng/ml (0,22 bis 69,57 ng/ml). Es bestand keine Korrelation zwischen Gesamt- wie auch freiem PSA- und Gesamt-Testosteronspiegel im Serum (**Tabelle**).

**FAZIT:** Testosteronsubstitution hatte keinen Einfluss auf den Serum-PSA-

Spiegel. Ferner bestand weder bei eugonadalen, hypogonadalen noch hypogonadalen Männern unter Testosteronsubstitution eine Korrelation zwischen Serum-PSA und Serum-Testosteron.

→ Das Verständnis der Beziehung von Testosteron und Prostata unterliegt zahlreichen, zum Teil historisch bedingten Missverständnissen. Diese halten sich vielfach hartnäckig, obwohl in letzter Zeit mehrfach gezeigt wurde, dass es beim Übergang vom hypogonadalen in den eugonadalen Zustand beim Testosteronausgleich allenfalls zu einer Vergrößerung der Prostata in den altersentsprechenden normalen Bereich bei eugonadalen Männern kommt. Das kann sich durch geringfügig vermehrt ins Blut gelangtes PSA bemerkbar machen. Die Auffassung, wonach ein höherer Testosteronspiegel auch zu einem höheren PSA-Wert führt, wird durch die Ergebnisse der aktuellen Studie sowohl für eugonadale, hypogonadale als auch für Testosteron-substituierte hypogonadale Männer widerlegt.

In einer retrospektiven Untersuchung ermittelten (Rhoden et al. (2006) einen mittleren Anstieg des Serum-PSA-Spiegels von 0,3 ng/ml unter einjähriger Testosteronsubstitution. Dagegen berichteten Saad et al. (2007) von einem leichten Abfall des Serum-PSA-Spiegels von 0,2 ng/ml unter der Therapie mit parenteralem lang wirksamen Testosteronundecanoat für ein Jahr. *jfs* ◀

**Grober ED, Lamb DJ, Khara M, et al. 2008.** Correlation between simultaneous PSA and serum testosterone concentrations among eugonadal, untreated hypogonadal and hypogonadal men receiving testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res* 20:561-565.

**Rhoden EL, Morgentaler A, 2006.** Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res* 18:201-205.

**Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A, 2007.** An exploratory study of the effect of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 53:353-357.

Korrelation zwischen PSA und Testosteron bei eugonadalen sowie unbehandelten und behandelten hypogonadalen Männern

Eugonadale Männer	Basalspiegel	
PSA	1,60 ng/ml	P=0,8
Gesamttestosteron	4,85 ng/ml	
Korrelation zwischen PSA und Testosteron	r=-0,01	
Unbehandelte hypogonadale Männer	Vor TRT	
PSA	1,49 ng/ml	P=0,6
Gesamttestosteron	2,69 ng/ml	
Korrelation zwischen PSA und Testosteron	r=-0,03	
Behandelte hypogonadale Männer	Nach TRT	
PSA	1,50 ng/ml	P=0,9
Gesamttestosteron	5,55 ng/ml	
Korrelation zwischen PSA und Testosteron	r=-0,005	

TRT = testosterone replacement therapy

## Statine senken PSA-Wert: Gut, schlecht oder belanglos?

**Männer, die erhöhte Cholesterinwerte mit einem Statin bekämpfen, vermindern dosisabhängig damit auch ihren PSA-Wert – allerdings deutlich schwächer als bei der Einnahme von Finasterid. Birgt dies Gefahren für die Früherkennung? Wird einzig der PSA beeinflusst oder wirken Statine womöglich präventiv oder gar therapeutisch? Eine US-Studie mit über 1 200 Männern hat erhebliche Wellen geschlagen und zu kritischen Anmerkungen Anlass gegeben (Hamilton RJ, et al. 2008 bzw. Thompson IM, et al. 2008):**

**R**obert Hamilton und Kollegen haben bei allen Patienten, die zwischen 1990 und 2006 in einer Klinik in Durham, NC, auf Statine „gesetzt“ wurden, die PSA-Werte ein Jahr vor und zwei Jahre nach Beginn der Therapie verglichen. Im Mittel berechnete sich ein PSA-Abfall von 4,1 %, der bei ursprünglich höheren PSA-Werten stärker als bei niedrigen ausgeprägt war. Bei einem verdächtigen Grenzwert von 2,5 ng/ml betrug die Senkung 17 %. Zudem fand sich eine Korrelation in dem Ausmaß, mit dem das LDL unter der Lipidsenker-Therapie sank. Doch die PSA-Senkung blieb auch nach Korrekturen für die Low Density Lipoprotein (LDL)-Spiegel signifikant.

### Für die Autoren bieten sich zwei Rückschlüsse an:

Statine beeinflussen biologische Vorgänge in der Prostata. Die iatrogene PSA-Senkung könnte die frühe Detektion von Prostatakarzinomen (PCA) erschweren.

Ian Thompson als ausgewiesener Experte von der Universität in San Antonio, CA, der vor einigen Jahren Leiter der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) war, widerspricht in einem mit einigen seiner Mitarbeiter verfassten Editorial. Seiner Meinung nach ist erhebliche Vorsicht bei der Interpretation der Ergebnisse angesagt – aus mehreren Gründen.

**Erstens** korreliert eine Senkung des PSA nicht notwendigerweise mit einem verminderten Risiko für ein PCA. Die Daten erlauben keine Aussage darüber, ob die Reduktion ursächlich auf veränderte biologische Vorgänge in der Prostata zurückzuführen

ist, oder ob es sich einzig um einen Effekt auf den PSA-Wert handelt.

**Zweitens** gibt er das Dilemma der Beobachtungsstudie zu bedenken, die per se immer mit einem unbewussten Bias behaftet sein kann. So wurden beispielsweise weder Modifikationen im Lebensstil noch Verschreibungen außerhalb des Studienzentrums erfasst.

### PSA-Senkung unbedeutend

**Das dritte Argument:** Ein Abfall des PSA um 4,1 % kann zwar statistisch signifikant sein, ist aber klinisch nicht bedeutsam. Thompson verweist darauf, dass bei wiederholten Messungen im Rahmen von Beobachtungsstudien beim begrenzten Prostatakarzinom in mehr als der Hälfte der Fälle der erhöhte Wert bei der nächsten Bestimmung gesunken war. Am Beispiel eines 60-jährigen Mannes würde unter einem Statin der PSA von 4,5 auf 3,9 ng/ml sinken, entsprechend einer Verminderung des kalkulierten PCA-Risikos von 37 auf 34 % (für Hochrisiko-PCA ergäbe sich eine Verringerung von 8 auf 7 %). „Diese Veränderungen sind klinisch unbedeutend“, so Thompson.

### Die Gretchenfrage

Die Gretchenfrage bleibt für den Experten, ob Statine präventiv oder therapeutisch wirksam sind – oder einzig den PSA beeinflussen. Dass Statine möglicherweise in die intraprostatiche Kanzerogenese eingreifen, könnte aus Testsystemen abgeleitet werden, in denen eine Hemmung von Entzündungen, Angiogenese, Zellpro-

liferation, Migration, Adhäsion und Invasion abgeleitet werden.

Hinweise auf eine mögliche therapeutische Wirkung liefern vier umfangreiche prospektive Kohortenstudien, bei denen ein um 25–75 % reduziertes Risiko für fortgeschrittene PCA ermittelt wurde. Dabei fand sich eine Beziehung zwischen der Dauer und der Dosierung der Statinbehandlung.

Die offenen Fragen sind nur durch umfangreiche und langdauernde randomisierte Studien zu klären. Wie beim PCPT bereits gezeigt wurde, sind mehrere Zehntausend Teilnehmer nötig, um einen präventiven Nutzen nachzuweisen. Unabdingbar sind Biopsien am Ende der Testphase, um einen Detektionsbias zu vermeiden.

Noch weitaus aufwändiger würde sich der Nachweis einer therapeutischen Wirkung gestalten: Männer, bei denen im Screening ein lokalisiertes PCA entdeckt wird, versterben nicht alle an diesem Malignom – und selbst wenn, wäre eine Beobachtungszeit von mindestens zehn Jahren notwendig.

### Kein Statin zur Prophylaxe

„Es gibt vielfältige und sehr interessante Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung, wonach Statine das PCA-Risiko beeinflussen. Leider war der Effekt in dieser Untersuchung nicht sehr ausgeprägt“ erklärte Thompson einem US-Fachinformationsdienst. Männer sollten deshalb nicht Statine mit dem Ziel einnehmen, ihr PCA-Risiko zu vermindern. Dann rät Thompson schon eher, Finasterid zu nehmen, da wisse man wenigstens sicher, dass mit einer 25%igen Reduktion des PSA-Wertes zu rechnen sei.

Statine senken zwar den Serum-PSA-Spiegel, doch Experten warnen vor einer Überinterpretation dieses Effektes.

*Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden* ◀

**Hamilton RJ, Goldberg KC, Platz EA, Freedland SJ, 2008.** The influence of statin medications on prostate-specific antigen levels. *J Natl Cancer Inst* 100:1511-1518

**Thompson IM, Tangen CM, Kristal AR, 2008.** Prostate-specific antigen: a misused and maligned prostate cancer biomarker. *J Natl Cancer Inst* 100: 1487-1488

# Neue Optionen der Pharmakotherapie der Ejaculatio praecox

**Stefan Ückert und Carsten Krahtz**

Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Uro-Onkologie, 30625 Hannover; Zahnärztliche Praxis, 30159 Hannover



PD Dr. rer. biol. hum.  
Stefan Ückert  
(Hannover)

Der vorzeitige Samenerguss ist als die Unfähigkeit des Mannes definiert, den Zeitpunkt der Emission der Samen üsichtigkeit subjektiv zu kontrollieren. Grundlage der Diagnose und Definition der Ejaculatio praecox (EP) ist die Bestimmung der Ejakulations-Latenzzeit (Intravaginal Ejaculation Latency Time = IVELT), welche als das Zeitintervall zwischen der vaginalen Penetration durch den Penis und der intravaginalen Ejakulation beschrieben ist. Eine IVELT von weniger als 60 Sekunden in mehr als 90 % der Geschlechtsverkehr (GV)-Ereignisse gilt als behandlungsbedürftige EP, dieses ist unabhängig vom Lebensalter des Mannes. In den Industrienationen der westlichen Hemisphäre ist die EP neben der Erektile Dysfunktion die häufigste sexuelle Dysfunktionen des Mannes, die Prävalenz in der erwachsenen männlichen Bevölkerung ist mit bis zu 32 % angegeben. Für die Therapie der EP-Symptomatik stehen heute neben den klassischen Verhaltenstherapien, die Entspannungsübungen mit dem weiblichen Partner, die Stop/Start-Methode und die sogenannte Squeeze-Technik einschließen, auch pharmakologische Wirkstoffe zur Verfügung. Allerdings ist in Europa und den USA bisher kein Medikament für die Therapie der EP zugelassen.

