

Was hilft gegen Prostatabeschwerden?

Hinsichtlich der Ursachen nicht nur an BPH denken

Annähernd jeder dritte Mann leidet unter «gutartigen Prostatabeschwerden». Beschwerden beim Wasserlassen, die durch eine vergrösserte Prostata oder eine Abflussbehinderung entstehen, haben eine statische und eine dynamische Komponente. Danach richten sich die Therapiemöglichkeiten. Wann «Abwarten» gerechtfertigt ist, wann eine medikamentöse Behandlung und wann chirurgische Massnahmen infrage kommen, soll im folgenden Beitrag dargestellt werden.

Michael Rauchenwald

Früher wurden Beschwerden beim Wasserlassen, besonders ab dem mittleren Lebensalter, automatisch einer vergrösserten Prostata zugeschrieben. Heute weiss man, dass Symptome des unteren Harntrakts verschiedenste Ursachen haben können. Es wurde daher der Überbegriff LUTS (lower urinary tract symptoms) eingeführt. LUTS können auch durch eine anderweitige Abflussbehinderung, zum Beispiel im Bereich der Harnröhre, oder eine funktionelle Obstruktion durch Veränderungen der Blasenwand, durch Infektio-

nen, neurologische Erkrankungen oder psychogene Faktoren und nicht zuletzt durch Tumoren zustande kommen.

Für Beschwerden, die wirklich von der Prostata ausgehen, wurden die Begriffe BPE (benign prostatic enlargement), also gutartige Vergrösserung der Prostata, und – wenn diese eine Abflussbehinderung verursacht – BPO (benign prostatic obstruction) eingeführt. Der traditionelle Begriff BPH (benign prostatic hyperplasia) wird zwar noch allgemein, sozusagen «medizinisch umgangssprachlich», für eine Prostatavergrösserung verwendet, ist aber streng genommen eine rein histologische Definition.

Einteilung der LUTS

Die LUTS-Symptome selbst können in solche der Miktionsbeziehungsweise Entleerungsphase und in solche der Speicherphase unterteilt werden, wobei Letztere in der Regel für die Betroffenen viel belastender sind, nicht zuletzt deshalb, weil sich die Blase zu 99 Prozent der Zeit in der Speicherphase befindet. Unter Erstere, welche als obstruktive Symptome bezeichnet werden, fallen die Startschwierigkeiten, das verlängerte Harnlassen bei abgeschwächtem Harnstrahl, das sogenannte Harnstottern bei Nachhelfen mit der Bauchpresse, Restharngefühl und Nachträufeln, wobei Letzteres auch durch einen schwachen Musculus bulbospongiosus verursacht sein kann.

Die Symptome der Speicherphase werden auch als irritativ bezeichnet und äussern sich in Pollakisurie, also dem häufigen Harnlassen, Nykturie (nächtliches Harnlassen), einem überfallsartig auftretenden und schwer kontrollierbaren, sogenannten imperativen Harndrang bis hin zur Dranginkontinenz, also zu unwillkürlichem Harnverlust durch unkontrollierbaren Harndrang. Insbesondere in den frühen Stadien der gutartigen Prostatavergrösserung können die Beschwerden undulierend verlaufen und sich sogar in bis zu 25 Prozent der Fälle spontan wieder bessern.

Pathogenese von LUTS

Die durch die BPH/BPE hervorgerufene Harntraktsymptomatik setzt sich aus einer dynamischen und einer statischen Komponente zusammen:

- ❖ Die dynamische Komponente wird durch den Tonus der glatten Muskulatur im Bereich von Trigonum, Blasenhals und Prostatakapsel bestimmt, welcher vor allem über $\alpha 1$ -Rezeptoren reguliert wird. Die BPH hat einen höheren Anteil (ca. 60%) an glatten Muskelzellen als die nicht hyperplastische Prostata (ca. 40%). $\alpha 1$ -Rezeptoren-Blocker sollten daher die dynamische Komponente beeinflussen.

MERKSÄTZE

- ❖ Histologische Veränderungen im Sinne einer BPH sind erstmals in der dritten Lebensdekade nachweisbar, im Alter von 80 bis 90 Jahren ist nahezu jeder Mann betroffen.
- ❖ Die Hälfte der Männer mit BPH entwickelt eine klinisch vergrösserte Prostata und wiederum die Hälfte davon Miktionsbeschwerden beziehungsweise Symptome des unteren Harntrakts (LUTS).
- ❖ Die durch die vergrösserte Prostata hervorgerufene Symptomatik setzt sich aus einer dynamischen und einer statischen Komponente zusammen. $\alpha 1$ -Rezeptor-Blocker wirken über die dynamische Komponente der BPH.
- ❖ Das therapeutische Spektrum hat sich in den letzten zwei Dekaden wesentlich verändert, heute stehen effiziente Medikamente und vorwiegend gering invasive chirurgische Therapieoptionen zur Prostatektomie zur Verfügung.

