

Therapie der Harnwegssymptome bei benigner Prostatahyperplasie

Stadiengerecht und individuell angepasst behandeln

Bei benigner Prostatahyperplasie beeinträchtigen Symptome der unteren Harnwege oft die Lebensqualität und können unbehandelt zu ernstesten Komplikationen führen. Wichtigste Medikamente zur Linderung der Beschwerden sind Alpha-1-Rezeptor-Antagonisten und 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren. Manche Patienten profitieren von Medikamentenkombinationen oder Naturheilmitteln.

US PHARMACIST

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist der häufigste gutartige Tumor bei Männern. Im Alter von 50 Jahren haben bis zu 50 Prozent der Männer eine vergrößerte Prostata, und der Anteil nimmt auf 90 Prozent im Alter von 90 Jahren zu. Nicht alle Betroffenen leiden unter Harnwegsbeschwerden. Das Wachstum des Prostatagewebes in Kombination mit einer geringen glandulären Elastizität kann jedoch mit der Zeit zu einer Verengung der Harnröhrenöffnung führen. Im Alter von 80 Jahren leiden etwa 50 Prozent der Männer mit histologisch verändertem Prostatagewebe unter Beschwerden der unteren Harnwege (lower urinary tract symptoms, LUTS). Dazu gehören Schwierigkeiten beim Halten des Urins, beim Wasserlassen oder bei beidem. Die Schwere der Symptome wird häufig mit dem International Prostate Symptom Score (IPSS) erfasst (Tabelle 1).

Merksätze

- ❖ Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist der häufigste gutartige Tumor bei Männern.
- ❖ Bei Harnwegssymptomen sind Alphaantagonisten Medikamente der ersten Wahl.
- ❖ Bei Unverträglichkeit oder stärkerer Symptomatik kommen 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren zur Anwendung.
- ❖ Die Kombination beider Substanzklassen ist wirksamer als die Einzelmedikamente.

Harnwegsobstruktion – Prostatagewebe oder Muskeltonus

Zwei Mechanismen können zur Harnwegsobstruktion führen: Zum einen kann das urethrale Lumen durch das Wachstum der Prostata eingeengt werden. Ein zweiter Mechanismus steht im Zusammenhang mit dem Tonus der glatten Muskulatur der Prostata, der durch alphaadrenerge Rezeptoren vermittelt wird. Eine Überstimulierung der alphaadrenergen Rezeptoren kann den Muskeltonus erhöhen und so die Obstruktion und die Urinretention verstärken. BPH-assoziierte Harnwegsbeschwerden bleiben bei vielen Männern unbehandelt, was zu ernstesten Komplikationen wie akutem Harnstau, Nephropathie, Infektionen oder Blasensteinen führen kann.

Medikamentöses Management

Bei leichten bis mittelschweren Harnwegssymptomen kann zunächst eine Phase des beobachtenden Abwartens ohne medikamentöse Behandlung sinnvoll sein. Bei zunehmender Symptomatik sind Alphaantagonisten aufgrund ihrer guten und raschen Wirksamkeit die Medikamente der ersten Wahl. Bleiben die Symptome trotz optimierter Behandlung mit Alphablockern bestehen, oder verträgt der Patient diese nicht, können dem Regime 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren oder andere Medikamente zugefügt werden (Tabelle 2).

Alphaantagonisten

In Monotherapie sind Alphaantagonisten die wirksamsten Substanzen zur Behandlung mittlerer bis schwerer Symptome einer BPH-assoziierten Blasenobstruktion. Sie reduzieren die Harnwegsverengung durch eine Verminderung des alphaadrenergen Tonus der glatten Muskulatur in der Prostata. In den USA sind derzeit 5 (in der Schweiz 4) Medikamente aus der Klasse der Alphablocker mit vergleichbarer klinischer Wirksamkeit, aber unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen verfügbar. Alfuzosin, Doxazosin und Terazosin sind mit hypotensiven und anderen synkopalen Ereignissen verbunden, wobei Alfuzosin weniger hypotensiv wirkt wie die anderen beiden Medikamente. Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig, sodass immer die niedrigst mögliche Dosis gewählt werden sollte. Alle Alphaantagonisten können in unterschiedlicher Ausprägung abnormale Ejakulationen verursachen. Auch Benommenheit wird bei allen 5 Substanzen beobachtet. Eine seltene, aber gefährliche Nebenwirkung ist das intraoperative Floppy-Iris-Syndrom, eine Komplikation bei der Kataraktoperation, die am häufigsten unter Tamsulosin beobachtet wird. Vor Beginn der Behandlung

