

MMK-Benefits

MMK Benefits

Ausgewählt und verfasst von Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Freiburg

Erhöhtes Demenzrisiko für Männer mit benignem Prostatasyndrom? Increased Risk of Dementia in Men With Benign Prostate Syndrome?

Haben ältere Männer, die wegen eines benignen Prostatasyndroms (BPS; wie das neuerlich heißt; früher: Benigne Prostatahyperplasie [BPH]) nachts zum Wasserlassen aufstehen müssen, ein erhöhtes Risiko, eine Demenz zu entwickeln?

Zu diesem Ergebnis kommt jedenfalls eine Studie, die von dänischen Wissenschaftlern und zwei Kollegen von der Stanford University in der Zeitschrift *eClinical Medicine* (Lancet-Gruppe) publiziert wurde. Titel: „*Sleep disruption and Alzheimer's disease risk: Inferences from men with benign prostatic hyperplasia*“.

[Apropos Dänemark: Seit 1998 sind alle „vitalen Ereignisse“ der Bewohner des Landes, also auch diagnostizierte Krankheiten und deren Behandlung mittels einer persönlichen Identifikationsnummer von der Wiege bis zum Tod in einem nationalen Register dokumentiert].

Begründet wird der postulierte Zusammenhang mit der Häufigkeit des nächtlichen Wasserlassens, die zu einer gefährlichen Schlafunterbrechung führe. Im Schlaf aber werde (so eine der aktuellen Vorstellungen zur Pathogenese der Demenz) die in den vulnerablen Hirnregionen akkumulierten Amyloid-Beta- und hyperphosphorylierten Tau-Proteine vermehrt abgebaut. Dieser Abbau werde empfindlich gestört und sei deswegen mit der Entwicklung einer Demenz vergesellschaftet. Klingt – auf den ersten Blick – plausibel ... und gefährlich!

Was haben die Autoren gemacht und zu welchem Ergebnis sind sie gekommen?

- Sie identifizierten zwischen 1996 und 2016 aus einer nationalen dani-



Foto: Cliplab/stock.adobe.com

schen Kohorte (Diagnosecodes, Behandlungsdaten) 297.026 Männer mit BPS und verglichen sie mit 1.107.176 Männern ohne BPS aus der Allgemeinbevölkerung.

- Der Follow-up über im Mittel 6,9 Jahre (max. 21 Jahre) begann ein Jahr nach Diagnosestellung; in der Kontrollgruppe wurde 6,1 Jahre nachverfolgt.
- Das kumulative Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung belief sich in der BPS-Gruppe auf 1,15 % (95%-Konfidenzintervall 1,11–1,20), in der Kontrollgruppe auf 1,0 (95%-KI 0,98–1,02).
- Die adjustierte 10-Jahres-Hazard-Ratio betrug für die Alzheimer-Erkrankung 1,16 (95%-KI 1,10–1,21) und für die Demenz jeder Ursache 1,21 (95%-KI 1,17–1,25).
- Zwischen dem 10. und dem 21. Jahr der Nachverfolgung, so heißt es in dem Papier, blieb das assoziierte Risiko zwischen BPS und Demenz zwischen 10 und 20 %.

Eine tadellose Studie?

Bevor nun alle potenziell betroffenen Männer in den nächsten Tagen eine Patientenverfügung und ein Testament schreiben (das ist in bestimmten Altersgruppen auch ohne Studien überlegenswert), wage ich – in aller Bescheidenheit – einige Einwände vorzutragen, welche die Autoren z.T. selbst ansprechen.

- Es fehlen Information über die Einnahme von Anticholinergika, die ein klares Demenzrisiko darstellen;
- es erfolgte keine Messung der BPS-Schwere oder der Dauer von Schlafunterbrechungen;
- einen Vergleich zu Männern mit BPS *ohne* Schlafunterbrechungen (gibt es, wenn der Mittellappen nicht oder kaum betroffen ist) sucht man vergeblich;
- es fehlt ein Vergleich mit schlafgestörten Frauen.

Jetzt kommt aber noch ein diskreter Hinweis, denn am Schluss des Textes steht, wer die Studie u.a. finanziert hat: „*Funding Lundbeckfonden, Aarhus*

University Research Foundation, and the National Institutes of Health“.

Lundbeckfonden? Im Netz gibt es dazu eine Webseite <https://lundbeckfonden.com/en>, die zu besuchen schon gute Hinweise liefert. Noch ergiebiger aber ist es, wenn man die Produkte der Firma Lundbeck ansieht www.lundbeck.com/de/praeparate.

Dort steht: „Seit 1960 entwickelt und produziert Lundbeck Produkte zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems: Depressionen, Angstzustände, Schizophrenie, Alzheimer-Demenz, Parkinson“. Ganz am Ende des Textes angelangt, lese ich dann noch: „Declaration of Competing Interests – Dr. Sørensen and Dr. Nørgaard report grants from Lundbeckfonden (grant no. R248–2017–521)“.