## Medikamente mit dämpfender Wirkung (Neuroleptika, Serotonin Re-uptake Inhibitoren)

Neben der topischen Applikation gelförmiger Zubereitungen der Lokalanästhetika Lidocain oder Benzocain, welche durch Auftragen auf die Glans penis oder Instillation in die vordere Harnröhre die penile Sensitivität vermindern sollen, werden seit einigen Jahren auch Inhibitoren der Wiederaufnahme des Neurotransmitters Serotonin [5-Hydroxy-Tryptamin; 5-HT] (selektive Serotonin Re-uptake Inhibitoren = SSRI) off-label in der EP-Therapie verwendet. Experimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass die Aktivierung des 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptors durch geeignete Agonisten die Ejakulationsreaktion verzögert, während die Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors die Latenzzeit bis zur Ejakulation verkürzt, die Ejakulationsreaktion somit beschleunigt. Eine verminderte serotoninerge Neurotransmission, eine Hyposensitivität des 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptors und/oder eine Hypersensitivität des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors könnten durchaus neurobiologische Kausalitäten der EP sein. In doppel-blinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studien resultierte die tägliche Einnahme einer Einzeldosis der SRI Paroxetin, Sertralin oder Fluoxetin in Patienten mit EP in einer Zunahme der mittleren

IVELT, dabei zeigte sich das Paroxetin den anderen verwendeten Substanzen überlegen [1]. Im Gegensatz dazu erwies sich die akute Applikation des SSRI vor dem GV-Versuch als wenig effektiv, die Wirkung auf die Ejakulations-Latenzzeit wurde von der Majorität der Patienten als nicht relevant empfunden [2]. Dapoxetin [LY 210448, Johnson & Johnson Inc., USA] ebenfalls ein SRI, ist dem Fluoxetin strukturell ähnlich. Die antidepressive Wirkung von Dapoxetin ist etwa dreimal stärker als die seines Strukturanalogs (L-Enantiomers) LY 243917. In randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppel-blinden klinischen Studien, die mehr als 2 000 Patienten mit EP einschloßen, zeigte sich Dapoxetin sowohl bei akuter als auch chronischer Applikation (30 mg oder 60 mg Dapoxetin 1 bis 3 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr oder zweimal täglich 30 mg Dapoxetin per os über einen Zeitraum von 12 Wochen) dem Placebo überlegen. 36–44 % der Patienten (Placebo: 15 %) berichteten über eine Verbesserung der subjektiven Kontrolle der Ejakulation und eine Verlängerung der IVELT um einen Faktor 3–5. Häufigste Nebenwirkungen waren Übelkeit (8,5–15,8 %), Kopfschmerzen (5,5–7,4 %) und Infektionen der oberen Atemwege (6,6 %) [3, 4]. Inzwischen gibt es Hinweise darauf, dass SRI ihre Wirkung

auf die Ejakulationsfunktion möglicherweise auch über einen direkten inhibitorischen Effekt auf die Kontraktibilität der glatten Muskulatur der Vesicula seminalis vermitteln. Dieser Mechanismus involviert Serotonin-Rezeptoren der Typen 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> und/oder 5-HT<sub>7</sub>, das mit diesen Rezeptoren gekoppelte Enzym Adenylatzyklase und den Second Messenger cAMP, ein zyklisches Nukleosidmonophosphat [5, 6].

### Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Inhibitoren

Die PDE5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil werden seit vielen Jahren erfolgreich in der Therapie der Erektile Dysfunktion (ED) eingesetzt, die Anwendung von PDE-Inhibitoren in der Behandlung von benignen Erkrankungen der Prostata (BPH, LUTS) ist Gegenstand klinischer Untersuchungen, weitere Indikationsgebiete für diese Substanzgruppe sieht man in Störungen der Speicher- und Entleerungsfunktion der Harnblase, dem Stein- und Kolikleidern sowie sexuellen Funktionsstörungen der Frau (FSD/FSAD) [7-10]. Klinische Studien untersuchten den Effekt von Sildenafilcitrat auf die IVELT, das Zeitintervall bis zur Emission unter vibrotaktile Stimulation (vibrotactile stimulation ejaculatory latency time = VTS – ELT), Änderungen der subjektiven Beurteilung der Ejakulationsreaktion nach dem Index of Premature Ejaculation – Fragebogen (IPE) sowie die postejakulatorische Refraktärphase (postejaculatory erectile refractory time) in Patienten mit EP-Symptomatik. Die chronische Gabe des PDE5-Inhibitors führte zu einer Verbesserung der subjektiven Perzeption der Kontrolle des Ejakulationsreflexes, einer Verlängerung der IVELT von durchschnittlich 15 Sekunden auf zwei bis drei Minuten sowie zu einer deutlichen Reduktion der Refraktärphase bis zur nächsten Erektion [11,12]. Mattos et

al. (2005) demonstrierten, dass die Kombination des SRIs Fluoxetin mit dem PDE5-Inhibitor Tadalafil in EP-Patienten der Monotherapie mit dem Antidepressivum deutlich überlegen ist. Die Kombinationstherapie erhöhte signifikant die IVELT, keiner der Patienten berichtete über relevante Nebenwirkungen [13]. Experimente, die isolierte Streifenpräparate der humanen Vesicula seminalis verwendeten, zeigten, dass auch Rolipram, ein selektiver Inhibitor der cAMP-spezifischen PDE4, die durch den adrenergen Agonisten Norepinephrin oder transmurale elektrische Feldstimulation (EFS) induzierte kontraktile Kraftentwicklung des Gewebes antagonisierte. Diese Effekte korrespondierten mit einer Erhöhung der intrazellulären Konzentration von cAMP [14]. Das bestätigt die Hypothese, dass neben der cGMP-abhängigen Signaltransduktion auch das cAMP und mit diesem Second Messenger assoziierte Funktionsproteine (Adenylatzyklase, cAMP-degradierende PDE-Isoenzyme, cAMP-bindende Proteinkinasen) eine Rolle in der Kontrolle der glatten Muskulatur der Samenblase spielen. PDE4-Inhibitoren wie Rolipram, Ro umilast und RP 73401 könnten somit, neben den SRI und selektiven PDE5-Inhibitoren, eine alternative Option der Pharmakotherapie der EP sein.

### Arginase-Inhibitoren

Neben den cGMP-degradierenden PDE-Isoenzymen, u.a. der PDE5, gelten Arginasen (L-Arginin-Amidohydrolase, E.C. 3.5.3.1) als limitierende Schlüsselenzyme in der Kontrolle der NO/cGMP-abhängigen Signaltransduktion. Theoretisch sollte eine Inhibition der Aktivität dieser Enzyme die zelluläre Konzentration der zur Produktion von NO notwendigen Aminosäure L-Arginin und somit die Nettosynthese von NO und cGMP erhöhen. Arginase-Inhibitoren repräsentieren eine Gruppe von Wirkstoffen,

welche die enzymatische Degradierung von L-Arginin, dem Substrat der neuronalen und endothelialen NOS, blockieren und so zu einer Stimulation der zellulären Produktion von NO und dem assoziierten Second Messenger cGMP im Gewebe führen. Die Möglichkeit der Verwendung selektiver Inhibitoren der Arginase in der Therapie sexueller Funktionsstörungen des Mannes wird daher diskutiert [15]. Allerdings konnten In vitro-Experimente, welche die Effekte der Arginase-Inhibitoren DFMO (Dioformylornithin), H-Ile-OH, H-Orn-OH und nor-NOHA (N- $\omega$ -Hydroxynor-L-Arginin) auf die Produktion von cGMP in isolierter glatter Muskulatur der humanen Vesicula seminalis und die vom sympathischen (adrenergen) System vermittelte Kontraktibilität des Gewebes untersuchten, bisher keine überzeugende wissenschaftliche Rationale für die Verwendung von Arginase-Inhibitoren in der oralen Pharmakotherapie der EP geben [Saljoughi et. al, 2008, unveröffentlichte Daten]. Es ist jedoch nicht grundsätzlich auszuschließen, dass diese Substanzgruppe auf glatte Muskulatur der Vesicula seminalis, deren lokale Produktion von NO und cGMP durch eine bestehende Pathophysiologie eingeschränkt ist, wesentlich effektiver wirken.

### Gentherapie

Nicht nur den Möglichkeiten der Pharmakotherapie mit SRI und selektiven PDE5-Inhibitoren, auch dem klinischen Potential der Gentherapie gilt gegenwärtig das Interesse der Urologie. Bisher waren vor allem Modelle einer Augmentation der Expression membranständiger K<sup>+</sup>-Kanäle sowie der endothelialen Isoform der Stickoxid-Synthase (eNOS) im penilen erektilen Gewebe (Corpus cavernosum penis) Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen [16]. Diese Enzyme vermitteln die

Relaxation glatter Muskulatur und antagonisieren so die kontraktile Aktivität. Es wird vermutet, dass die normale Funktion der glatten Muskulatur der humanen Samenblasen, das Verhältnis von Kontraktion und Relaxation der Vesicula seminalis und des Ductus deferens, von Bedeutung für einen unbeeinträchtigten Ejakulationsmechanismus, einschließlich der seminalen Emission und der subjektiven zeitlichen Kontrolle derselben, ist. Die stabile Transfektion eines für K<sup>+</sup>-Kanäle oder die eNOS kodierenden Vektors in das Gewebe der Samenblasen könnte durchaus eine innovative zukünftige Option in der Therapie der EP sein, ist allerdings dadurch limitiert, dass die Samenblasen aufgrund ihrer Lokalisation, im Gegensatz zu Penis, Prostata und der Harnblase, für Transfektionsverfahren nur eingeschränkt zugänglich sind. ◀

#### Literatur:

[1] Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. 1998. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, placebo-

controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 18:274-281.

[2] Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. 2004. On-demand treatment of premature ejaculation with clompramine and paroxetine: a randomized, double-blind, fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol* 46:510-516.

[3] Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, et al. 2008. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int* 102:824-828.

[4] Safarinejad MR. 2008. Safety and efficacy of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Neuropsychopharmacology* 33:1259-1265.

