

Wenn die Prostata drückt

# Benigne Prostatahyperplasie – Therapie in der Praxis

**Im Rahmen der SwissFamilyDocs Conference 2015 in Bern unterstützte die Firma Schwabe Pharma ein Satellitensymposium zum Thema «Medizin an der Schnittstelle von Hausarzt und Urologe», wobei die Behandlung der BPH in der Praxis, die Prostatitis, das Prostatakarzinom und die entsprechenden Probleme im Vordergrund standen.**

Symptome der BPH sind einerseits obstruktive Beschwerden (Entleerungsstörungen) andererseits irritative Beschwerden (Speicherstörungen), stellte **Prof. Dr. med. Hubert John**, Winterthur, eingangs fest. Zu den objektiven Beschwerden gehören initiales Warten, schwacher Harnstrahl, Nachträufeln und Restharngefühl. Zu den irritativen Beschwerden zählen Pollakisurie, Algurie, Nykturie und imperativer Harndrang. Die klinische Evaluation soll der Frage nach dem Grund der Miktionsbeschwerden nachgehen und die Beschwerden objektivieren. Die Differentialdiagnose beinhaltet eine neurogene Blasenentleerungsstörung, eine Detrusorhypotonie oder eine Harnröhrenstriktur.

Zur Evaluation und Objektivierung dienen der Urinstatus (Urinkultur); standardisierte Fragebogen (IPSS Score 0-35); die digitale, rektale Palpation; der PSA-Wert; die Prostatavolumetrie und die Uroflowmetrie/Restharnmessung. Relevante Befunde sind

- IPSS Score 7–19 Punkte entspricht moderaten Symptomen
- IPSS 20-35 Punkte bedeutet schwere Symptome
- Restharn >50 (–100) ml
- Uroflowmetrie <15 ml/sec

Die medikamentöse Behandlung ist indiziert bei BPH bedingten Beschwerden und/oder relevanten objektivierbaren Befunden und keinen absoluten Operationsindikationen (rez. Harnverhalte, rez. Harnwegsinfektionen, rez. Makrohämaturie, Blasensteine, Beeinträchtigung des oberen Harntraktes)

Die medikamentöse Therapie umfasst Phytopharmaka, Alpha 1 Rezeptorantagonisten, 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer, Anticholinergika und Kombinationstherapien, die im Folgenden besprochen werden.

## Evidenzbasierte Phytotherapie

Extrakte von Brennnesseln, Kürbiskernen, Sägepalmfrüchten, Roggenpollen und dem Pygeum Africanum werden traditionell bei Prostatabeschwerden eingesetzt. Die Datenlage für einige Präparate ist aber teilweise sehr heterogen. Bei der Auswahl des geeigneten Phytomedikaments sollte man auf die Extraktqualität und auf Produkte mit besonders guter klinischer Datenlage - gerade im Vergleich mit synthetischen Prostatamedikamenten - achten.

Ein Beispiel für ein besonders gut untersuchtes Phytopräparat ist PRO 160/120 (Prostagutt®-F) – ein einzigartiges Kombipräparat aus Urtica und Sabal. Dieses zeichnet sich durch einen besonderen multifaktoriellen Wirkmechanismus aus, der an verschiedenen Ebenen der Pathophysiologie der BPH eingreift. Ein weiterer Vorteil ist, dass die PSA-Werte

unter der Therapie konstant waren. So blieb PSA als Marker für das Karzinom erhalten. PRO 160/120 inhibiert unter anderem die 5 $\alpha$ -Reduktase des Prostatadrüsenepithels, hat antiinflammatorische und spasmolytische Wirkung und inhibiert die Aromatase. In den klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Prostatagrösse unter PRO 160/120 konstant blieb. Dies ist vermutlich auf die anti-proliferativen Effekte von Sabal und Urtica zurückzuführen, die in zahlreichen präklinischen Studien gezeigt wurden.

Die Sabal/Urtica-Kombination PRO 160/120 reduziert neben den obstruktiven Symptomen der BPH auch zusätzlich irritative Symptome. In einer kürzlich verfassten Subanalyse der klinischen



**Prof. Dr. med. Hubert John**

Daten konnte gezeigt werden, dass die Nykturie durch PRO 160/120 um 66.9% reduziert wird, durch Placebo um 54.8% ( $p < 0.05$ ). PRO 160/120 verbessert den imperativen Harndrang um 35%, Placebo um 21% (1). Eine umfangreiche randomisierte und doppelblinde klinische Studie zeigt auf, dass PRO 160/120 eine vergleichbare Wirkung wie Tamsulosin hat. Dabei weist es aber eine geringere Nebenwirkungsrate auf. Der IPSS Gesamt-Score fiel während einer 60 wöchigen Behandlung mit PRO 160/120 bzw 1 x 0.4 mg Tamsulosin jeweils von 20 auf 10 Punkte (Median 9 Punkte) (2). Die Ansprechrate betrug unter PRO 160/120 32.4%, unter Tamsulosin 27.9%. Auch im direkten Vergleich mit Finasterid zeigt PRO 160/120 eine vergleichbare Wirkung in Bezug auf die Zunahme des maximalen Uroflow und in Bezug auf die Abnahme im IPSS-Score nach 48 Wochen Behandlung (3). Wiederum wurden wesentlich weniger Nebenwirkungen gemessen als für das Vergleichspräparat Finasterid. Interessanterweise waren die therapeutischen Effekte von PRO 160/120 in dieser Studie nicht vom Prostatavolumen abhängig.

