

# Alpha-1-Blocker, ein sicherer Wert bei LUTS

Aktuelles zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

**Alpha-1-Rezeptoren-Blocker können bei Obstruktionssymptomen im Zusammenhang mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) in allen Stadien bis hin zur Harnretention gegeben werden – allein zur Linderung der Symptome bei der Blasenentleerung oder in Kombination mit einem Anticholinergikum bei Nykturie und Harndrang oder einem 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmer bei grossen Prostatavolumen. Dies ist das Fazit mehrerer Vorträge im Rahmen eines von Astellas Pharma veranstalteten Satellitensymposiums.**

Die «lower urinary tract symptoms» (LUTS) sind typische, in ihrer Komplexität jedoch noch nicht völlig verstandene Begleitsymptome bei einer gutartigen Prostatavergrösserung (BPH) und gehören zum Praxisalltag jeder hausärztlichen Praxis. Immerhin hat das zunehmende ätiologische Verständnis von LUTS und den dazugehörigen Risikofaktoren bei der Krankheitsprogression zu einem Wandel der Therapiestrategien geführt (1, 2), und kürzlich sind laut Tagungsleiter Paul Abrams aus Bristol auch die aktuellsten Guidelines dazu publiziert worden (3). So soll sowohl auf die Symptomschwere geachtet werden als auch auf die Komorbiditäten und die individuellen Risiken für eine Krankheitsprogression. «Ein wesentliches Element der Anamnese, Therapie und Verlaufsbeobachtung ist dabei das Miktionsprotokoll des Patienten», so Abrams. Ein besonderes Augenmerk muss gemäss den neuen Empfehlungen auch die Lebensqualität erhalten, weil sie die Therapie gemäss den Präferenzen des Patienten massgeblich mitbestimmt.

### **LUTS: ein multifaktorielles Geschehen**

Die Pathogenese der LUTS hat eine statische und eine dynamische Komponente. Die statische entsteht durch das

konstant wachsende Adenom, das auf die Urethra drückt. Die dynamische wird durch den hauptsächlich durch  $\alpha_1$ -Rezeptoren kontrollierten Tonus der glatten Muskulatur im Bereich von Trigonum, Blasenhalshals und Prostatakapsel bestimmt. Eine sympathische Aktivierung dieser  $\alpha$ -Rezeptoren führt zu einer weiteren Einengung der Urethra und zu LUTS. Bei der LUTS ist nach heutigem Verständnis die Prostata mit einer obstruktiven Vergrösserung oder durch eine Kontraktion der glatten Muskelzellen beteiligt. Hinzu kommen die weiteren Einflüsse der Harnblase (muskarinerge Rezeptoren) und des ZNS. Schliesslich sind auch das endokrine System sowie Herz und Nieren beteiligt. Somit kann die Therapie mehrere Organe umfassen, meist jedoch mindestens Prostata und Blase. Auch bei der LUTS im Zusammenhang mit einem Prostataleiden hat sich die Einteilung der Symptome und ihrer Hauptursache im nebenstehenden Schema bewährt:

### **Prostata und Blase behandeln**

Altersbedingte Prozesse und eine chronische Obstruktion im unteren Harntrakt können kompensatorisch in der Blasenwand zu einer vermehrten Aktivität führen, bis schliesslich die Detrusoraktivität abnimmt. Langfristig führt dies zu Komplikationen wie Harnwegsinfektionen (HWI), Blasensteinen, Harnretention, Verschlechterung der Nierenfunktion und schliesslich auch Nierenversagen. Wird die LUTS als multifaktorielles Geschehen begriffen, dann geht daraus gemäss Philip Van Kerrebroeck aus Maastricht hervor, dass neben der Prostata die Blase immer mitbehandelt werden sollte.