[5] Birowo P, Ückert S, Kedia G, et al. 2007. The peripheral role of serotonin re-uptake inhibitors on the human seminal vesicle: In vitro study. *Urology*, 70 (Suppl. 3A):15 (Abstract).

[6] Birowo P. 2007. Characterization of smooth muscle tone regulation in the human seminal vesicle. Master Lecture, 10th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM), Lissabon, Portugal, 25.–28.11.2007.

[7] Kedia G, Ückert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. 2008. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 26:603-609.

[8] Gratzke C, Ückert S, Kedia G, et al. 2007. In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: a basic research approach. *Urol Res* 35:49-54.

[9] Ückert S, Mayer ME, Jonas U, Stief CG. 2006.

Potential future options in the pharmacotherapy of female sexual dysfunction. *World J Urol* 24:630-638.

[10] Gacci M, del Popolo G, Macchiarella A, et al. 2007. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol* 178:2040-2043.

[11] Abdel-Hamid IA. 2004. Phosphodiesterase 5 inhibitors in rapid ejaculation: potential use and possible mechanisms of action. *Drugs* 64:13-26.

[12] McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, et al. 2005. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2:368-375.

[13] Mattos RM, Lucon AM. 2005. Tadalafil and slow-release fluoxetine in premature ejaculation – a prospective study. *J Urol* 173(4): 239 (Abstract).

[14] Ückert S, Bazrafshan S, Scheller F, et al 2007. Functional responses of isolated human seminal vesicle tissue to selective phosphodiesterase inhibitors. *Urology* 70:185-189.

[15] Cox JD, Kim NN, Traish AM, Christianson DW. 1999. Arginase-boronic acid complex highlights a physiological role in erectile function. *Nat Struct Biol* 6:1043-1047.

[16] Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. 2008. A review of current progress in gene and stem cell therapy for erectile dysfunction. *Expert Opin Biol Ther* 8:1521-1538.

#### Verfasser:

PD Dr. rer. nat. Stefan Ückert und Dr. med. Carsten Krahtz, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Uro-Onkologie, 30625 Hannover

## Wird durch 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer die erektile Funktion beeinträchtigt?

Neuere Erkenntnisse messen androgenen Effekten sowohl bei der Integrität des penilen Gewebes, als auch in der Physiologie der erektilen Funktion eine wesentliche Rolle bei. Da androgene Effekte hauptsächlich über reduziertes Testosteron, d.h. Dihydrotestosteron (DHT) zustande kommen, stellt sich die Frage, ob durch Hemmung der Reduktion von Testosteron mittels eines 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitors (5 $\alpha$ -RI) auch die erektile Funktion beeinträchtigt wird. Davon wären in erster Linie ältere Männer betroffen, die aufgrund benigner Prostatahyperplasie (BPH) mit einem 5 $\alpha$ -RI behandelt werden. Aber auch jüngere Männer mit androgenetischer Alopezie würden sich bei Einnahme eines 5 $\alpha$ -RI unter Umständen Sorgen machen. Ferner steht in letzter Zeit die prophylaktische Anwendung eines 5 $\alpha$ -RI zur Verhinderung von Prostatakrebs in der Diskussion. Inwieweit Studien zur ED bei Patienten unter der Behandlung mit einem 5 $\alpha$ -RI hierüber Aufschluss geben, wurde im Rahmen eines Literaturüberblicks geprüft (Canguven O, Burnett AL, 2008):

### Beeinträchtigung der erektilen Funktion durch 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitoren kaum zu befürchten

**BPH:** In drei von fünf randomisierten kontrollierten Studien zwischen 1992

und 2003 mit insgesamt 6 938 beteiligten BPH-Patienten, in denen die ED-Raten bei Einnahme von 5 mg Finasterid versus Placebo verglichen wurden, war die ED-Rate in der Behandlungsgruppe signifikant höher als in der Placebo-Grup-

pe. Allerdings betraf das die beiden Studien mit den geringsten Fallzahlen, und in der dritten Studie war der Unterschied zwar signifikant, doch aber relativ gering. In vier randomisierten kontrollierten Studien zwischen 2003 und 2006 mit insgesamt 11 971 beteiligten BPH-Patienten, in denen die ED-Raten bei Einnahme von 0,5 mg Dutasterid versus Placebo verglichen wurden, waren jeweils keine Unterschiede zwischen der Behandlungs- und Placebo-Gruppe festgestellt worden.

Eine interessante Untersuchung in diesem Zusammenhang brachte zu Tage, wie stark sich das Wissen um eine mögliche Nebenwirkung als Placebo-Effekt auswirken kann: Waren die Patienten vor der Einnahme eines 5 $\alpha$ -RI auf die mögliche Nebenwirkung ED vom Arzt hingewiesen worden, war die Inzidenz von ED laut Beantwortung eines einschlägigen Fragebogens mehr als dreifach höher als bei Patienten, die diese Information nicht hatten?

**Androgenetische Alopezie:** Untersuchun-

gen an Männern mit Haarverlust, die mit 1 mg Finasterid oder Placebo behandelt wurden, ergaben uneinheitliche Befunde. In einer großen multinationalen, Placebo-kontrollierten Studie gaben in der Behandlungsgruppe geringfügig, aber signifikant mehr Männer an, unter ED zu leiden als in der Placebo-Gruppe. Allerdings handelte es sich nur um 1,6 % der Teilnehmer. Dieses Ergebnis konnte in einer weiteren multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie nicht bestätigt werden.

**Prävention von Prostatakrebs:** Im Rahmen der Prostate Cancer Prevention Trial

(PCPT) wurden neben der Prüfung auf präventive Effekte durch Finasterid hinsichtlich des Prostatakrebs-Risikos mit dem Sexual Activity Scale (SAS) Score (Erektion, wenn erwünscht, sexuelle Zufriedenheit, sexuelle Leistungsfähigkeit, Häufigkeit sexueller Aktivitäten; Skala 0 bis 100 Punkte) auch Veränderungen der Sexualfunktionen erfasst. In der Verum-Gruppe verschlechterte sich der Score gegenüber der Placebo-Gruppe anfänglich um 3,21 Punkte, erholte sich bis zum Ende der Studie aber wieder um 2,11 Punkte. Das ist ein weiterer Beleg dafür, dass die Anwendung des 5 $\alpha$ -RI für die

Sexualfunktionen als unbedenklich eingestuft werden kann.

**FAZIT:** Das entscheidende Androgen für Entwicklung, Erhalt und Funktion des penilen Gewebes sowie in der erektilen Physiologie scheint Testosteron zu sein, so dass sexuelle Beeinträchtigungen bei der Behandlung mit einem 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer nicht zu erwarten sind. *jfs* ◀

**Canguven O, Burnett AL, 2008.** The effect of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors on erectile function. *J Androl* 29:514-523.

verschlechterte sich die erektile Funktion bei Patienten <45 Jahre und blieb bei Patienten  $\geq$ 45 Jahre unverändert.

→ In einem begleitenden Kommentar weist Gerald Brock (London, Ontario, Kanada) darauf hin, dass ED bei den meisten betroffenen Männern in der Tat eine systemische Erkrankung ist. Das trifft in besonderem Maße auf Männer mit terminaler Niereninsuffizienz zu. Zu den einer ED bei dieser Klientel hauptsächlich zugrunde liegenden Faktoren gehören Hypertonie, Hypercholesterinämie, endotheliale Dysfunktion, urämische Toxine, Immunsuppressiva und Rauchen. Solche Patienten mit einem potenziell extremen Spektrum an Komorbidität stellen in der Behandlung der ED eine besondere Herausforderung dar. Andererseits haben sich Phosphodiesterase-5-Hemmer auch in der Behandlung von ED bei Männern nach einer Nierentransplantation als sichere, effektive und gut tolerierte Medikamente erwiesen. *jfs* ◀

**Mirone V, Longo N, Fusco F, et al. 2008.** Renal transplantation does not improve erectile function in hemodialysed patients. *Eur Urol* doi:10.1016/j.eururo.2008.09.020.

**Brock G, 2008.** Editorial Comment on: Renal transplantation does not improve erectile function in hemodialysed patients. *Eur Urol* doi:10.1016/j.eururo.2008.09.021.

## Wirkt sich bei Hämodialyse-Patienten eine Nierentransplantation auf die erektile Funktion aus?

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist erektile Dysfunktion (ED) eine häufige Begleiterkrankung. Ob sich eine ED nach Erhalt einer fremden Niere bessert, wird kontrovers beurteilt. Diese Frage sollte in einer prospektiven klinischen Prüfung geklärt werden (Mirone V, et al. 2008):

Eine endotheliale Dysfunktion, die als systemischer Prozess eine zentrale Rolle in der Pathogenese der ED spielt, ist bei Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit insbesondere auf urämische Toxine zurückzuführen. Sie bleibt auch nach einer Nierentransplantation in wohl abgeschwächter Form bestehen, zumal auch verschiedene Immunsuppressiva wie insbesondere Cyclosporin einen negativen Effekt auf die endotheliale Funktion haben.

An der Studie beteiligten sich 78 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die zunächst unter Dialysetherapie auf einer Warteliste zur Nierentransplantation anstanden. Die Männer füllten bei der Rekrutierung und ein Jahr nach der Transplantation den International Index of Erectile Function (IIEF)-Fragebogen aus.

### Erektile Funktion nach Nierentransplantation nicht verbessert

Bei allen Teilnehmern wurde die Nierentransplantation erfolgreich durchgeführt.

Sie erhielten danach Regime verschiedener Immunsuppressiva. Fünf Patienten hatten schon zuvor eine fremde Niere erhalten. Von den 78 Patienten waren 32 unter 45 Jahre alt.

Vor der Nierentransplantation klagten 68 Männer (87 %) über ED irgendeines Schweregrades. Ein Jahr nach der Nierentransplantation waren es 71 Männer (91 %). Im Gesamtkollektiv kam es bei 17 Männern (18 %) zu einer Verbesserung und bei 31 Männern (40 %) zu einer Verschlechterung der erektilen Funktion. In 33 Fällen (42 %) blieb die erektile Funktion unverändert. Die anteilmäßig meisten Männer mit einer Verschlechterung der erektilen Funktion wurden mit 53 % in der Gruppe der unter 45-jährigen Patienten registriert. In dieser Gruppe verschlechterte sich der IIEF-Score insbesondere bei Männern, die Immunsuppressiva (Methylprednisolon, Cyclosporin) oder Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Betablocker, Ca-Antagonisten) einnahmen.