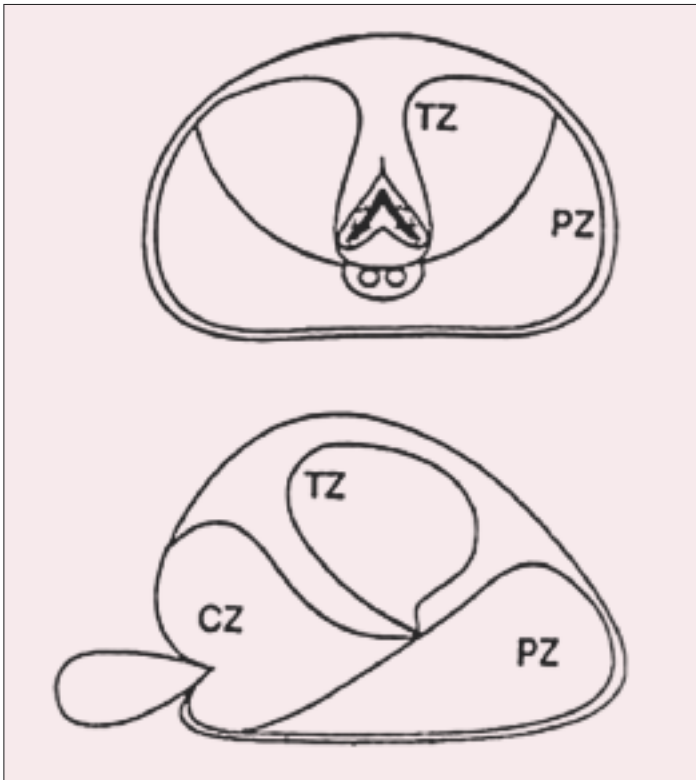


Abbildung: Aufbau der Prostata: TZ = Transitionalzone, CZ = Zentralzone, PZ = periphere Zone

Tabelle 1: Interpretation des International Prostate Symptom Score (IPSS)

- 0–7 Punkte = keine/milde Beschwerden
- 8–20 Punkte = mässige Beschwerden
- 21–35 Punkte = ausgeprägte Beschwerden

- ❖ Die statische Komponente wird durch das wachsende Adenom bestimmt. Dieses steht unter dem Einfluss des Hauptandrogens Testosteron, wobei in der Prostatastromazelle auch Östrogene proliferativ wirken.

Die gutartige Vergrösserung der Prostata geht in erster Linie von der unmittelbar um die Harnröhre gelegenen Transitional- (TZ) und Zentralzone (CZ) aus, weshalb frühzeitig Symptome der Harnentleerung auftreten können. Prostatakarzinome entstehen primär in der peripheren Zone (PZ), weshalb Symptome in der Regel erst bei lokal fortgeschrittenen Stadien auftreten (Abbildung).

Diagnostik

Die urologische Abklärung von Patienten mit LUTS umfasst obligatorisch folgende Elemente:

- ❖ Erfassung der Symptome, gegebenenfalls standardisiert mittels eines WHO-validierten Fragebogens des IPSS (International Prostate Symptom Score) (Tabelle 1)
- ❖ klinische Untersuchung inklusive digital-rektaler Untersuchung

- ❖ Harnbefund
 - ❖ Analyse des Serum-PSA (prostataspezifisches Antigen)
 - ❖ sonografische Restharnkontrolle
- sowie fakultativ:
- ❖ funktionelle Abklärung inklusive Harnflussmessung
 - ❖ Abklärung des oberen Harntrakts (am besten mittels Ultraschall).

Bei Patienten mit mässiger und ausgeprägter Symptomatik, mit einer maximalen Harnflussrate unter 10 bis 15 ml/s und einem Restharn von mehr als 50 ml müssen alle möglichen Therapieoptionen diskutiert und angeboten werden. Vor allem bei jüngeren Patienten und unklarer Befundkonstellation muss vor einer geplanten invasiven Therapie eine weiterführende urodynamische Diagnostik (Druck-Fluss-Studie bzw. Urodynamik) veranlasst werden.

