

BPH-assoziierte Harnwegssymptome: State of the art

Bei vielen älteren Männern entwickelt sich eine gutartige Vergrösserung der Prostata. Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten und 5-alpha-Reduktase-Hemmer sind die wichtigsten Medikamente zur Behandlung damit verbundener Harnwegsbeschwerden. Zur chirurgischen Behandlung gilt die transurethrale Prostatektomie als Goldstandard. Als neuere Optionen stehen minimalinvasive und laser-gestützte Verfahren zur Verfügung.

British Medical Journal

In einem Alter von 70 Jahren ist bei etwa 70 Prozent aller Männer histologisch eine vermehrte Proliferation der Prostatazellen nachweisbar. Bei etwa der Hälfte der Betroffenen entwickelt sich eine benigne Prostatohyperplasie (BPH), die mit Blasenentleerungsstörungen und weiteren Beschwerden der unteren Harnwege (lower urinary tract symptoms, LUTS) verbunden sein kann.

Neben dem zunehmenden Alter gelten Übergewicht, Diabetes Typ 2 und andere Stoffwechselstörungen als Risikofaktoren für eine Prostatavergrösserung. Mit Bewegung und Sport kann das Risiko für die Entwicklung einer BPH und von LUTS gesenkt werden.

Zur Evaluierung der Symptomatik dienen meist der International Prostate Symptom Score (IPSS) oder der American

Urological Association Symptom Index (AUASI). Mit beiden Fragebögen werden Miktions-symptome (Unterbrechung der Miktion, Stärke des Harnstrahls, Anstrengung bei der Blasenentleerung) und Speichersymptome (imperativer Harn-drang, Miktionshäufigkeit, Nykturie, unvollständige Entleerung) anhand von Punkteskalen erfasst und zu einem Gesamtwert addiert.

In der Vergangenheit beschränkte sich die Behandlung der BPH auf chirurgische Eingriffe, die jedoch nur bei akutem Harnverhalt oder schwerwiegenden Folgen einer Blasenentleerungsstörung wie einer Niereninsuffizienz oder rezidivierenden Harnwegsinfekten durchgeführt wurden. Mittlerweile werden BPH-assoziierte LUTS eher als chronische Erkrankung betrachtet, die mit Veränderungen der Lebensweise und mit Medikamenten behandelt werden kann.

Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten

Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten (Alphaantagonisten) verhindern über die Bindung an Alpha-1-Adrenozeptoren (Subtypen: Alpha1A, Alpha1B, Alpha1C) in der glatten Muskulatur der Prostata die Kontraktion des Prostatagewebes. Da sich diese Rezeptoren auch im Blasengrund und in der proximalen Urethra befinden, können Alphaantagonisten auch Auslasswiderstände reduzieren, die durch die Harnröhrenmuskulatur verursacht werden.

Mit Alphaantagonisten kann bei etwa 60 Prozent aller LUTS-Patienten innerhalb eines Monats nach Behandlungsbeginn eine deutliche Verminderung der Beschwerden erzielt werden. Aufgrund der relativ schnellen Wirksamkeit und der hohen Ansprechraten sind Alphaantagonisten die am häufigsten verschriebenen Medikamente. Zudem wirken sie unabhängig von der Grösse der Prostata. Alphaantagonisten sind bei vielen Männern über Jahre hinweg wirksam und gut verträglich. Die Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe aufgrund des Prostatawachstums oder das Risiko einer akuten Harnwegsobstruktion kann mit dieser Medikamentenklasse allerdings nicht beeinflusst werden.

Terazosin oder Doxazosin kamen als erste Alphaantagonisten in retardierter Form auf den Markt. Beide Substanzen müssen zu Behandlungsbeginn langsam hochtitriert werden, um einen plötzlichen und manchmal starken Blutdruckabfall zu vermeiden. Als weitere unerwünschte Wirkungen wurden abnormale Ejakulationen, Asthenie und Benommenheit beobachtet.