**FAZIT:** Nach einer Nierentransplantation

## Kindheitstumoren: Sperma auf Eis legen ist praktikabel

**Fortschritte in Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen in der Adoleszenz gehen inzwischen mit relativ hohen Heilungsraten einher. In 15-30% der Fälle führt die gonadotoxische Therapie bei jungen Männern jedoch zu bleibender Infertilität. Pädiater, Urologen und Andrologen in Rouen (Frankreich) haben deshalb untersucht, ob bzw. wie gut die Fertilität bei jungen Krebspatienten durch die Kryokonservierung von Spermien geschützt werden kann. (Menon S, et al. 2008):**

Die Inzidenz von Karzinomen bei männlichen Adoleszenten liegt bei rund 200 pro Million. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist von etwa 50 % in den 1970er Jahren auf 75 % in den 1990ern angestiegen. Bis zu einem Drittel der jungen Krebspatienten sind nach der Behandlung infertil. Der testikuläre Schaden hängt von der Art der Chemotherapie und der Dosis der Bestrahlung ab. Nach einer Knochenmark-Transplantation ist in nahezu 100 % der Fälle mit einer Azoospermie zu rechnen. Die Kryokonservierung von Spermien wiederum ist eine etablierte Methode, die die Erfüllung eines späteren Kinderwunsches erlaubt. Schon in der Pubertät können Jungen durch Masturbation Samenzellen gewinnen und kryokonservieren lassen, wenn sie von den Onkologen auf diese Möglichkeit hingewiesen werden.

In die retrospektive Studie in Rouen gingen insgesamt 156 Adoleszente im Alter zwischen 13 und 20 Jahren ein, die aufgearbeitete Spermproben einfrieren lassen wollten – was in 88,5 % der Fälle auch gelang. 84 % der Proben stammten von Jungen, die an einem Karzinom erkrankt waren.

### Behutsames Vorgehen bei der Samengewinnung

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Jungen gelang es, eine oder mehrere Samenproben zu gewinnen. Die Autoren raten allerdings zu einem behutsamen Vorgehen, um die Jungen nicht zu beschämen. Wenn Masturbation nicht zum Ziel führt, kann alternativ auch

Post-Masturbations-urin eingesetzt werden. Bei erektiler Dysfunktion können Medikamente hilfreich sein. Die übrigen Methoden der Samengewinnung – Vibrations- oder Elektro-stimulation bzw. testikuläre Extraktion – sollten wegen möglicher negativer Folgen auf die Psyche nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Da die Samenkonzentration bei Karzinompatienten oft bereits erheblich herabgesetzt ist, sollten idealerweise zudem zwei bis drei Proben gewonnen werden, um genügend „Ausgangsmaterial“ zu asservieren.

### Erfolgreiche Samengewinnung bei neun von zehn Jungen

Insgesamt gelang es, bei neun von zehn Jungen (88,5 %) Kryodepots anzulegen, nur in 2,6 % der Fälle lag eine Azoospermie vor. Die Samenparameter waren nur bei denjenigen Patienten signifikant verändert, bei denen bereits Knochenmetastasen objektiviert waren.

Erwartungsgemäß zeigte sich beim Volumen eine Korrelation mit dem Alter: Bei 14-Jährigen lag es um 0,3 ml, bei 20-Jährigen bei 3,5 ml. Es fand sich dagegen – ebenso wie bei der Dichte und der Gesamtzahl – keine Korrelation mit der Tumorart, Ausnahme: Fälle mit Knochenmetastasen.

In Übereinstimmung mit der Literatur beobachteten die Autoren bei den aufgetauten Proben generell eine verminderte Motilität, ebenfalls unabhängig von der Art des Karzinoms.

Bei 22 Patienten wurden Samenproben nach der Therapie gewonnen. Bei

neun der jungen Männer (40 %) lag eine Azoospermie vor, und in vier Fällen war Knochenmark transplantiert worden. Ein Viertel der Kryodepots wurde im Verlauf der Zeit aufgehoben. Ganz überwiegend war der Patient verstorben.

Nur ein sehr kleiner Prozentsatz – 2,2 % – griff tatsächlich auf die eingefrorenen Samenzellen zurück, um die Familienplanung zu verwirklichen. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten, die sich für die Fortsetzung der Kryokonservierung aussprachen, ist immer noch jünger als 30 Jahre.

### Fünf Spontan-Schwangerschaften

Fünf der ehemaligen Krebs-Patienten haben in der Zwischenzeit spontan ein eigenes Kind gezeugt. In zwei weiteren Fällen wurde eine assistierte Reproduktion vorgenommen – einmal mit frischen eigenen Spermatozoen und einmal mit Donorsperma. In drei Fällen kam es beim Einsatz des Kryospermias nicht zur erhofften Schwangerschaft.

**FAZIT:** Die Kryokonservierung von Spermien vor einer potenziell gonadotoxischen Therapie ist auch bei Adoleszenten in den meisten Fällen eine Möglichkeit zur Fertilitäts-Protektion – unabhängig vom Karzinomtypus.

→ Onkologen sind bei der Fertilitätsprotektion offensichtlich sehr zurückhaltend: Sie sprechen die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien bei jungen männlichen Patienten nur in weniger als 25 % der Fälle an – wohl im Glauben, die Methode sei bei Adoleszenten weniger effektiv. Generell werde die Toxizität für die Gonaden auch unterschätzt, so die Autoren. Die Abfragequote liegt mit 2,2 % deutlich niedriger als bei Depots Erwachsener (rund 10 %). Allerdings sind die meisten Überlebenden der Kindheitskarzinome heute auch noch keine 30 Jahre alt. Le ◀

**Menon S, Rives N, Mousset-Siméon N, et al. 2009.** Fertility preservation in adolescent males: experience over 22 years at Rouen University Hospital. Hum Reprod 24:37-44.

## Erhöhtes Brustkrebsrisiko für korpulente träge Männer?

Nur etwa 0,7 % aller Fälle von Brustkrebs betreffen Männer. Allerdings scheint die Inzidenz solcher Fälle seit einiger Zeit im Zunehmen begriffen zu sein. Welche Risikofaktoren für Brustkrebs beim Mann bestehen, sollte prospektiv ermittelt werden (Brinton LA, et al. 2008):

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern lässt sich nur ein relativ kleiner Anteil der Brustkrebsinzidenz auf genetische Mutationen zurückführen. Hauptsächlich sind es Breast Cancer (BRCA)-Mutationen in der Keimbahn, die zu genetischer Disposition für Brustkrebs führen.

Weitere Risikofaktoren für Brustkrebs beim Mann wurden in einer Analyse anhand der Daten von Teilnehmern der National Institutes of Health-AARP (American Association of Retired Persons) Diet and Health Study ermittelt. Diese Kohorte wurde bereits in den Jahren 1995/96 rekrutiert. Bis Ende 2003 konnten 324.920 Männer nachverfolgt werden.

### Etlliche Gemeinsamkeiten mit Risikofaktoren für Brustkrebs bei der Frau

Von den insgesamt 324 920 Männern entwickelten 121 einen Brustkrebs. Ähnlich wie bei Frauen bestand ein Zusammenhang mit:

**Familiärem Hintergrund:** Für Männer mit einer Verwandten ersten Grades mit Brustkrebs errechnete sich ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko (Relatives Risiko [RR]=1,92; 95% CI 1,19-3,09). Mit einem RR von 9,73 war das Brustkrebsrisiko für Männer, deren Mutter und eine Schwester bereits erkrankt waren, weit aus am höchsten.

**Body Mass Index >30 kg/m<sup>2</sup>:** Fettleibigkeit schlug mit einem RR von 1,79 (95% CI 1,10-2,91) zu Buche.

**Aktueller routinemäßiger körperliche Aktivität:** Aktuelle körperliche Aktivität hatte im Gegensatz zu der während der Adoleszenz keinen günstigen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko. Bei körperlich aktiver Routine mit schwerer Arbeit, Treppen- oder Bergsteigen sinkt das Brustkrebsrisiko aber deutlich (RR=0,49; 95% CI 0,28-0,87).

Anders als in verschiedenen anderen Untersuchungen hatte der Alkoholkonsum keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko. Bei Rauchern war das Risiko leicht

erhöht. Im Unterschied zu Frauen bestand für Männer auch ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei:

**Knochenfrakturen im Alter über 45 Jahren:** Im Zusammenhang mit der gesundheitlichen Anamnese erwiesen sich Knochenbrüche, die Männer nach dem 45 Lebensjahr erlitten hatten, als signifikanter Risikofaktor für Brustkrebs (RR=2,20; 95% CI 1,24-3,91).

**FAZIT:** Wie bei Frauen spielen auch bei Männern körperliche Aktivität und der BMI eine Rolle für das Brustkrebsrisiko, während sich hormonell beeinflusste Faktoren konträr auswirken können.

→ Als unerwartetes Ergebnis stach in dieser Studie insbesondere der zu Frauen konträre Zusammenhang mit Knochenfrakturen nach dem 45. Lebensjahr hervor. Hierbei wird eine Verbindung zu den im Alter abnehmenden Testosteronspiegeln und dem veränderten Verhältnis des bioaktiven Estradiols zu bioaktivem Testosteron diskutiert. Ferner wird auf das Beispiel von Klinefelter-Patienten verwiesen, bei denen niedrige Testosteronspiegel mit geringer Knochendichte und Gynäkomastie bzw. Brustkrebs im Zusammenhang stehen. jfs ◀

**Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, et al. 2008.** Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. J Natl Cancer Inst 100:1477-1481.

## PCa: Modifizierbarer Risikofaktor gefunden?

Erhöhte Spiegel des Insulin-like Growth Factors-1 (IGF-1) scheinen mit einem erhöhten Risiko für Prostatakarzinome (PCa) verknüpft zu sein. Da der Faktor durch Diät und Lebensstil beeinflusst werden kann, sehen Epidemiologen neue Möglichkeiten für die Beratung von Männern im Rahmen der Prophylaxe und Früherkennung.

Ein internationales Team von Forschern hat 12 Studien zu dieser Thematik analysiert. Einige, aber nicht alle, hatten einen Zusammenhang zwischen erhöhten

IGF-1-Spiegeln und der Manifestation des Karzinoms nahe gelegt. In der jüngsten Untersuchung wurden die Datensätze von 3 700 Männern mit und 5 200 Männern ohne Prostatakarzinom verglichen. Dabei zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Detektion dieses Malignoms parallel zur Höhe der IGF-1-Werte.

