

## In dieser Ausgabe:

### Uro-Onkologie

Low-risk Prostatakrebs  
PSA-Screening,  
Überdiagnose,  
Active Surveillance:  
Update 2012

Aspirin senkt Mortalität  
bei Prostatakrebs

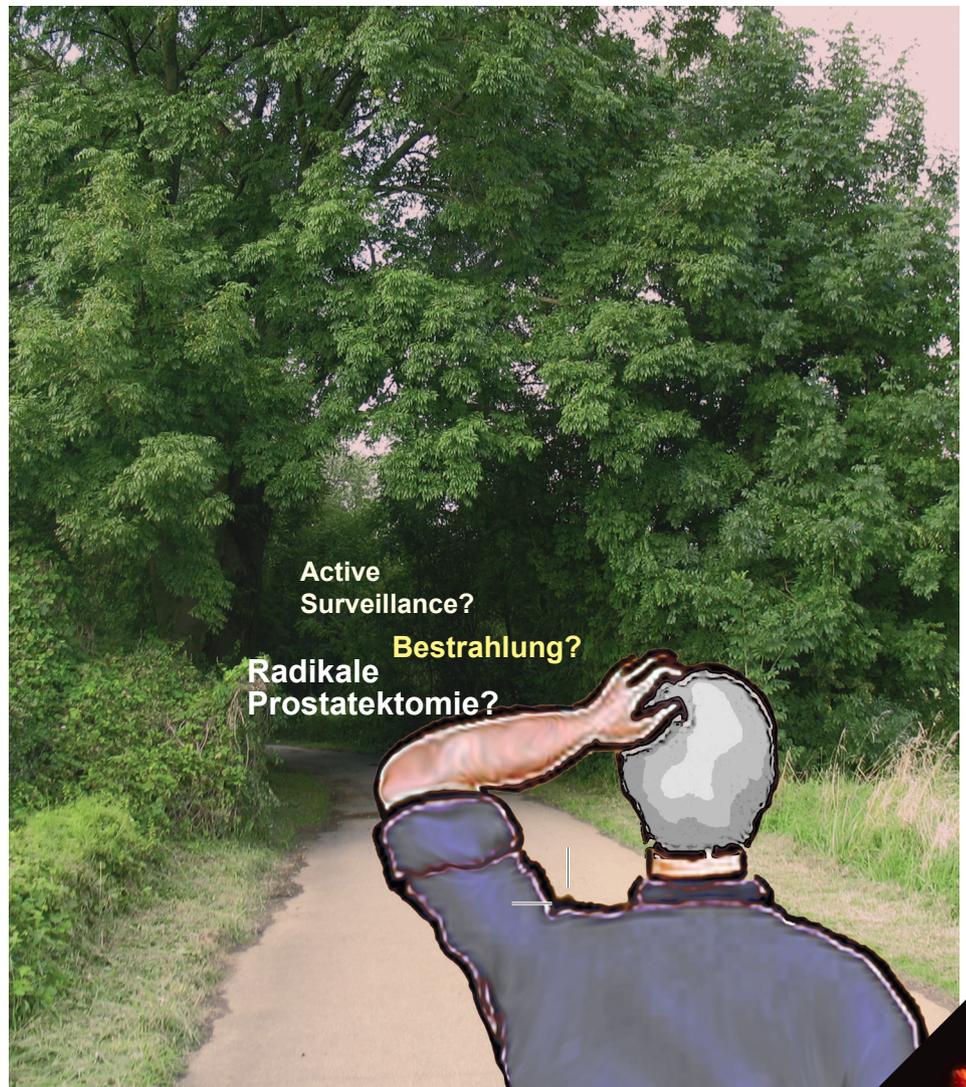
### Urologie/Andrologie

Zeitabhängige  
PSA-Veränderungen

Sekundäre  
HoLEP-Verfahren

Thulium-Laser versus  
Holmium-Laser

Mit Recht an Ihrer Seite:  
Neue Möglichkeiten der  
Patientenkommunikation



MUSE

DU aus  
September  
2012

# Inhalt

## UROLOGIE / ANDROLOGIE

- 104\_Prostatakrebs-Screening mit PSA-Bestimmungen
- 105\_Zeitabhängige PSA-Veränderungen
- 106\_IPASS: Prüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von parenteralem Testosteronundecanoat bei hypogonadalen Männern in der alltäglichen Praxis
- 108\_Einfluss vaskulärer Risikofaktoren auf die erektile Funktion nach radikaler Prostatektomie
- 109\_Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP): Machbarkeit sekundärer HoLEP-Prozeduren
- 109\_Transurethrale Enukleation der Prostata: Thulium-Laser versus Holmium-Laser

## URO-ONKOLOGIE

- 110\_Low-risk Prostatakrebs  
PSA-Screening, Überdiagnose, Active Surveillance:  
Update 2012
- 116\_Androgendeprivation bei Prostatakrebs mit zahlreichen negativen Effekten behaftet
- 117\_Aspirin senkt Mortalität bei Prostatakrebs
- 117\_Prostatakrebs-Diagnose nach Prostatabiopsie mit erhöhtem ED-Risiko assoziiert
- 118\_mCRPC: Abirateronacetat auch bei Chemotherapie-naiven Patienten wirksam
- 118\_64. DGU-Kongress
- 119\_Dauer der Testosteronsuppression bei externer Bestrahlung und 6 Monaten kombinierter Androgenblockade vom Gleason Score abhängig
- 119\_Komplementärmedizin von Prostatakrebs-Patienten weitgehend als wirkungslos empfunden
- 120\_Mit Recht an Ihrer Seite  
Liberalisierung des HWG: Neue Möglichkeiten der Patientenkommunikation erfolgreich nutzen
- 121\_Auszeichnung für BPH-Forschung

## Pharmainformationen

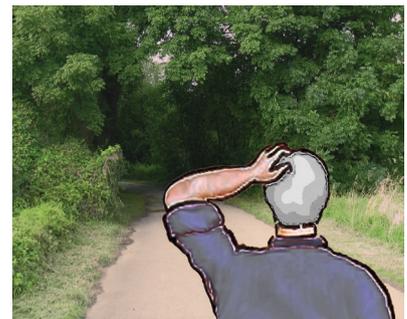
- 122\_mCRPC: Cabazitaxel eine wirksame und sichere Option nach Docetaxel-Versagen
- 122\_mRCC: Neuer Tyrosinkinaseinhibitor zugelassen
- 123\_Eunuchen leben 15 Jahre länger als nicht kastrierte Männer
- 123\_Impressum



**117\_Aspirin senkt Mortalität bei Prostatakrebs**



**118\_Komplementärmedizin als wirkungslos empfunden (©mk)**



**118\_Low-risk Prostatakrebs: Welche Therapie? (©mk)**

## ASCO-PCO: Prostatakrebs-Screening mit PSA-Bestimmungen

Ein vorläufiges klinisches Gutachten (PCO; Provisional Clinical Opinion) der American Society of Clinical Oncology (ASCO) spiegelt den Konsens von Experten auf der Grundlage der aktuellen klinischen Beweislage zu einem bestimmten Thema wider. In erster Linie soll das PCO Ärzten bei der Entscheidungsfindung in klinischen Belangen behilflich sein. Es wird herausgegeben, wenn neu veröffentlichte Ergebnisse bedeutsamer Studien möglicherweise Veränderungen in der Praxis erforderlich machen. Das vorliegende PCO befasst sich mit der Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Testung im Rahmen des Prostatakrebs-Screenings.

**E**in von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011 erstellter Review diente als hauptsächliche Informationsquelle der aktuellen PCO für Indizien zu Nutzen und Risiken des PSA-basierten Screenings auf Prostatakrebs. Weitere Beweisermittlungen zu dem Thema erfolgten durch ein Update bis zum 16. März 2012.

Bei Männern, deren Lebenserwartung auf  $\leq 10$  Jahre einzuschätzen ist, lautet die PCO-Empfehlung, von einem allgemeinen Screening mit Gesamt-PSA Abstand zu nehmen.

Die Rationale für das Screening von Männern auf Prostatakrebs ist die Möglichkeit, damit durch frühzeitige Entdeckung des Krebses das Risiko für Prostatakrebs-spezifisches Versterben zu vermindern. Bei nicht hinreichender Lebenserwartung ist hingegen die Wahrscheinlichkeit relativ hoch, dass der möglicherweise zugefügte Schaden den potentiellen Nutzen übertrifft.

Bei Männern mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren sollten Ärzte mit ihren Patienten besprechen, ob das Testen des PSA-Spiegels für sie als Mittel zum Prostatakrebs-Screening vorteilhaft ist. Obwohl PSA-Testungen Leben retten können, sind damit Komplikationen (unnötige Biopsien, und/oder Operationen bzw. Strahlentherapie) verbunden.

In den systematischen AHRQ-Review wurden fünf randomisierte Prüfungen einschließlich der Daten eines Einzelzentrums und zwei systematische Reviews eingearbeitet. Im Zentrum standen die Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO)-Studie und die European Randomized Study of Screening for Pros-

tate Cancer (ERSPC)-Studie (ERSPC und PLCO). Die anderen drei randomisierten, kontrollierten Prüfungen wurden als von schlechter Qualität beurteilt.

In der PLCO-Studie mit 76 685 Männern im Alter von 55 bis 74 Jahren wurden den Teilnehmern im Interventionsarm sechs jährliche PSA-Tests angeboten. Der Schwellenwert für das Einleiten weiterer Maßnahmen lag bei einem PSA-Wert von  $>4$  ng/ml. Die Männer des Kontrollarms erhielten die normale Vorsorge, die allerdings auch PSA-Tests enthalten durfte. Etwa die Hälfte der Männer des Kontrollarms hatten auch PSA-Tests in Anspruch genommen. Beim Follow-up nach sieben Jahren wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamt- und Prostatakrebs-spezifischen Mortalität ermittelt. Eine weitere Auswertung nach 13 Jahren brachte ähnliche Ergebnisse.

Für die ERSPC-Studie waren 182 160 Männer im Alter von 50 bis 74 Jahren in sieben europäischen Zentren rekrutiert worden. Den Teilnehmern der Screening-Gruppe (n=82 816) wurde ein PSA-Test alle vier Jahre angeboten. Der Schwellenwert lag bei  $>3$  ng/ml, so dass mehr positive Tests als in der PLCO-Studie resultierten – damit auch mehr falsch positive Tests. Nach neun Jahren Follow-up wurde in einer ausgangs festgelegten Analyse der Männer von 55 bis 69 Jahren (n=162 388) eine Reduktion der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität um 20 % registriert. Gleiches galt für die Analyse nach elf Jahren. Die Daten der Göteborger Gruppe (n=20 000) wurden auch separat ausgewertet und ergaben nach 14 Jahren Follow-up eine signifikante 56 %ige Reduktion der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität.

Gegenwärtig ist nicht geklärt, ob der mit der PSA-Testung beim Prostatakrebs-Screening erreichbare Benefit die damit verbundene Zufügung von Schaden und die möglicherweise unnötigen Behandlungen aufwiegt.

Die Autoren erachten die Qualität, Quantität und Einschränkungen der identifizierten Literatur als nicht angemessen, um definitive Empfehlungen zur Rolle des PSA-Screenings abgeben zu können. Auch wenn generell Übereinstimmung darin besteht, dass ein Screening für Männer ohne eine reelle Lebenserwartung über zehn Jahre hinaus wenig hilfreich ist, reichen Empfehlungen von einer Unterstützung des generellen Screenings der Bevölkerung bis hin zum Beschränken des Screenings auf Gruppen von Männern, die über Nutzen und Schaden genau informiert sind.

Da die PSA-Testung bereits weitgehend praktiziert wird, besteht die eigentliche wissenschaftliche Herausforderung darin, Kriterien zu entwickeln, mit denen Männer identifiziert werden können, die von dem Screening und den sich daraus ergebenden Konsequenzen wohl nicht profitieren werden. Wesentlich ist daher, Risikostratifizierungen und selektive Strategien betreffend Screening, Biopsie und Therapie zu erarbeiten.

Ferner wird empfohlen, Klinikern und Patienten Informationsmaterial in einer für Laien verständlichen Sprache zur Verfügung zu stellen, mit dessen Unterstützung eine Besprechung von Benefit und Risiken der PSA-Testung vor dessen routinemäßigem Einsatz erleichtert wird. *Red.* ◀

**Basch E, Oliver TK, Vickers A, et al. 2012.** Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*, 30:3020-3025.

## Analyse der zeitabhängigen PSA-Veränderungen in einem bevölkerungsbasierten Studienkollektiv

Obwohl sich die Praxis des Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Screenings in den meisten westlichen Ländern weitgehend etabliert hat, gibt es weiterhin Unsicherheit über dessen optimale Modalitäten. Der Serum-PSA-Spiegel kann als kontinuierliche Variable in Abständen wiederholt gemessen und die dynamischen Veränderungen auf verschiedene Weise analysiert werden. Aktuell sollte untersucht werden, ob die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, die PSA-Verdopplungszeit und/oder die prozentuale PSA-Veränderung für das PSA-Screening zusätzliche Informationen zum PSA-Wert allein liefern.