Bei dem neueren selektiven Alpha-1A-Antagonisten Tamsulosin ist keine Dosistitration erforderlich. In grossen Phase-III-Studien verbesserte die Substanz bei guter Verträglichkeit

MERKSÄTZE

- ❖ Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten entspannen die glatte Muskulatur von Prostata, Blase und Harnröhre.
- ❖ 5-alpha-Reduktase-Hemmer bewirken eine Verkleinerung der Prostata.
- ❖ Antimuskarinika reduzieren den Muskeltonus in der Blasenwand.
- ❖ Phosphodiesterase-5-Hemmer können bei Männern mit LUTS und erektiler Dysfunktion von Nutzen sein.
- ❖ Bei unzureichender Wirksamkeit der Medikamente stehen chirurgische Verfahren zur Verfügung.

Tabelle:

Medikamente zur Behandlung BPH-assoziiierter LUTS (nach Hollingsworth und Wilt)

	Empfohlene Dosierung	Reevaluierung	Wirksamkeit	Unerwünschte Wirkungen
Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten				
<i>Nicht selektiv</i>		Nach 2–4 Wochen	Durchschnittliche Verbesserung auf dem AUASI-Score um 38% vs. 17% unter Placebo, Verbesserung der maximalen Harnflussrate um 22% vs. 11% unter Placebo	Schwindel, orthostatische Hypotonie, Fatigue, verstopfte Nase, abnormale Ejakulation, Impotenz
Alfuzosin (Xatral Uno®)	10 mg/Tag			
Doxazosin (Cardura® CR)	1 mg/Tag, titrieren bis maximal 8 mg/Tag			
Terazosin (Hytrin BPH®)	1 mg/Tag, titrieren bis maximal 20 mg/Tag			
<i>Selektiv für Alpha-1A-Rezeptor</i>				
Silodosin	8 mg/Tag			
Tamsulosin (Omix Ocas®, Pradif T®)	0,4–0,8 mg/Tag			
5-Alpha-Reduktase-Hemmer				
Dutasterid (Avodart®)	0,5 mg/Tag	Nach 3–6 Monaten	Im Vergleich zu Placebo ist die Monotherapie mit einer Risikoreduzierung um 55% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 41–65%) für die Notwendigkeit einer BPH-Chirurgie und einer Reduzierung um 57% (95%-KI: 40–69%) bezüglich des Risikos für akuten Harnverhalt verbunden	Verminderte Libido, vermindertes Ejakulationsvolumen, Gynäkomastie
Finasterid (Proscar®, Propecia®)	5 mg/Tag			
Antimuskarinika				
<i>Nicht selektiv</i>		Nach 6–12 Wochen	In Kombination mit einem Alphaantagonisten bewirken Antimuskarinika eine ausgeprägtere Reduzierung der IPSS-Speichersymptome als die Antimuskarinikamono-therapie; bei der Kombinationsbehandlung berichten Patienten zudem über weniger Miktionen im Verlauf von 24 h im Vergleich zu Patienten, die nur Alphaantagonisten erhielten	Mundtrockenheit, Obstipation, Schläfrigkeit, verzerrte Sicht, Dyspepsie, Harnverhalt
Fesoterodin (Toviaz®)	4–8 mg/Tag			
Oxybutynin (Lyrinel OROS®)	5–10 mg/Tag (maximal 30 mg)			
Tolterodin (Detrusitol® SR)	2–4 mg/Tag			
Trospium (Spasmo-Urgenin® Neo, Spasmex®)	20 mg 2-mal täglich			
<i>Selektiv für M3-Rezeptor</i>				
Darifenacin (Emselex®)	7,5–15 mg/Tag			
Solifenacin (Vesicare®)	5–10 mg/Tag			
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren				
Tadalafil (Cialis®, Adcirca®)	2,5–5 mg/Tag	Nach 4–8 Wochen	PDE-5-Hemmer sind mit einer signifikanten Verbesserung des IPSS-Score verbunden	Kopfschmerzen, Schwindel, Hitzewallungen, Dyspepsie, verstopfte Nase, Rhinitis

die Symptomatik und die maximale Harnflussrate im Vergleich zu Placebo. Tamsulosin weist eine ähnliche Wirksamkeit wie Terazosin auf, ist jedoch mit geringeren Abbruchraten verbunden. Auch bei Alfuzosin ist zu Behandlungsbeginn keine Titration erforderlich. Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil sind mit Tamsulosin vergleichbar.