Dr. Andrew Roddam (Oxford) betont, noch könne man die Bestimmung von IGF-1 im Rahmen des Screenings nicht empfehlen. Studien hätten zudem gezeigt, dass die konventionellen Früherkennungs-

methoden durch die zusätzliche Messung von IGF-1 nicht verbessert werden.

Der beobachtete Zusammenhang erlaube es jetzt aber, Studien aufzulegen, bei denen der Einfluss von Diät und Lebensstil auf die Konzentration von IGF-1 und die Manifestation eines PCa geprüft werden. Denn bisher sind modifizierbare Risikofaktoren beim PCa eher Mangelware, kommentierte Dr. Lesley Walker, Direktor der britischen Krebsinformationsstelle. Le ◀

**Roddam AW, et al. 2008.** Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. Ann Intern Med 149:461-471.

## Überblick zum Arzthaftungsrecht (II)



Dr. iur.  
Matthias Krüger  
(Halle/Saale)

Nachdem es im ersten Teil um grundlegende Fragen und den Behandlungsfehler als Anknüpfungspunkt für eine zivilrechtliche Arzthaftung ging, folgen zunächst einige Ausführungen zum Verschulden, um anschließend die Ursächlichkeit des Behandlungsfehlers für den Schaden beim Patienten als eine der Kernfragen in Arzthaftungsprozessen zu thematisieren.

### b) Vertretenmüssen des Behandlungsfehlers

Als haftungsrechtlich relevante Pflichtverletzung muss der Behandlungsfehler zu vertreten sein (§ 280 Abs. 1 Satz 2 BGB). Ein solches Vertretenmüssen der objektiv fehlerhaften medizinischen Behandlung ist gegeben, wenn gemäß § 276 BGB fahrlässig gehandelt worden ist. Dies ist der Fall, wenn man „die im Verkehr erforderliche Sorgfalt außer Acht lässt“ (§ 276 Abs. 2 BGB). Dabei gilt ein auf die allgemeinen Verkehrsbedürfnisse ausgerichteter objektiver Sorgfaltsmaßstab [1]. Er ist nach dem jeweiligen Verkehrskreis zu bestimmen [2]. Von daher richtet sich der zivilrechtliche Sorgfaltsmaßstab nach dem Standard guter ärztlicher Behandlung [3]. Es sind „die vom Recht an den Arzt zu stellenden Anforderungen aus dem medizinischen Standard zu entnehmen“ [4]. Damit ist zugleich gesagt, dass Fahrlässigkeit regelmäßig bloß von medizinischen Sachverständigen festgestellt werden kann.

In juristischer Hinsicht ist lediglich folgender Umstand von Bedeutung. Es ist anerkannt, dass es im Bereich des Sorgfaltsmaßstabs hinsichtlich der jeweiligen spezifischen Stellung und Situation des Arztes, etwa im Verhältnis Allgemeinmediziner zum Facharzt, durchaus zu Differenzierungen kommen kann [5]. Um mit Franzki zu sprechen: Es „schuldet der Facharzt ein anderes Maß an Sorgfalt als der Arzt für Allgemeinmedizin und entsprechende Unterschiede sind auch zwischen dem klinisch tätigen und dem niedergelassenen Arzt und wohl auch zwischen einem kleineren kommunalen Kran-

kenhaus einerseits und einer Universitäts- oder Spezialklinik andererseits zu machen“ [6]. Die unterschiedlichen Sorgfaltsmaßstäbe erklären und rechtfertigen sich daraus, dass es auf den jeweiligen Verkehrskreis ankommt. Im Übrigen aber handelt es sich um eine primär medizinische Frage, ob und in welchem Umfang sie (nicht) eingehalten wurden.

### c) Ursächlichkeit des Behandlungsfehlers

Der Behandlungsfehler muss ferner ursächlich für die Verschlechterung des Gesundheitszustands des Patienten und für den daraus wiederum resultierenden (Vermögens-)Schaden sein. Nach der sog. *condicio-sine-qua-non*-Formel ist jede Handlung ursächlich, die nicht hinweggedacht werden kann, ohne dass zugleich der Erfolg in seiner konkreten Gestalt entfallen würde [7]. Es fehlt – mit anderen Worten – an der Ursächlichkeit bzw. Kausalität eines Behandlungsfehlers, wenn es selbst ohne diesen zur Verschlimmerung des Gesundheitszustands beim Patienten gekommen wäre oder dies – im Prozess – jedenfalls nicht ausgeschlossen werden kann.

Damit wird auf den eigentlichen Punkt bei der Kausalität angesprochen. Jenseits der materiell-rechtlichen Frage eines (naturwissenschaftlichen) Kausalzusammenhangs kommt es – im Haftungsprozess zumeist entscheidend – auf dessen Beweisbarkeit an. Dabei handelt es sich wiederum um eine naturwissenschaftlich-medizinische Frage, die Juristen nicht eigenverantwortlich, sondern vielmehr bloß

sachverständig beraten beantworten (können). In dieser Hinsicht werden medizinische Sachverständigengutachten einmal mehr zur „Schnittstelle“ und zum Dreh- und „Angelpunkt“ in Arzthaftungsprozessen. Dabei ist es durchaus nicht selten, dass Expertisen zu diametral verschiedenen Ergebnissen kommen (können). In einem solchen Fall stellt sich die Frage, wie es von Rechts wegen zu handhaben ist, dass sich die Ursächlichkeit des Behandlungsfehlers nicht (mehr) in einem medizinisch verbindlichen Sinne klären lässt.

Ein solches sog. *non liquet* wirft die Frage nach der Beweislastverteilung im Arzthaftungsprozess auf. Nach der allgemeinen Regel, dass jede Partei das für sie Günstige beweisen muss, ist es Sache des Patienten, den Ursachen- bzw. Kausalzusammenhang zu beweisen [8]. Er ist es, der Schadensersatz aus § 280 Abs. 1 BGB begehrt, sodass er dessen Voraussetzungen beweisen muss, wozu die Ursächlichkeit der Pflichtverletzung für den eingetretenen (Vermögens-)Schaden zählt. D.h., dass ein *non liquet* bei der Ursächlichkeit des Behandlungsfehlers nach allgemeinen Regeln der Beweislast zu Lasten des Patienten gehen würde.

Von den allgemeinen Regeln zur Beweislastverteilung wird aber im Arzt-Patienten-Verhältnis in mancher Hinsicht abgewichen. Die allgemeine Regel, dass der Patient Behandlungsfehler und Schadenskausalität beweisen muss, ist von der Rechtsprechung im Laufe der Zeit immer stärker modifiziert und die Rechtsstellung des Patienten durch immer weiter gehende Beweiserleichterungen ausgebaut wor-

den. Beweiserleichterungen bis hin zur Beweislastumkehr spielen in der Praxis der Berufshaftung eine wichtige Rolle. Sie prägen geradezu den Haftpflichtprozess gegen Ärzte und Krankenhausträger. Angesichts der Multikausalität physiologischer Abläufe, der strukturellen informationellen und kognitiven Schlechterstellung des Patienten sowie der Abhängigkeitssituation des Kranken sind gewisse beweiserleichterliche Erleichterungen unumgänglich, damit die verfassungsrechtlich gebotenen Grundsätze des fairen Verfahrens und effektiven Rechtsschutzes im Arzthaftungsprozess gewährleistet sind [9]. Welche Konsequenzen daraus im Einzelnen resultieren, ist freilich umstritten und Sache des jeweiligen Einzelfalles.

Beweiserleichterungen bis hin zur Beweislastumkehr werden insbesondere beim groben Behandlungsfehler erörtert. Dass überhaupt ein Behandlungsfehler als Pflichtverletzung im Sinne von § 280 Abs. 1 BGB vorliegt, wobei ein einfacher Kunstfehler genügt, muss in jedem Falle vom Patienten dargelegt werden. Wenn er sich aber als grober Behandlungsfehler darstellt, muss der Patient im Einzelfall nicht den vollen Beweis seiner Ursächlichkeit erbringen. Vielmehr muss der Arzt bzw. seine Klinik dartun und gegebenenfalls beweisen, dass er nicht ursächlich geworden ist. Wenn sich diesbezüglich ein *non liquet* einstellt, geht es nicht (mehr) zu Lasten des Patienten, sondern des Arztes. Dies ist in Rechtsprechung und Schrifttum anerkannt, wobei je nach Fallgestaltung eine bloße Beweiserleichterung bei fortbestehender Beweislast des Patienten oder eine echte Beweislastumkehr – im soeben geschilderten Sinne – in Betracht kommen [10]. Damit kommt es entscheidend auf den Begriff des groben Behandlungsfehlers und seine Feststellung im Arzthaftungsprozess an.

Bei der Feststellung eines groben oder schweren Arztfehlers handelt es sich um ein juristisches Urteil. Der regelmäßig unentbehrliche medizinische Sachverständige braucht eine solche Qualifi-

zierung nicht getroffen zu haben [11]. „Es geht bei der Frage, ob ein Behandlungsfehler als »grob« anzusehen ist, um eine juristische Wertung, die nicht der Sachverständige, sondern das Gericht aufgrund der ihm unterbreiteten Fakten zu treffen hat [12].“ Dabei erfordert die tatrichterliche Auseinandersetzung mit der Frage, ob ein Arztfehler als grob einzustufen ist, „eine Gesamtbetrachtung des Behandlungsgeschehens, bei der die Würdigung des medizinischen Sachverständigen nicht außer acht gelassen werden kann“ [13]. Dies wiederum richtet sich nach den tatsächlichen Umständen des Einzelfalles. Die Würdigung liegt darum weitgehend beim Tatrichter, „der sich dabei mangels eigener Fachkenntnisse der Hilfe eines medizinischen Sachverständigen zu bedienen hat“, weil „er sonst den berufsspezifischen Sorgfaltsmaßstab des Arztes, der bei der Prüfung eines groben Behandlungsfehlers zu berücksichtigen ist, nicht zutreffend ermitteln“ kann [14]. Dabei muss das Urteil erkennen lassen, „dass nicht schon ein Versagen genügt, wie es einem hinreichend befähigten und allgemein verantwortungsbewussten Arzt zwar zum Verschulden gereicht, aber doch »passieren kann«. Es muss vielmehr ein Fehlverhalten vorliegen, das zwar nicht notwendig aus subjektiven, in der Person des Arztes liegenden Gründen, aber aus objektiver ärztlicher Sicht bei Anlegung des für einen Arzt geltenden Ausbildungs- und Wissensmaßstabes nicht mehr verständlich und verantwortbar erscheint, weil ein solcher Fehler dem behandelnden Arzt aus dieser Sicht »schlechterdings nicht unterlaufen darf« [15].“ Einmal mehr zeigt sich, dass juristische Implikationen von medizinischen (Vor-)Fragen abhängen. Wenngleich es sich bei der Feststellung eines groben Behandlungsfehlers um ein juristisches Urteil handeln soll, kommt man dabei nämlich ohne medizinischen Sachverstand nicht aus. Schließlich beurteilt es sich, wie die soeben wiedergegebenen Zitate zeigen, aus „objektiver ärztlicher Sicht“, ob ein Fehlverhalten „nicht mehr verständlich und verantwortbar erscheint,

weil ein solcher Fehler dem behandelnden Arzt aus dieser Sicht schlechterdings nicht unterlaufen darf“. Es kann – mit anderen Worten – die Antwort auf die Frage, ob ein Behandlungsfehler im Einzelfall als „grob“ einzustufen ist, nicht ausschließlich von Juristen gegeben werden. Vielmehr bedarf es dafür einer medizinischen Expertise als Grundlage.