Therapie

Wait and Watch – kontrolliertes Beobachten

Patienten mit geringer Beschwerdesymptomatik ohne subjektiven Leidensdruck, ohne Anzeichen einer beginnenden Detrusordekompensation, mit einer nur gering- bis mässiggradig vergrösserten Prostata und einem altersentsprechend normalen PSA-Wert können auch ohne sofortige Therapiemassnahmen regelmässig kontrolliert werden, zumal sich häufig lang andauernde Remissionen der Beschwerden einstellen können.

Phytopharmaka

Die ältesten, jedoch auch umstrittensten Präparate zur Behandlung von LUTS bei BPH/BPE sind die Phytopharmaka. Eine Reihe von Wirkungsmechanismen werden postuliert, unter anderen Beeinflussung der Prostaglandinsynthese in der Prostata und dadurch entzündungshemmende und abschwellende Wirkung, Veränderung der Sexhormonbindungsglobulinsynthese, Hemmung der 5 α -Reduktase-(5 α R-) Aktivität beziehungsweise Androgenrezeptorblockade und Apoptoseinduktion. In den wenigen vorliegenden plazebo-kontrollierten beziehungsweise Vergleichsstudien mit α 1-Rezeptor-Blockern und 5 α R-Inhibitoren (5 α RI) über mindestens 12 Monate fanden sich zwar interessante Ergebnisse, der definitive Wirkungsnachweis konnte aber nicht zweifelsfrei erbracht werden. Laut WHO-BPH-Konsensuskonferenz handelt es sich bei den Phytopharmaka um einen interessanten Therapieansatz, welcher sowohl experimentell als auch klinisch weiterverfolgt werden sollte. Phytopharmaka wirken oft bei vorwiegend irritativen Beschwerden und haben praktisch keine Nebenwirkungen.

α 1-Rezeptor-Blocker

α 1-Rezeptor-Blocker wirken über die dynamische Komponente der BPH. Ausserdem wird ein apoptoseinduzierender Effekt (Doxazosin) diskutiert. Für alle gängigen α 1-Rezeptor-Blocker (Alfuzosin-SR, Doxazosin, Terazosin, Tamsulosin, Silodosin) liegt eine Vielzahl von prospektiven, plazebo-kontrollierten Studien vor. In diesen konnte reproduzierbar eine bis zu 25-prozentige Verbesserung des Harnflusses und eine etwa 30- bis 40-prozentige Reduktion der Symptome, insbesondere auch einer Drangsymptomatik, nachgewiesen werden. Die klinische Effizienz ist bei den erwähnten α 1-Blockern

Tabelle 2:

Indikation zur operativen Therapie

- ❖ obstruktive Symptomatik/Restharnbildung > 100 ml trotz medikamentöser Behandlung
- ❖ rezidivierende chronische Harnverhaltung
- ❖ rezidivierende Harnwegsinfekte
- ❖ Blasensteine
- ❖ BPH/BPE-assoziierte Makrohämaturie
- ❖ Dilatation des oberen Harntrakts
- ❖ eingeschränkte Nierenfunktion

ckern vergleichbar, die Fragen nach Verträglichkeit und Darreichungsform treten in den Vordergrund. Die Wirkung tritt innerhalb von 7 bis 10 Tagen ein; setzt man das Medikament ab, treten die Beschwerden wieder auf.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils scheinen Alfuzosin-SR sowie Tamsulosin den beiden anderen Substanzen leicht überlegen zu sein und weniger Schwindel, Abgeschlagenheit und Schläfrigkeit zu bewirken. Allerdings werden für Tamsulosin häufiger Ejakulationsstörungen berichtet. Bei gleichzeitiger antihypertensiver Behandlung mit Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern oder α -Blockern ist Vorsicht geboten.

