

Benigne Prostatahyperplasie

Behandlung in der Hausarztpraxis

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) führt zu einer Blasenauslassobstruktion und zu Symptomen des unteren Harntrakts. Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer Progredienz der klinischen Symptomatik. Die medikamentöse Behandlung erfolgt mit Alphablockern, 5-alpha-Reduktasehemmern oder einer Kombination aus beiden Substanzen.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Die medikamentöse BPH-Behandlung verfolgt mehrere Ziele: Die unangenehmen Symptome des unteren Harntrakts (Lower urinary tract symptoms, LUTS) sollen gelindert, die Lebensqualität verbessert und eine Progredienz der Erkrankung sowie Komplikationen möglichst verhindert werden. Dabei muss der Nutzen der Pharmakotherapie gegen mögliche Nebenwirkungen der Behandlung abgewogen werden.

Kontrolliertes Zuwarten

Ist die Symptomatik mild und gibt es keine Hinweise auf Komplikationen, können die Patienten lediglich beobachtet werden, schreiben Anand K. Patel und Christopher R. Chapple im «British Medical Journal». Es kann günstig sein, die Flüssigkeitszufuhr einzuschränken und koffein- und alkoholhaltige Getränke zu meiden. Auch sollte überprüft werden, welche Medikamente der Patient einnimmt (z.B. Diuretika). Entscheidet man sich für kontrolliertes Zuwarten, sollte dem Patienten geraten werden, bei Symptomverschlechterung den Arzt aufzusuchen, damit eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden kann.

Merksätze

- Alphablocker führen zu einer raschen Besserung der BPH-Symptomatik, wobei Alfuzosin und Tamsulosin (in einer täglichen Einmaldosierung) die sichersten Behandlungsoptionen darstellen.
- 5-alpha-Reduktasehemmer reduzieren das Prostata-volumen um 20 bis 30 Prozent, doch dauert es bis zu sechs Monate, bis eine Besserung der Symptome eintritt.
- 5-alpha-Reduktasehemmer sind bei Patienten mit grösserem Prostata-volumen effektiver; bei diesen Patienten besteht ein hohes Risiko einer progredienten Erkrankung.
- Eine langfristige Kombinationstherapie (Alpha-blocker plus 5-alpha-Reduktasehemmer) bremst die Progredienz der Erkrankung bei Hochrisikopatienten.

Alphablocker

Nach Aktivierung der alpha-1-Adrenozeptoren kommt es zur Kontraktion der glatten Muskulatur in der Prostata. Hemmt man diese Rezeptoren, entspannt sich die Muskulatur am Blasenauslasstrakt, der Auslasswiderstand lässt nach, und die Symptome bessern sich.

Alphablocker (Alfuzosin, Doxazosin, Terazosin und Tamsulosin) sind die Firstline-Therapie bei BPH. Sie wirken schnell – meist innerhalb von 48 Stunden –, und der Patient nimmt die Besserung unmittelbar wahr. Etwa 70 Prozent der Männer sprechen auf Alphablocker an. Nonresponder können rasch identifiziert und einer anderen Therapie zugeführt werden. Im Gegensatz zu den 5-alpha-Reduktasehemmern beeinflussen Alphablocker das Prostata-volumen nicht, sie können die Progredienz der Erkrankung demnach nicht aufhalten.

Obwohl alle Alphablocker ähnlich wirksam sind, unterscheiden sie sich bezüglich ihrer Nebenwirkungen. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Kopfschmerzen, Schwindel, orthostatische Hypotonie, Schwäche, Somnolenz und Ejakulationsstörungen.

Tipps für den Hausarzt

- Überweisen Sie alle Patienten mit BPH-Komplikationen wie Hämaturie, Harnverhalt, rezidivierenden Harnwegsinfekten und Nierenfunktionsstörung zum Spezialisten.
- Alle Alphablocker sind ähnlich wirksam, doch hängen ihre Verträglichkeit und die möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen von der verabreichten Formulierung ab.
- Informieren Sie Ihre Patienten darüber, dass es bei 5-alpha-Reduktasehemmern etwa sechs Monate dauert, bis sich die Symptome bessern.
- 5-alpha-Reduktasehemmer reduzieren die PSA-Serumspiegel (Prostata-spezifisches Antigen) um etwa 50 Prozent.