### **TWOC plus Alpha-1-Blocker**

Die Risikofaktoren für das Fortschreiten von LUTS bei Männern sind das Alter, eine Prostatavergrösserung, eine tiefe maximale Flussrate ( $Q_{max}$ ) sowie hohe PSA- und Rest-

<b>Prämiktions-/Detrusor-Hyperaktivität als Folge der Obstruktion</b>	<b>Miktions-/Obstruktions-symptome</b>	<b>Symptome der Postmiktions</b>
Nykturie	Langsamer Strahl	Postmiktales Tröpfeln
Frequenz	Geteilter Strahl	Inkomplette Miktion
Plötzlicher Harndrang	Intermittierender Strahl	
Inkontinenz aufgrund plötzlichen Harndrangs	Verzögerte Miktion Erschwerte Miktion Terminales Tröpfeln	

harn-Werte. Hinzu kommt noch eine chronische Entzündung als Risikofaktor. Eine wichtige Rolle spielt das Prostatavolumen. Bei über 30 ml ist das Risiko für eine mittlere bis schwere LUTS um den Faktor 3,5 erhöht. Das Risiko für akutes Harnverhalten steigt 3- bis 4-fach und dasjenige für eine chirurgische Intervention 4-fach. Bei der chirurgischen Intervention nach akuter Harnretention ist die Mortalität erhöht. Darum sollte es gar nicht erst zum Harnverhalten kommen, und chirurgische Sanierungen sollten ausserhalb einer Notfallsituation stattfinden. Die akute Harnretention kann auch mit einem Alpha-1-Blocker behandelt werden, und Versuche ohne Katheter (Trial Without Catheter, TWOC) haben sich im Gefolge einer kurzfristigen Katheterisierung bewährt: So hat während einer dreitägigen Katheterisierung ein Alpha-1-Blocker in der TWOC-Phase zu einer besseren Blasenentleerung geführt als eine Plazebobehandlung (4). In einer weiteren Studie, welche die Praxis und Resultate von TWOC und einem Alpha-1-Blocker multizentrisch bei über 3785 Männern überprüfte, wurden die Ergebnisse bestätigt (5). Bei einer chronischen Harnretention soll die Nierenfunktion überprüft werden. Ob eine permanente Katheterisierung oder eine aufgeschobene Operation besser abschneidet, ist nicht geklärt. Kommt es zum Nierenversagen, dann steht die Katheterisierung an, anschliessend die Operation.

**Nykturie und Drang**

Der Einfluss der Beschwerden auf das tägliche Leben ist enorm: Rund ein Drittel aller Betroffenen klagen über Einschränkungen des sozialen Lebens und ebenso viele über Schlafstörungen. Am schlimmsten werden Symptome im Zusammenhang mit der Harnhaltung empfunden, das heisst Nykturie und plötzlicher Harndrang. Die beiden Letzteren sind gemäss Mark Speakman aus Tounton sozusagen die wichtigsten Symptome, weil sie am schwersten belasten und die Lebensqualität stark beeinträchtigen können. Am besten kann dieses Symptom mit einem Miktionsprotokoll erfasst werden, wozu der Patient angehalten werden soll. Nicht zu vergessen sind die Lebenspartnerinnen, die immer auch mitleiden. Somit zielt die Behandlung von LUTS auf die Reduktion der Nykturie und damit auf eine Verbesserung der Schlafqualität und letztlich auch der Lebensqualität. Bei Patienten mit höherem Risiko geht es auch um die Verhütung einer akuten Harnretention.

**LUTS: Ursache oder Folge behandeln?**

«Die Behandlung von LUTS im Zusammenhang mit einer gutartigen Prostataobstruktion soll angepasst an das individuelle Risiko des betroffenen Patienten erfolgen», so Richard Berges aus Köln. Derzeit wird bei Männern mit leichten bis mässigen LUTS und einem geringen Risiko für eine Krankheitsprogression eine Monotherapie mit einem Alpha-1-Blocker empfohlen (6). Der Wirkungseintritt erfolgt

