

wird für das Management von symptomatischen BPH-Patienten mit Progressionsrisiko (vergrößerte Prostata, PSA > 1,5 ng/ml, Alter > 50 Jahre) eine duale Therapie mit einem Alphablocker plus 5-ARI wie Tamsulosin plus Dutasterid empfohlen (Duodart®).

Die 4-Jahres-Resultate der zulassungsrelevanten Studie CombAT (The Combination of Avodart and Tamsulosin) belegen den Nutzen der dualen Strategie. In diese randomisierte, multizentrische Doppelblindstudie wurden Männer > 50 Jahre mit moderater bis schwerer BPH und erhöhtem Progressionsrisiko aufgenommen (n = 4844). Weitere Einschlusskriterien waren IPSS > 12, Prostatavolumen > 30 ml, PSA-Wert 1,5 bis 10 ng/ml. Sie wurden über 48 Monate mit Dutasterid/Tamsulosin oder mit Dutasterid oder Tamsulosin allein behandelt. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines akuten Harnverhalts oder der Notwendigkeit eines operativen Eingriffs wegen der BPH.

Im Hinblick auf wichtige Erfolgskriterien erwies sich die Kombinationstherapie als signifikant überlegen:

- Abnahme der BPH-Symptome (erfasst mit dem IPSS) (*Abbildung*)
 - Nachlassen von Miktionsproblemen und verbesserte Speicherkapazität der Blase
 - Geringeres Risiko für eine klinische Progression.
- Darüber hinaus wurde das relative Risiko für einen akuten Harnverhalt und/oder eine chirurgische Intervention signifikant vermindert (relative Risikoreduktion 65,8%). Und last, but not least überzeugte die Kombination durch eine signifikant überlegene Patientenzufriedenheit und gute Verträglichkeit.

Renate Weber

Satellitensymposium GlaxoSmithKline: «**Evidence and rationale for initial treatment of patients with symptomatic BPH at risk of progression**». Pressegespräch GlaxoSmithKline, 25. Februar 2012.

Benigne Prostatahyperplasie

Chancen und Grenzen der medikamentösen Therapie

Vor 20 Jahren standen einem Patienten mit benigner Prostatahyperplasie und unterer Harntraktsymptomatik lediglich Phytopharmaka oder grössere chirurgische Eingriffe zur Verfügung. Neben minimalinvasiven Operationstechniken wurde inzwischen eine Reihe wirksamer Medikamente entwickelt.

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) zählt zu den häufigsten gutartigen Veränderungen des alternden Mannes. Auch auf dem EAU-Kongress 2012 wurde deutlich, dass die Ursache bis heute noch immer nicht geklärt ist. Das klinische Krankheitsbild – das benigne Prostatasyndrom (BPS) –, das sich bei Männern mit BPH entwickeln kann, ist gekennzeichnet durch eine unterschiedliche Ausprägung von Prostatavergrößerung, Symptomen des unteren Harntrakts und einer Blasenauflassobstruktion (*Tabelle 1*).

Histologische Veränderungen, die auf eine BPH hinweisen, sind oftmals bereits um das 30. Lebensjahr erkennbar. Im 50. Lebensjahr ist jeder zweite und im 8. bis 9. Lebensjahrzehnt nahezu jeder Mann betroffen. Bei etwa der Hälfte der Männer mit BPH entsteht eine klinisch vergrößerte Prostata (benign prostatic enlargement, BPE).

Hiervon entwickeln mindestens 50 Prozent Symptome des unteren Harntrakts (lower urinary tract symptoms, LUTS). In der Gruppe der 60- bis 70-Jährigen geben etwa 40 Prozent LUTS an.

Bei den Symptomen des unteren Harntrakts können obstruktive und irritative voneinander unterschieden werden (*Tabelle 2*). Irritative Blasenbeschwerden bei Männern wie Pollakisurie, Nykturie und imperativer Harndrang sind oftmals auf eine überaktive Blase (overactive bladder, OAB) zurückzuführen und nicht nur auf eine vergrößerte Prostata. Daher benutzt die neue Leitlinie der EAU nun die Bezeichnung «Male LUTS» als Oberbegriff und nicht mehr BPH.

Die Einengung der Harnröhre führt zu einer Blasenauflassobstruktion (benign prostatic obstruction, BOO). Infolgedessen kann es zu Veränderungen der Harnblasen-

Tabelle 1:

Veränderungen am unteren Harntrakt: Nomenklatur

BPS	Benignes Prostatasyndrom
BPH	Benigne Prostatahyperplasie (histologische BPH)
BPE	«benign prostatic enlargement» (benigne Prostatavergrößerung)
BOO	«bladder outlet obstruction» (benigne Blasenaustritts-obstruktion)
BPO	«benign prostatic obstruction» (benigne Prostata-obstruktion, eine durch BPE verursachte BOO)
LUTS	«lower urinary tract symptoms» (Symptome des unteren Harntraktes)

wand und -funktion kommen: Der Detrusor verdickt sich und ist in seiner Funktionsfähigkeit eingeschränkt. Von Bedeutung ist, die Blasenaustritts-obstruktion möglichst früh zu behandeln. Dann sind alle Veränderungen reversibel.

