

Benigne Prostatahyperplasie

Welche Therapieoptionen gibt es?

Die benigne Prostatahyperplasie ist beim alternden Mann häufig. Die Therapie ist üblicherweise zunächst medikamentös, in fortgeschrittenem Stadium sind operative Eingriffe aber nicht selten erforderlich.

Eine Bewertung der Therapieoptionen nimmt Michael P. O'Leary im «American Journal of Managed Care» vor.

AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) kommt bei mehr als 50 Prozent der Männer über 60 Jahre vor. Etwa 15 bis 30 Prozent von ihnen leiden an Beschwerden des unteren Harntraktes, im englischen Sprachraum «lower urinary tract symptoms», kurz LUTS genannt. Die BPH ist die häufigste Ursache von LUTS. Man geht heute davon aus, dass ein Drittel aller Männer über 50 Jahre Miktionsbeschwerden aufweisen und einem Viertel eine Operation bevorsteht, meistens aber erst im Alter über 65 Jahre. Etwa 20 bis 30 Prozent der Männer, die bereits zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr Miktionsbeschwerden haben, werden sich irgendwann in ihrem Leben einer Prostatektomie unterziehen müssen.

Es ist aber bis heute unklar, wie hoch das Risiko ernsthafter Komplikationen, etwa einer akuten Harnretention, tatsächlich ist. Wann man die Behandlung beginnt, hängt im Wesentlichen vom Grad der Beschwerden und von den Präferenzen des Patienten ab. Individuell fällt nämlich die Bewertung der Miktionsbeschwerden erfahrungsgemäss recht verschieden aus.

Therapie der Miktionsbeschwerden

Watchful Waiting

Das Watchful Waiting ist nach Auffassung des Autors und auch der einschlägigen Fachgesellschaften gerade bei Männern, die

Merksätze

- Das «watchful waiting» ist eine sichere Strategie für Patienten mit leichteren Prostatabeschwerden.
- Mit selektiven Alpha-Rezeptorenblockern und 5-alpha-Reduktasehemmern lassen sich die Symptome lindern und Operationen vermeiden oder hinauszögern.
- Minimalinvasive Verfahren erfreuen sich wachsender Beliebtheit. Die Ergebnisse sind, grob zusammengefasst, etwas schlechter als bei der transurethralen Prostataresektion, dafür aber etwas weniger komplikationsträchtig.

nur über leichtere Symptome klagen, eine gute und sichere Vorgehensweise. Wird aber eine Therapie gewünscht, ist diese medikamentös. Zur Verfügung stehen dabei verschiedene Alpha-Rezeptorenblocker sowie 5-alpha-Reduktasehemmer. In einigen Ländern, auch in der Schweiz, erfreuen sich Pflanzenextrakte recht grosser Beliebtheit, in den USA scheinen sie – zumindest unter den Experten – keine Rolle zu spielen. Der Autor der hier referierten Arbeit erwähnt Phytotherapeutika nicht einmal.

Alpha₁-Rezeptorenblocker

Alpha₁-Rezeptorantagonisten spielen eine wichtige Rolle bei der sympathikotonen Muskelkontrolle. Inzwischen ist es gelungen, drei Subtypen von Alpha-Rezeptoren ausfindig zu machen. Alpha_{1A}-Rezeptoren spielen dabei für die Prostata die entscheidende Rolle, weil sie deren Kontraktion vermitteln. Alle erhältlichen Alpha₁-selektiven Rezeptorblocker wirken auf diesen Subtyp, mit dem Effekt, dass der Muskeltonus gesenkt und der Harnfluss um etwa 40 Prozent gesteigert werden kann und die Patienten eine Linderung der Beschwerden erfahren. Wahrscheinlich können die Substanzen auch der Harnretention vorbeugen. Terazosin (Hytrin BPH®), Doxazosin (i.d.Schweiz nicht als Urologikum zugelassen) und Alfuzosin (Xatral®) wirken auf alle drei Alpha₁-Rezeptor-Subtypen. In ihrer Wirksamkeit

unterscheiden sie sich nicht signifikant, wenn sie in angemessener Dosis verabreicht werden; für alle ist die Langzeitsicherheit dokumentiert. Allerdings wirken die Medikamente als Blutdrucksenker, wenn auch bei normotensiven Patienten weniger ausgeprägt. Alfuzosin wird nach Angaben des Autors besser als die beiden Konkurrenzpräparate toleriert, hat aber auch vasodilatatorische Nebenwirkungen. Die Italian Alfuzosin Co-Operative Group bezifferte die Inzidenz dieser (zumeist) unerwünschten Eigenschaft auf 3,9 Prozent. Das gilt offenbar für verschiedene Dosierungen. Unerwünschte, vaskulär begründbare Nebeneffekte sind beispielsweise Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und orthostatische Hypotonie.