Seit Einführung des PSA-Screenings hat sich die Inzidenz klinisch diagnostizierter Prostatakarzinome erhöht, die Inzidenz lokal fortgeschrittener Tumoren verringert und die Prostatakrebs-Mortalitätsrate konnte abgesenkt werden. Gewöhnlich werden beim PSA-Screening Einzelmessungen zur Identifizierung von Prostatakrebs durchgeführt. Ein mit der Zeit ansteigender PSA-Spiegel wird mit erhöhtem Prostatakrebsrisiko in Verbindung gebracht.

Aktuell wurden Daten von 11 872 Männern (mittleres Alter: 63 Jahre) einer bevölkerungsbasierten Studienkohorte in Olmsted County, MN, die sich zwischen 1993 und 2005 an einem Prostatakrebs-

Screening beteiligt hatten, hinsichtlich ihrer prädiktiven Zuverlässigkeit analysiert. Bei Vorliegen mehrfacher PSA-Bestimmungen wurden Parameter der dynamischen PSA-Veränderung berechnet.

Im Gesamtkollektiv war der PSA-Wert bei 8 563 Männern (72 %) mehr als einmal bestimmt worden. In der Gruppe der 50- bis 70-jährigen Teilnehmer war die Intensität des PSA-Screenings erwartungsgemäß am größten. Insgesamt waren 50 589 PSA-Tests durchgeführt worden. Während der Studiendauer war bei 628 Männern Prostatakrebs diagnostiziert worden.

Anhand von Receiver-Operating Characteristic Kurven erwies sich der PSA-

Anhand eines großen Bevölkerungsquerschnitts erwies sich PSA gegenüber der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, der PSA-Verdopplungszeit und der prozentualen PSA-Veränderung als exaktester Prädiktor eines zukünftigen Prostatakarzinoms.

Dynamische Messungen der PSA-Veränderung erwiesen sich für das Screening auf Prostatakrebs somit als nicht hilfreich.

Wert als zuverlässigster Prädiktor für eine zukünftige Prostatakrebsdiagnose (area under curve [AUC]=0,773). Für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit lag AUC bei 0,729 und für die PSA-Verdopplungszeit wie auch die Prozentuale PSA-Veränderung bei 0,689. Auch durch Kombination des PSA-Werts mit einem oder mehreren dynamischen Veränderungen wurden keine exakteren Vorhersagen erreicht. Das bestätigten auch Reklassifizierungsanalysen. *Red.* ◀

Inman BA, Zhang J, Shah ND, Denton BT 2012. An examination of the dynamic changes in prostate-specific antigen occurring in a population-based cohort of men over time. *BJU Int* 110:375-382.

## www.andrologien.info

Das Portal mit medizinisch-wissenschaftlichen und praxisorientierten Informationen aus den Bereichen: Andro-Endokrinologie, Uro-Onkologie, Prostataerkrankungen, Inkontinenz, Sexualstörungen, Infertilität.

- Newsletter
- Androtorial
- Meldungen/Pharmaforum
- Kurzreferate
- Zeitschrift

pro anima medizin medien • Amselstr. 18 • 45478 Mülheim/Ruhr • Tel.: (0208) 30 56-166 • E-Mail: info@andrologien.info

## IPASS: Weltweite Prüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von parenteralem Testosteronundecanoat bei hypogonadalen Männern in der alltäglichen Praxis

Männer mit einem subnormalen Serum-Testosteronspiegel haben ein erhöhtes Risiko für Morbidität/Mortalität. Bei der Testosteron-Substitutionstherapie wird die kontinuierliche Exposition Androgen-abhängiger Gewebe/Organe mit einem normalen Testosteronspiegel im Blut angestrebt. Physiologische Testosteronspiegel lassen sich mit lang wirksamen, intramuskulären Injektionen von Testosteronundecanoat (TU, Nebido®) aufrechterhalten. Mit der aktuellen Prüfung sollten die Ergebnisse zu dessen therapeutischer Wirksamkeit und Sicherheit aus randomisierten, kontrollierten Studien durch eine Überwachungsperiode über vier Injektionsintervalle hinweg auch in der täglichen Praxis bei einem großen Kollektiv unterschiedlicher Ethnizität bestätigt werden.

In der prospektiven, einarmigen Beobachtungsstudie wurden Effektivität und Verträglichkeit des langwirksamen, intramuskulär injizierten TU in der klinischen Praxis bei hypogonadalen Männern weltweit an 155 Zentren in 23 Ländern geprüft. Die Patienten erhielten über neun bis zwölf Monate bis zu fünf TU-Injektionen.

Die Analysen erfolgten mit den Daten von 1 493 Männern, bei denen insgesamt

6 333 TU-Injektionen vorgenommen worden waren. Der Spiegel an Gesamttestosteron im Serum betrug vor der Behandlung mit TU im Mittel  $9,6 \pm 7,5$  nmol/l.

Sexuelles Verlangen/Libido verbesserte sich auf allen Stufen signifikant: Der Anteil Männer mit diesbezüglich sehr geringem/geringem Niveau nahm nach zwei Injektionsintervallen von 64 % auf 13 % und bis zur 5. Injektion auf 10 % ab. Andererseits wuchs die Anzahl Patienten mit hoher/sehr

Bei der bislang größten Querschnittsstichprobe hypogonadaler Männer weltweit erwies sich lang wirksames, injizierbares TU wirkungsvoll und gut verträglich.

Damit bestätigen sich die Befunde aus randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien auch bei breiter Anwendung in der klinischen Praxis.

hoher Libido von 10 % nach der 2. Injektion auf 42 % und bis zur 5. Injektion auf 61 % an. Die Einschätzung ihrer Energie/Vitalität stieg bei den Männern im Lauf der Injektionsintervalle stetig an (Abb. 1).

Ähnliche Verbesserungen wurden bezüglich der Stimmungslage (Abb. 2) und des Konzentrationsvermögens registriert. Unter Hitzewallungen, von denen vor Behandlungsbeginn noch 50,2 % der Männer betroffen waren, litten zum Zeitpunkt der 5. Injektion nur noch 20,9 % der Teilnehmer.

Das Körpergewicht verringerte sich unter der Testosteronsubstitution nur geringfügig. Andererseits reduzierte sich der vor Therapiebeginn ermittelte Bauchumfang bis zum Zeitpunkt der 5. Injektion signifikant. Das traf auf Teilnehmer zu, die zuvor noch nicht mit Testosteron substituiert worden waren, wie auch auf diejenigen, die bereits mit Testosteron vorbehandelt waren.

Die Behandlung mit TU-Injektionen wurde von der Mehrheit der hypogonadalen Männer mit sehr gut oder gut bewertet. Bei der abschließenden Beobachtung waren 89 % der Patienten mit der Effektivität und Verträglichkeit zufrieden oder sehr zufrieden. Die Inzidenz negativer Reaktionen auf das Medikament wie auch die Rate der Therapieabbrecher waren gering. Nur sehr selten traten anormale Anstiege des Hämatokrits oder des PSA-Spiegels (jeweils <1 %) auf. Kein Fall von Prostatakrebs wurde registriert. *Red. ◀*

Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J, et al. 2012. IPASS: A study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1.438 men. J Sex Med, [Epub ahead of print].

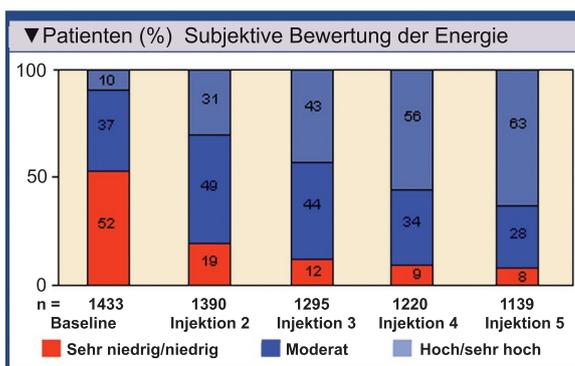


Abb. 1: Veränderungen der anteiligen subjektiven Bewertung ihrer Energie/Vitalität durch die Teilnehmer zu Beginn der Studie und nach den einzelnen Injektionsintervallen (Zitzmann M, et al, 2012).

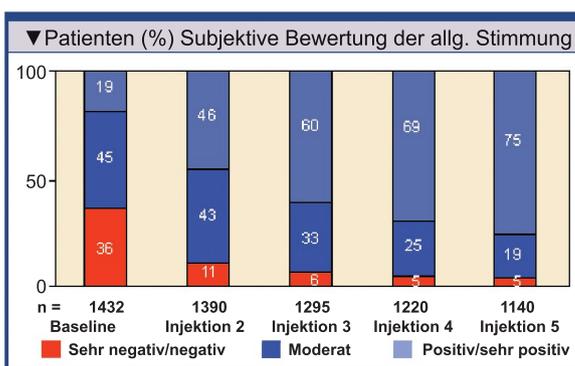


Abb. 2: Veränderungen der anteiligen subjektiven Bewertung ihrer allgemeinen Stimmungslage durch die Teilnehmer zu Beginn der Studie und nach den einzelnen Injektionsintervallen (Zitzmann M, et al, 2012).

**Anzeige ECA 2012**

**September**

## Einfluss vaskulärer Risikofaktoren auf die erektile Funktion nach radikaler Prostatektomie

Für zahlreiche Prostatakrebs-Patienten ist die zu erwartende Beeinträchtigung der erektilen Funktion bei der Abwägung verschiedener Behandlungsoptionen mit entscheidend. Diesbezüglich gilt es Faktoren zu identifizieren, durch die das Risiko anhaltender erektiler Dysfunktion (ED) nach der Therapie erhöht ist. In diesem Zusammenhang sollte untersucht werden, ob bzw. inwieweit vaskuläre Risikofaktoren die Wiederherstellung der erektilen Funktion nach radikaler Prostatektomie negativ beeinflussen.

Die Angaben zur Rate der langfristigen ED nach radikaler Prostatektomie schwanken in weiten Grenzen zwischen 14 % und 90 %. Diese differentiellen Beobachtungen lassen sich nicht allein mit verschiedenen Operationstechniken erklären, sondern sind insbesondere auch auf die Ungleichheit der untersuchten Patientenkollektive zurückzuführen.

Aus einer prospektiven Datenbank wurden Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom identifiziert, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, und von denen Angaben zur präoperativen erektilen Funktion sowie zu vaskulären Risikofaktoren vorlagen. Zudem war vom Operateur der Nervenstatus eingeschätzt worden und es waren Angaben zur erektilen Funktion 24 und 30 Monate postoperativ erhoben worden.

In die Analyse gingen Daten von 984 radikal prostatektomierten Prostatakrebs-Patienten im mittleren Alter von 59,6 Jahren ein. Bei 38 % dieser Männer war präoperativ Bluthochdruck, bei 36 % Hypercholesterinämie, bei 7 % Diabetes mellitus und bei 5 % eine kardiovaskuläre Krankheit diagnostiziert worden. Zudem waren im Kollektiv 37 % Raucher. Kein Risikofaktor lag in 30 % der Fälle vor, ein Risikofaktor bei 32 % der Männer, zwei Risikofaktoren bei 24 %, drei Risikofaktoren bei 12 % und vier Risikofaktoren bei 2 %.

In der univariaten Analyse standen das Alter der Patienten, die erektile Funktion vor der Prostatektomie, der Nervenstatus wie auch die Anzahl der vaskulären Risikofaktoren mit der erektilen Funktion 24 Monate nach dem Eingriff signifikant im Zusammenhang. Alle Variablen behielten auch in der multivariaten

Unabhängig von weiteren Faktoren beeinträchtigt das Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren die Wiederherstellung der erektilen Funktion nach radikaler Prostatektomie.

Dieser Befund sollte nützlich sein – so glauben die Autoren –, um die Patienten vor der Behandlung verbessert beraten zu können. Zudem ließen sich mit dieser Erkenntnis unter Umständen neue Behandlungsstrategien für eine postoperative ED entwickeln.

Analyse ihre Gültigkeit und waren für den Unterschied in der erektilen Funktion 24 und 30 Monate nach der radikalen Prostatektomie bestimmend. *Red.* ◀

Teloken PE, Nelson CJ, Karellas M, et al. 2012. Defining the impact of vascular risk factors on erectile function recovery after radical prostatectomy. *BJU Int*, doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11321.x. Jul 3 [Epub ahead of print].



**PATE WERDEN - LEBEN RETTEN**

**DZI**  
Spenden-Siegel

**World Vision**  
Zukunft für Kinder!

## Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP): Machbarkeit sekundärer HoLEP-Prozeduren

Im Vergleich mit der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) oder mit offener Prostatektomie wurde HoLEP vielfach Vorteile hinsichtlich Katheterisierungsdauer, verkürztem stationärem Aufenthalt und geringerem Blutverlust attestiert. Allerdings stellt die operative Behandlung einer erneuten prostaticen Obstruktion nach vorausgegangener transurethraler Operation einer benignen Prostatohyperplasie (BPH) eine besondere Herausforderung dar. Diesbezüglich wurde untersucht, wie sich das Verlorengehen anatomischer Orientierungspunkte ohne deutliche chirurgische Grenzen auf das sekundäre Operationsergebnis auswirkt.

In die retrospektive Analyselossen Daten von 1 054 Patienten ein, die sich entweder erstmals einer HoLEP unterzogen (Gruppe I; primäre Op.: n=978) oder ein zweites Mal operiert werden mussten (Gruppe II; sekundäre Op.: n=76). Die Baseline-Kriterien unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. In letzterer Gruppe erfolgte die HoLEP median 66 Monate nach der vorausgegangenen Prostataoperation.