Tabelle 1:

Nach dem International Prostate Symptoms Score (IPSS) erfasste Symptome

- ❖ Gefühl der unzureichenden Blasenentleerung
- ❖ häufige Blasenentleerung
- ❖ Unterbrechung des Harnstrahls
- ❖ Schwierigkeiten beim Hinauszögern des Wasserlassens
- ❖ abgeschwächter Harnstrahl
- ❖ Anstrengung zu Beginn der Miktion
- ❖ häufiges Wasserlassen in der Nacht (Nykturie)

Die Symptome werden vom Patienten auf einer Skala von «überhaupt nicht» (0 Punkte) bis zu «fast immer» (5 Punkte) eingeordnet. Die Nykturie wird in eine Häufigkeit von 0–5 oder öfter unterteilt und erhält ebenfalls einen entsprechenden Punktwert (Maximum 5).

Gesamtbewertung: 0–7 Punkte: leichte Symptomatik; 8–19 Punkte: mittel-schwere Symptomatik; 20–35 Punkte: schwere Symptomatik

sollte daher geklärt werden, ob eine solche Operation ansteht.

Bis auf Alfuzosin und Silodosin müssen alle Alphablocker langsam bis zur wirksamen Dosis titriert werden. Besonders vorsichtig muss man bei paralleler Einnahme von Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren vorgehen, da es bei gleichzeitiger Anwendung zu einer systemischen hypotensiven Reaktion kommen kann. Alfuzosin und Silodosin dürfen nicht mit CYP3A4-Inhibitoren kombiniert werden. Silodosin sollte nicht gleichzeitig mit P-Glykoprotein-Inhibitoren zum Einsatz kommen.

5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren

5-Alpha-Reduktase-Hemmer blockieren das Enzym 5-Alpha-Reduktase und verhindern so die Umwandlung von Testoste-

ron in Dihydrotestosteron. Durch die Blockade dieser Umwandlung vermindern 5-Alpha-Reduktase-Hemmer den Einfluss von Androgenen wie Proliferation von Prostatazellen, Abnahme der Zellapoptose und Anregung der Angiogenese auf die Prostata. Aus der Klasse der 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren sind Finasterid und Dutasterid in der Schweiz verfügbar. In Metaanalysen zeigte sich bei Patienten mit einem Prostatavolumen ab 30 ml nach Therapiebeginn eine Verbesserung der Symptomatik nach IPSS und der maximalen Harnflussrate. Patienten mit einem kleineren Prostatavolumen verspürten jedoch keine signifikante Verbesserung der Symptome oder der Harnflussrate und profitieren daher eher nicht von diesen Medikamenten. Bei Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung muss berücksichtigt werden, dass 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren den PSA-Wert etwa halbieren. Bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4- oder CYP3A5-Inhibitoren kann die Dosisreduzierung von Dutasterid erforderlich sein.

Finasterid hat eine Halbwertszeit von 6 bis 8 Stunden, bei Dutasterid beträgt sie bis zu 5 Wochen. Die Behandlung mit dem jeweiligen Medikament sollte über mindestens 6 Monate erfolgen, bevor das Ansprechen evaluiert wird. Klinisch bedeutende Nebenwirkungen beider Wirkstoffe sind verminderte Libido, eine reduzierte Samenmenge und Impotenz. Weniger häufig kommt es zur Gynäkomastie.

Kombinationstherapie

Die Richtlinien der American Urological Association (AUA) konstatieren, dass bei vergrößerter Prostata die Anwendung einer Kombination aus Alphaantagonisten und 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren angemessen und wirksam ist. In Langzeitstudien hat sich die Kombination zur Verlangsamung der Krankheitsprogression und zur Verbesserung der Symptomatik als überlegen gegenüber den beiden Einzelmedikamenten erwiesen. Zudem reduziert die Kombination das Risiko einer akuten Urinretention und somit den Bedarf an invasiven Prozeduren.