Tamsulosin (Omix®, Pradif®) wirkt stärker selektiv auf Alpha_{1A} -Rezeptoren, weniger stark hingegen auf den Alpha_{1B} -Subtyp, der in Gefässen exprimiert wird. Nach Einschätzung von O'Leary nimmt Tamsulosin deshalb kaum Einfluss auf den Blutdruck, weshalb er diesem Alpha-Rezeptorenblocker einen gewissen Vorzug einräumt. Eine im letzten Jahr erschienene Untersuchung der ALFOTAM Study Group bei über 600 Männern ist in seinem Review jedoch nicht berücksichtigt. Dieser Studie zufolge hat Tamsulosin ähnlich starke Blutdruckeffekte wie Alfuzosin. Als unumstrittener Vorteil von Tamsulosin und Alfuzosin gilt, dass beide Substanzen nicht langsam auftitriert werden müssen, wie etwa Terazosin oder Doxazosin.

Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von 14 randomisierten Studien bei 4122 BPH-Patienten ergab, dass Tamsulosin insgesamt ähnlich wirksam ist wie die anderen Alpha-Rezeptorenblocker. Inzwischen sind auch die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit des Medikaments gesichert.

Finasterid und Dutasterid

Finasterid (z.B. Proscar®) und Dutasterid (Avodart®) sind 5-alpha-Reduktasehemmer. Die Substanzen werden in erster Linie bei Männern mit vergrößerter Prostata (ohne Hinweis auf ein Karzinom) verschrieben, sofern Miktionsprobleme bestehen. Es gibt einen Zusammenhang zwischen Prostatagröße und Therapieerfolg mit diesen Substanzen, will heissen: je grösser die Prostata, umso grösser der Therapieerfolg, gemessen anhand der üblichen Symptomscores und der Urinflussrate. Das Prostatavolumen kann durch 5-alpha-Reduktasehemmer um bis zu 25 Prozent verringert werden. Finasterid ist inzwischen zehn Jahre auf dem Markt, und es hat sich gezeigt, dass sich bei Langzeitanwendung das Risiko einer akuten Harnretention verringert und eine Prostataoperation seltener erforderlich ist.

Das Gesagte scheint nach den bisherigen Erfahrungen im Prinzip auch für das neuere Dutasterid zu gelten. In einer über zwei Jahre konzipierten Studie reduzierten sich das Risiko einer akuten Harnretention und das Operationsrisiko um 57 beziehungsweise 48 Prozent. Auch die Prostatagröße verringert sich und die Symptome bessern sich, wie mehrere Studien gezeigt haben.

Aufgrund ihres Wirkmechanismus dauert es einige Wochen, bis die 5-alpha-Reduktasehemmer dem Patienten spürbare Linderung verschaffen. Im Vergleich mit Tamsulosin fällt die Wirksamkeit von Finasterid etwas geringer aus. Dies hat zumindest

eine Vergleichsstudie ergeben, die der Autor zitiert. Insgesamt wird Finasterid sehr gut vertragen. Für Dutasterid liegen Studien über zwei Jahre vor, die zu ähnlichen Resultaten kommen.

Kombinationstherapie

Längere Zeit wurde die Kombinationstherapie aus Alpha-Rezeptorenblocker und Finasterid kontrovers diskutiert und vielfach wegen fraglichen Langzeitnutzens abgelehnt, ehe die MTOPS-Studie (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) zeigte, dass eine Kombination aus Doxazosin und Finasterid der jeweiligen Monotherapie überlegen ist. Untersucht wurden in der Studie 3000 Männer über einen Zeitraum von 4,5 Jahren. Eine erhöhte Nebenwirkungsrate muss unter der Kombination zwar hingenommen werden, allerdings scheinen sich Unverträglichkeiten in Grenzen zu halten. Jedenfalls kam es in der Studie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

Die SMART-Studie (Symptom Management After Reducing Therapy) verglich die Wirksamkeit einer Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin über einen Zeitraum von 36 Wochen. Nach 24 Wochen wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine setzte die Therapie fort, die andere wechselte auf die Monotherapie mit Dutasterid. Unter denen, die schwere Symptome hatten (IPSS > 20), verschlechterte sich die Situation bei 42,5 Prozent unter der Monotherapie, nur 14 Prozent erlebten eine Verschlechterung unter Beibehaltung der Kombination.