Es wurde in beiden Gruppen eine routinemäßige HoLEP-Technik angewandt. Die Enukleationsebene konnte jeweils ohne besondere Schwierigkeit erkannt werden. Bei den Patienten in Gruppe II wurde eine höhere Energie pro Gramm Prostatagewebe benötigt.

Operative Komplikationen oder die Notwendigkeit von Bluttransfusionen traten in Gruppe II nicht auf. Die mittlere Dauer des stationären Aufenthalts

Die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata erwies sich auch bei rekurrenter/residueller benigner Prostatohyperplasie mit vergleichbaren funktionellen Ergebnissen durchführbar wie beim primären Eingriff.

Ein vorausgegangener transurethraler operativer Eingriff stellt für HoLEP keine Kontraindikation dar.

unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Ebenso wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bei frühen und späten postoperativen Komplikationen registriert.

Red. ◀

**Elshal AM, Elmansy HM, Elhiali MM. 2012.** Feasibility of holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) for recurrent/residual benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* doi 10.1111/j.1464-410X.2012.11290.x

## Transurethrale Enukleation der Prostata: Thulium-Laser versus Holmium-Laser

Die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) hat sich als Standardbehandlung bei Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS), die auf benigne Prostatohypertrophie zurückzuführen sind, durchgesetzt, zumal die Mortalitätsrate der Prozedur bis zum Jahr 2008 auf 0,1 % gesenkt werden konnte. Dennoch kommen unerwünschte Ereignisse vor. Diesbezüglich wurden Wirksamkeit und Sicherheit zwischen transurethraler Enukleation der Prostata mit dem Thulium-Laser (ThuLEP) und dem Holmium-Laser (HoLEP) verglichen.

Mit ThuLEP wurden längere Operationszeiten als mit HoLEP benötigt (77,4 vs. 61,5 Minuten). Andererseits war der Blutverlust

mit ersterer Lasertechnik geringer (130 vs 167 ml). Die Katheter lagen in etwa gleich lang.

Die LUTS-Parameter waren sowohl mit ThuLEP als auch mit HoLEP zu allen Zeitpunkten des Follow-up gegenüber den Ausgangswerten deutlich verbessert. Vergleichbar waren zudem die Ergebnisse beider Gruppen zum International Prostate Symptom Score (IPSS; **Abb.**), dem Score für Lebensqualität, zur maximalen Harnflussrate ( $Q_{max}$ : 1,3 → 23,4 ml/s bzw. 1,2 → 24,2 ml/s) und dem Residualvolumen (Verringerung um 82,5 % bzw. 81,7 %). Eine geringfügige Inkontinenz bei einem Patienten der HoLEP-Grup-

Symptome des unteren Harntrakts werden mit ThuLEP (70 W) und HoLEP (90 W) gleichermaßen hochwirksam und sicher gemildert.

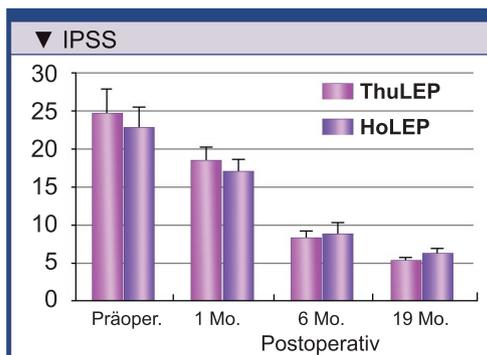
Unterschiede bezüglich der Operationsdauer und dem Blutverlust wurden als klinisch nicht signifikant eingestuft. Die Pilztechnik erwies sich als gut durchführbar, ohne dass es eines zusätzlichen Gewebe-Morzellators bedurfte.

pe im ersten Monat nach dem Eingriff konnte durch extensive Beckenbodenübungen behoben werden.

Bis sechs Monate nach dem Eingriff war der PSA-Wert in beiden Gruppen deutlich gesunken und blieb bis zu 18 Monate stabil. Urethral- und Blasenhalstrikturen traten in beiden Gruppen nicht auf.

Red. ◀

**Zhang F, Shao Q, Herrmann TRW, et al. 2012.** Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. *Urology* 79:869-874.



## Low-risk Prostatakrebs

# PSA-Screening, Überdiagnose, Active Surveillance: Update 2012

Active Surveillance wird zunehmend als geeignete, zukunftssträchtige Behandlungsstrategie bei low-risk Prostatakrebs akzeptiert. In solchen Programmen ist die Behandlung der Patienten erst vorgesehen, wenn von einer Krankheitsprogression auszugehen ist. Durch das Angebot von Active Surveillance soll nicht zuletzt ein Großteil der Übertherapien vermieden werden, die aus so genannten Überdiagnosen des Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Screenings resultieren. Weithin gelten Männer mit einem Prostatakarzinom im Stadium T1c oder T2a, einem PSA-Spiegel  $<10$  ng/ml und einem Gleason Score von 6 oder darunter als bestens geeignete Kandidaten für Active Surveillance. Das trifft auf knapp die Hälfte der beim PSA-Screening entdeckten Prostatakarzinome zu. Die Entscheidung für Active Surveillance setzt voraus, dass das Vermeiden bzw. das Hinausschieben der Nebenwirkungen einer definitiven Therapie vom Patienten als bedeutsamer eingestuft wird, als die Inkaufnahme eines minimal erhöhten Risikos der späteren Metastasierung oder des Versterbens am Prostatakrebs [1, 2].

**B**ei verbreiteter Inanspruchnahme eines PSA-Screenings wächst der Kreis der Männer, der sich mit einer Prostatakrebs-Diagnose auseinandersetzen hat. Das bedeutet nicht, dass gesunde Männer durch Fehldiagnosen zu Krebspatienten werden, sondern es werden zunehmend maligne Entartungen der Prostata erfasst, die anderweitig niemals entdeckt worden wären, da sie in der Lebensspanne des Mannes keine Symptome verursacht hätten. Doch einmal diagnostiziert sind sie nicht mehr „aus der Welt zu schaffen“. Denn wohl für jeden Mann stellt die Entdeckung

eines Prostatakarzinoms – auch wenn es als low-risk bzw. insignifikant eingestuft wird – zunächst einmal eine erhebliche psychische Belastung dar. Betroffene sind heute vielfach mit der quälenden Entscheidung konfrontiert, ob sie sich einer zeitnahen Behandlung unterziehen, oder ob sie für den Aufschub der definitiven Therapie unter Active Surveillance votieren. Das Problem der Unsicherheit über den Krankheitsverlauf belastet Patienten und Arzt, denn zum Zeitpunkt der Diagnose kann niemand mit letzter Gewissheit sagen, ob sich ein als Fall von Überdiagnose eingeschätzter

## Die wachsende Bedeutung von Active Surveillance erklärt sich aus der vermehrten Diagnose von Prostatakarzinomen mit geringem Wachstumspotenzial

Prostatakrebs nicht doch als Tumor mit beträchtlichem Wachstumspotenzial entpuppt. Zahlreiche Urologen tendieren in dieser Situation eher dazu, der Behandlung grundsätzlich den Vorzug zu geben. Andererseits hat sich Active Surveillance als höchst effektiv herausgestellt mit berichtetem krankheitsspezifischem Überleben von 97 % bis 100 % nach drei bis zehn Jahren. Nur eine Fakten-orientierte Aufklärung über die Gleichwertigkeit verschiedener therapeutischer Strategien kann Männern mit neu diagnostiziertem Prostatakrebs behilflich sein, das Risiko für Krankheitsergebnisse wie langfristiges Überleben, Metastasierung, Inkontinenz, Sexualstörungen und Darmprobleme bei den in Frage kommenden Behandlungsverfahren abzuwägen.

### Hohe Prävalenz mikrofokaler Krankheitsherde in der gesunden Bevölkerung

Während der Ära, als Krebs bei Patienten im Wesentlichen erst diagnostiziert wurde, wenn sie Symptome der Krankheit aufwiesen, konnten Neoplasien im Allgemeinen als weitgehend fatal eingestuft werden. Daran hat sich seit der breiten Anwendung von Diagnoseverfahren, die Krebs entdecken können, bevor Symptome in Erscheinung treten, einiges geändert. Die frühzeitige Entdeckung maligner entarteter Herde führte zu der Erkenntnis, dass die Diagnose die Krankheits-situation im Wesentlichen zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst. Der Krankheitsverlauf kann interindividuell erheblich variieren: In einigen Fällen wächst der Krebs extrem schnell, insbesondere Prostatakrebs wächst häufig relativ langsam und einige Karzinome können das Wachstum einstellen oder sich sogar zurückbilden [3].

Seit der breiten Einführung sensitiver Tests zur Diagnose von Prostatakrebs stellt sich das Problem der Überdiagnose. Hierin kommt zum Ausdruck, dass vielfach mikrofokale Krebsherde entdeckt werden, die dem Patienten im weiteren Leben keine Schwierigkeiten gemacht und nicht zum Tode geführt hätten. Das setzt ein umfangreiches Reservoir der Krankheit in der gesunden Bevölkerung voraus. Für Prostatakrebs wurde eine Rate an Überdiagnose von 87 % bis 94 % errechnet, sofern das gesamte Reservoir an „stummem“ Krebs ermittelt würde. Ähnlich hohe Einschätzungen liegen auch für Schilddrüsen- und Brustkrebs vor. Ermittlungen des Reservoirs an zu Lebzeiten unentdecktem Prostatakrebs bei Autopsien in den USA und in Griechenland ergaben eine Spanne von etwa 30 % bis 70 % bei Männern über 60 Jahre alt

(Abb. 1). Neben dem altersabhängigen Ausmaß des Reservoirs spielen offenbar auch soziogeographische Einflüsse eine Rolle.

### Weithin kontroverse Bewertung des PSA-Screenings auf Prostatakrebs

Mit dem PSA-Screening auf Prostatakrebs sind im Vergleich zur klinischen Diagnose potenziell letale Prostatakarzinome zu einem deutlich früheren, eher kurablem Stadium auffindbar. Parallel zur Ausbreitung des PSA-Screenings in den westlichen Industriestaaten kam es zu einem deutlichen Absinken der Prostatakrebs-Mortalität. In welchem Maße beides zusammenhängt wird allerdings kontrovers diskutiert. Als plausible Schätzung werden hierfür ca. 50 % veranschlagt [4].

Von verschiedenen Studien zum PSA-Screening stehen sich die Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Screening Study (76 693 Männer randomisiert) und die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC; 162 388 Teilnehmer mit diskrepanten Ergebnissen gegenüber. Während PLCO keinen Benefit für das Screening erbrachte, wies die größere ERSPC eine um 20 % reduzierte Prostatakrebs-Sterblichkeit innerhalb eines Beobachtungszeitraums von neun Jahren nach. Eine auf vier ERSPC-Zentren beschränkte Analyse nach zwölf Jahren kam sogar auf eine 31 %ige Verminderung der metastasierten Krankheit. Die beiden großen Studien wer-

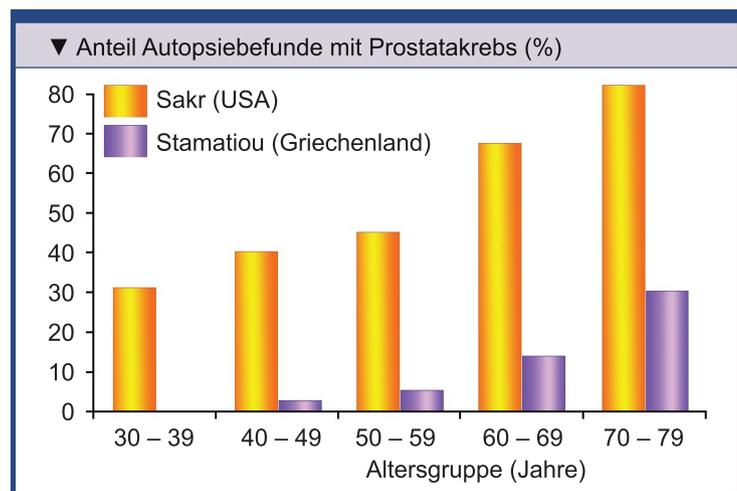


Abb. 1: Reservoir an Prostatakrebs bei Männern, die aus anderer Ursache als Prostatakrebs sterben und ihr Leben lang nichts über das Prostatakarzinom erfahren haben (nach [2]).

## **Singuläre Prostatakrebs-Mikrofoci sind die ideale Voraussetzung für Active Surveillance**

den vielfach vergleichend dazu herangezogen, um den Benefit des PSA-Screenings hinsichtlich der Reduktion der Prostatakrebs-Mortalität in Frage zu stellen (siehe auch Garnick MB, Prostatakrebs: Test zur Früherkennung in der Kritik, Spektrum der Wissenschaft, Oktober 2012, S. 28). Andererseits wird der Wert der PLCO-Screeningstudie allein aufgrund ihrer massiven „Kontaminierung“ mit Anwendern von PSA-Tests in der Kontrollgruppe in Frage gestellt. Die Studie erfülle nicht ein Minimum der Standards einer soliden Prüfung. Ihr fehle auch die hinreichende Power, um einen Effekt nachweisen zu können [5].