**Take home messages von Richard Berges**

Symptomatik	Therapie
Patienten mit LUTS und störenden Symptomen, aber tiefem Progressionsrisiko	Monotherapie mit einem Alpha-1-Blocker
Patienten mit LUTS und störenden Symptomen, aber hohem Progressionsrisiko	Kombinationstherapie mit einem Alpha-1-Blocker plus einem 5-alpha-Reduktase-Hemmer
Patienten mit LUTS und Blasenhyperaktivität	Kombinationstherapie mit einem Alpha-1-Blocker plus einem Anticholinergikum
Patienten mit LUTS und erektiler Dysfunktion	Kombinationstherapie mit einem Alpha-1-Blocker plus einem PDE-5-Inhibitor

gemäss Berges schnell und innerhalb von wenigen Tagen nach Behandlungsbeginn. Die Blasensymptomatik wird wirksam und anhaltend gelindert (7). Männer mit einem höheren Progressionsrisiko, das heisst mit einem erhöhten Prostatavolumen, profitieren von der Zugabe eines 5-alpha-Reduktase-Hemmers zusätzlich zum Alpha-1-Blocker.

**Tamsulosin allein und in Kombination**

Bis vor Kurzem wurden aus Angst vor einer akuten Harnretention meist keine Anticholinergika zur Behandlung von LUTS bei gleichzeitiger Blasenhyperaktivität eingesetzt. Eine erste Studie vermochte diese Angst allerdings zu entkräften. Die TIMES-Studie legt nahe, dass Anticholinergika sicher mit einem Alpha-1-Blocker wie Tamsulosin (hier Omix Ocas® 0,4 mg) kombiniert werden können, um die Blasenhyperaktivität zu bändigen (8). Eine weitere Analyse zeigte, dass die Monotherapie mit Tamsulosin die Symptome der Blasenentleerung bei LUTS verbesserte sowie die Kombination von einem Anticholinergikum und Tamsulosin die Harnhaltung (weniger Nykturie, weniger Drang) verbesserte (9). Schliesslich erinnerte Berges daran, bei einer gleichzeitig bestehenden erektilen Dysfunktion die Zugabe eines PDE-5-Inhibitors zum Alpha-1-Blocker zu erwägen. Positive Ergebnisse liegen allerdings erst aus Pilotstudien vor, und grössere Untersuchungen müssten noch folgen (10, 11).

**Thomas Ferber**

Interessenlage: Die Berichterstattung wurde von Astellas finanziell unterstützt.

**Literatur:**

1. Speakman MJ. The causes of lower urinary tract symptoms in patients. *Drugs Today*, 2001; 37 (Suppl D): 3–6.
2. Crawford ED., Wilson SS., McConnell JD., et al. Baseline factors as

**Astellas-Symposium:**  
Male LUTS: Digesting the alphabet soup

predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol*, 2006; 175: 1422–27.

3. Abrams P., Chapple C., Khoury S., Roehrborn C., de la Rosette J., International Scientific Committee and members of the committees, 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. Evaluation and Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Older Men. *J Urol*, April 2009; 181 (4): 1779–87.

4. McNeill SA., Hargreave TB., Roehrborn CG., Alfaur study group: Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of double-blind placebo controlled study. *Urology* 2005; 65: 83–90.

5. Emberton M., Fitzpatrick JM. The Reten-World survey of the management of acute urinary retention: preliminary results. *BJU int*, 2008; 101 (suppl): 27–32.

6. EAU Guidelines 2009.

7. Djavan B., Chapple C., Milani S., Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2004; 64: 1081–88.

8. Kaplan SA., Roehrborn CG., Rovner ES., Carlsson M., Bavendam T., Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 296: 2319–28.

9. Kaplan SA., Roehrborn CG., Chancellor M., Carlsson M., et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU int*, 2008; 102 (9): 1133–39.

10. Kaplan S., Gonzalez RR., Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol*, 2007; 51: 1717–23.

11. Liguori G., et al. Efficacy and Safety of Combined Oral Therapy with Tadalafil and Alfuzosin: An Integrated Approach to the Management of Patients with Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction. Preliminary Report. *J Sex Med*, 2009; 6: 544–52.