

Therapie der benignen Prostatahyperplasie

Erst beobachten, dann behandeln

Die Zahlen sind eindeutig: Das Auftreten einer benignen Prostatahyperplasie ist stark altersabhängig. Je nach Schweregrad und Fall wird zwischen einer abwartenden Therapie, einer medikamentösen Behandlung oder einem operativen Eingriff abgewogen.

NEJM

Viele Männer bemerken keine besonderen Krankheitszeichen, obwohl histologische Befunde eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) bestätigen oder eine anatomisch vergrösserte Prostata vorliegt. Doch im Alter haben über 50 Prozent der 60- bis 69-Jährigen und rund 90 Prozent der 80-Jährigen Beschwerden im unteren Harntrakt (lower urinary tract symptoms, LUTS). Die Pathophysiologie der BPH ist nicht vollständig bekannt. Fest steht, dass neben anderen physiologischen Markern vor allem Testosteron und sein Metabolit Dihydrotestosteron bei der Entstehung eine Rolle spielen.

Klinik

Das klinische Bild der BPH lässt sich auf eine Obstruktion unterhalb der Harnblase zurückführen. Durch eine vergrösserte Prostata ist eine anatomische (statische) Blasenabflussobstruktion möglich. Das ist die häufigste Ursache für Beschwerden im unteren Harntrakt. Eine Blasenabflussobstruktion kann aber auch durch funktionelle (dynamische) Faktoren hervorgerufen werden. Dabei kann ein erhöhter Tonus im Prostatamuskulaturgewebe durch adrenerge Alpharezeptoren beeinflusst werden. Zudem können Muskarinrezeptoren

vom Typ M2 und M3 zu einer Hyperaktivität des Detrusormuskels beitragen. Ein weiterer Angriffspunkt ist die Phosphodiesterase-5 im glatten Blasen- und Prostatamuskulatur.

Diagnose

Zur Diagnosestellung gehört eine gründliche Anamnese. Dabei sollte hinterfragt werden, ob der Patient sehr viel trinkt, einen hohen Koffeinkonsum hat sowie Diuretika oder bestimmte Antihistaminika einnimmt. In manchen Fällen verschwinden die Beschwerden im unteren Harntrakt durch den Austausch eines Diuretikums durch ein Antihypertensivum ohne harntreibende Wirkung. Des Weiteren sollte der Arzt die Prostata rektal abtasten und den PSA-Wert ermitteln. Üblicherweise sollte auch eine Urinprobe auf Blut oder Anzeichen einer Infektion untersucht werden. Zudem wird in bestimmten Fällen die Bestimmung der Restharnmenge empfohlen. Ein gutes Hilfsmittel bei der Diagnosestellung ist der validierte American Urological Association Symptom Index (AUASI). Damit wird das Ausmass der Beschwerden im unteren Harntrakt auf einer Skala von 0 bis 35 erfasst, wobei 0 Symptombefreiheit bedeutet.

Behandlung

Liegen keine oder nur geringfügige Beschwerden (AUASI-Wert < 8) vor, wird eine abwartende Therapie (watchful waiting) empfohlen. Bei mittleren bis starken Beschwerden (AUASI-Wert ≥ 8) sollte eine medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen werden. Hierfür stehen 4 Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Alphablocker, 5-Alpha-Reduktase-Hemmer, Antimuskarinika und Phosphodiesterase-5-Hemmer. Nach Möglichkeit sind selektive Arzneistoffe zu bevorzugen, da sich deren Zielrezeptoren vorwiegend in Blase und Prostata befinden. Dadurch lassen sich systemische unerwünschte Wirkungen vermeiden, wie sie häufig bei nicht selektiven Arzneistoffen auftreten. Die volle Wirkung setzt manchmal nicht sofort ein, weswegen sie erst nach einer angemessenen Zeit beurteilt werden sollte. Bei unkomplizierten Fällen ist die Behandlung durch den Hausarzt sinnvoll, und bei komplizierten Beschwerden im unteren Harntrakt sollte ein Urologe hinzugezogen werden.

Alphablocker

Alphablocker (z.B. Alfuzosin, Tamsulosin) hemmen adrenerge Alpha-1-Rezeptoren des Sympathikus, wodurch die Kontraktion der glatten Muskelfasern der Prostata und des Blasenhalses abnimmt. Es kann dabei mindestens 2 bis 4 Wochen dauern, bis eine adäquate Wirkung einsetzt. Randomisierte Studien untersuchten Männer mit einer symptomatischen BPH. Sie hatten überwiegend mittlere bis starke

Merksätze

- ❖ Bei geringfügigen Beschwerden wird zur abwartenden Therapie («watchful waiting») geraten.
- ❖ Bei mittleren und starken Beschwerden stehen Alphablocker, 5-alpha-Reduktase-Hemmer, Antimuskarinika (nur als Kombinationstherapie) und Phosphodiesterase-5-Hemmer (nur im Off-label-Einsatz in der Schweiz) als Behandlungsoptionen zur Verfügung.
- ❖ Eine Kombinationstherapie mit einem Alphablocker und einem 5-alpha-Reduktase-Hemmer ist effektiver als die jeweilige Monotherapie, aber die unerwünschten Wirkungen nehmen zu.
- ❖ Falls die alleinige Gabe eines Alphablockers unzureichend ist, kann bei klinisch signifikanten Blasenkapazitätsstörungen die Ergänzung eines Antimuskarinikums sinnvoll sein.

