

LUTS: Wann ist eine Kombinationstherapie angezeigt?

Prof. Michael Marberger gab einen Überblick über das therapeutische Vorgehen beim benignen Prostatasyndrom

Das benigne Prostatasyndrom (BPH) ist vor allem unter älteren Männern weitverbreitet. Etwa 40 Prozent aller 60- bis 70-jährigen Männer leiden unter Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), 50 Prozent haben eine Prostatavergrößerung (Benign Prostate Enlargement, BPE), wie Prof. Michael Marberger sagte. Der Wiener Urologe gab eine kurze Übersicht über das therapeutische Vorgehen und richtete sein Augenmerk insbesondere auf die Kombinationstherapie.



nach Prof. M. Marberger, Wien

UWE BEISE

Ob und wie behandelt wird, hängt laut Marberger zunächst von der Schwere der LUTS-Symptome ab. Bei Männern mit leichten Beschwerden (IPSS 1–7) reicht ein Watchful Waiting, bei mittelschweren (moderaten) Symptomen (IPSS 8–18) ist eine medikamentöse Behandlung angezeigt, bei schwerer Symptomatik (IPSS 19–35) kann auch ein chirurgischer Eingriff notwendig werden. So sehen es auch die aktuellen EAU-Guidelines vor.

Im Wesentlichen stützt sich die medikamentöse Behandlung weiterhin auf zwei Substanzklassen:

Alphablocker wirken schnell bei kleiner Prostata

Ein grosser Vorteil der Alpharezeptorenblocker ist, dass die Wirkung rasch einsetzt. «Schon nach 3 bis 4 Wochen fühlt sich der Patient besser», sagte Marberger. Nach Auskunft des Urologen sind die verschiedenen Vertreter dieser Substanzklasse, wie Alfuzosin,

Terazosin, Doxazosin oder Tamsulosin, in ihrer Wirksamkeit gleichrangig, sie weisen aber gewisse Unterschiede im Nebenwirkungspotenzial auf, was bei der Wahl des Präparats im Einzelfall zu bedenken ist. Alphablocker wirken in erster Linie bei Männern mit einer kleinen Prostata (Abbildung). Allen Vertretern dieser Substanzklasse ist gemein, dass sie nicht in der Lage sind, die Progression der Erkrankung auf längere Sicht aufzuhalten. Marberger zeigte dies exemplarisch am Beispiel von Alfuzosin, mit dem sich zwar einerseits die Symptomprogression gegenüber Placebo verringern lässt, andererseits jedoch, wie eine Studie gezeigt hat, nach 2 Jahren Harnretentionen so häufig auftreten wie unter einem Scheinmedikament.

5-alpha-Reduktasehemmer (5-ARI) wirken spät, aber nachhaltig

Anders als Alphablocker reduzieren die 5-ARI Finasterid und Dutasterid die Grösse der Prostata. Allerdings setzt die Wirkung meistens erst nach etwa 9 Monaten oder noch später ein. Dafür

gelingt es mit diesen Substanzen, das Risiko einer Harnretention «dramatisch» zu senken, und ein operativer Eingriff lässt sich aufschieben, wie Marberger sagte.

Angesichts der Wirkprofile beider Substanzen verspricht eine kombinierte Gabe eigentlich den grössten Nutzen. Entsprechende Hinweise lieferte bereits die MTOPS-Studie. Allerdings waren in dieser Studie vorwiegend Patienten mit einer kleinen Prostata (Volumen 35,3 +/-20,1 ml) eingeschlossen, also Patienten mit einem geringeren Progressionsrisiko.

In der CombAT-Studie wurden dagegen Patienten mit einer grösseren Prostata (Volumen 55,0 +/-23,57 ml) eingeschlossen, der Symptomenscore war aber ähnlich wie in der MTOPS-Studie. Die Patienten wurden in drei Arme mit folgenden medikamentösen Therapien randomisiert: 0,5 mg Dutasterid plus Placebo, 0,4 mg Tamsulosin plus Placebo oder die Kombination beider Wirkstoffe. Inzwischen liegen die 4-Jahres-Ergebnisse vor. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung im Symptomen-

score der Kombinationstherapie gegenüber beiden Monotherapien, wobei die Vorteile schon nach 3 Monaten erkennbar waren, sich in den nächsten Monaten verstärkten, um über den gesamten Studienzeitraum bestehen zu bleiben. Günstige Effekte liessen sich auch auf andere Parameter wie Restharnvolumen und maximalen Harnfluss (Q_{max}) ermitteln. Wichtig sind auch die Ergebnisse im Hinblick auf das Eintreten einer Harnretention. Bis zum Ende der Studie erlitten 12 Prozent unter Tamsulosin einen Harnverhalt, unter der Kombinationstherapie konnte diese Rate auf 4 Prozent, also um 66 Prozent, reduziert werden.

Kombinationstherapie für alle?