Wie hoch die mutmaßliche Zuwendung von Lundbeck an die Autoren war (und an den Verlag in Form von zehntausenden Sonderdrucken?), weiß ich natürlich nicht. Falls Sie das herausfinden sollten: Nachrichten bitte diskret an meine Adresse ...

Quintessenz

Eine große Beobachtungsstudie aus dem dänischen Nationalregister kommt zum Ergebnis, dass ein Zusammenhang zwischen einem bestehenden BPS und der Entwicklung einer Demenz bestehen könnte. Aufgrund eklatanter methodischer Mängel kann man die Qualität des Artikels frech, kurz und klar benennen: Kokolores!

Die Story ist aber noch nicht ganz am Ende angelangt: Ich habe nämlich versäumt, Ihnen den Link zu diesem (open access) Artikel zu verraten: <https://t1p.de/hisy>.

Wenn Sie den jetzt anklicken, lesen Sie: „An error has occurred. The page or action you requested has resulted in an error. Please go back to the previous page by using your browser's Back button, or visit the Home Page“.

Ganz offensichtlich ist der Text von der Homepage der Zeitschrift verschwunden – über einen offiziellen Rückzug ist aber nichts bekannt. Wer dennoch beharrlich bleibt und in PubMed sucht, findet dann doch noch einen Hyperlink, der zum pdf des Textes führt: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7910709/pdf/main.pdf

Herzinsuffizienz-Therapie: Frauen benötigen nur halbe Arzneimittel-Dosierung wie Männer für die gleiche Wirksamkeit

Heart Failure Treatment: Women Need Only Half Dosage of Men to Achieve Equal Efficacy

Unsere immer noch vorhandenen Wissensmängel bei Geschlechtsdifferenzen von Arzneimitteln beruhen meist auf der fehlenden Beteiligung von Frauen an entsprechenden Studien. Und die Resultate solcher Studien erscheinen dann in den Leitlinien ...

Eine Suche von 1980 bis Anfang 2019 in der Datenbank PubMed unter den englischen Stichworten „heart failure“, „sex differences“, „gender differences“, „women“, „men“, „outcome“, „mortality“, „hospitalization“, „drugs“, „medication“, „dose“, „angiotensin-converting enzyme inhibitors“, „angiotensin-receptor blockers“, und „beta-blockers“ ergab für den direkten Dosisvergleich bei Arzneimittel gegen Herzinsuffizienz: keine Ergebnisse.

Dass gleiche Dosen bei Frauen und Männern (nicht nur) mit Herzinsuffizienz nicht gleich wirken, zeigen allerdings etliche pharmakokinetische Untersuchungen. Identische Dosen von ACE-Hemmern (ACEH) bzw. Sartanen (ARBs) und Betablockern (BB) führen bei Frauen zu maxi-

malen Plasmakonzentration, die rund 2,5-fach höher sind als bei Männern. Daneben ist bekannt, dass Frauen deutlich häufiger unter unerwünschten Wirkungen dieser Substanzen leiden.

Bislang fehlten allerdings geschlechtsspezifische Untersuchungen mit klinischen Endpunkten. Eine im August 2019 im *Lancet* publizierte Studie hat das nachgeholt. (Unter den 21 namentlich aufgeführten Verfasserinnen und Verfassern sind übrigens die Männer [mit zahlreichen Interessenskonflikten] in der deutlichen Mehrheit).

Die Autoren führten eine Post-hoc-Analyse von BIostat-CHF durch – einer prospektiven Studie in elf europäischen Ländern mit 1710 Herzinsuffizienz-PatientInnen, die eine linksventrikuläre Ejektionsfrequenz < 40 % aufwiesen. Unter den Kranken befanden sich 402 Frauen. Primärer Endpunkt war die Zeitdauer bis zur stationären Aufnahme wegen des Grundleidens bzw. bis zum Tod (alle Ursachen eingeschlossen)

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Frauen mit einer Herzinsuffizienz nur rund die halbe Arzneimittel-Dosierung von ACEH bzw. ARBs und BB benötigen, um die gleiche Wirksamkeit wie bei Männern zu erzielen.

Wenn Sie in der Praxis herzinsuffiziente Frauen leitliniengerecht mit angemessenen Dosen behandelt haben und keine weiteren Fortschritte erzielen: Widerstehen Sie, falls möglich, der Versuchung, doch noch höhere Dosen anzuwenden – außer häufigeren Nebenwirkungen dürfte dieses Vorgehen meist keinen zusätzlichen Nutzen bringen.

Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet* 2019; 394: 1254–63

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz vom 22.10.2019 (gültig bis 21.10.2024) finden Sie unter www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-006.html