Bei älteren, nicht jedoch bei jüngeren Männern bestimmen die kardiovaskulären Nebenwirkungen die Wahl des Medikaments.

Alfuzosin

Offene Studien mit Alfuzosin haben ergeben, dass Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen und diejenigen, die andere Medikamente einnehmen, unter der Alfuzosin-Medikation ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben. Das gilt auch für Patienten über 74 Jahre.

Doch weisen Retardpräparate weniger altersassoziierte Nebenwirkungen auf, auch gehen sie bei Hypertonikern nur mit einem gering erhöhten Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen einher. Das Nebenwirkungsprofil hängt also von der Formulierung ab, was bei der Verschreibung des Medikaments bedacht werden sollte.

Doxazosin

Wenn Patienten mit einer bekannten oder behandelten Hypertonie mit Doxazosin behandelt werden, kommt es vermehrt zu kardiovaskulären Nebenwirkungen. Dies haben vier Studien gezeigt.

Terazosin

Unter Terazosin kam es häufiger zu einer Blutdrucksenkung als unter Placebo, doch unterschieden sich die kardiovaskulären Nebenwirkungen in der Subgruppe der Hypertoniker und der Nicht-Hypertoniker nicht signifikant.

Tamsulosin

Durch Studien wurde bestätigt, dass Tamsulosin gut verträglich ist und dass sich sein Nebenwirkungsprofil bei älteren Patienten und Hypertonikern nicht signifikant von demjenigen von Placebo unterscheidet.

In drei Studien wurde die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin und blutdrucksenkenden Medikamenten (Nifedipin, Enalapril, Atenolol) untersucht. Es wurde keine Änderung der Pharmakodynamik festgestellt, und die Dosis der Antihypertensiva musste nicht angepasst werden.

Wenn Patienten mit einem Alphablocker behandelt werden und zusätzlich einen Phosphodiesterase-5-Inhibitor einnehmen (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil), kommt es meist zu einem Blutdruckabfall. Unter Tamsulosin ist dieser Effekt jedoch minimal.

Dosierungen

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

- Alfuzosin: 2,5 mg dreimal täglich oder 10 mg einmal täglich (in entsprechender Formulierung)
- Doxazosin: 1 bis 8 mg einmal täglich (übliche Erhaltungsdosis: 2 bis 4 mg einmal täglich)
- Tamsulosin: 0,4 mg einmal täglich (gleiche Dosis bei Retardpräparaten)
- Terazosin: 1 bis 10 mg einmal täglich (übliche Erhaltungsdosis 5 bis 10 mg einmal täglich). Dieses Medikament muss bis zur therapeutischen Dosis titriert werden, um eine Hypotonie zu vermeiden. Deswegen tritt die Wirkung später ein als bei Alphablockern, die gleich in therapeutischer Dosierung verabreicht werden können.

Empfehlungen

Alphablocker eignen sich für Patienten mit mässig bis schwer ausgeprägten Symptomen des unteren Harntrakts und einem niedrigen mit mittleren Risiko für eine Progredienz der Erkrankung. Tamsulosin und ein Alfuzosin-Retardpräparat in täglicher Einmaldosierung weisen das geringste Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf und eignen sich für ältere und Hochrisikopatienten. Die übrigen Alphablocker sind für jüngere Patienten sowie für Patienten geeignet, bei denen kardiovaskuläre Nebenwirkungen unwahrscheinlich sind.

5-alpha-Reduktasehemmer

Testosteron wird in den Prostatazellen durch das Enzym 5-alpha-Reduktase in Dihydrotestosteron umgewandelt. Dihydrotestosteron induziert die Entwicklung einer BPH. 5-alpha-Reduktasehemmer drosseln die Bildung von Dihydrotestosteron und damit die Prostatahyperplasie.