Sollte man also angesichts dieser überzeugenden Ergebnisse allen BPH-Patienten gleich eine Kombinationstherapie verschreiben? Sicherheitsbedenken sprechen jedenfalls kaum gegen eine solche Strategie. Die Nebenwirkungsrate fiel unter der Kombinationstherapie insgesamt etwas höher aus, erwies sich aber durchaus als akzeptabel. So wurde eine erektile Dysfunktion, die häufigste festgestellte Nebenwirkung, bei 9 Prozent der Studienteilnehmer unter der Kombination registriert, unter Dutasterid waren es 7 Prozent und unter Tamsulosin 5 Prozent.

Trotzdem erweist sich eine Kombination als Standardtherapie für alle LUTS-Patienten als wenig sinnvoll, nicht nur aus Kostengründen, sondern

auch, weil mehrheitlich kein Bedarf dafür vorhanden ist. In der MTOPS-Studie zeigte sich, dass bei 80 Prozent der Patienten in 4 Jahren keine nennenswerte Progression stattfand, wie Marberger zu bedenken gab. Kandidaten für eine Kombinationstherapie sind nach Darstellung des Wiener Urologen hingegen Risikopatienten mit einer ungünstigen Prognose. Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren für eine BPH-Progression, in erster Linie sind laut Marberger aber ein grosses Prostatavolumen (> 30 ml) und hohe Serumspiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) wegweisend (*Abbildung*). Das lässt sich auch anhand der MTOPS-Studie demonstrieren: Hier hatten die Patienten einen durchschnittlichen PSA-Wert von 1,5 ng/ml, und in 4 Jahren trat nur bei 2 Prozent eine Harnretention auf. Bei hohen PSA-Werten ist die Situation eine andere: In der REDUCE-Studie (eine Präventionsstudie zum Prostatakarzinom) betrug der PSA-Wert durchschnittlich 5,9 ng/ml. Nach 4 Jahren hatten 9 Prozent der Patienten einen Harnverhalt erlitten.

Kombinationstherapie lebenslang?

Hat man sich für eine Kombinationstherapie entschieden, muss diese dann lebenslang durchgeführt werden? Marbergers Antwort lautete: «Nein, das ist bei der Mehrheit nicht notwendig.» Bereits die SMART-1-Studie hatte im Jahr 2003 die entscheidenden Hinweise geliefert. Nach 6 Monaten wurde Tamsulosin abgesetzt und Dutasterid weiter verabreicht, ohne dass es bei der Mehrheit der Patienten zu einer Verschlechterung kam. Fast 90 Prozent der Studienteilnehmer mit einem IPSS unter 20 kamen gut mit einer Dutasteridmonotherapie aus. Lediglich Männer mit schwerer Symptomatik zu Therapiebeginn kämen normalerweise wohl um eine dauerhafte Behandlung mit Alphablockern und 5-ARI nicht herum, sagte Marberger.

LUTS-Symptome bei kleiner Prostata – was tun?

Wie soll man Patienten behandeln, die eine kleine Prostata und niedrige PSA-Spiegel aufweisen und über LUTS-Symptome klagen. Diese Konstellation ist gar nicht so selten. Bei diesen Männern kommen vor allem Beschwerden einer hyperaktiven Blase gehäuft vor. In

diesen Fällen erzielt man laut Marberger oft mit einer Kombinationstherapie aus Alphablocker und Anticholinergikum die besten Resultate. Wegen des möglichen Risikos eines Harnverhalts galt die Verordnung von anticholinergen Substanzen lange Zeit bei BPH-Patienten als kontraindiziert. Diese Ansicht wurde inzwischen weitgehend aufgegeben. Allerdings muss sichergestellt sein, dass keine nennenswerte Obstruktion vorliegt.

Wie sieht es mit der sexuellen Funktion bei BPH-Patienten aus? Je stärker die LUTS und je älter die Patienten, desto häufiger besteht auch eine erektile Dysfunktion. Für diese Männer ist laut Marberger eine Kombination mit einem PDE-5-Hemmer sinnvoll. Diese verbessern übrigens nicht nur die Sexualfunktionen, sondern bis zu einem gewissen Grad auch die LUTS-Symptome.

Umstritten ist das Vorgehen bei Männern, die eine grosse Prostata haben (und kein Karzinom), aber nur geringe Beschwerden aufweisen. Marberger empfiehlt in seiner Klinik die prophylaktische Behandlung mit 5-ARI. Er räumte aber ein, dass diese Strategie noch diskutiert werde und es einige offene Fragen gebe. ❖

Uwe Beise

Take Home Messages

- ❖ Bei geringen LUTS-Symptomen (IPSS 1–8) ist Watchful Waiting angezeigt.
- ❖ Bei moderaten Beschwerden (IPSS 9–18) soll medikamentös behandelt werden, bei starker Symptomatik medikamentös oder chirurgisch.
- ❖ Ist die Prostata gross (> 30 ml) und der PSA-Wert hoch, empfiehlt sich die Kombinationstherapie Alphablocker plus 5-ARI. Nach etwa 6 Monaten kann der Alphablocker meistens weggelassen werden.
- ❖ Ist die Prostata klein und der PSA-Wert tief, sind Alphablocker indiziert, eventuell bei Erfolglosigkeit zusätzlich ein Anticholinergikum.