Ein vorläufiges klinisches Gutachten (PCO; Provisional Clinical Opinion) der American Society of Clinical Oncology (ASCO) spiegelt den Konsens von Experten auf der Grundlage der aktuellen klinischen Beweislage zu einem bestimmten Thema wider. Ein von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011 erstellter Review diene als hauptsächliche Informationsquelle der aktuellen PCO für Indizien zu Nutzen und Risiken des PSA-basierten Screenings auf Prostatakrebs. Weitere Beweisermittlungen zu dem Thema erfolgten durch ein Update bis zum 16. März 2012. Wesentliche Gesichtspunkte der Empfehlung sind: Bei Männern, deren Lebenserwartung auf  $\leq 10$  Jahre einzuschätzen ist lautet die PCO-Empfehlung, von einem allgemeinen Screening mit Gesamt-PSA Abstand zu nehmen.

Die Rationale für das Screening von Männern auf Prostatakrebs ist die Möglichkeit, damit durch frühzeitige Entdeckung des Krebses das Risiko für Prostatakrebs-spezifisches Versterben zu vermindern. Bei nicht hinreichender Lebenserwartung ist hingegen die Wahrscheinlichkeit relativ hoch, dass der möglicherweise zugefügte Schaden den potentiellen Nutzen übertrifft.

Bei Männern mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren sollten Ärzte mit ihren Patienten besprechen, ob das Testen des PSA-Spiegels für sie als Mittel zum Prostatakrebs-Screening vorteilhaft ist. Obwohl PSA-Testungen Leben retten können, sind damit Komplikationen (unnötige Biopsien, und/oder Operationen bzw. Strahlentherapien) verbunden [6].

### **Die geeignetesten Auswahlkriterien für Active Surveillance sind weiterhin Gegenstand von Debatten**

Im Jahr 2010 empfahl das amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die Anwendung von Active Surveillance nicht nur als Option, sondern als einzige initiale Behandlungsstrategie für Patienten mit einem low-risk Prostatakarzinom

und einer realistischen Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren, sowie für Patienten mit very low-risk Prostatakrebs und einer Lebenserwartung von weniger als 20 Jahren.

Patienten mit einem einzigen Prostatakrebs-Mikrofokus sind ideale Kandidaten für Active Surveillance. In diesem Zusammenhang erwies sich die Anzahl der Stenzen als wesentlicher Prädiktor für insignifikanten Prostatakrebs, der bei der initialen Prostatabiopsie als singulärer Mikrofokus diagnostiziert worden war [7]. Daten von 233 Patienten bei deren initialer Prostatabiopsie ein einzelner Mikrofokus entdeckt worden war (Gleason Score: 6 und  $\leq 5$  % der Stanze umfassend), und die sich anschließend einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, wurden dahingehend analysiert, inwieweit die Anzahl der entnommenen Stenzen und die Wahrscheinlichkeit der Bestätigung von indolentem Krebs zu vereinbaren sind: Bei 65 der 233 Patienten (28 %) wurde das Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie als pathologisch insignifikant eingestuft. Die Rate der Übereinstimmung mit der Prostatabiopsie betrug 3,8 %, 29,6 % und 39,4 % bei Patienten mit  $\leq 12$  Stenzen, 13–18 Stenzen bzw.  $\geq 19$  Stenzen.

Eine Arbeitsgruppe aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York untersuchte, inwieweit endorektale Magnetresonanztomographie (MRT) in der Lage ist, als Prädiktor für Upgrading im Rahmen einer Kontrollbiopsie bei Patienten mit initial als low-risk eingestuftem Prostatakrebs zu dienen. Bei Patienten mit einem initial als klinisch low-risk diagnostizierten Prostatakarzinom, deren Tumor im MRT nicht deutlich sichtbar war, bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit als bei Patienten mit klar im MRT erkennbaren Tumoren, dass sich die low-risk Merkmale bei der Kontrollbiopsie bestätigten. Drei Radiologen mit unterschiedlichem Ausbildungsstand beurteilten die Sichtbarkeit des Tumors auf einer 5-Punkteskala (1–absolut kein Tumor bis 5–mit Sicherheit ein Tumor). Zwischen den beiden versierteren Bildinterpretenden bestand bei der Auswertung der MRT-Abbildungen weitgehende Übereinstimmung. Ein MRT Score  $\leq 2$  stand im Zusammenhang mit einem hohen negativen prädiktiven Wert (0,96–1,0) für ein Upgrading bei der Kontrollbiopsie. Bei einem MRT Score von 5 bestand eine hohe Sensitivität (0,88–0,99) für ein Upgrading bei der Kontrollbiopsie [8].

### **Häufige, oft frühzeitige Reklassifizierung zu höheren Risikostufen**

Protokolle für Active Surveillance bei low-risk Prostatakrebs sehen generell wiederholte Biopsien in im Voraus festgelegten Intervallen vor. Selbst bei An-

wendung sehr stringenter Kriterien kommt es bei einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Patienten, die für Active Surveillance geeignet erscheinen, zur Fehlklassifizierung (die Angaben reichen von 16 % bis 42 %). Bei der Durchsicht jüngerer Veröffentlichungen zur erneuten Ermittlung des Gleason-Grads nach Prostatektomie oder Rebiopsie bei Prostatakrebs-Patienten, die für Active Surveillance als geeignet eingestuft worden waren (Gleason Score  $\leq 6$ ), ergab die Bewertung der initialen Biopsie bei mehr als einem Drittel der Männer einen zu niedrigen Gleason-Grad. Die Autoren bezweifeln, dass allein eine Biopsie ausreichend ist, um Active Surveillance als Vorgehensweise anzubieten [9].

Die erste Wiederholungsbiopsie nach einem Follow-up von einem Jahr bei 757 Patienten eines prospektiven Active-Surveillance-Programms (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance [PRIAS]-Studie) führte zu Reklassifizierung des Risikos bei 163 Männern (21,5 %). In der Analyse zeigte sich, dass die Reklassifizierung zu höherem Risiko maßgeblich durch die Anzahl positiver Stanzungen (zwei gegenüber einer) und einer höheren PSA-Dichte beeinflusst wurde. Hingegen hatten das Alter des Patienten, das klinische Stadium, die Gesamtzahl der Stanzungen und der PSA-Spiegel keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Wiederholungsbiopsie. Wurde die PSA-Verdopplungszeit zum Zeitpunkt der Wiederholungsbiopsie dem Modell hinzugefügt, zeigte sich, dass eine PSA-Verdopplungszeit  $< 3$  Jahre signifikant mit einer Reklassifizierung zu höherem Risiko verknüpft ist [10].

Aus der PRIAS-Studie wurde der pathologische Befund nach radikaler Prostatektomie von Patienten berichtet, die ursprünglich mit low-risk Prostatakrebs in das Active-Surveillance-Programm aufgenommen worden waren. Sie erfüllten dabei folgende Voraussetzungen: Klinisches Stadium  $\leq T2$ , PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml, PSA-Dichte  $< 0,2$  ng/ml, ein oder zwei positive Stanzungen und Gleason Score  $\leq 6$ . Das Studienprotokoll empfiehlt die radikale Prostatektomie bei Risikoreklassifikation anhand einer Wiederholungsbiopsie (Gleason Score  $> 6$  und/oder mehr als zwei positive Stanzungen) sowie bei einer PSA-Verdopplungszeit  $\leq 3$  Jahre. Die Ergebnisse von 189 Fällen ergaben mehrheitlich eine organbegrenzte Krankheit und einen günstigen Gleason Score. Die mediane Zeit bis zur Prostatektomie betrug 1,3 Jahre. In 143 Fällen waren Protokoll-basierte Gründe, in 24 Fällen die Ängstlichkeit des Patienten und in 22 Fällen andere Gründe ausschlaggebend. Bei 49 Patienten wurde ein ungünstiges Ergebnis der radikalen Prostatektomie ermittelt (pT3–4 und oder Gleason Score  $\geq 4+3$ ) [11].

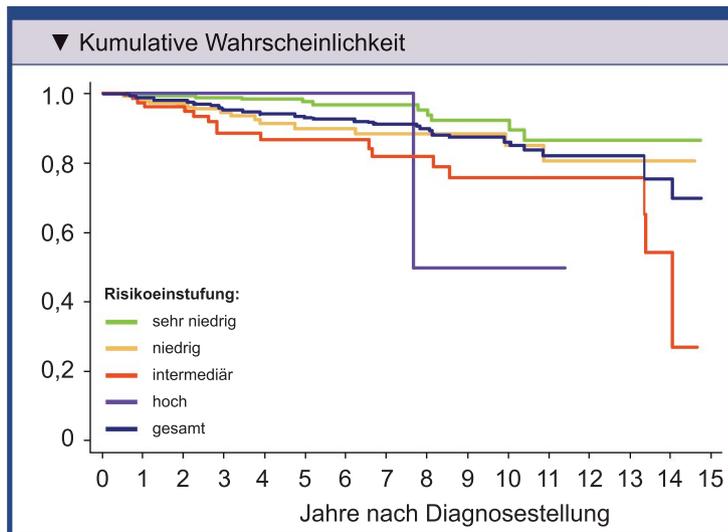
### Fortsetzung von Active Surveillance kann auch nach Biopsie-Reklassifizierung gerechtfertigt sein

Protokolle für Active Surveillance beinhalten neben der engmaschigen Überwachung der PSA-Konzentration im Serum insbesondere Rebiopsien, bei denen unter Umständen eine Reklassifizierung des Tumors vorgenommen wird. Bei einer Verschlechterung der pathologischen Parameter erfolgt in aller Regel die Empfehlung zur Intervention. Diesbezüglich wurden in einer amerikanischen Institution (John Hopkins Medical Institution, Baltimore, MD) nach klinischen und/oder pathologischen Parametern gefahndet, die als Prädiktoren für insignifikanten Prostatakrebs bei radikaler Prostatektomie nach Reklassifizierung unter Active Surveillance dienen können [12]: Von 67 Männern, die nach median 30 Monaten nach einer Rebiopsie reklassifiziert worden waren und sich daraufhin einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, wurde in 48 Fällen (72 %) ein signifikanter Krebs im Resektionsgewebe befundet, so dass sich die Entscheidung für die Intervention als gerechtfertigt erwies. Andererseits gab es Fälle (16/37), bei denen nur ein Upgrade des Prostata-volumens ohne Upgrade des Gleason-Grads vorlag und bei der radikalen Prostatektomie nach wie vor ein insignifikanter Krebs festgestellt wurde. Bei diesen Männern lag mehrheitlich bei der initialen Diagnose oder bei der Reklassifizierung ein PSA-Spiegel  $< 4$  ng/ml vor. Die Autoren glauben, dass Patienten unter dieser Bedingung als Kandidaten für eine Fortsetzung der Active Surveillance gelten können.

### Aufschub der radikalen Prostatektomie bei intermediate-risk Prostatakrebs mit biochemischem Rezidiv assoziiert?

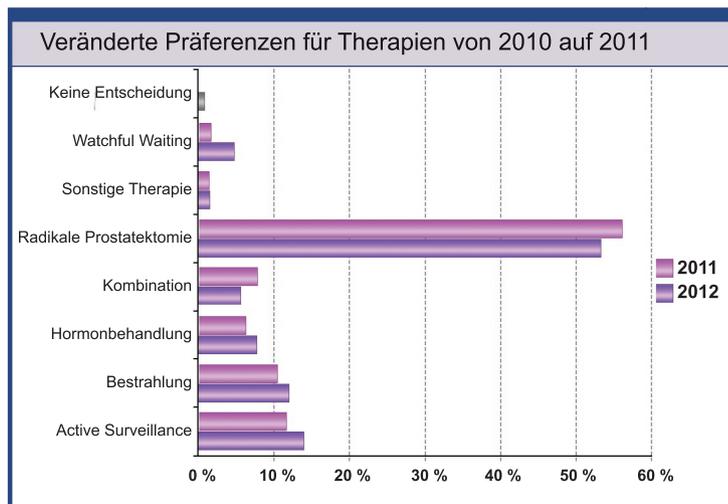
In der Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH)-Datenbank wurden 1 561 Männer mit low-risk und intermediate-risk Prostatakrebs identifiziert, die zwischen 1988 und 2011 radikal prostatektomiert worden waren. Die Risiko-Stratifizierung erfolgte anhand der D'Amico-Klassifikation. Bei den Patienten mit einem low-risk Prostatakarzinom stand der Aufschub radikaler Prostatektomie über einen medianen Beobachtungszeitraum von 53 Monaten weder mit einem biochemischen Rezidiv, noch mit extrakapsulärer Ausbreitung, positiven Schnitträndern oder einem pathologischen Upgrading im Zusammenhang. Bei Männern mit intermediate-risk Prostatakarzinom deutete eine mehr als neunmonatige Verzögerung der radikalen Prostatektomie auf ein biochemisches Rezidiv und positive Operationsränder hin [13].

Auch ausgewählte Prostatakrebs-Patienten mit intermediärem Risikoprofil werden als mögliche Kandidaten



**Abb. 2:** Kaplan-Meier-Kurven des versagensfreien Überlebens von Patienten mit einem beim PSA-Screening diagnostizierten Prostatakarzinom gesondert nach Risikogruppen (nach [15]).

für Active Surveillance erachtet [14]. Prostatakrebs-Patienten mit einem intermediärem Risikoprofil hatten einen Cancer of Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score 3 bis 5 – einer validierten Definition für intermediäres Risiko – oder einen niedrigeren CAPRA Score bei einem Tumor mit dem Gleason Score 3 + 4. Von 476 beobachteten Männern waren 376 mit niedrigem Risiko (Gruppe 1) und 90 mit intermediärem Risiko (Gruppe 2) eingestuft worden. In Relation zur Gruppe 1 hatten die Männer in Gruppe 2 ein höheres Durchschnittsalter, einen höheren mittleren PSA-Spiegel und mehr positive Stanzbefunde.