#### 4. Haftung für Aufklärungsfehler

Eine andere denkbare Pflichtverletzung stellt der – zu vertretende – Aufklärungsfehler dar [16]. In einem solchen Fall würde es an den Voraussetzungen des sog. *informed consent* fehlen, sodass selbst bei im Übrigen kunstgerechter Behandlung die Haftung aus § 280 Abs. 1 BGB greift, wenn sich ein Risiko der medizinischen Behandlung realisiert, über das nicht (ausreichend) aufgeklärt wurde. Rechtsgrundlage der ärztlichen Aufklärungspflicht ist nämlich nicht bloß das Berufs- und Standesrecht [17]. Vielmehr obliegt sie dem Arzt kraft Behandlungsvertrag, sodass § 280 Abs. 1 BGB zwanglos zum Zuge kommt, wenn ein entsprechender Aufklärungsfehler vorliegt [18].

##### a) Umfang der Aufklärung

Fraglich ist aber, wann eine entsprechende „Pflichtverletzung“ vorliegt. Zweifelsohne ist sie gegeben, wenn die Aufklärung überhaupt unterbleibt. Die Praxis hat sich aber eher mit Fällen zu befassen, in denen es auf den Umfang der Aufklärung und damit auf die inhaltliche Reichweite der ärztlichen Aufklärungspflicht ankommt.

Gesetzliche Regelungen hierzu gibt es lediglich für Einzelfälle, zumeist für fremdnützige Eingriffe (§ 40 AMG: Aufklärung von Probanden im Rahmen klinischer Studien, § 8 TPG: Aufklärung des Lebendorganspenders). Gleichwohl lassen sie erste (Rück-)Schlüsse für die allgemeinen Erfordernisse der ärztlichen Aufklärungspflicht zu. § 40 Abs. 2 Satz 1 AMG bestimmt, dass die betroffene (Versuchs-)Person, soweit sie



„in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten“ [§ 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 a) AMG], „über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung [...] aufzuklären“ ist. Wenn man Einsichts- bzw. Einwilligungsfähigkeit und ärztliche Aufklärungspflicht in eine (Kurz-)Definition fassen will, würden sich die vorstehend wiedergegebenen Formulierungen des § 40 AMG dafür mehr als anbieten. Ähnlich ist der Lebendorganspender gemäß § 8 Abs. 2 TPG „durch einen Arzt in verständlicher Form aufzuklären über den Zweck und die Art des Eingriffs, [...] den Umfang und mögliche, auch mittelbare Folgen und Spätfolgen der beabsichtigten Organentnahme für seine Gesundheit [...] und sonstige Umstände, denen er erkennbar eine Bedeutung beimisst“. Insofern geht die Aufklärung im Rahmen des § 8 Abs. 2 TPG sehr weit. Es verwundert bei näherer Betrachtung nicht. Schließlich kennt die Aufklärungsdogmatik einen ehernen Grundsatz, wonach „ein Patient umso ausführlicher und eindrücklicher über Erfolgsaussichten und etwaige schädliche Folgen eines ärztlichen Eingriffes zu informieren ist, je weniger dieser medizinisch geboten ist [19]“.

Angesichts dessen lässt sich eine Skala entwickeln, anhand derer sich die an Umfang und Intensität zunehmende ärztliche Aufklärungspflicht anschaulich darstellen lässt. Am geringsten sind die diesbezüglichen Anforderungen bei der Notfallbehandlung, unterstellt der Patient ist überhaupt ansprechbar und damit einwilligungsfähig. „Normale“ Anforderungen sind an die Aufklärung über die Standardbehandlung zu stellen. Deutliche Steigerungen erfahren sie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs. Auf der nächsten Stufe stehen eigennützige Eingriffe nichtmedizinischer Natur, etwa kosmetische Behandlungen invasiver Art. Am höchsten sind die Anforderungen, wenn der Nutzen für die vom Eingriff betroffene Person noch geringer ist. Selbst insofern sind aber noch graduelle Abstufungen möglich.

Die gruppennützige Forschung hat noch einen gewissen Bezug zum individuellen Probanden, wohingegen er bei der fremdnützigen Forschung, sprich der Teilnahme am rein wissenschaftlichen Humanexperiment, und bei altruistischen Maßnahmen mehr und mehr schwindet. Zur ersten oder besseren Orientierung ist diese Skala in jedem Falle hilfreich. Sie darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Grenzen oft fließend sind und die Unterschiede an die Anforderungen der ärztlichen Aufklärungspflicht zuweilen bloß Nuancen ausmachen werden. Denn es handelt sich immer um eine Frage des Einzelfalles [20]. Einmal mehr würden Juristen auf die Frage von Ärzten nach dem Umfang der ärztlichen Aufklärungspflicht antworten: „Es kommt drauf an.“

Das Berufs- und Standesrecht sieht es ebenso. Gemäß § 8 Musterberufsordnung für deutsche Ärztinnen und Ärzte (MBO) hat der Einwilligung „grundsätzlich die erforderliche Aufklärung im persönlichen Gespräch voranzugehen“. Die gemäß § 2 Abs. 3 MBO zum Bestandteil der Berufsordnung gemachten Verhaltensregeln über die „Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung“ verlangen zudem in Nr. 1, dass man den Patienten in „verständlicher und angemessener Weise informiert“. Wie die Hervorhebungen zeigen, ist es immer eine Sache des jeweiligen Einzelfalles. Der Umfang der ärztlichen Aufklärungspflicht bestimmt sich situativ und individuell patientenbezogen, wie es – wie geschildert – bei der Lebendorganspende im Gesetz selbst expressis verbis normiert ist (§ 8 Abs. 2 Nr. 5 TPG) [21]. Die Bundesärztekammer (BÄK) hält es in „Empfehlungen zur Patientenaufklärung“ ebenso. Wenngleich diese, wie sie selbst betonen, rechtlich nicht Bestandteil der Berufsordnung sind, beschreiben sie gleichwohl „den Rechtsrahmen der Aufklärungspflicht auf dem Hintergrund der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes“ [22]. Insofern liefern sie erste Anhaltspunkte über den allgemeinen Aufklärungsinhalt:

„Aufzuklären ist über Anlass, Dringlichkeit, Umfang, Schwere typischer Risiken, Art, Folgen und mögliche Nebenwirkungen des geplanten Eingriffs, seine Heilungs- und Besserungschancen, Folgen einer Nichtbehandlung und über Behandlungsalternativen. Insofern kommen eine Diagnoseaufklärung, eine Verlaufsaufklärung und eine Risikoaufklärung in Betracht.“

An späterer Stelle der Empfehlungen werden „Inhalt und Umfang der Aufklärung im einzelnen“ noch näher konkretisiert:

„Im Vordergrund der Aufklärungspflicht des Arztes steht bei ärztlichen Heileingriffen die Risikoaufklärung über die sicheren oder möglichen Folgen der geplanten diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme: Der Patient ist über die Risiken aufzuklären, die normalerweise einem Patienten wesentlich erscheinen oder die diesem besonderen Patienten offenbar erheblich (patientenbezogene Aufklärung) sind. Die Notwendigkeit der Aufklärung stellt nicht auf einen starren Prozentsatz der bisher beobachteten Zwischenfälle ab (sog. Komplikationsdichte). Nicht allein der Grad der Häufigkeit oder Seltenheit eines mit der Therapie verbundenen typischen Risikos entscheidet über die Aufklärungsbedürftigkeit, sondern seine Bedeutung, die es für die Entschließung des Patienten haben kann.“

Darin zeigt sich, dass man zwar ohne medizinischen Sachverstand als Gericht nicht wird auskommen können. Gleichwohl ist er, weil es eben nicht auf die sog. Komplikationsdichte ankommt, nicht von der Relevanz, wie er es bei der Feststellung des (groben) Behandlungsfehlers ist [23]. Insofern handelt es sich beim Inhalt der ärztlichen Aufklärungspflicht um eine primär juristische Aufgabenstellung. ◀

Wird fortgesetzt.

#### (Literatur beim Verfasser)

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

## Docetaxel (Taxotere®) beim HRPC: Mehr Lebensqualität und Schmerzreduktion in jedem Alter

Chemotherapien galten beim Prostatakarzinom bis weit in die 1990er Jahre hinein als wenig effektiv. Das änderte sich grundlegend, nachdem im Jahr 2004 die erste Analyse der TAX 327-Studie veröffentlicht worden war. Aufgrund der positiven Ergebnisse hinsichtlich Überleben und Palliation hat sich die Chemotherapie mit Docetaxel in der Behandlung des hormonrefraktären, metastasierten Prostatakarzinoms (HRPC) seither als Standard durchgesetzt. Auf einer Fachpressekonferenz wurden die aktualisierten Daten von TAX 327 unter dem Blickwinkel der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten vorgestellt.

### TAX 327: Langzeitergebnisse bestätigen signifikanten Überlebensvorteil

In der ersten Analyse der TAX 327-Studie aus dem Jahr 2003 hatte sich die Therapie mit 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel alle drei Wochen in Kombination mit zweimal täglich 5 mg Prednison (D3P), gegenüber der mit 12 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron alle drei Wochen plus Prednison (MP) beim primären Endpunkt Gesamtüberlebenszeit mit 18,9 Monaten versus 16,4 Monaten als signifikant überlegen erwiesen [1].