5 α -Reduktase-Hemmer

Es handelt sich dabei um Blocker der 5 α R, welche Testosteron in das eigentlich intrazellulär biologisch wirksame Dihydrotestosteron (DHT) umwandelt. Finasterid (Proscar® und Generika) hemmt hierbei nur 5 α R Typ 2, während Dutasterid (Avodart®) beide Isoenzyme blockiert. Klinische Effizienz und Verträglichkeit der 5 α RI wurden in einer Reihe von prospektiven, plazebokontrollierten Studien nachgewiesen, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Substanzen festgestellt wurde. Unter 5 α RI kommt es durchschnittlich zu einer 15- bis 20-prozentigen Reduktion des Prostatavolumens, zu einer Verbesserung des maximalen Harnflusses um 1,5 bis 2,0 ml/s und zu einer signifikanten Verringerung der Symptome. Die Rate an Harnverhaltungen wurde um 57 Prozent, jene an notwendigen operativen Interventionen um 48 Prozent gesenkt, wobei die absolute Zahl derartiger Ereignisse an sich sehr niedrig war. Die Wirkung setzt nur langsam ein und kann nach frühestens 3 Monaten beurteilt werden.

Das PSA wird um 50 Prozent vermindert, das Serumtestosteron verändert sich nicht. Das Medikament ist nebenwirkungsarm, lediglich hinsichtlich der Vita sexualis (Verminderung der Libido, Impotenz, Verminderung des Ejakulationsvolumens, Ejakulationsstörungen) werden Nebenwirkungen bei einem geringen Prozentsatz (< 5%) beobachtet. Die Wirkung der 5 α RI zeigt sich vor allem bei einem Prostatavolumen von mehr als 40 ml.

Kombinationstherapie

Im Rahmen der Studie MTOPS (Medical Therapy Of Prostate Symptoms) war eine Therapie mit Finasterid beziehungsweise mit der Kombination Finasterid und Doxazosin

einer alleinigen α 1-Rezeptoren-Behandlung beziehungsweise Plazebo deutlich überlegen. Die Kombination verminderte die Inzidenz von Harnverhaltungen im Laufe von 5 Jahren Therapie um 79 Prozent, jene von operativen Eingriffen um 69 Prozent. In der Studie CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) wurde die bessere Wirksamkeit der Kombination α 1-Rezeptoren-Blocker plus 5 α RI gegenüber einer Monotherapie mit Dutasterid beziehungsweise Tamsulosin hinsichtlich BPH-Progression und Symptommilderung über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren bestätigt. Dutasteridmonotherapie und die Kombinationstherapie verminderten bei grösseren Drüsen (\varnothing 55 ml) signifikant das Risiko einer Harnverhaltung und einer Operation (jeder 8. unter Tamsulosinbehandlung und nur jeder 23. unter Kombinationstherapie).

Das heisst, dass bei Drüsen von mehr als 50 ml mit einer Kombinationstherapie begonnen werden soll und nach etwa einem halben Jahr versucht werden kann, den α 1-Rezeptor-Blocker abzusetzen und zu kontrollieren, ob sich die Symptomatik wieder verschlechtert.

Bei Patienten, bei denen die irritative Symptomatik im Vordergrund steht, das Prostatavolumen weniger als 40 bis 50 ml beträgt, keine wesentlichen Restharmengen (> 50 ml) festgestellt werden können und bei denen eine alleinige α 1-Rezeptor-Blocker-Therapie keine ausreichende Besserung der Drangsymptomatik gebracht hat, ist nach heutigen Erkenntnissen der Versuch einer Kombinationstherapie mit einem Anticholinergikum (z.B. Trospiumchlorid oder Tolterodin) unter entsprechender Restharnkontrolle möglich.

Phosphodiesterasehemmer

PDE-5-Hemmer sind in der Therapie der erektilen Dysfunktion Mittel der ersten Wahl. Da PDE-5-Isoenzyme praktisch im gesamten unteren Harntrakt vorhanden sind und LUTS und erektile Dysfunktion eine starke Assoziation aufweisen, war es naheliegend, die Wirkung der PDE-5-Inhibitoren bei LUTS zu untersuchen. Tadalafil scheint aufgrund seiner langen Halbwertszeit und der bereits etablierten täglichen 5-mg-Dosierung für eine Dauertherapie am besten geeignet. Studiendaten zeigen eine signifikant stärkere Verbesserung des IPSS gegenüber Plazebo und eine vergleichbare mit Tamsulosin. Dies führte zu einer Erweiterung der Zulassung von Tadalafil für die Indikation «benignes Prostatasyndrom».

Chirurgische Prostatektomie

Die transurethrale Elektroresektion der Prostata (TURP) und die offene Prostatektomie (bei Prostatavolumina > 80–100 ml) gelten nach wie vor als «Goldstandard» in der Therapie von Patienten mit ausgeprägter Symptomatik und höhergradiger oder schwerer BPO (vgl. *Tabelle 2*). Weder medikamentöse noch minimalinvasive Therapien erreichen die klinische Effizienz der TURP. Die Morbidität hat sich im Laufe der Jahre deutlich gesenkt, die Notwendigkeit einer Bluttransfusion liegt bei 5 bis 10 Prozent, 8 bis 15 Prozent der Männer müssen innerhalb von 10 Jahren reoperiert werden.