**Abb. 3:** HAROW-Studie: Vergleich der Anteile in den Therapiearmen zwischen der Gesamtkohorte 2010 und 2011. (n=1 892).

### Krankheitsergebnisse nach Diagnose beim PSA-Screening und folgender Active Surveillance

Gegenwärtig gibt es noch kaum gesicherte Erkenntnisse zu klinisch relevanten Krankheitsergebnissen nach Active Surveillance. Das wird sich wahrscheinlich erst mit dem Voranschreiten aktuell laufender Programme zu Active Surveillance ändern.

In der Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial wurden Krankheitsergebnisse bei Patienten mit einem beim Screening entdeckten Prostatakarzinom und folgender Active Surveillance ermittelt [15]. Von 968 Männern (medianes Alter: 65,4 Jahre) mit einem anhand des durch Screening diagnostizierten Prostatakarzinoms wurden 439 unter Active Surveillance median sechs Jahre überwacht. Unter ihnen erfüllten 50 % die Kriterien eines very low-risk Prostatakrebses, 26,3 % wurden mit low-risk befundet, 21 % mit intermediate-risk und 1,4 % mit high-risk. Die Berechnung anhand der Kaplan-Meier-Kurven ergab eine mediane Dauer von 8,2 Jahren unter Active Surveillance (Abb. 2). Es wurden ein Prostatakrebs-spezifischer Tod und in einem Fall die Entwicklung von Fernmetastasen registriert – beide in der Gruppe mit intermediate-risk Prostatakrebs. Die Untersucher interpretieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass Überbehandlungen, die ein wesentlicher potenzieller Nachteil des PSA-Screenings sein können, bei durch Screening entdeckten Prostatakarzinomen durch Active Surveillance deutlich reduziert werden können.

### Prostatakrebs-Mortalität nach Active Surveillance und bei unmittelbarer radikaler Prostatektomie

Durch Untergliederung des Zeitintervalls von der Diagnose bis zur Prostatakrebs-Mortalität in verschiedene Phasen wurde ein Simulationsmodell entwickelt, das die Prostatakrebsmortalität unter Active Surveillance gefolgt von radikaler Prostatektomie gegenüber unmittelbarer radikaler Prostatektomie abbildet. Für Männer unter Active Surveillance umfasst das Modell die Zeit von der Diagnose bis zur radikalen Prostatektomie infolge des Verdachts auf Progression (I), darüber hinaus die Zeit bis zum Rezidiv (II) und die anschließende Zeit bis zu Prostatakrebs-Mortalität (III). Bei unmittelbarer radikaler Prostatektomie schrumpft die erste Phase (Active Surveillance) auf Null. Für Patienten mit einem diagnostizierten low-risk Prostatakarzinom unter Active Surveillance resultierte ein minimal erhöhtes Risiko, an der Krebskrankheit zu versterben: Die Prostatakrebs-spezifische Mortalität innerhalb von 20 Jahren betrug für Active Surveillance 2,8 % gegenüber 1,6 % für Männer, die sich unmittelbar einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Verglichen mit unmittel-

barer Behandlung verblieb den Männern unter Active Surveillance eine therapiefreie Zeit von durchschnittlich 6,4 Jahren. Darin liegt ein signifikanter Benefit in Form gesteigerter Lebensqualität [16].

### HAROW – Versorgungsstudie zum Prostatakarzinom im deutschsprachigen Raum

Weltweit laufen eine Reihe prospektiver Beobachtungsstudien zu Active Surveillance, deren abschließende Beurteilungen mehrheitlich erst in einigen Jahren vorliegen dürften. Im deutschsprachigen Raum wurde eine große urologische Versorgungsstudie zur Ermittlung der Lebensqualität bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms initiiert:

**Hormontherapie – Aktive Überwachung – Radiotherapie – Operation – Watchful Waiting (HAROW)** wurde von der gemeinnützigen Stiftung Männergesundheit mit finanzieller Unterstützung durch die GAZPROM Germania GmbH ins Leben gerufen. Die Studie ist ferner eine Zusammenarbeit des Berufsverbands der Deutschen Urologen e.V. (BDU), des Dachverbands der Prostatazentren Deutschlands e.V. (DVPZ) und des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS). Mit der Versorgungsstudie wird die Validierung der Entscheidung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs für Active Surveillance angestrebt.

Hierzu ist vorgesehen, die Angaben von 5 000 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom zu Tumorcharakteristika, Krankheitsverlauf, Arzt-Patient-Beziehung und Gesundheitsökonomie auszuwerten. Das Ziel ist die Entwicklung von Kriterien, die verlässlich anzeigen, ob eine definitive Behandlung eingeleitet werden muss oder zurückgestellt werden kann. Bei der Zwischenbewertung im Jahr 2011 lagen für 1 873 Patienten Angaben zur Therapieentscheidung vor: Bei 1 009 (53 %) war eine radikale Prostatektomie vorgesehen und 355 (19 %) sollten defensiv betreut werden (Active Surveillance 265/Watchful Waiting 91). Für eine Bestrahlung entschieden sich 227 Patienten (12 %). Im Vergleich zur Vorjahresauswertung ergab sich eine leichte Zunahme der Anwendung abwartender Strategien (+5 %) zu Lasten der radikalen Prostatektomie (-3 %; **Abb. 3**).

HAROW ist eine prospektive Beobachtungsstudie. Für den Beobachtungsarm Active Surveillance sind Einschluss- und Abbruchkriterien festgelegt. In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird Active Surveillance als gleichwertige Option neben Operation und Bestrahlung für Tumoren mit dem Progressionsrisiko low-risk nach D'Amico bewertet. Das bedeutet ein klinisches Stadium T1–T2a, ein PSA-Wert <10 ng/ml und ein Gleason Score ≤6. Bei Patienten über dem 70. Lebensjahr wird Active Surveillance auch mit einem Progressionsrisiko intermediate-risk als vertretbar eingestuft.

Die Einschlusskriterien der PRIAS-Studie sind etwas weiter gefasst als in der Leitlinie. Die HAROW-Studie hält es aufgrund der hohen wissenschaftlichen Akzeptanz der PRIAS-Studie für vertretbar, Active Surveillance auch Patienten anzubieten, die den PRIAS-Kriterien entsprechen. Das betrifft insbesondere Fälle der klinischen Tumorkategorie nach Tastbefund T1 und T2. Es dürfen maximal in zwei Stanzzyllindern Tumoren vorliegen.

Bei den Folgeuntersuchungen ist die vierteljährliche Bestimmung des PSA-Werts vorgesehen. Eine Rebiopsie ist erst nach zwölf Monaten und dann nach vier, sieben und zehn Jahren erforderlich. *jfs.* ◀

[1] **Bangma CH, Bul M, van der Kwast, et al. 2012.** Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* August 6 [Epub ahead of print].

[2] **Klotz L, 2012.** Active surveillance for low-risk prostate cancer. *F1000 Medicine Reports* 4:16 (doi:10.3410/M4-16)

[3] **Welch HG, Black WC, 2010.** Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 102:605-613.

[4] **Wever EM, Draisma G, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ, 2011.** How does early detection by screening affect disease progression? Modeling estimated benefits in prostate cancer screening. *Med Decis Making* 31:550-558.

[5] **Schröder FH, 2012.** Landmarks in prostate cancer screening. *BJU Int* 110(Suppl.):3-7.

[6] **Basch E, Oliver TK, Vickers A, et al. 2012.** Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*, July 16, [Epub ahead of print].

[7] **Villa L, Capitanio U, Briganti A, et al. 2012.** The number of cores taken is a major predictor of insignificant prostate cancer in patients diagnosed with a single microfocus at initial biopsy: Implications for the selection of candidates suitable for active surveillance. *J Urol* pii:S0022-5347(12)04996-8

[8] **Vargas HA, Akin O, Afaq A, et al. 2012.** Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 188:1732-1738.

[9] **Shapiro RH, Johnstone PAS, 2012.** Risk of Gleason grade inaccuracies in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urology* 80:661-666.

[10] **Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A, et al. 2012.** Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol* 61:370-377.

[11] **Bul M, Zhu X, Rannikko A, et al. 2012.** Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol* 62:195-200.

[12] **Han JS, Toll AD, Amin A, et al. 2012.** Low prostate-specific antigen and no Gleason score upgrade despite more extensive cancer during active surveillance predicts insignificant prostate cancer at radical prostatectomy. *Urology* 80:883-888.

[13] **Abern MR, Aronson WJ, Terris MK, et al. 2012.** Delayed radical prostatectomy for intermediate-risk prostate cancer is associated with biochemical recurrence: possible implications for active surveillance from the SEARCH database. *Prostate* DOI: 10.1002/pros.22582

[14] **Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, et al. 2011.** Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 29:228-234.

[15] **Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. 2012.** Outcomes following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* September 5. [Epub ahead of print].

[16] **Xia J, Trock BJ, Cooperberg MR, et al. 2012.** Prostate cancer mortality following active surveillance versus immediate prostatectomy. *Clin Cancer Res* 18:5471-5478.

# Androgendeprivation bei Prostatakrebs mit zahlreichen negativen Effekten behaftet

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) nimmt bei fortgeschrittenem und metastasiertem Prostatakarzinom einen zentralen Stellenwert ein. Sie führt zu einer Stabilisierung der Krankheit und lindert Symptome in der metastasierten Situation. Ferner besteht das Potenzial zur Lebensverlängerung. Mit der verbreiteten Anwendung der ADT auch bei Patienten, deren Prostatakrebs-bedingtes Mortalitätsrisiko als eher gering einzustufen ist, sind in den letzten Jahren allerdings vermehrt auch die negativen Effekte der Androgendeprivation in den Blickpunkt gerückt. In solchen Fällen spielt die Beeinträchtigung der langfristigen Gesundheit durch ADT- verursachte Komplikationen wie die Abnahme der Muskelmasse, Kraftverlust, Zunahme des Fettgewebeansatzes, Sexualstörungen, vasomotorischen Symptome, Anämie, Knochenmineralabbau, Insulinresistenz, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Krankheiten eine in die Therapieentscheidung einzubeziehende Rolle. Dies umso mehr, als die zum Teil noch beträchtliche Lebenserwartung der Prostatakrebs-Patienten nicht durch geminderte Lebensqualität getrübt sein sollte.

## Adipositas und Verlust an Muskelmasse

Androgene beeinflussen die Körperzusammensetzung positiv. Hingegen findet sich bei hypogonadalen Männern vermehrt Adipositas und ein verringerter Anteil an fettfreier Körpermasse (Sarkopenie). Bei Prostatakrebs-Patienten kommt es unter einer ADT zu vermehrter Einlagerung von abdominalem Fettgewebe in die viszerale und subkutanen Depots [1]. Dieser Effekt macht sich bereits im ersten Behandlungsjahr deutlich bemerkbar. Damit verbunden kommt es zu rasch einsetzendem Verlust an Muskelmasse.

Androgenrezeptoren sind in verschiedenen Zelltypen des Fettgewebes – so auch Präadipozyten unterschiedlicher Differenzierungsstufen – nachgewiesen worden. Die Aktivierung der Androgenrezeptoren in den Vorläuferzellen des viszeralen Fettgewe-

bes führt zu myogener Differenzierung, während ein Testosterondefizit die Differenzierung umgekehrt in Richtung Adipozyten lenkt.

## Metabolische Risiken

**Glukosestoffwechselstörungen:** Für Männer mit niedrigem Testosteronspiegel besteht das erhöhte Risiko, Insulinresistenz und in der Folge einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Unter einer ADT führt der drastisch erniedrigte Androgenspiegel binnen weniger Wochen zu einer deutlich verminderten Insulinsensitivität.

Anhand von Daten der Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Datenbank (n=73 196) wurde bei Patienten (Alter  $\geq 66$  Jahre) mit lokoregionalem Prostatakrebs nach einer medianen Beobachtungszeit ein um 44 % erhöhtes Risiko für einen neu diagnostizierten Diabetes mellitus registriert, sofern sie mit einem Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH)-Agonisten behandelt wurden.

**Fettstoffwechselstörungen:** Ein niedriger Testosteronspiegel steht im Zusammenhang mit einem ungünstigen Lipidprofil. Unter einer ADT mit GnRH-Agonisten ist von einem ca. 25 %igen Anstieg der Triglyzeridspiegel und einer ca. 10 %igen Erhöhung des Gesamtcholesterins auszugehen. Bemerkenswerterweise stieg zugleich der Spiegel des HDL-Cholesterins um ca. 10 % an [2]. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass die Molekülstruktur des HDL-Cholesterins bei einem Mangel an Testosteron modifiziert ist [3].

## Kardiovaskuläres Risiko

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämien und Glukosestoffwechselstörungen prädestinieren für kardiovaskuläre Krankheiten. Unter einer ADT wird vermehrt die Anhäufung dieser Faktoren in Form eines metabolischen Syndroms beobachtet [4]. Damit sind in verstärktem Maße kardiometabolische Risiken verbunden. Dementsprechend

wird auch kardiovaskuläre Morbidität von verschiedenen Autoren zu den Komplikationen gestellt, die unter einer ADT zu gewärtigen sind [5].