Komorbidität

Viele der BPH-Patienten haben aufgrund ihres Alters Begleiterkrankungen, die bei der Wahl der Medikation bedacht werden sollten. Nichtselektive Alphablocker etwa reduzieren bis zu einem gewissen Ausmass den systolischen und den diastolischen Blutdruck sowie die Herzfrequenz, zumindest wenn bis zur vollen Dosis titriert wird. Die kardiovaskulären Effekte können gerade bei alten Männern die Neigung zu Stürzen begünstigen, was vor allem unter Doxazosin in Mono- oder Kombinationstherapie der Fall zu sein scheint. Aber auch bei den anderen Alphablockern gilt es, Rücksicht auf die kardiovaskuläre Gesundheit des Patienten zu nehmen.

Ein anderes Problem ist die erektile Dysfunktion (ED). Da eine grosse Zahl der BPH-Patienten darunter leidet (übrigens auch als Folge einer LUTS), tut man gut daran, Medikamente auszuwählen, die nicht zu einer Verschlechterung der sexuellen Funktion beitragen. Die MTOPS hat gezeigt, dass das Sicherheitsprofil sich diesbezüglich unter den verschiedenen Alpha-Rezeptorenblockern und den 5-alpha-Reduktasehemmern graduell unterscheidet. Daten aus drei europäischen Studien zeigen, dass Tamsulosin eine ED unter Umständen günstig beeinflussen kann, wahrscheinlich als Folge der zurückgehenden LUTS-Beschwerden. Bei Tamsulosin kommen aber vereinzelt Ejakulationsstörungen vor, die allerdings kaum je zu einem Therapieabbruch führen. Hingegen treten Potenzstörungen unter 5-alpha-Reduktasehemmern häufiger auf, worüber man, wie der Autor betont, vor Aufnahme der Behandlung mit dem Patienten sprechen soll.

Chirurgische Therapie

Transurethrale Prostatektomie

Trotz der Wirksamkeit und Sicherheit der Pharmakotherapie haben operative Verfahren ebenfalls ihre Berechtigung. Eine chirurgische Therapie ist indiziert bei aufgetretenen Komplikationen wie etwa Harnretention, Hämaturie oder Nierenversagen im Gefolge einer BPH.

Oft besteht auch der Wunsch des Patienten nach einem operativen Eingriff, denn dieser ist zumeist wirksamer als Medikamente, und es ist zumeist mit einem Eingriff getan, während die Medikamente lebenslang einzunehmen sind.

Standardeingriff ist die transurethrale Prostatektomie (TUR-P) in lokoregionärer Anästhesie, bei sehr grossem Prostataadenom kommt auch noch die offene Operation zum Einsatz. Eine TUR-P dauert etwa 20 bis 30 Minuten, wenn man eine etwa 30 g schwere Prostata resezierer möchte. Die Patienten benötigen einen Blasenkatheter für zwei Tage und müssen etwa fünf Tage im Spital bleiben. Die Mortalitätsrate dieses Verfahrens beträgt ungefähr 0,2 Prozent bei elektivem Eingriff. Komplikationen sind Inkontinenz, sexuelle Funktionsstörungen und Urethrastrikturen. Kontraindikationen sind in erster Linie

schwere mentale Störungen und eine geringe Lebenserwartung. Aber auch bei Diabetes, zerebrovaskulären Erkrankungen und Atem- und Niereninsuffizienz wird man diesen Eingriff zumeist nicht durchführen.

Minimalinvasive Therapie

Als Alternativen zur TUR-P erfahren die minimalinvasiven Verfahren wie die transurethrale Mikrowellentherapie (TUMT), die transurethrale Nadelablation und die hochfokussierende Ultraschalltherapie eine immer grössere Beachtung. Alle diese Therapien zielen auf die Zerstörung von obstruktivem Prostatagewebe durch thermische Energie. Die Eingriffe können ambulant und in Sedoanalgesie durchgeführt werden; im Grossen und Ganzen geht man davon aus, dass die Risiken etwas geringer sind als bei TUR-P, die Wirksamkeit allerdings auch. ■

Michael P. O'Leary: Treatment and pharmacologic management of BPH in the context of common comorbidities. *Am J Manag Care* 2006; 12: S 129-S140.

Uwe Beise

Interessenkonflikte: keine deklariert

Doc's Mart + Doc smart = DoX Mart

Die Erfolgsformel

Info unter www.doxmart.ch