Die Langzeitauswertung aus dem Jahr 2007 zeigt, dass der signifikante Überlebensvorteil für D3P gegenüber MP anhält [2]. Der Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit hat sich sogar leicht auf 2,9 Monate ausgeweitet (19,2 vs. 16,3 Monate). Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 21 %. Die 3-Jahres-Überlebensrate im D3P-Arm beträgt 17,9 % gegenüber 13,7 % im MP-Arm [2]. Die Docetaxel Monotherapie hat sich somit als Standardtherapie so-

wohl für symptomatische als auch für asymptomatische Patienten etabliert und wird von den Fachgesellschaften empfohlen.

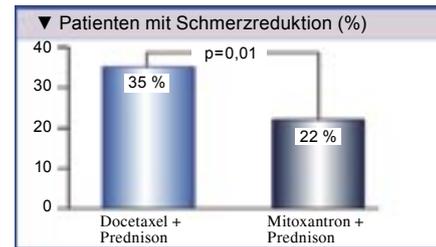
### Effektivität der Chemotherapie beeinflusst die Lebensqualität

Zunehmend setzt sich die Erkenntnis durch, dass gewonnene Lebenszeit alleine kein ausreichendes Kriterium ist, um den Erfolg einer Therapie beurteilen zu können. Dem Erhalt von Lebensqualität kommt eine zumindest ebenso wichtige Rolle zu, berichtete Dr. S.-E. Al-Batran (Frankfurt/M.). Daher wird die Lebensqualität in immer mehr Studien als sekundärer Zielparameter mit bewertet. Allgemein anerkannte Messinstrumente hierzu sind validierte Fragebögen wie z.B. der allgemeine EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Aktuell wird eine prospektive, nicht-interventionelle QoLiTAX-Studie durch die Arbeitsgruppe Lebensqualität der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in Zusammenarbeit mit Sanofi-Aventis durchgeführt, die sich dieser Fragestellung im Besonderen widmet, führte Al-Batran aus.

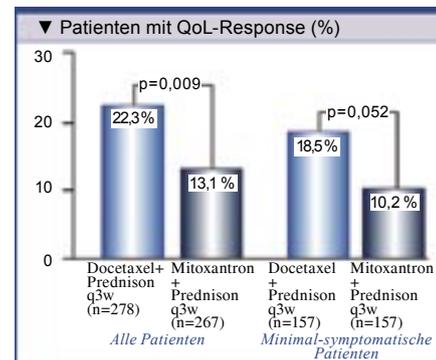
In der TAX 327-Studie basierte der Überlebensvorteil auf der deutlichen Rückbildung der Tumorlast (PSA-Abfall), die mit einem Rückgang der tumorbedingten Schmerzen (**Abb. 1**) und einer besseren Lebensqualität (**Abb. 2**) der Patienten einherging.

### Therapie sollte frühzeitig und vom Alter unabhängig erfolgen

Sowohl jüngere (unter 68 Jahre) als auch ältere (über 68 Jahre) Patienten profitieren hinsichtlich Schmerzreduktion und der Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Therapieentscheidung



**Abb. 1:** Prostatakarzinom-Patienten, die mit Docetaxel therapiert werden, haben weniger Schmerzen [1].



**Abb. 2:** Prostatakarzinom-Patienten, die mit Docetaxel therapiert werden, haben eine höhere Lebensqualität [1, 3].

sollte daher nicht allein auf Grund des Alters der Patienten getroffen werden. Die Therapie mit Docetaxel wurde in beiden Altersgruppen im Allgemeinen gut vertragen. Hierfür spielt der Allgemeinzustand des Patienten eine wichtige Rolle, betonte Dr. G. Lüdecke (Gießen) auf der Pressekonferenz. Dieser sollte interdisziplinär ermittelt und anhand standardisierter Lebensqualitätsparameter wie Appetit, Fatigue, Angst, Mobilität in festgelegten Intervallen überprüft werden. Insbesondere Patienten mit gutem Allgemeinzustand (KPS >90 %) und jene ohne Schmerzen überlebten länger als Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand bzw. mit Schmerzen. Dies spricht dafür, Männer mit rezidiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom frühzeitig mit Docetaxel zu behandeln, und nicht erst tumorbedingte Beschwerden abzuwarten. mk ◀

[1] Tannock IF, et al. 2004. NEJM 351:1502-1512

[2] Berthold DR, et al. 2008. J Clin Oncol 26:242-245.

[3] Pond GR et al. 2006. ASCO 2006 #4557.

Quelle: Fach-Pressekonferenz „Quality of Life – Effektive Taxotere-Therapie für schnelle Symptomkontrolle und bessere Lebensqualität“, am 05. Februar 2009 in Berlin. Veranstalter: Sanofi-Aventis.

### QoLiTAX

Zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit metastasierten soliden Tumoren, die eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten, wurde eine prospektive, nicht-interventionelle Studie initiiert (QoLiTAX-Studie). Die Daten zur Lebensqualität werden mit dem validierten EORTC QLQ-C30 Fragebogen alle vier Wochen unabhängig vom Staging und von der Chemotherapie erhoben.

# Diabetes mellitus auch ein Thema für den Urologen?

In der urologischen Praxis spielen andrologische Krankheiten wie Hypogonadismus und erektile Dysfunktion (ED) eine an Bedeutung stetig zunehmende Rolle. Diesbezügliche Patienten sind vorwiegend ältere Männer, bei denen vielfach chronische Begleiterkrankungen wie insbesondere ein Diabetes mellitus von Typ 2 im Zusammenhang mit der urologischen Problematik stehen. Als Bindeglied wurden Störungen endokriner Mechanismen ermittelt.

**W**ird durch normale Spiegel an Insulin im Blut keine ausreichende biologische Reaktion in den peripheren Geweben mehr bewirkt, liegt definitionsgemäß eine Insulinresistenz vor. Dieser Zustand wird zunächst durch eine vermehrte Produktion von Insulin in den Betazellen der Pankreasinseln kompensiert und geht einem diagnostizierten Diabetes mellitus in der Regel um Jahre voraus. Insulinresistenz/Diabetes mellitus ist Ursache für zentrale und autonome Neuropathien sowie für Störungen der Funktion von Endothelien und glatten Muskelzellen. Ferner steht Insulinresistenz in Verbindung mit metabolischen Störungen, die zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos beitragen: Hyperlipidämie, Hyperglykämie, Hypertonie.

Seit Beginn der 1990er Jahre wurde eine praktisch lückenlose Indizienkette geknüpft, mit der nachgewiesen wird, dass Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus sowohl vom Typ 1 als auch vom Typ 2 mit niedrigen Testosteronspiegeln im Zusammenhang steht. Dieser Effekt ist nicht allein auf den bei Insulinresistenz erniedrigten Spiegel an Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) zurückzuführen. Denn unabhängig davon ist die inverse Beziehung zwischen Testosteron und Insulinresistenz durch das Körperfett – insbesondere das viszerale Fettgewebe – vermittelt.

Zwischen Hypogonadismus und Diabetes mellitus Typ 2 besteht ein kausaler Zusammenhang. Das wird insbesondere an Prostatakrebs-Patienten deutlich, die sich einer Androgendeprivationstherapie unterziehen. Solche Männer leiden nicht nur unter vegetativen Störungen, sondern entwickeln auch rasch Symptome eines metabolischen Syndroms einschließlich einer diabetogenen Stoffwechsellage. Folgerichtig wird auch in den neuen Leitlinien zum Altershypogonadismus bei solchen Patienten ein Diabetes-Screening empfohlen.

Auch unter urologischen Patienten mit erektiler Dysfunktion (ED) befinden sich überproportional



Viszerale Adipositas steht im Zusammenhang mit Hyperinsulinismus, einer erniedrigten SHBG-Produktion und erniedrigten systemischen Testosteronspiegeln.

häufig Diabetiker. Oft wird der Diabetes überhaupt erst bei der Abklärung oder der Behandlung einer ED erkannt. Denn Diabetiker sind vielfach Problempatienten, bei denen die gestörte erektile Funktion auch auf ein Testosterondefizit zurückzuführen ist. Wird der Testosteronmangel durch eine Substitutionstherapie ausgeglichen, kommt es nicht nur zu positiven Effekten hinsichtlich Libido und erektiler Funktion, sondern es wird auch ein endokrines Milieu geschaffen, das die Reduktion des Körperfetts begünstigt. Red. ◀

E-Mail: [wissen@andrologen.info](mailto:wissen@andrologen.info) Fax: 0208 30 56-167

## Entscheiden Sie! Richtig oder falsch? (Finden Sie jeweils eine unrichtige Aussage)

### 1. Viszerale Adipositas ...

- A ... gilt als wesentlichste Ursache für Insulinresistenz.
- B ... führt zu beschleunigter Abnahme der Testosteronspiegel.
- C ... hat bei älteren Männern kaum Einfluss auf die Serum-Androgenspiegel.
- D ... verhält sich metabolisch äußerst aktiv.
- E ... ist eine bedeutende Komponente des metabolischen Syndroms.

### 2. Insulinresistenz ...

- A ... ist invers mit Androgenspiegeln korreliert.
- B ... steht im Zusammenhang mit einem niedrigen SHBG-Spiegel.
- C ... ist das kennzeichnende Merkmal von Diabetes mellitus.
- D ... ist ein gewichtiger Risikofaktor für mikro- und makro-vaskuläre Komplikationen bei Diabetes mellitus.
- E ... ist immer mit einem erhöhten Blutzuckerspiegel verbunden.

### 3. Diabetiker ...

- A ... sind signifikant häufiger hypogonadal als altersgleiche gesunde Kontrollen.
- B ... sind häufiger von ED betroffen.
- C ... bedürfen der Abklärung ihres Sexualhormon-Status.
- D ... weisen selten die typischen Symptome eines Hypogonadismus wie Müdigkeit, Leistungsschwäche und sexuelle Unlust auf.
- E ... haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten.

### 4. Prostatakrebs-Patienten unter Androgendeprivation ...

- A ... leiden häufig unter Hitzewallungen.
- B ... nehmen rasch an abdominalem Fettgewebe zu.
- C ... haben kaum Störungen des Glukose- und Fettstoffwechsels zu gewärtigen.
- D ... entwickeln eine Insulinresistenz.
- E ... haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten.

Haben Sie alle Falschaussagen erkannt? Dann schicken Sie uns die Lösung (per Fax, E-Mail oder Postkarte) zu. Unter den ersten 50 richtigen Einsendungen werden Gewinne verlost. Die Auflösung finden Sie im Internet unter [www.andrologen.info/wissen.htm](http://www.andrologen.info/wissen.htm) und in der nächsten Ausgabe von andrologen.info.