Obligat: Einschätzung des Progressionsrisikos

Bei der Diagnostik muss unbedingt das Progressionsrisiko beurteilt werden. Zumeist zeigt die Erkrankung einen chronisch fortschreitenden Verlauf. Die Symptome verschlechtern sich zunehmend, das Volumen der Prostata erhöht sich um durchschnittlich 0,5 bis 2 ml pro Jahr, und bei etwa 1 bis 2 Prozent der Betroffenen kommt es jährlich zu der gefährlichen Komplikation der Harnverhaltung. Bei durchschnittlich 2 bis 5 Prozent der Betroffenen muss innerhalb eines Jahres ein chirurgischer Eingriff durchgeführt werden.

Der Verlauf der Erkrankung ist stark abhängig vom Ausmass der subvesikalen Obstruktion. Goldstandard zur Beurteilung ist hier die invasive Urodynamik (Druck-Fluss-

«Irritative Blasenbeschwerden sind oftmals auf eine überaktive Blase zurückzuführen und nicht nur auf eine vergrösserte Prostata. Daher benutzt die neue Leitlinie der EAU nun die Bezeichnung <Male LUTS> als Oberbegriff und nicht mehr BPH.»

Studie). In der Praxis wird das Ausmass der Obstruktion zumeist indirekt mittels Uroflowmetrie, PSA, Prostatavolumen- und Restharnmessung bestimmt.

Wann Medikamente, wann Operation?

Vor Beginn einer Pharmakotherapie muss der Arzt entscheiden, ob diese für den Patienten geeignet ist. Rezidivierende Harnverhaltungen, wiederholt auftretende BPS-bedingte Makrohämaturien, Harnblasenkonkremente,

Dilatationen des oberen Harntrakts und eine BPS-bedingte Niereninsuffizienz sind Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie. Hier muss operiert werden. Auch bei Patienten mit hochgradiger BPO und Restharnbildung von 100 ml und darüber ist eine medikamentöse Therapie nicht immer erfolgreich, da der Effekt einer Pharmakotherapie auf eine hochgradige subvesikale Obstruktion nicht ausreichend sein kann.

Ist eine Phytotherapie wirksam?

Traditionell geniessen Pflanzenextrakte zur Behandlung des BPH eine hohe Beliebtheit. Weltweit werden über 100 unterschiedliche botanische Präparationen aus über 30 verschiedenen Pflanzen und deren Kombinationen eingesetzt. Legt man evidenzbasierte Kriterien an, gibt es derzeit nur für fünf Präparate (Sägezahnpalme, Brennessel, Kürbissamen, Sägezahnpalme-Brennessel-Kombination) Studien, die diesen Standards (prospektiv, randomisiert, Studiendauer 12 Monate) genügen. In den meisten Leitlinien zur Therapie der BPH beschränken sich die Empfehlungen auf die genannten, mit Studien abgesicherten Phytotherapeutika.

Andere medikamentöse Optionen

Die Wahl der Therapie richtet sich nach dem vorrangigen Behandlungsziel. Stehen LUTS-Beschwerden im Vordergrund, erweisen sich Alpha1-Rezeptorblocker als am besten geeignet. Hauptwirkung der 5Alpha-Reduktaseinhibitoren ist eine Reduktion des Prostatavolumens. In bestimmten Fällen sind Kombinationstherapien indiziert, wobei auch die Gabe von Muscarinrezeptoren erfolgreich sein kann.

Alpha1-Rezeptorblocker

Alpha1-Blocker wirken auf Alpha1-Adrenorezeptoren am Blasenhalshals und in der Prostata und fördern die Erschlaffung der glatten Muskulatur in diesen Bereichen. Weltweit stehen heute fünf verschiedene Alpha1-Rezeptorblocker (Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin und Terazosin) zur Verfügung. Für alle Präparate liegen prospektive, plazebokontrollierte Studien vor, die deren Wirksamkeit nachweisen. Bei ausreichender Dosierung sind alle Alpha1-Blocker ähnlich effektiv.