In einer großen bevölkerungsbasierten Untersuchung resultierten bei verschiedenen Formen der ADT unterschiedliche Risiken für Apoplex und vorübergehende ischämische Anfälle. Bei 22 310 Prostatakrebs-Patienten kam es im Verlauf von durchschnittlich 3,9 Jahren in 938 Fällen erstmalig zu einem zerebrovaskulären Ereignis (10,7 pro 1 000 Jahre). Das Risiko war bei Anwendern von GnRH-Agonisten gegenüber Nichtanwendern einer ADT nur geringfügig erhöht und stieg bei Einnahme oraler Antiandrogene und darüber hinaus bei bilateraler Orchiektomie deutlich an [6].

## Osteoporose und erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen

Hypogonadismus gehört bei Männern zu den häufigsten Ursachen für Osteoporose. Bei Prostatakrebs-Patienten beschleunigt sich unter einer ADT der Knochenumbau. In der Folge kommt es zur Abnahme der Knochenmineraldichte sowie in Verbindung mit dem Verlust an Muskelmasse zu gesteigerter Anfälligkeit für Knochenfrakturen.

Mittels hochauflösender quantitativer Computertomographie wurden im distalen Radius und der distalen Tibia Veränderungen des Knochengewebes bei Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT nachgewiesen. Der Mangel an Sexualsteroiden verursachte Zerstörungen an der kortikalen und trabekulären Mikroarchitektur [7]. *Red. ◀*

## Literatur:

- [1] Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, et al. 2011. Clin Endocrinol 74:377-383.
- [2] Saylor PJ, Smith MR. 2010. J Natl Compr Cancer Netw 8:211-223.
- [3] Rubinow KB, Vaisar T, Tang C, et al. 2012. J Lipid Res 53:1376-1383.
- [4] Collier A, Ghosh S, McGlynn B, Hollins G. 2011. Am J Clin Oncol doi: 10.1097/COC.0b013e318201a406
- [5] Collins L, Basaria S. 2012. Asian J Androl 14: 222-225.
- [6] Azoulay L, Yin H, Benayoun S, et al. 2011. Eur Urol 60:1244-1250.
- [7] Hamilton EJ, Gianatti E, Ghasem-Zadeh A, et al. 2010. J Clin Endocrinol Metab 95\_E456-E463.

## Aspirin senkt Mortalität bei Prostatakrebs

Zwischen Krebs und dem Koagulationssystem besteht ein weithin anerkannter Zusammenhang. Tumorpatienten leiden auffallend häufig an Thrombosen, und bei Vorliegen einer idiopathischen venösen Thrombose besteht das erhöhte Risiko, einen Krebs zu entwickeln. In experimentellen Arbeiten konnte ferner gezeigt werden, dass Antikoagulantien wohl das Krebswachstum und die Metastasierung hemmen können. Diesbezüglich wurde untersucht, ob die Therapie mit Antikoagulantien geeignet ist, bei Prostatakrebs-Patienten nach radikaler Prostatektomie oder Bestrahlung das Prostatakrebs-spezifische Sterberisiko zu senken.

Nähezu 6 000 Männer mit einem lokalisierten Adenokarzinom der Prostata, die mit radikaler Prostatektomie oder Bestrahlung behandelt worden waren, wurden aus der Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE)-Datenbank identifiziert. Von ihnen hatten 2 175 Patienten Antikoagulantien (Warfarin, Clopidrogrel, Enoxaparin und/oder Aspirin) erhalten.

Nach einem medianen Follow-up von 70 Monaten war die Prostatakrebs-spezifische Mortalität bei den mit Antikoagu-

lantien behandelten Männern signifikant geringer als bei den nicht mit Antikoagulantien behandelten Männern (3 % vs. 8 % nach zehn Jahren). Auch die Risiken für ein Krankheitsrezidiv und die Entwicklung von Knochenmetastasen waren deutlich niedriger.

In einer Subgruppenanalyse nach Stratifizierung des Krankheitsrisikos profitierten die Patienten mit high-risk Prostatakrebs am meisten von der Verringerung des krebspezifischen Sterberisikos bei Einnahme von Antikoagulantien (4 % versus 19 % nach zehn Jahren).

Bei Prostatakrebs-Patienten, die mit radikaler Prostatektomie oder Bestrahlung behandelt worden waren, verringerte sich durch die Therapie mit Antikoagulantien – insbesondere mit Aspirin – das Risiko von Prostatakrebs-spezifischer Mortalität.

Bemerkenswert ist, dass insbesondere Männer mit einer als besonders aggressiv eingestuftten Krankheit von obigem Zusammenhang profitierten.

Der Benefit von Antikoagulantien war unabhängig von der Behandlung mit Prostatektomie oder Bestrahlung. Ferner erwies sich Acetylsalizylsäure als insbesondere deutlich mit verringertem krebspezifischem Sterberisiko assoziiert. *mk* ◀

**Choe KS, Cowan JE, Chan JM, et al. 2012.** Aspirin use and the risk of prostate cancer mortality in men treated with prostatectomy or radiotherapy. *J Clin Oncol* 30:3540-3544.

## Prostatakrebs-Diagnose nach Prostatabiopsie mit erhöhtem ED-Risiko assoziiert

Bei einem abnormal erhöhten Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Spiegel und/oder Auffälligkeiten bei der digitalen rektalen Untersuchung folgt in aller Regel die Abklärung des Verdachts auf Prostatakrebs mittels transrektaler Ultraschall-geleiteter Prostata-Nadelbiopsie. Letzteres Verfahren wurde in mehreren Untersuchungen mit einer Beeinträchtigung der erektilen Funktion und mit Symptomen des unteren Harntrakts in Verbindung gebracht. In diesem Zusammenhang wurde die Hypothese überprüft, wonach sich die Konfrontation mit einer Prostatakrebs-Diagnose negativ auf die erektilen Funktion und auf LUTS auswirkt.

Vor und nach einer 12-Stanzen-Prostatabiopsie beantworteten Patienten den International Index of Erectile Function (IIEF)-Fragebogen sowie die American Urological Association Symptom Index (AUA-SI)- und Quality-of-life (QoL)-Fragebögen.

Die Teilnehmer waren im Mittel 61 Jahre alt, hatten moderate LUTS und keine signifikante erektilen Dysfunktion (ED). Bei den Biopsien traten keine unerwünschten Ereignisse auf. Die Beobachtungszeit nach der Prostatabiopsie betrug

4,5 Monate. In der gesamten Kohorte von 85 Männern bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren IIEF Scores vor und nach der Prostatabiopsie. Andererseits zeigte sich in Subgruppenanalysen, dass Männer, bei denen die Biopsie den Nachweis eines Prostatakarzinoms ergeben hat (n=23), gegenüber Männern mit negativem Biopsiebefund eine deutliche Verschlechterung des IIEF Scores aufwiesen.

Signifikante Absenkungen der Scores traten in allen IIEF-Domänen auf. Die

Bei Männern, die sich einer Prostata-Nadelbiopsie unterziehen und mit einer Prostatakrebs-Diagnose konfrontiert werden, scheint eine negative Auswirkung auf die erektile Funktion nicht aber auf LUTS zu resultieren.

Damit wird ein potenziell negativer psychologischer Einfluss der Diagnose von Prostatakrebs auf die erektile Funktion beleuchtet.

multivariate Analyse ergab, dass ausschließlich die Prostatakrebs-Diagnose mit einer signifikanten Veränderung des IIEF Scores im Zusammenhang stand. Weder im gesamten Kollektiv noch in Subgruppen wurden Veränderungen bei den AUA-SI und QoL Scores registriert. *mk* ◀

**Helfand BT, Glaser AP, Rimar, et al. 2012.** Prostate cancer diagnosis is associated with an increased risk of erectile dysfunction after prostate biopsy. *BJU Int* doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11268.x

## mCRPC: Abirateronacetat auch bei Chemotherapie-naiven Patienten wirksam

Die weitere Prognoseverbesserung für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) durch Abiraterone (Zytiga®) zeigt die Zwischenauswertung der COU-AA-302-Studie, die Prof. Kurt Miller (Berlin) auf einer Pressekonferenz während des DGU-Kongresses in Leipzig präsentierte [1]. Die Ergebnisse zeigen, dass mCRPC-Patienten, die sich noch keiner Chemotherapie unterzogen haben, von diesem Wirkstoff profitieren. Aufgrund dieser Ergebnisse, die Verbesserungen bezüglich progressionsfreiem Überleben auf der Basis radiografischer Befunde und ein Trend zu verbessertem Gesamtüberleben zeigen, wird Abirateron vermutlich Anfang 2013 die Zulassung für diese Indikation erhalten.

### Abirateron wirksam vor der Chemotherapie

Die Studie wurde in 151 Zentren in 12 Ländern durchgeführt. In einer 1:1-Randomisierung erhielten 1 088 asymptomatische Patienten oder Patienten mit geringer Symptomatik, die noch keine Chemotherapie erhalten haben, Abirateron + Prednison oder Placebo + Prednison. Primäre Endpunkte waren das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Die sekundären Endpunkte umfassten die Zeit bis zum tumorschmerzbedingtem Opiateinsatz, die Zeit bis zur Chemotherapie-Initiierung, die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Status und die Zeit bis zur PSA-Progression.

Nach der Zwischenauswertung erwiesen sich die Ergebnisse in der Verum-Gruppe sowohl hinsichtlich rPFS als auch in Bezug auf das PSA-Progress gegenüber dem Kontrollarm als signifikant überlegen. Eine Chemotherapie konnte signifikant verzögert werden (25,2 in der Verum-Gruppe vs. 16,8 Monate in der Placebo-Gruppe). Beim Gesamtüberleben gab es einen starken Trend für eine Überlegenheit von Abirateronacetat, doch der Unterschied war nicht signifikant. Während der Nachbeobachtungszeit war das mediane Gesamtüberleben im Abirateron-Arm noch nicht erreicht, im Placebo-Arm lag es bei 27,2 Monaten. Es ist das längste Gesamtüberleben, das je in einer Phase-III-Studie bei mCRPC-Patienten erzielt wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Studie entblindet.

### Therapiesicherheit

Bereits in der Zulassungsstudie COU-AA-301 stellte sich das Nebenwirkungsprofil der Substanz als sehr günstig dar [2]. Die Zwi-

schenauswertung der COU-AA-302-Studie brachte keine neuen Aspekte hinsichtlich des Sicherheitsspektrums. Zu Nebenwirkungen vom Grad 3/4, die im Verum-Arm etwas häufiger beobachtet wurden als im Kontroll-Arm, gehörten Hypertonie (3,9 vs. 3,0 %), Hypokaliämie (2,4 vs. 1,9 %) und erhöhte Aminotransferase-Werte (ALT 5,4 vs. 0,7 % bzw. AST 3,0 vs. 0,9 %).

### Fazit

Abirateronacetat verbesserte bei Chemo-naiven mCRPC-Patienten verbesserte Abirateronacetat gegenüber Placebo statistisch signifikant das rPFS und zeigte einen deutlichen Trend hin zu einem verlängerten Gesamtüberleben. Die Substanz wurde gut vertragen und der Beginn einer Chemotherapie konnte signifikant hinauszögert werden. *mk* ◀

[1] Ryan CJ, et al. 2012. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naive patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). JCO 30, No 18\_suppl (June 20 Supplement): LBA4518.

[2] de Bono JS, et al. 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. NEJM 364:1995-2005.

Quelle: Pressekonferenz „Zytiga®: Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms im Wandel“ anlässlich des DGU-Kongresses am 27.09.2012 in Leipzig. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.

## PREFERE – deutsche Prostatakrebsstudie

Ende des Jahres wird in Deutschland die PREFERE-Studie an den Start gehen. Mit deren Hilfe will man herausfinden, welche der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten die beste für die Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko ist. Für die Studie werden bundesweit mehr als 7 000 teilnehmende Patienten gesucht. Für die erfolgreiche Durchführung der Studie nimmt der niedergelassene Urologe eine Schlüsselposition ein. Der Urologe stellt die Weichen dafür, ob der Patient sich für eine Randomisation bereit erklärt. Als Hilfsmittel für

das Gespräch mit potenziellen Studienteilnehmern stehen Informations- und Aufklärungsvideo sowie Informationsbroschüre zur Verfügung. Eigentliche Studienaufklärung findet in den 75 Prüfzentren, die flächendeckend in Deutschland mitarbeiten. Einen weiteren wesentlichen Beitrag für den Erfolg von PREFERE leistet der Urologe durch eine qualitativ hochwertige Diagnostik wie Durchführung der Stanzbiopsie, Versand der Präparate analog zu den Kriterien der S3 Leitlinie und Gewährleistung einer konsequenten Nachsorge bis zum Ende der Studie. *Red* ◀

## Standards in der medizinischen Aus- und Weiterbildung

Auf dem diesjährigen DGU-Kongress in Leipzig bekräftigten Urologen ihre Forderung nach verbindlichen Standards in der medizinischen Aus- und Weiterbildung. Der Generalsekretär Prof. Oliver Hakenberg kündigte eine Novellierung der Musterweiterbildungsordnung an, in der das Fach Urologie mit seinen Kerngebieten gestärkt werden soll. Insbesondere sind die Reintegration der medikamentösen Tumorthherapie und der Andrologie Ziele, die die DGU dabei anstrebt. *Red* ◀

## Dauer der Testosteronsuppression bei externer Bestrahlung und 6 Monaten kombinierter Androgenblockade vom Gleason Score abhängig

Für Männer mit intermediate- und high-risk Prostatakrebs wurde in randomisierten Studien ein Überlebensvorteil registriert, wenn sie nicht allein mit externer Bestrahlung therapiert wurden, sondern zusätzlich die Testosteronproduktion für sechs Monate supprimiert wurde. Bei Prostatakrebs-Patienten, die eine Strahlentherapie und eine kombinierter Androgenblockade für sechs Monate erhielten, wurde ermittelt, inwieweit der Gleason Score bei der initialen Prostatabiopsie mit der Dauer der Testosteronsuppression nach Beendigung der Androgenblockade im Zusammenhang steht.