Mit freundlicher Unterstützung der Solvay Arzneimittel GmbH

## Farco-Pharma Präparat gegen chronische Zystitis

Mit Thelosan® steht jetzt eine neuartige patentierte Wirkstoffkombination aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat zur Therapie chronischer Cystitiden zur Verfügung. Es enthält eine gebrauchsfertige Wirkstoffkombination aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat in steriler Lösung. Nach Studiendaten kann das Medikament das geschädigte Urothel nachhaltig stärken und die Schmerzen lindern. Das Produkt beinhaltet niedermolekulare Hyaluronsäure nicht tierischen Ur-

sprungs, das besonders gut vom Körper aufgenommen wird.

Ein besonderer Vorteil des Medikaments ist das applikationsfertige System (Drainjet®), das die sofortige Instillation der sterilen Lösung durch den Katheter in die Harnblase ermöglicht. Dank der einfachen und sicheren Anwendung ohne Umfüllen oder Aufziehen mit einer Spritze kann der Patient die Behandlung nach einer Einweisung sogar selbst durchführen. ◀

Quelle: Farco-Pharma, Köln

## Takeda Pharma Mehr Flexibilität mit Sixantone®

Die Firma Takeda Pharma bietet ab dem 15. Januar 2009 ein 6-Monats-Depot von Leuprorelin zur Behandlung des Prostatakarzinoms an. In der Zulassungsstudie wurde die effektive Testosteronsuppression im Rahmen einer 12-monatigen klinischen Untersuchung an 120 Patienten nachgewiesen.

Das Präparat Sixantone® bietet in vielerlei Hinsicht einen Mehrwert für Patienten und Ärzte. Die Patienten benötigen lediglich zwei Injektionen innerhalb eines Jahres und gewinnen damit mehr Freiraum. Die Zweikammerfertigspritze ist in

Sekunden injektionsbereit, garantiert ein einfaches Handling für das medizinische Personal und kann bei Raumtemperatur gelagert werden. Die ultradünne Nadel sorgt für eine nahezu schmerzfreie Injektion. Für den behandelnden Arzt bietet das 6-Monats-Depot mehr Flexibilität in der Patientenführung und der Terminplanung. In wirtschaftlicher Hinsicht ist Sixantone® das günstigste Leuprorelin in der bewährten Qualität von Takeda Pharma. ◀

Quelle:  
Takeda Pharma GmbH, Aachen

## Ärzte als Unternehmer Gebrauchte High-End-Geräte zum günstigen Preis

Praxisübernahmen stehen im Vergleich zu Neugründungen stark im Trend. Zum einen, da Genehmigungen für neue Niederlassungen nur noch in unterversorgten Regionen erfolgen, zum anderen, weil dabei ein geringeres finanzielles Risiko besteht.

Vor dem Erwerb einer bestimmten Praxis stehen einige wichtige

Überlegungen an: Ertrag, Ausgewogenheit des Patientenstamms und des Leistungsspektrums, Lage, räumliche Präferenzen. Auch Inventar und Räumlichkeiten sind hinsichtlich des technischen Stands zu prüfen, denn häufig sind vorhandene Geräte veraltet. Um die finanzielle Belastung niedrig zu halten und

maximale Qualität insbesondere im Bereich der Diagnostik zu erreichen, bieten gebrauchte High-End-Geräte, wie diagnostische Ultraschallgeräte der Fischer med. Technik, bezahlbare Möglichkeiten.

### High-End-Ausstattung zum günstigen Preis

„Im Bereich Ultraschalldiagnostik bieten wir Ärzten Chancen, durch High-End-Gebrauchteräte Kosten einzusparen“, so Roman Fischer, Geschäftsführer der Fischer med. Technik. „Diese stehen Neugeräten qualitativ in nichts nach.“ Sowohl Gerät als auch Sonde durchlaufen nach der Rücknahme aus dem Erstbetrieb strenge Qualitätskontrollen. Erst nachdem die Wiederherstellung ursprünglicher Standards erfolgte, gehen ge-

brauchte Ultraschallgeräte in den Verkauf zurück. Hochwertige Neuentwicklungen in gebrauchter Form stehen nach ungefähr sechs Monaten im Unternehmen zur Verfügung, hinzu kommen hier auf Wunsch Einweisungen und Training von Applikationsspezialisten. Ein weiterer Vorteil liegt in individuell geschlossenen Wartungsabkommen, welche zusätzliche Garantie bieten. Eine Praxisneugründung mit diesem Support zu beginnen, erleichtert den Einstieg in die Selbstständigkeit und durch gebrauchte High-End-Geräte erzielte finanzielle Einsparungen schaffen zusätzlichen Raum für weitere Anschaffungen. ◀

Kontakt:  
Fischer med. Technik GmbH, Geschäftsführer Roman Fischer, Meenheit 55, 28816 Stuhr, Tel: 0421 5798626, E-Mail: romanfischer@t-online.de

## „The Future of Sutures“ Ideenwettbewerb der B. Braun Melsungen AG

Zum 100-jährigen Jubiläum der industriellen Fertigung sterilen Nahtmaterials hat das Unternehmen B. Braun AG aus Melsungen einen internationalen Wettbewerb „The Future of Sutures“ ausgeschrieben. Ziel des Ideenwettbewerbs war es, Visionen zur Zukunft des chirurgischen Nahtmaterials zu fordern und den Austausch zwischen Wissenschaft und Praxis zu fördern.

Die zwei ersten Plätze gingen an Dr. Sonja Gillen (München) und Dipl. Ing. Wolfgang Steiner (Linz). Gillen entwickelte ein neues Wundverschlussystem für endoskopische Eingriffe. Durch ein Nietensystem können Wunden von mehr als 1 cm Größe endoskopisch leichter verschlossen werden – der Wundverschluss, der im Trokar eines Standard-Endoskops ausgeführt werden kann, sollte somit erstmals in den Verlauf der Endos-

kopie integriert werden können. Dauer und Invasivität der Behandlung werden dadurch bedeutend reduziert. Die Jury würdigte diesen Beitrag als „visionär pragmatische Idee mit einem breiten Anwendungsspektrum, auch für die laparoskopische Chirurgie“.

Steiners Idee beleuchtet Nahtmaterialien, die „denken“ und sich situativ anpassen können. Der Titel seines Beitrages „SOS – Signaling Overload Sutures“ bringt die Vision hervorragend auf den Punkt. Kern der Arbeit sind nämlich Materialien, die unter zu hoher Krafteinwirkung entweder ihre physischen Charakteristika oder ihre Farben verändern und durch diese Signalwirkung ein Zerreißen des Nahtmaterials während der Op. vermeiden helfen. ◀

Weitere Informationen unter [www.sutures-bbraun.de](http://www.sutures-bbraun.de) und [www.bbraun.de](http://www.bbraun.de)

## Ebrantil-induzierter Priapismus nach Herzinfarkt bei Hypertonie

Antihypertensive Medikamente wie Hydralazin, Prazosin (Rubin 1968) können als Nebenwirkungen eine prolongierte Erektion bis hin zum Priapismus hervorrufen. Ursächlich hierfür ist die alpha-adrenerge Blockade oder die Stimulation der Serotonin-Rezeptoren 2c/1d.

Bei einem unter Antihypertonikum-Therapie entstandenen Priapismus handelt es sich um einen ischämischen Priapismus, der auf fehlerhafte Detumeszenz infolge intrakavernöser Muskelparalyse zurückzuführen ist. Verursacher der reduzierten Muskelkontraktionen und des erhöhten intrazellulären Kalziums ist eine Anoxie.

Bei einem Patienten meiner Praxis bestand eine schwere Hypertonie (240/180 mmHg). Unter Ebrantil-Gabe entwickelte er einen schmerzhaften High-Flow-Priapismus, der

trotz einer Peniswurzelblockade seit 12 Stunden bestand. Nach erfolgreicher Intervention des Herzinfarktes mittels Stent-Einlage wurden die Corpora cavernosa beidseits lateral an der Penisbasis mit 10 G-Butter  $\gamma$ -Kanülen punktiert. Dann erfolgte die rasche Aspiration von ca. 250 ml Blut mit 20 ml Spritzen. Eine Applikation des Alphamimetikums (2mg Etilefrin) wurde wegen der Hypertonie nicht durchgeführt. Es kam zur Tumeszenz.

**FAZIT:** Unter dem peripheren Alpha-Rezeptorenblocker Urapidil (Ebrantil) kann eine prolongierte Erektion (High-Flow-Priapismus) entstehen. Mögliche Ursache hierfür ist eine Anoxie (Herzinfarkt und Hypertonie). Es empfiehlt sich eine beidseitige Punktion der Corpora cavernosa vorzunehmen. Alphamimetika sollten nicht appliziert werden. ◀

Dr. med. Mete Igdeli, Facharzt für Urologie, Im Rheintal 1, 79189 Bad Krozingen, Tel.: 07633/806080

## Dr. Michael Zitzmann zum Professor ernannt: Der Androloge leitet weltweite WHO-Studie zur Entwicklung der „Pille für den Mann“

Dr. Michael Zitzmann wurde nun zum außerplanmäßigen Professor der Medizinischen Fakultät Münster ernannt. Zitzmann vertritt die äußerst seltene Fächerkombination Endokrinologie und Andrologie.



Prof. Dr. med. Michael Zitzmann (Münster)

Zitzmanns Forschungsarbeit konzentriert sich momentan auf die Wechselwirkung des Übergewichts und des metabolischen Syndroms mit den männlichen Sexualhormonen und -Funktionen. Hier ist er Studienleiter für Deutschland in einer multizentrischen Studie. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung der „Pille für den Mann“. Hierzu beginnt aktuell eine weltweite Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO), deren zentraler Laborleiter Prof. Zitzmann ist. Münster stellt das einzige Testzentrum für Studienteilnehmer innerhalb Deutschlands. ◀

## IMPRESSUM

andrologen.info  
7. Jahrgang 2009  
www.andrologen.info

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

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

Bilder/Grafiken:  
M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:  
Dr. R. Leinmüller (Le)  
Dr. R. Manz (RM)  
Dr. med. T. Stadler

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. U. Wetterauer  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:  
Maria Weber

Anzeigenpreise:  
Es gelten die Mediadaten vom  
01. Januar 2009

Druckauflage: 4 500  
(IVW-geprüft 4. Quartal 2008)



Druck:  
Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen  
Erscheinungsweise:  
6 x im Jahr

Abonnement:  
Jahresabonnement (6 Ausgaben)  
Euro 90,- (inkl. Porto und Versand),  
Einzelheft: Euro 15,-  
für Studenten Euro 45,-  
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder  
per email: abo@andrologen.info

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

ISSN: 1611-8790