Die Alpha1-Blocker werden im Allgemeinen gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen das Herz-Kreislauf-System (Vasodilatation und damit Blutdrucksenkung) und scheinen unter Tamsulosin und Alfuzosin seltener aufzutreten. Von klinischer Bedeutung sind diese Nebenwirkungen insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und/oder vasoaktiv wirksamen Medikamenten. Hierzu zählen beispielsweise Antihypertensiva und

die zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzten Phosphodiesterase-5-Hemmer. Weitere Nebenwirkungen der Alpha1-Blocker sind retrograde Ejakulationen, die am häufigsten unter Tamsulosin auftreten (5–10%).

5Alpha-Reduktaseinhibitoren

Das Enzym 5Alpha-Reduktase katalysiert die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron, das für viele androgene Wirkungen in der Prostata verantwortlich ist. Unter der Therapie mit 5Alpha-Reduktasehemmern kommt es zu einer partiellen Involution der Prostata um zirka 20 bis 25 Prozent, was mit einer Beschwerdelinderung und einer Verringerung der Komplikationen (z.B. akutem Harnverhalt) einhergeht. Die beiden 5Alpha-Reduktasehemmer Dutasterid und Finasterid sind zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie zugelassen.

Kombinationstherapien

Alpha1-Blocker plus 5Alpha-Reduktaseinhibitoren: Eine Kombinationsbehandlung mit Alpha1-Blocker und 5Alpha-Reduktaseinhibitoren ist zur alleinigen Symptomreduktion nicht indiziert. Die Kombinationsbehandlung ist jedoch zur Progressionshemmung des BPS geeignet und hierbei der Monotherapie überlegen.

Alpha1-Blocker plus Muscarinrezeptorantagonisten: Es stehen verschiedene hochwirksame Muscarinrezeptorantagonisten zur Verfügung. Die klassische Indikation der Muscarinrezeptorantagonisten ist die überaktive Blase. Bei einer Mischätiologie ist die Gabe eines Muscarinrezeptorantagonisten in Kombination mit einem Alpha1-Blocker durchaus sinnvoll. Weitgehend kontraindiziert sind Muscarinrezeptorantagonisten jedoch bei einer gravierenden Obstruktion, etwa einer Restharmenge von 100 ml und darüber: Da die anticholinerg wirksamen Medikamente zu einer verminderten Innervation des Detrusors führen, besteht die Gefahr eines zunehmenden Harnverhalts.

Auf Compliance achten!

Die zusätzliche Gabe eines Muskarinrezeptorantagonisten bei Patienten, bei denen eine benigne Prostatahyperplasie mit einer OAB einhergeht, ist sinnvoll. Hierbei muss der Arzt darauf achten, dass der Patient mitmacht. In einer von Professor Y.S. Lee, Sungkyunkwan University

Tabelle 2:

Symptome des unteren Harntraktes (lower urinary tract symptoms, LUTS)

Obstruktive Symptome

- Erniedrigtes Miktionsvolumen
- Nachträufeln
- Restharngefühl/Harnverhalt
- Überlaufinkontinenz
- Unterbrochener Harnstrahl
- Verlängerte Miktion
- Startverzögerung
- Verwendung der Bauchpresse
- Harnstrahlabschwächung

Irritative Symptome

- Dranginkontinenz
- Imperativer Harndrang
- Nykturie
- Pollakisurie

School of Medicine, Seoul, Südkorea, vorgestellten Studie waren 254 Männer zunächst über einen Zeitraum von 4 Wochen mit dem Alpha1-Rezeptorblocker Tamsulosin behandelt worden. Alle Männer waren an einer benignen Prostatahyperplasie erkrankt. Nach diesem Zeitraum erhielten 176 Männer, bei denen die benigne Prostatahyperplasie mit einer OAB einherging, zusätzlich den Muscarinrezeptorantagonisten Solifenacin.

Nach einem Jahr hatten 75 Prozent dieser Patienten die Solifenacintherapie abgebrochen. «Es ist unbedingt notwendig, dass der Patient über die Wirksamkeit des Medikamentes unterrichtet wird», erklärte Lee. «Ausserdem muss der Arzt den Patienten darauf vorbereiten, dass harmlose Nebenwirkungen auftreten können – wie beispielsweise Mundtrockenheit.»

Claudia Borchard-Tuch

Literatur:

- Höfner K, Oelke, M. Kombinationstherapie bei LUTS: Wann Pillen und wann nicht? Urologe 2009; 48: 250–256.
Madersbacher S, Marszalek, M. Benigne Prostatahyperplasie. Erfolge und Grenzen der Pharmakotherapie. Internist 2007; 48: 1157–1164.
Oelke M, et al. Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology, 2010.

Poster Presentation: **Y.S. Lee, et al. Persistence of solifenacin combination treatment in men with overactive bladder symptoms after tamsulosin monotherapy**, 26. Februar 2012.