

Welche Medikamente sind wann angezeigt?

Benigne Prostatahyperplasie

Männer mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) werden meist über lange Zeit medikamentös behandelt. Welche Medikamente wann einzusetzen sind, erläuterte der Wiener Urologe Professor Stephan Madersbacher in einer State-of-the-art-Vorlesung.

UWE BEISE

Die medikamentöse Therapie der BPH hat im Wesentlichen zwei Ziele: Linderung der Symptome (LUTS) und Verhinderung von Komplikationen, wie etwa Harnretention oder Niereninsuffizienz. Letztlich geht es also auch darum, einen operativen Eingriff zu vermeiden oder zumindest aufzuschieben. Eines schickte Madersbacher voraus: In allen Therapiestudien zeigt sich «ein bemerkenswerter Placeboeffekt». Unter Scheinmedikamenten würden viele Männer selbst über längere Zeit eine Linderung der Symptome wahrnehmen, und auch der Harnfluss würde sich verbessern (Q_{max}). Diesen Umstand müsse man insbesondere bei der Bewertung nicht kontrollierter Studien stets bedenken, meinte der Urologe.

Besonders knifflig wird dadurch etwa auch die Einschätzung von Phytotherapeutika, die sich in einigen Ländern weiterhin recht grosser Beliebtheit erfreuen. Extrakte aus den Früchten des Sägepalm (*Sabal serrulata*), den Wurzeln der Brennnessel (*Urtica dioica*), den Samen des Kürbis (*Cucurbita pepo*), den Pollen von Roggen (*Secale cereale*) sowie aus verschiedenen Pflanzen gewonnene Phytosterole wie α -Sitosterin sind im Handel. Madersbacher machte darauf aufmerksam, dass von Hunderten von

Studien mit Phytotherapeutika gerade einmal fünf durch das Gütesiegel «randomisiert kontrolliert» ausgewiesen seien und einen Beobachtungszeitraum von mindestens zwölf Monaten umfassten. Eine abschliessende Bewertung der Phytotherapeutika sei zum gegenwärtigen Zeitpunkt praktisch unmöglich. «Deshalb geben die einschlägigen Guidelines keine Empfehlung für Phytotherapeutika ab», meinte Madersbacher. Er selbst liess durchblicken, dass er die Wirksamkeit von pflanzlichen Präparaten bei BPH bestenfalls für gering hält. Zwar habe das Serenoa-Repens-Präparat Permixon® in direkten Vergleichsstudien mit Finasterid und Tamsulosin ähnlich gut abgeschnitten – und dies bei besserer Verträglichkeit –, in placebokontrollierten Studien seien die Effekte auf die Symptomatik und den Harnfluss jedoch äusserst gering ausgefallen. Und die methodisch beste jemals mit Phytotherapeutika durchgeführte Studie, die 2006 im «New England Journal of Medicine» publiziert wurde, endete mit einer Enttäuschung: Ein handelsüblicher Sägepalmextrakt schnitt in allen Messparametern nicht besser ab als Placebo.

Leider seien die Herstellerfirmen von Phytotherapeutika finanziell nicht in der Lage, aussagekräftige Studien auf die Beine zu stellen.

Alphablocker: schneller Wirkungseintritt, aber kein Einfluss auf die Progression

Es bleiben für Madersbacher als Standardmedikamente die Alpharezeptorenblocker (Tamsulosin, Alfazosin, Terazosin), 5-alpha-Reduktasehemmer (5-ARI: Finasterid, Dutasterid) und deren Kombination sowie Antimuskarinpräparate (z.B. Tolterodin). Wann aber sind sie indiziert?

Alpharezeptorenblocker haben laut Madersbacher in den ersten zwei Jahren einen Wirkungsvorteil gegenüber den 5-ARI. «Je länger man den Verlauf verfolgt, desto mehr schwindet diese Überlegenheit», so der Urologe. Nach vier Jahren sei der Unterschied statistisch nicht mehr signifikant, sagte Madersbacher unter Hinweis auf die MTOPS (Medical-Therapy-of-Prostatic-Symptoms-)Studie aus dem Jahr 2003. Diese Aussage gelte prinzipiell auch für die neueren Alpharezeptorenblocker. Und noch etwas haben Studien gezeigt: Alpharezeptorenblocker wirken in erster Linie bei Männern mit einer kleinen Prostata. Hier vermögen sie die Symptome oft innerhalb kurzer Zeit zu lindern. Allerdings, so Madersbacher, seien diese Substanzen nicht geeignet, die Progression der Erkrankung auf längere Sicht aufzuhalten.

5-alpha-Reduktasehemmer: bei grosser Prostata erste Wahl

Bei Männern mit grosser Prostata – einem entscheidenden Risikofaktor für Komplikationen – sind 5-ARI den Alpharezeptorenblockern überlegen. 5-ARI verringern das Risiko einer Harnretention und verzögern die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs. In den

Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (nach S. Madersbacher)

Ohne Symptome

- Bei grosser Prostata regelmässige Kontrollen (watchful waiting)

Bei LUTS-Symptomen

- Der Einsatz von Phytotherapeutika wird kontrovers beurteilt. Derzeit geben die Fachgesellschaften keine Empfehlung zugunsten pflanzlicher Präparate.
- Bei Männern mit kleiner Prostata und geringer Progression sind Alpharezeptorenblocker die Medikamente der Wahl.
- Bei Männern mit grosser Prostata sind 5-alpha-Reduktasehemmer von Anfang an indiziert, zu Beginn in Kombination mit einem Alpharezeptorenblocker.
- Stehen Symptome einer überaktiven Blase im Vordergrund, kann eine (zusätzliche) Therapie mit einer antimuskarinen Substanz erwogen werden. Es sollte aber keine nennenswerte Obstruktion bestehen.