Die Studienkohorte umfasste 221 Männer (medianes Alter: 69 Jahre). Von ihnen hatten 24 % einen Gleason Score von  $\leq 6$ , 53 % einen von 7 und 23 % einen von 8–10. Die Behandlung erfolgte durch externe Bestrahlung und zusätzlich mit einem LHRH-Agonisten plus einem Antiandrogen.

Bei einem Gleason Score von 8–10 in der initialen Prostatabiopsie war die Zeit bis zum Erreichen eines nahezu normalen Testosteronspiegels ( $\geq 2,52$  ng/ml) deut-

lich kürzer als bei Männern deren Tumor einen Gleason Score von 6 aufwies (Hazard Ratio: 1,56). Die mittlere Dauer der Testosteronsuppression betrug ca. 22 Monate, Allerdings erreichten 20 Männer keinen annähernd normalen Testosteronspiegel. Sie hatten alle einen Gleason Score  $\leq 7$ . Längere Zeitintervalle bis sich der Testosteronspiegel wieder nahezu normalisiert hatte, wurden auch bei älteren Männern und bei einem niedrigen Baseline-Testosteronspiegel ermittelt.

Bei Prostatakrebs-Patienten, deren Gleason Score des biopsierten Tumors 8–10 betrug, war die Dauer der Testosteronsuppression nach einer sechsmonatigen kombinierten Androgenblockade und Bestrahlung kürzer als bei einem niedrigeren Gleason Score.

Dieser Befund ließe sich durch Freisetzung eines die Testosteronproduktion beeinflussenden Faktors erklären, der von hochgradigen Tumorzellen gebildet wird.

Vorausgegangene Analysen hatten ergeben, dass eine länger anhaltende Testosteronsuppression mit einem erniedrigten Risiko für Prostatakrebs-spezifische Mortalität assoziiert ist. *Red.* ◀

**Martin NE, Chen M-H, Nguyen PL, et al. 2012.** Biopsy Gleason score and the duration of testosterone suppression among men treated with external beam radiation and 6 months of combined androgen blockade. *BJU Int* 110:1252-1256.

## Komplementärmedizin von PCa-Patienten als weitgehend wirkungslos empfunden

Männer mit neu diagnostiziertem lokalisiertem Prostatakrebs wählen heute unter verschiedenen Therapieoptionen wie radikale Prostatektomie, Brachytherapie, externe Bestrahlung, Hormontherapie und gegebenenfalls Active Surveillance. Jede der Behandlungsmöglichkeiten hat potenzielle Benefits wie insbesondere auch kurz- und langfristige negative Auswirkungen. Um solchen Effekten zu begegnen, und teilweise auch in der Hoffnung, das Rezidivrisiko senken zu können, entscheidet sich etwa ein Drittel der Prostatakrebs-Patienten, die eine oder andere Methode der komplementären und alternativen Medizin (CAM) anzuwenden. Deren Zusammenhang mit der Therapiezufriedenheit und das subjektiv empfundene Ergebnis der Behandlung sollten ermittelt werden.

Die aktuelle Analyse basiert auf Daten von 715 Männern mit lokalisiertem Prostatakrebs, die an Befragungen (Baseline und Follow-up nach sechs Monaten) teilgenommen haben. Von den Teilnehmern gaben 39 % an, zusätzlich CAM anzuwenden. Hierzu zählten spezielle Diäten, Kräuter, Supplemente (Stechpalme, Lycoplen, Selen, Vitamine), Akupunktur, Akupressur, Gesunbete, Handauegen, spirituelle und religiöse Gruppenerfahrungen, Me-

ditation und etliche andere. Bei Einbeziehung des persönlichen Gebets waren es sogar 52 % Anwender.

Die Anwendung von CAM trug nicht zu besserer Beurteilung der Krebstherapie bei, zumal die erfasste CAM wohl kaum Einfluss auf messbare Krankheitsergebnisse hat. Zufriedenheit mit der Therapie stand bei den befragten Männern hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Gefühl der guten Betreuung durch ihren Arzt. Die Patienten legten insbesondere Wert

Die Anwendung von komplementärer und alternativer Medizin war in der Studiengruppe weit verbreitet, ohne jedoch zur Zufriedenheit mit der Behandlung oder der Veränderung des funktionellen Status beizutragen.

Die Entscheidung für CAM könnte den Patienten das Gefühl vermitteln, selbst aktiv dazu beizutragen, den Krebs nach Beendigung der primären Therapie weiter zu bekämpfen.

darauf, mit dem Arzt in verständlicher, widerspruchsfreier Art den weiteren Behandlungs- und prognostizierten Krankheitsverlauf besprechen zu können. *Red.* ◀

**Ramsey SD, Zeliadt SB, Blough DK, et al. 2012.** Complementary and alternative medicine use, patient-reported outcomes, and treatment satisfaction among men with localized prostate cancer. *Urology* 79:1034-1041.

## Liberalisierung des HWG am 21.09.2012:

# Neue Möglichkeiten der Patientenkommunikation erfolgreich nutzen



**D**as ärztliche Berufsrecht enthält für bestimmte Formen der Patientenkommunikation (z.B. Tätigkeitsschwerpunkte) spezifische Regelungen. Wenn Ärzte werben, unterliegen ihre Aktivitäten aber auch allgemeinen Gesetzen, insbesondere dem Heilmittelwerbeengesetz (HWG). Das HWG reglementiert besonders die Werbung außerhalb der Fachkreise. Tätigkeitsschwerpunkte auf Praxisschildern, Visitenkarten, in Patienteninformationen, in Anzeigen und im Internet dürfen nicht gegen das HWG verstoßen.

### Antiquiertes HWG wurde liberalisiert

Seit 1965, als das HWG in Kraft trat, hat sich zweifelsfrei das Patientenbild grundlegend gewandelt. Die im Mittelpunkt stehenden Patienten haben größere Eigenverantwortung und ein größeres Informationsbedürfnis. Das damalige Bild des eher unmündigen und hilflosen Patienten als Leitmotiv für das HWG ist heute grundsätzlich nicht mehr vertretbar. Mit dem Zweiten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 28.06.2012, durch den Bundesrat angenommen am 21.09.2012, folgen in Artikel 5 Änderungen des Heilmittelwerbegesetzes. Mit diesem Artikel werden die für die Patientenkommunikation der Ärzte wichtigen Änderungen vorgestellt. Dies ist die im Mittelpunkt stehende Norm § 11 HWG.

### Verbotene Werbung mit Gutachten, Zeugnissen, fachlichen Veröffentlichungen ist entfallen

Nach § 11 Abs. 1 Nr. 1 HWG durfte sich Werbung für Ärzte z.B. nicht auf Fachveröffentlichungen des Werben-

den beziehen. Es war nicht einzusehen, weshalb auch die Qualifikation und das Engagement seines Arztes, z.B. in Form eines Buches über Prostatabeschwerden, den Patienten in der Werbung nicht vorgestellt werden durfte. Diese Norm ist durch das Änderungsgesetz aufgehoben worden.

### Prüfungsmaßstab § 3 HWG bekommt größere Bedeutung

Hier und bei den anderen Liberalisierungen gilt die Freiheit freilich nicht unbegrenzt. Kontrollierende Norm ist § 3 HWG, wonach eine irreführende Werbung unzulässig ist. Die Norm enthält einen Katalog von Fallgruppen, in denen „insbesondere“ eine Irreführung gegeben ist. Roter Faden der Vorschriften ist grob gesagt, die Behauptung von Tatsachen und Wertungen, die falsch oder zumindest zweifelhaft sind. Man muss also bei der Konzeption der Werbung die Texte daran prüfen, damit sie rechtlich zulässig sind.

### Verbotene Werbung mit Empfehlungen, Prüfungen oder Anwendungen

Die Novellierung von § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 HWG begrenzt den Anwendungsbereich, indem jetzt der Text gilt: „Außerhalb der Fachkreise darf...nicht geworben werden mit Angaben oder Darstellungen, die sich auf eine Empfehlung von Wissenschaftlern, von im Gesundheitswesen tätigen Personen, von im Bereich der Tiergesundheit tätigen Personen oder anderen Personen, die aufgrund ihrer Bekanntheit zum Arzneimittelverbrauch anregen können, beziehen.“

Nach diesem Text sind Angaben, es läge eine fachliche Prüfung oder Anwendung vor, zulässig. Durch die

Neufassung soll nur noch der Irreführungsgefahr durch die genannten wissenschaftlichen Autoritäten und die hiermit verbundene etwaige Aufwertung des Produktes oder der Leistung untersagt sein.

### Verbotene Werbung mit Krankengeschichten sowie Hinweisen darauf

Eingeschränkt wird das Verbot der Wiedergabe von Krankengeschichten. Es bleibt nur dann verboten, wenn weitere Merkmale bei Werbung hinzutreten. Der neue Text von § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 HWG lautet: „Außerhalb der Fachkreise darf...nicht geworben werden mit der Wiedergabe von Krankengeschichten sowie Hinweisen darauf, wenn diese in missbräuchlicher, abstoßender oder irreführender Weise erfolgt oder durch eine ausführliche Beschreibung oder Darstellung zu einer falschen Selbstdiagnose verleiten kann.“

### Verbotene Werbung mit Darstellung von Personen in Berufskleidung

Nachdem durch Urteil des Bundesgerichtshofes vom 01.03.2007 dieses Verbot faktisch gefallen war, streicht der Gesetzgeber jetzt konsequent § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 4 HWG. Kein Arzt, der das Team in weißer Kleidung in seinem Flyer abbildet oder in einer Szene gerade eine Akupunkturnadel setzt, muss mit wettbewerbsrechtlichen Abmahnungen mehr rechnen.

### Verbot bestimmter bildlicher Darstellungen

Auch § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 5 HWG wird ähnlich wie der Bereich der Kran-

kengeschichten liberalisiert und damit der Rechtsprechung angepasst, die bereits zu einer EU-richtlinienkonformen Auslegung übergegangen ist. Die neue Norm lautet: „Außerhalb der Fachkreise darf...nicht geworben werden mit einer bildlichen Darstellung, die in missbräuchlicher, abstoßender oder irreführender Weise Veränderungen des menschlichen Körpers aufgrund von Krankheiten oder Schädigungen und die Wirkung eines Arzneimittels im menschlichen Körper oder in Körperteilen verwendet.“ Grundsätzlich ist deshalb eine bildliche Darstellung der Wirkweise bestimmter Therapien möglich, wobei auch hier das Irreführungsverbot sowie auch die Vermeidung von suggestiven Wirkungen auf den Patienten fortgilt.

### Verbotene Werbung mit fremd- oder fachsprachlichen Bezeichnungen

§ 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 HWG war früher sehr beliebt bei Abmahnungen. Ärzte, die ahnungslos „Hypogonadismus“ kommunizierten, verstießen gegen die Norm. § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 HWG wird durch die Novellierung völlig aufgehoben. Allerdings sollen etwaige Irreführungen (Missverständnisse) aufgrund der Verwendungen entsprechender Begriffe vom allgemeinen Irreführungsverbot (§ 3 HWG) erfasst werden (Bundestagsdrucksache 17/9341, Seite 71). Vorsicht ist deshalb also nach wie vor geboten. Außerdem: Wer, außer bereits bestens informierten Patienten, kann mit „Hypogonadismus“ etwas anfangen? So gesehen kann schon unter Marketinggesichtspunkten eine verständliche Erklärung von fremdsprachlichen und fachsprachlichen Begriffen geboten sein.

### Verbotene Werbung mit der Angst

Ziel der Reform von § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 HWG ist es, bisherige Unsicherheiten in der Anwendung der Norm zu

beseitigen. Der neue Text lautet: „Außerhalb der Fachkreise darf...nicht geworben werden mit Werbeaussagen, die nahe legen, dass die Gesundheit durch die Nichtverwendung des Arzneimittels beeinträchtigt oder durch die Verwendung verbessert werden könnte.“

### Verbotene Werbung für Veröffentlichungen mit Anleitung zur Selbstmedikation

§ 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 10 HWG sollte unterbinden, dass die Werbung dazu anleitet, Krankheiten selbst zu erkennen und zu behandeln, anstelle Therapeuten aufzusuchen. Diese Norm ist ersatzlos gestrichen worden. Darauf hinzuweisen ist aber, dass die Problematik der Gefahr von Selbstdiagnosen zukünftig § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 HWG unterfallen kann. Hinzu tritt noch § 3 HWG als auffangender Prüfstein.