Tolterodin (Detrusitol® SR) ist bis heute das einzige Anticholinergikum, das in Studien im Rahmen einer Kombinationstherapie der BPH geprüft wurde, wenn die Symptome nicht ausreichend mit einem Alphaantagonisten behandelt werden konnten. Tolterodin sollte wegen des Risikos für eine Urinretention unter anticholinerger Behandlung nur bei Patienten mit einem Restharnrestvolumen von weniger als 250 bis 300 ml mit Alphablockern kombiniert werden.

Komplementär- und Alternativmedizin

Eine Behandlung mit Naturheilmitteln aus der Komplementär- und Alternativmedizin wird von der AUA nicht empfohlen, da kein durch Studien belegter Nutzen vorliege und es zudem an standardisierten Produkten mangle. Sägepalmenextrakt (z.B. Prostagutt®, Prostan®, Prosta-Urgenin®, Sabcaps®) ist die am besten untersuchte Pflanzen-

Tabelle 2:

Medikamente zur Behandlung der BPH in der Schweiz

Medikament	Rezeptor-selektivität	Dosierung (Empfehlung)	Verfügbarkeit von Generika
Alphaantagonisten			
Alfuzosin (Xatral Uno®)	–	10 mg täglich	ja
Doxazosin (Cardura® CR)	–	1–8 mg täglich	ja
Tamsulosin (Omix Ocas®, Pradif T®)	+	0,4–0,8 mg täglich	ja
Terazosin (Hytrin BPH®)	–	1–10 mg täglich	nein
5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren			
Dutasterid (Avodart®)	+	0,5 mg täglich	nein
Finasterid (Proscar®, Propecia®)	+	5 mg täglich	ja
Kombination Alphaagonist plus 5-Alpha-Reduktase-Inhibitor			
Tamsulosin plus Dutasterid (Duodart®)		0,4 mg/5 mg	nein

Tabelle 3:

Komplementäre und alternative Therapien

	Möglicher Nutzen	Mögliche Risiken
Urtica dioica grosse Brennnessel (z.B. Valverde Prostata Kapseln®)	kann Harnwegsbeschwerden in Kombination mit Sägepalmenextrakt lindern	Langzeitsicherheit ist nicht bekannt; Risiko für Hypoglykämie, Blutdruckabfall, ZNS-Depression, verminderte Wirkung von Warfarin
Cucurbita pepo Kürbiskernölextrakt (z.B. Kürbin®)	kann in Kombination mit Sägepalme oder anderen Pflanzensubstanzen das Prostataepithelium vermindern	kann das Volumen des Ejakulats verringern; kann die Diurese erhöhen
Pygeum africanum afrikanischer Pflaumenbaum (z.B. Prostatonin®, Tadenan®)	kann Harnwegsbeschwerden lindern und den Harnfluss erhöhen	wahrscheinlich sicher
Opuntia stechender Feigenkaktus	kann Harndrang und Gefühl der Blasenfülle vermindern	wahrscheinlich über 8 Monate in der Anwendung sicher; kann Risiko für Hypoglykämie erhöhen
Hypoxis rooperi südafrikanisches Sterngras	kann Harnwegsbeschwerden lindern und die Lebensqualität verbessern, allein verabreicht oder in Kombination mit anderen Pflanzenextrakten	wahrscheinlich über 18 Monate in der Anwendung sicher; kann Knochenmarksuppression und ventrikuläre Tachykardie verursachen

substanz aus der Komplementär- und Alternativmedizin und wird in Studien als «wahrscheinlich sicher» und «möglicherweise wirksam» zur Behandlung BPH-assoziiierter Beschwerden der unteren Harnwege erachtet. Sägepalmenextrakt wird meist gut vertragen, es bestehen allerdings Bedenken wegen eines möglicherweise erhöhten Blutungsrisikos, sodass bei gleichzeitiger Gabe blutungsverlängernder Medikamente Vorsicht geboten ist. Weitere Behandlungsoptionen aus der

Komplementär- und Alternativmedizin sind in *Tabelle 3* aufgeführt. ❖

Petra Stölting

Quelle: Knezevich Emily L, Knezevich John T, Spangler Mikayla: Benign prostatic hyperplasia and the medication management of associated lower urinary tract symptoms. US Pharmacist 2011, www.medscape.com/viewarticle/745454_print

Interessenkonflikte: keine Angaben dazu im Beitrag.