Der neueste Alphaantagonist Silodosin wirkt – wie Tamsulosin – selektiv am Alpha-1A-Rezeptor und bietet im Vergleich zu Alfuzosin eine bessere kardiale Verträglichkeit. Silodosin ist jedoch mit einem höheren Risiko für retrograde Ejakulationen verbunden, und bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine Anpassung der Dosis erforderlich.

Vor allem unter Tamsulosin, aber auch unter Terazosin, Doxazosin oder Alfuzosin kann es in seltenen Fällen während einer Kataraktoperation zum «Floppy-Iris»-Syndrom kommen. Gegebenenfalls sollte daher der Ophthalmologe über die Einnahme informiert werden.

5-alpha-Reduktase-Hemmer

5-alpha-Reduktase-Hemmer werden am zweithäufigsten bei BPH-assoziierten LUTS verschrieben. Diese Substanzen blockieren die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron. Dadurch verkleinern sie die Prostata und vermindern die Auslassobstruktion. Der Tonus der glatten Muskulatur wird durch 5-alpha-Reduktase-Hemmer nicht beeinflusst.

In einer Studie mit 3040 Männern senkte Finasterid innerhalb eines Jahres im Vergleich zu Placebo das Risiko für einen akuten Harnverhalt um 57 Prozent und das Risiko für die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs um 55 Prozent. Der neueste 5-alpha-Reduktase-Hemmer Dutasterid senkt innerhalb von 2 Jahren beide Risiken in ähnlicher Größenordnung (57% und 48%).

Finasterid und Dutasterid werden meist gut vertragen. Als unerwünschte Wirkungen wurden verminderte Libido, ein verringertes Ejakulationsvolumen und Gynäkomastie be-

obachtet. Im Jahr 2011 hat die Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung bezüglich eines erhöhten Risikos für «High-grade»-Prostatakarzinome herausgegeben.

Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonist plus 5-alpha-Reduktase-Hemmer

In einem Zeitraum von 52 Wochen zeigte sich in der Veterans Affairs Cooperative und der Studie PREDICT (Prospective Doxazosin and Combination Therapy) unter der Kombination Terazosin plus Finasterid eine Verbesserung der Symptome im Vergleich zu Finasterid allein oder zu Plazebo. Im Vergleich zu Terazosin als Einzelsubstanz wurde dagegen kein Vorteil der Kombination beobachtet.

In der Langzeitstudie MTOPs (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) wurde über einen Zeitraum von 6 Jahren die Wirksamkeit von Doxazosin und Finasterid im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und zu Plazebo bezüglich der klinischen Progression (Erhöhung des AUASI-Scores um mindestens 4 Punkte, akuter Harnverhalt, Inkontinenz, Niereninsuffizienz oder rezidivierende Harnwegsinfekte) untersucht. Nach 4 1/2 Jahren hatte die Kombination das Progressionsrisiko im Vergleich zu Plazebo und beiden Einzelsubstanzen signifikant reduziert. In einer Datenanalyse zeigte sich, dass die Prostatagrösse für den Erfolg der Kombinationsbehandlung ausschlaggebend war.

In einer anderen Untersuchung war die durchschnittliche Verbesserung der Speichersymptome unter der Kombination Dutasterid plus Tamsulosin innerhalb von 4 Jahren signifikant ausgeprägter als unter den Einzelsubstanzen.