### Verbotene Werbung mit Äußerungen Dritter, insbesondere mit Dank-, Anerkennungs- oder Empfehlungsschreiben

§ 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 11 HWG hat eine Erleichterung der Werbung erfahren. Nach der neuen Textfassung

ist die Werbung mit Äußerungen Dritter nur verboten, „wenn diese in missbräuchlicher, abstoßender oder irreführender Weise erfolgen.“ Äußerungen Dritter ohne Gefährdung sind daher grundsätzlich nicht mehr verboten. Hier, wie bei anderen Novellierungen, wird man beobachten müssen, wie sich die Rechtsprechung und das Verhalten der Wettbewerbsvereine entwickeln.

### Die neue Rechtslage ist nicht ohne Tücken

Freiheit hat ihre Grenzen, und als Maßstäbe der Kontrolle der Werbung dienen neben dem ärztlichen Berufsrecht insbesondere § 3 HWG (Irreführungsverbot). Nicht alle Möglichkeiten, die das neue Recht bietet, sind auch sinnvoll. Um Werbung erfolgreich zu nutzen, bedarf es Kenntnisse im Marketing und eines klugen Vorgehens. Mit sachlichen Informationen und einer guten Strategie können Ärzte und Patienten gewinnen. ◀



Dr. jur.  
Frank A. Stebner  
Fachanwalt für  
Medizinrecht  
www.drstebner.de



## Auszeichnung für BPH-Forschung

Zwei Forscher wurden in diesem Jahr mit dem Wolfgang Mauer-mayer-Preis ausgezeichnet. Er ging an Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschiepfer (Universitätsklinikum Gießen), sowie an PD Dr. med. Thorsten Bach (Asklepios Kliniken Hamburg). Der Preis ist 5.000 Euro dotiert und wurde von Glaxo-SmithKline (GSK) gestiftet.

Dr. Bschiepfer erhielt den Preis für seine Publikation zu BOO (Bladder Outlet Obstruction). Er konnte mit seiner Studie nachweisen, dass eine BOO einen erheblichen Einfluss auf die mRNA-Expression von nAChR- (Nikotinacetylcholinrezeptor), aber nicht auf die von mAChR- (mus-

karinischer Acetylcholinrezeptor) in sensorischen Neuronen hat.

Dr. Bach wurde für seine Arbeit zu Effizienz des Thulium:YAG Lasers in der BPO (Benign Prostatic Obstruction)-Therapie ausgezeichnet. Laserverfahren bieten im Vergleich zu operativen Standardmethoden wie TURP und die offene Adenomenukleation eine vergleichbare Effizienz, gehen aber mit einer deutlich niedrigeren Morbidität einher. Durch die in der Arbeit von Bach erfolgte Einführung der Thulium:YAG VapoResektion in die Therapie der BPH konnte am Patienten die klinische Effektivität gezeigt werden. ◀

## mCRPC: Cabazitaxel eine wirksame und sichere Option nach Docetaxel-Versagen

Die Frage, wie Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) nach Docetaxel-Versagen am besten weiter behandelt werden, ist noch nicht abschließend geklärt. Speziell bei aggressiver Tumorbiologie und schlechtem Ansprechen auf die vorangegangene Hormontherapie wird vorzugsweise die chemotherapeutische Weiterbehandlung mit Cabazitaxel empfohlen, erläuterte Dr. med. Stefan Machtens (Bergisch Gladbach) anlässlich des diesjährigen DGU-Kongresses in Leipzig.

Das Zytostatikum Docetaxel gilt als Standardtherapie für die Behandlung des mCRPC. Nach Docetaxel-Versagen gibt es aktuell für die Second-line-Therapie zwei zugelassene Substanzen: Das Chemotherapeutikum Cabazitaxel und das Hormonpräparat Abiraterone. Die Herausforderung ist nun die richtige Therapiesequenz für den richtigen Patienten zu finden. Es verdichten sich Hinweise, dass insbesondere bei Patienten mit aggressiver Tumorbiologie die Chemotherapie mit Cabazitaxel als Second-Line-Therapie fortgeführt werden sollte, berichtete Machtens. In der Zulassungsstudie TROPIC hat Cabazitaxel als erstes Chemotherapeutikum nach Docetaxel-Versagen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil erzielt und reduzierte das relative Sterberisiko um 30 % gegenüber der Behandlung mit

Mitoxantron (HR 0,70;  $p < 0,0001$ ) [1]. Unter der Chemotherapie-Sequenz Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel überlebten die Patienten median fast 30 Monate [2].

### Cabazitaxel eine wirksame Therapie bei aggressiver Tumorbiologie

Die klinische Erfahrung mit Cabazitaxel bestätigt, dass insbesondere Patienten mit hohem Gleason Score (Gleason 8-10), einem schlechten PSA-Ansprechen auf die primäre Androgenblockade bzw. schnellem Krankheitsprogress (<16 Monate) von einer Weiterbehandlung mit Cabazitaxel profitieren. Auch für Patienten mit weniger aggressiver Erkrankung ist Cabazitaxel nach Docetaxel-Versagen eine valide Therapieoption und dem Wechsel auf eine sekundäre Hormontherapie mit Abirateron auf jeden Fall gleichzustellen.

### Gute Handhabung im klinischen Alltag

Mit einem proaktiven Nebenwirkungsmanagement lassen sich potentielle Nebenwirkungen durch prophylaktische Maßnahmen, wie z.B. eine antiemetische Prophylaxe oder die G-CSF-Gabe bei erhöhtem Neutropenierisiko zuverlässig handhaben oder verhindern. In der Auswertung des Compassi-

onate Use Program (CUP) mit Cabazitaxel konnte diese Rate deutlich gesenkt werden, weil man inzwischen mit dieser Substanz umzugehen gelernt habe, so Dr. Joachim Kleberg (Stuttgart) in seinem Vortrag.

### Erfahrung mit Cabazitaxel ermöglicht besseres Nebenwirkungsmanagement

Wie die Auswertung aus dem CUP zeigt, lagen die hämatotoxischen Nebenwirkungen, insbesondere die febrile Neutropenie signifikant unter den Ergebnissen aus der TROPIC-Studie und entsprachen den Raten unter einer Therapie mit Docetaxel [3]. Die Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Diarrhö, Rückenschmerzen, Neutropenien und Leukopenien war deutlich niedriger als in der TROPIC-Studie. *mk* ◀

[1] de Bono JS, et al. 2010. Lancet 376:1147-1154  
 [2] Sartor O, et al. 2011. Proc ASCO 2011, #4525  
 [3] Heidenreich A et al. 2012. Eur Urol 11 (Suppl): e128

Quelle: Satellitensymposiums „Das metastasierte Prostatakarzinom – neue Therapieoptionen und ihre Chancen für den Patienten“ anlässlich des 64. DGU-Kongresses am 27.09.2012 in Leipzig. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

## mRCC: Neuer Tyrosinkinaseinhibitor zugelassen

Bereits im September 2012 hat die Europäische Kommission Axitinib (Inlyta®) zur Therapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mRCC) nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin zugelassen. Die Daten aus der Zulassungsstudie AXIS wurden in einer Pressekonferenz im Rahmen des DGHO-Kongresses in Stuttgart präsentiert.

Der Tyrosinkinaseinhibitor Axitinib ist eine orale Therapie, die auf die selektive Hemmung der VEGF-Rezeptoren (Vascular Endothelial Growth Factor Receptors) 1 bis 3 ausgerichtet ist, die an der Gefäßneubildung und am Tumorwachstum beteiligt sind. Die Zulassung basiert auf den Daten einer internationalen, randomisierten Phase-III-Studie AXIS, in

der zwei VEGFR-Inhibitoren in der Zweitlinie nach Krankheitsprogression direkt miteinander verglichen wurden. Das mediane progressionsfreie Überleben war unter Axitinib signifikant länger als unter Sunitinib (6,8 vs. 4,7 Monate). Die objektive Ansprechrates war unter Axitinib mehr als verdoppelt (19,4 vs. 9,4 %;  $p = 0,0001$ ). Das mediane Gesamtüberleben betrug im Axitinib-Arm 20,1 vs. 19,2 Monate im Sorafenib-Arm und war nicht signifikant.

Diarrhoe, Hypertonie, Stimmstörung, Fatigue, Übelkeit, Dysphonie und Hand-Fuß-Syndrom waren die häufigsten Nebenwirkungen unter Axitinib-Therapie. Sie waren meist von milder oder moderater Ausprägung und ließen sich durch ein adäquates Therapiemanagement beherrschen.

### Axitinib ein wichtiger Schritt zur weiteren Verbesserung der mRCC-Therapie

Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die in der Erstlinie mit Sunitinib oder einem Zytokin behandelt wurden, können von einer weiteren Therapie mit Axitinib profitieren. Eine VEGFR-Inhibition mit Sunitinib in der Erst- und die Fortsetzung mit Axitinib in der Zweitlinie kann das Therapieziel einer möglichst langen Verzögerung der Krankheitsprogression bei guter Lebensqualität unterstützen. *mk* ◀

Quelle: Fachpressekonferenz zum DGHO 2012 „Wirksam weiter therapieren: Axitinib neu in der Zweitlinie des mRCC“ am 21.10.2012 in Stuttgart. Veranstalter: Pfizer Oncology.

## Eunuchen leben 15 Jahre länger als nicht kastrierte Männer

Eine Studie an Eunuchen des Koreanischen Kaiserhofs der Chosun-Dynastie (1392-1910) ergab für diese ein mittleres Lebensalter von 70 Jahren, während es bei vergleichbaren nicht kastrierten Männern aus dieser Zeit etwa 55 Jahre betrug [1].

Beim Menschen und auch bei vielen Säugtieren leben die Frauen länger als die Männer. Unter anderem hat man angenommen, dass das männliche Geschlechtshormon bei der natürlichen Immunabwehr eine antagonistische Rolle spielt [2]. Auch könnte Testosteron zu koronarer Herzkrankheit prädisponieren [3]. Umgekehrt war bei Tieren schon lange bekannt, dass Kastration die Lebensspanne verlängert [4]. Beim Menschen sind die Ergebnisse nicht eindeutig. So fanden beispielsweise Nieschlag et al., dass sich das erreichte Alter von Kastrensäugern nicht wesentlich von dem nicht-kastrierter Säuger unterschied [5].

Das Besondere bei den Kastraten des Koreanischen Kaiserhofs war, dass die Kastraten heiraten konnten und kastrierte Jungen

sowie Mädchen adoptieren durften. Die Familien führten ein weitgehend normales Leben, das sich kaum von dem normaler Familien unterschied. Es bestehen Stammbäume von Kastratenfamilien über viele Generationen. Die Autoren analysierten den Yang-SeGye-Bo, eine Eunuchen-Genealogie aus dem 19. Jahrhundert. Unter 383 Eunuchen liessen sich bei 81 der Geburts- und Todestag feststellen. Als Vergleich dienten Stammbäume dreier vergleichbarer Familien von Nicht-Eunuchen. Auch fanden sich unter den 81 Eunuchen drei Hundertjährige (100, 101 und 109 Jahre), eine Inzidenz etwa 130x höher als heute in Japan (1:3500) oder USA (1:4400). Zusammenfassend sprechen diese Daten dafür, dass auch beim Menschen das männliche Sexualhormon die Lebensdauer verkürzt.

**Kommentar:** Die Ergebnisse bei den Koreanischen Eunuchen stehen in Einklang mit der längeren Lebenserwartung von Frauen im Vergleich zu Männern. Ein Prostatakar-

zinom wird bei den koreanischen Kastraten wohl kaum vorgekommen sein und zum Tode geführt haben. Wenn auch das Prostatakarzinom heute die häufigste Krebsform des Mannes ist, so spielt es als Todesursache gegenüber den Herz-Kreislaufkrankungen jedoch nur eine ganz untergeordnete Rolle. Unzureichend erscheinen die bisherigen Untersuchungsergebnisse über die Mechanismen, wie Testosteron lebensverkürzend wirkt. ◀

### Literatur:

- [1] Kyung-Jin Min, et al. 2012. The lifespan of Korean eunuchs. *Current Biology* 22 (No.18) R792  
 [2] Roberts ML, et al. 2004. Testing the immune competence handicap hypothesis: a review of the evidence. *Anim. Behav.* 68: 883-889  
 [3] Schwarcz MD und Frishman WH. 2010. Testosterone and coronary artery disease. *Cardiol.Rev.* 2010. 18: 251-257  
 [4] Drori D und Folman Y. 1976.: Environmental effects on longevity in the male rat: exercise, mating, castration and restricted feeding. *Exp.Gerontol.* 11: 25-32  
 [5] Nieschlag E, et al. 1993. Lifespan and testosterone. *Nature* 366: 215

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

### andrologien.info

10. Jahrgang 2012  
[www.andrologien.info](http://www.andrologien.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)  
 Malgorzata Klafke (mk)  
 Nadja Klafke (nk)  
 Martin Thomas (mt)

#### Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

#### Ständige Mitarbeiter:

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

#### Verlag:

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

#### Layout/Satz:

Tobias Schindler

#### Wissenschaftlicher Beirat:

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

#### Lektorat:

Maria Weber

Druckauflage: 4 500



#### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.12.2011

#### Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

#### Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

#### Abonnement:

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

LEVITRA  
neue DU