Urologika bei BPH und LUTS

Alphablocker

Alfuzosin	Xatral® oder Generika	Nicht selektiver Alpha-1-Blocker
Tamsulosin	Pradif® oder Generika	Selektiver Alpha-1A- und -1D-Blocker

5-alpha-Reduktase-Hemmer

Finasterid	Proscar® oder Generika	Hemmer der Typ-II-5-alpha-Reduktase-Isoenzyme
Dutasterid	Avodart®	Hemmer der Typ-I- und Typ-II-5-alpha-Reduktase-Isoenzyme

Kombinationspräparate

Dutasterid + Tamsulosin	Duodart®	
-------------------------	----------	--

Antimuskarinika

Fesoterodin	Toviaz®	Nicht selektiv
Oxybutynin	Ditropan®, Kentera®, Lyrinel®	Nicht selektiv
Tolterodin	Detrusitol®	Nicht selektiv
Tropium	Spasmo-Urgenin® Neo	Nicht selektiv
Darifenacin	Emselex®	Selektiver Muskarin-M3-Rezeptor-Antagonist
Solifenacin	Vesicare®	Selektiver Muskarin-M3-Rezeptor-Antagonist

Beschwerden im unteren Harntrakt und zum Teil verminderte Harnflussraten. Alphablocker erzielten auf der AUASI-Skala klinisch bedeutsame Verbesserungen um 4 bis 6 Punkte.

5-Alpha-Reduktase-Hemmer

5-Alpha-Reduktase-Hemmer (z.B. Finasterid, Dutasterid) blockieren die Umwandlung von Testosteron zum aktiven Metaboliten Dihydrotestosteron. Dadurch wächst die Prostata langsamer oder verkleinert sich sogar. Sowohl Finasterid als auch Dutasterid verringerten in randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien die Prostatagrösse um bis zu 25 Prozent, und die Beschwerden im unteren Harntrakt nahmen ab. Die AUASI-Gesamtwerte sanken um 4 bis fünf 5 Punkte bei Männern mit einer vergrösserten Prostata von über 30 g. Bei einem direkten Vergleich waren die Wirkungen von Finasterid und Dutasterid ähnlich. Bei der Behandlung ist allerdings etwas Geduld erforderlich, da es mindestens 2 bis 6 Monate dauern kann, bis die volle Wirkung einsetzt.

Kombination von Alphablockern und 5-alpha-Reduktase-Hemmern

Studienergebnisse zeigen, dass eine Kombinationstherapie mit einem Alphablocker und einem 5-alpha-Reduktase-Hemmer im Vergleich zur Monotherapie wirksamer ist. Sinnvollerweise wird die Behandlung allerdings zunächst mit nur einem Wirkstoff begonnen. Nach der Beurteilung der Wirksamkeit wird die Dosis gegebenenfalls angepasst, ein anderes Medikament ausgewählt oder ein zweiter Wirkstoff ergänzt. Bei einer Kombinationstherapie müssen die vermehrten unerwünschten Wirkungen sowie die höheren Kosten gegen einen eventuell grösseren Nutzen sorgfältig abgewogen werden.

Antimuskarinika (Parasympatholytika)

Antimuskarinika inhibieren Muskarinrezeptoren im Detrusormuskel, wodurch sich dieser entspannt und Beschwerden im unteren Harntrakt abnehmen. Bei randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien erhielten Männer mit Blasenkapazitätsstörungen einen Alphablocker zusammen mit einem

Antimuskarinikum. Die Beschwerden verringerten sich bei der Kombinationstherapie signifikant (Abnahme um 2 bis 4 Gesamtpunkte auf der AUASI-Unterskala). Erste Verbesserungen sind innerhalb von 2 Wochen spürbar, und nach etwa 12 Wochen setzt die volle Wirkung ein.

Phosphodiesterase-5-Hemmer

Ein Phosphodiesterase-5-Hemmer dient in erster Linie zur Therapie der erektilen Dysfunktion. Daneben ist der Einsatz bei Beschwerden im unteren Harntrakt denkbar. Durch die Hemmung der Phosphodiesterase-5 nimmt vor allem die Konzentration des zyklischen Guanosinmonophosphats zu. Das bewirkt eine Entspannung der glatten Muskulatur und hat womöglich auch eine antiproliferative Wirkung auf die glatten Muskelzellen in Prostata und Blase. Eine adäquate Wirkung setzt frühestens nach 4 Wochen ein. Die amerikanische Behörde FDA hat den Wirkstoff Tadalafil für diese Indikation zugelassen, in der Schweiz ist jedoch nur eine Off-label-Behandlung möglich.

Andere Therapien

Pflanzliche Zubereitungen wie Sägepalmeextrakte werden vermehrt bei einer BPH eingesetzt, doch ihre Wirksamkeit ist umstritten. Neben dem Einsatz von Medikamenten ist in manchen Fällen ein operativer Eingriff erwägenswert. Zu den gängigen Verfahren gehören die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) und die Mikrowellentherapie. Weiterführende Informationen sind in den Leitlinien der American Urological Association (Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia, 2010; www.auanet.org) und der European Association of Urology (Guidelines on Male Lower Urinary Tract Symptoms, including Benign Prostatic Obstruction, 2012; www.uroweb.org) zu finden. ❖

Monika Lenzer

Quelle: Sarma AV, Wei JT: Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *N Engl J Med* 2012; 367: 248-257.

Interessenkonflikte: Dr. Wei bekam Zuwendungen von Sanofi-Aventis und American Medical Systems.