Es stehen zwei 5-alpha-Reduktasehemmer zur Verfügung: Finasterid und Dutasterid. Sie sind vor allem bei Patienten hilfreich, die Risikofaktoren für eine Krankheitsprogredienz aufweisen (Alter > 70 Jahre, mässig bis schwer ausgeprägte Symptome des unteren Harntrakts, Prostatavolumen > 30 ml, PSA-Spiegel > 1,4 ng/ml, Restharn > 100 ml etc.). Weil das Prostatavolumen unter der Behandlung mit einem 5-alpha-Reduktasehemmer abnimmt, sinkt auch das Risiko. Doch nimmt das Prostatavolumen nur langsam ab, und die Symptomatik bessert sich in den ersten sechs Monaten oft nicht.

Zu den möglichen Nebenwirkungen der 5-alpha-Reduktasehemmer zählen erektile Dysfunktion, Minderung der Libido, Ejakulationsstörungen, Gynäkomastie und Berührungsempfindlichkeit der Brust.

Finasterid

Eine systematische Auswertung von 19 randomisierten, plazebokontrollierten Studien ergab, dass sich unter einer Finasterid-

Behandlung die Symptom-Scores und der Harnfluss bessern und das Prostatavolumen um 25 Prozent abnimmt.

Dutasterid

Zwei randomisierte Multizenterstudien ergaben, dass Dutasterid die Symptom scores und den Harnfluss bessert und das Prostatavolumen um 26 Prozent zurückgeht. Darüber hinaus nahm das relative Risiko einer akuten Harnretention um 57 Prozent ab, und eine operative Behandlung der BPH musste seltener durchgeführt werden.

In einer grossen Multizenterstudie wurden die beiden 5-alpha-Reduktasehemmer Finasterid und Dutasterid miteinander verglichen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Sicherheitsprofil, Abnahme des Prostatavolumens, Symptom score und maximaler Harnflussrate beobachtet. Die beiden Substanzen scheinen sich demnach nicht wesentlich voneinander zu unterscheiden.

Dosierungen

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

- Finasterid: 5 mg einmal täglich
- Dutasterid: 0,5 mg einmal täglich.

Empfehlungen

5-alpha-Reduktasehemmer eignen sich für Patienten mit mässig bis schwer ausgeprägten Symptomen des unteren Harntrakts mit offensichtlich vergrösserter Prostata oder PSA-Kon-

zentrationen, die 1,4 µg/l übersteigen. Finasterid und Dutasterid sind ähnlich wirksam und weisen ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil auf. Der Patient muss darüber informiert werden, dass die Behandlung langfristig erfolgen muss und dass eine Besserung der Symptome voraussichtlich erst nach sechs Monaten eintritt.

Kombinationstherapie

In der MTOPS-Studie (Medical therapy of prostatic symptoms) wurde untersucht, wie sich eine Therapie mit Finasterid, Doxazosin, einer Kombination aus Finasterid plus Doxazosin oder Placebo auf die langfristige Krankheitsprogression auswirkt. Dabei konnte erstmals gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie, die länger als ein Jahr verabreicht wurde, die Krankheitsprogression effektiver verhindern kann als eine Monotherapie. Dies deutet darauf hin, dass bei Patienten mit hohem Risiko einer Krankheitsprogression, die auch entsprechende Symptome aufweisen, eine Kombinationstherapie eingeleitet werden sollte. Derzeit stehen allerdings lediglich die Daten der MTOPS-Studie zur Verfügung. ■

Anand K. Patel (Urology Research, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield) et al.: Benign prostatic hyperplasia: treatment in primary care. *British Medical Journal* 2006; 333: 535-539 (9. September 2006).

Interessenkonflikte: Einer der beiden Autoren war als Berater für verschiedene Pharmafirmen tätig bzw. hat von diesen Forschungsgelder erhalten.

Andrea Wülker