Wesentlichste Nebenwirkung der TURP ist die retrograde Ejakulation in 25 bis 99 Prozent. Der Ejakulationsverlust ist mit einem negativen Einfluss auf das Sexualleben assoziiert. Die TURP hat durch Entwicklung der bipolaren Resektions-technik in Kochsalzlösung eine weitere Verbesserung erfahren

und die Komplikations- beziehungsweise die Nebenwirkungsrate weiter verringert. Als Alternative zur offenen Prostatektomie wird bei grossen Adenomen vereinzelt die extraperitoneale endoskopische («laparoskopische») Prostatektomie, modifiziert nach Millin, angewandt. Als echte Alternative, insbesondere bei Adenomen zwischen 100 und 150 ml Volumen, hat sich die Laserenukleation etabliert.

Laserprostatektomie

Durch die Einführung des KTP- oder Green-Light-Lasers hat die Laserprostatektomie in ihren verschiedenen Varianten eine Wiederbelebung erfahren. Vorteil des KTP-Lasers ist die hervorragende Blutstillung, wodurch auch antikoagulierte Patienten operiert werden können. Durch die kontinuierliche Steigerung der Wattleistung auf zuletzt 180 W können nun auch grössere Adenome mit dem KTP-Laser in einem akzeptablen Zeitrahmen ablatiert werden. Der gepulste Holmium-Laser kann auch zur Enukleation mit anschliessender Morcellation und Absaugung der Gewebeteile in beziehungsweise aus der Blase angewendet werden. Dadurch können auch, wie bereits oben erwähnt, grössere Adenome transurethral behandelt werden. Prinzipiell dieselbe Technik kann auch mit dem Thulium-Dauerstrich-Laser angewendet werden. Nach Laserprostatektomie muss mitunter mit einer verlängerten postoperativen Dysurie gerechnet werden.

Minimalinvasive Verfahren

In den letzten 15 Jahren wurde eine Reihe minimalinvasiver Therapieoptionen wie die transurethrale Mikrowellentherapie oder die TUNA-Technik entwickelt. Während die perioperative Komplikationsrate gering ist, ist die Rate der notwendigen Reoperationen hoch und erreicht innerhalb eines Jahres Werte, die nach TURP kaum in 10 Jahren erreicht werden. Dadurch hat das Interesse an diesen Methoden zuletzt auch wieder abgenommen. ❖

Univ.-Doz. Dr. med. Michael Rauchenwald
 Facharzt für Urologie und Andrologie
 Donauespital – SMZ Ost Wien
 A-1220 Wien

Interessenkonflikte: Der Autor hat keine deklariert.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 18/2014. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.



Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin
 Société Suisse de Médecine Interne Générale
 Società Svizzera di Medicina Interna Generale
 Swiss Society of General Internal Medicine



VEREINIGUNG ZÜRCHER INTERNISTEN

VZI Highlights from Boston 2015

Donnerstag, 2. Juli 2015

Lake Side, Zürich

Best of ACP (Annual Congress of the American College of Physicians)

**Spezialtarif für
 Neu-Mitglieder VZI!**



Boston Convention and Exhibition Center

Opening Lecture
Narzissmus in der Medizin
 Gerhard Rogler, Zürich

«Leckerbissen» aus Boston
 Kardiologie/Komplementärmedizin/
 Diabetes/Schmerz-Management/
 Gastroenterologie/Infektionskrankheiten

Closing Lecture
**Heute «in» – morgen «out»:
 Modetrends in der Medizin**
 Dieter Conen, Buchs

Program Directors

Dr. med. Regula Capaul Ammann, Präsidentin VZI
 Prof. Dr. med. Stephan Vavricka, Vorstand VZI
 Dr. med. Stefan Zinnenlauf, Vorstand VZI

Anerkennung

SGIM/SGAM: 4 Credits Kernfortbildung AIM

Tagungsort

Lake Side, Zürich

Organisation

Medworld AG, 6312 Steinhausen
 E-Mail: toni.vonwyl@medworld.ch

Information und Anmeldung:
www.congress-info.ch/vzi2015

Hauptsponsor: **medica**
Medische Fachzeitschriften & Publikationen