Tamsulosin und Sildenafil kombinieren?

Können Patienten mit benigner Prostatahyperplasie und erektiler Dysfunktion (ED) von einer Kombinationsbehandlung aus Alpharezeptorenblocker und PDE-5-Hemmer profitieren? Dieser Frage ist eine Arbeitsgruppe von Urologen aus Ankara nachgegangen. Insgesamt 60 Männer im Alter zwischen 47 und 77 Jahren nahmen an der Studie teil – aufgeteilt in drei Gruppen: Die erste wurde mit einer Kombination aus Tamsulosin (0,4 mg/Tag) und Sildenafil (25 mg/4-mal pro Woche) behandelt, zwei weitere Gruppen nahmen entweder Sildenafil oder Tamsulosin als Monotherapie ein. Nach 8-wöchiger Therapie zeigten die Auswertungen, dass der IPSS (International Prostate Symptom Score) in allen Gruppen verbessert war, am deutlichsten unter Kombinationstherapie und Monotherapie mit dem Alphablocker. Günstige Effekte liessen sich auch auf andere Parameter wie Restharnvolumen und den maximalen Harnfluss (Q_{max}) ermitteln. Die Erektionsfähigkeit wurde unter Sildenafilmonotherapie und in der Kombinationstherapie deutlich gesteigert, nur geringfügig dagegen bei ausschliesslicher Einnahme von Tamsulosin. Zur Beurteilung wurde der International Index of Erectile Function (IIEF) herangezogen. Fazit: Die Kombinationsbehandlung erscheint für Patienten mit LUTS und ED wirksam. Der Effekt auf die beiden Symptomenkomplexe ist aber unter Kombinationstherapie nicht höher als unter den jeweiligen Monotherapien.

aktuellen Zwei-Jahres-Ergebnissen der CombAT-(Combination-of-Avodart®-and-Tamsulosin-)Studie zeigte sich unter Dutesterid zudem eine bessere symptomatische Wirkung als unter Tamsulosin. Im Gegensatz zur MTOPS waren in dieser Studie Männer mit grosser Prostata (mehr als 50 ml) eingeschlossen worden. Ansonsten war das Design gleich. Am besten schnitt in beiden Studien die Kombination aus beiden Medikamenten ab. Madersbacher erklärte, dass es trotz der guten Ergebnisse für die Kombinationstherapie – auch aus Kostengründen – vernünftig sei, nach einer gewissen Zeit den Alpharezeptorenblocker abzusetzen und die Therapie nur mit 5-ARI fortzusetzen. Das gelte insbesondere für Hochrisikopatienten.

Antimuskarine Therapie bei überaktiver Blase?

Die mit der benignen Prostatahyperplasie einhergehenden Symptome Pollakisurie, Harndrang und Nykturie sind auch typische Zeichen einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB). Die

Standardbehandlung der überaktiven Blase besteht in der Gabe von Anticholinergika beziehungsweise Muskarinrezeptorantagonisten. Wegen des möglichen Risikos eines Harnverhalts galt die Verordnung von anticholinergen Substanzen lange Zeit bei BPH-Patienten als kontraindiziert. Allerdings, so Madersbacher, gebe es einige Hinweise dafür, dass die Risiken wahrscheinlich deutlich geringer sind als früher angenommen. Bei Patienten mit vorwiegend irritativen Symptomen könnten anticholinerge Substanzen in einigen Fällen sinnvoll sein. Die bisherigen Studien, in denen beispielsweise eine Kombination aus Tamsulosin und Tolterodin untersucht wurde, seien positiv verlaufen, allerdings waren sie von recht kurzer Dauer, Langzeitstudien seien unbedingt erforderlich. Auf jeden Fall empfahl Madersbacher aus Sicherheitsgründen vor der Gabe eines Anticholinergikums ein genaues Screening auf eine Obstruktion.

Neuerdings werden auch PDE-5-Hemmer (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) in

täglicher Dosierung zur Behandlung von LUTS erprobt. Erste Studien verliefen vielversprechend (siehe auch Seite 23), Madersbacher sprach von einer regelrechten Euphorie, die ihn selbst aber offenbar noch nicht ergriffen hat: «Mit den PDE-5-Hemmern lassen sich die Symptome lindern, aber der Harnfluss wird nicht verbessert», sagte er mit Blick auf die bisher vorliegenden Untersuchungen. Wahrscheinlich seien die Studien durch einen systematischen Bias belastet: Die Patienten unter PDE-5-Hemmern hätten gewusst, dass sie in der Verumgruppe waren, weil sich ihre Erektion verbesserte. Die ermittelten Therapieerfolge könnten also auf einer unzureichenden Verblindung beruhen. ■

Uwe Beise