Antimuskarinika

Speichersymptome können unmittelbar durch die BPH-assoziierte Ausflussostruktion oder durch sekundäre Effekte in der Blase verursacht werden. In letzteren Fällen können Medikamente, die ausschliesslich auf die Prostata abzielen, einen übermässigen Harndrang oder eine erhöhte Miktionsfrequenz nicht lindern. Hier sind Antimuskarinika wirksam. Antimuskarinika blockieren die Muskarinrezeptoren im Detrusor und im Urothel und bewirken so eine Entspannung der glatten Muskulatur.

Eine zusätzliche Applikation von Antimuskarinika kann bei Männern sinnvoll sein, die trotz der Einnahme von Alpha-antagonisten unter Speichersymptomen leiden. In einer Studie mit 879 Männern im Alter ab 40 Jahren wurde mit retardiertem Tolterodin plus Tamsulosin bei 80 Prozent der Patienten eine Verringerung der Miktionsfrequenz erzielt, unter Plazebo nur bei 62 Prozent. Unter Tamsulosin allein wurde bei 71 Prozent und unter der Tolterodinmonotherapie bei 65 Prozent der Betroffenen eine Reduzierung der Miktionshäufigkeit erreicht.

Bei der Einnahme von Antimuskarinika kann es zu einer Exazerbation der Symptomatik kommen, das Risiko für einen akuten Harnverhalt hat sich in Studien jedoch als sehr gering erwiesen.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Der Phosphodiesterase-(PDE-)5-Inhibitor Tadalafil wurde neben dem Anwendungsgebiet der erektilen Dysfunktion auch zur Behandlung BPH-assoziiierter Harnwegsbeschwerden zugelassen. Von den LUTS-Patienten leiden 55 bis

70 Prozent auch an erektiler Dysfunktion. Beiden Beschwerden scheinen gemeinsame (bis anhin nicht geklärte) Mechanismen zugrunde zu liegen, die Ziele für PDE-5-Inhibitoren darstellen.

In einer Metaanalyse von 7 Studien mit 3214 Männern verminderten PDE-5-Inhibitoren innerhalb von durchschnittlich 12 Wochen signifikant die LUTS im Vergleich zu Plazebo. Die Harnflussraten veränderten sich jedoch nicht. Als Nebenwirkungen wurden bei 16 Prozent der Teilnehmer Hitzewallungen, Kopfschmerzen und Sinusitis beobachtet.

Phytotherapie

Etwa ein Drittel aller LUTS-Patienten nimmt pflanzliche Präparate als Einzelmedikament oder zusätzlich zu verschriebenen ein. Von den etwa 30 verfügbaren phytotherapeutischen Präparaten werden am häufigsten Extrakte der amerikanischen Sägepalme *Serenoa repens* (z.B. Prostagutt®, Prostan®, Prosta-Urgenin®, Sabcaps®) angewendet. In älteren Studien waren die Raten unerwünschter Wirkungen zwischen Sägepalmextrakt und Plazebo vergleichbar. In seltenen Fällen wurde allerdings über Hepato- und Pankreastoxizitäten im Zusammenhang mit Sägepalmextrakt berichtet.

In einem systematischen Review kamen Wissenschaftler zu dem Ergebnis, dass Sägepalmextrakt – auch in der doppelten oder dreifachen Dosierung – BPH-assoziierte LUTS im Vergleich zu Plazebo nicht verbessert.

Chirurgische Optionen

Seit mehr als 50 Jahren wird die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) als Standard für das chirurgische Management der BPH angeboten. Dieses Verfahren ist zwar hoch effektiv zur Beseitigung der LUTS, kann jedoch mit unerwünschten Wirkungen wie erektiler Dysfunktion, Blasenhalskontraktionen, Harnwegsinfekte und Hämaturie verbunden sein. Als neuere minimalinvasive Optionen stehen die transurethrale Nadelablation, die transurethrale Mikrowellenthermotherapie und das Urolift-Verfahren sowie die lasergestützte Prostatektomie zur Verfügung. ❖

Petra Stölting

Hollingsworth JM, Wilt TJ: Lower urinary tract symptoms in men. *BMJ* 2014; 349:g4474.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von der Agency for Healthcare Research and Quality finanziert.