Langzeitstudien mit PRO 160/120 haben gezeigt, dass das Präparat erfolgreich über einen Zeitraum von 7 Jahren für die Therapie der BPH eingesetzt werden kann. Somit ist PRO 160/120 auch ein geeignetes Präparat für die Langzeittherapie der BPH (4).

## Alpha 1 Rezeptorantagonisten

Die Wirksamkeit der Alpha 1 Rezeptorantagonisten ist durch randomisierte placebokontrollierte Studien bewiesen. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von Stunden. Sie reduzieren die irritativen und die obstruktiven Symptome und

verbessern die Qmax um 20–35% (2.5 ml/sec). Die Spontanmiktionshäufigkeit ist signifikant häufiger nach Harnverhalt im Vergleich zu Placebo. Kurzfristig gibt es signifikant weniger Harnverhalte, langfristig allerdings nicht. Die Lebensqualität ist unter Alpha 1 Rezeptorantagonisten signifikant verbessert. Sie weisen aber auch unerwünschte Nebenwirkungen auf: Alpha 1 Rezeptorantagonisten bewirken eine Blutdrucksenkung, die zu orthostatischer Hypotonie, Schwindel und Müdigkeit führen kann. Einflüsse auf die sexuelle Funktion sind retrograde Ejakulation (11%), Libidoreduktion (3%) und erektile Dysfunktion (3%). Ferner kommen Schleimhautschwellung und Diarrhoe vor. PSA wird nicht verändert!

Alpha 1 Rezeptorantagonisten sind geeignet zur Symptomreduktion bei geringem Einfluss auf die Obstruktion (5).

## 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer

Zu den 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern zählen Finasterid und Dutasterid. Sie hemmen die Dihydrotestosteron-Synthese über eine lokale Blockade der 5 $\alpha$ -Reduktase. Dihydrotestosteron ist verantwortlich für das BPH-Wachstum. Die 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer bewirken eine langsame Verkleinerung der Prostata und eine Reduktion der statischen Obstruktion. Die Volumenreduktion ist bereits nach einem Monat signifikant, die Reduktion des Prostatavolumens nach 24 Monaten beträgt >20%.

5 $\alpha$ -Reduktasehemmer verbessern die Symptome und den max. Harnfluss. Sie führen zu einer signifikanten Reduktion der BPH Progression (Harnverhalten, Hämaturie und TURPs). Die Reduktion des PSA-Werts beträgt ca 50% nach 6 Monaten.

Im Prostate Cancer Prevention Trial (6) wurden signifikant weniger Prostatakarzinome unter Finasterid und ein höheres Tumoringrad festgestellt. In der REDUCE-Studie (6) gab es weniger Prostatakarzinome unter Dutasterid (23%), aber keinen Unterschied bezüglich Tumoringrad.

Die 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer zeigen eine gute Verträglichkeit (Leber, Nieren, GI Trakt, kardiovaskuläres System, Knochendichte). Störungen der Sexualfunktion treten in 10–15% auf. Es sind dies erektile Dysfunktion, Libidoreduktion und Gynäkomastie.

Insgesamt sind die 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer geeignet zur Reduktion von Symptomen, der Progression und von Komplikationen.

## Kombinationstherapie (Alpha Blocker plus 5 $\alpha$ Reduktasehemmer)

Die MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) – Studie (7), die an 3047 Männern mit einem Follow-up von 48–60 Monaten durchgeführt wurde und die COMBAT-Studie (8) an 4800 Männern mit einem Follow-up von 24 Monaten ergaben eine signifikante Verbesserung der Symptome und des Harnflusses und eine Reduktion der BPH Progression, dies aber auf Kosten höherer Nebenwirkungen.

Die Kombinationstherapie ist der Monotherapie vor allem bei der Progressionshemmung überlegen.

**Anticholinergika**

Sie galten bisher als kontraindiziert, haben aber eventuell ein geringeres Risiko für Harnverhalt als bisher angenommen (4 RCT > 12 Wochen). Sie weisen eine gute Wirksamkeit bei irritativen Symptomen auf. Anticholinergika stellen damit eine Option bei irritativen Symptomen und geringer Obstruktion dar.

**Prostatitis – Dilemma in der Praxis**

Die NIH-Kategorien der Prostatitis sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Zur Diagnose der chronischen Prostatitis kann das Verfahren der 4-Gläser-Probe angewandt werden. Zwar gilt sie als wesentliches Element der Prostatitisdiagnostik, wird jedoch nur selten verwendet, da sie aufwändig und damit relativ teuer ist. So stützen sich Prostatitisdiagnosen in der Praxis zumeist nur auf Urin- oder Ejakulatuntersuchungen. Dazu werden vier Proben genommen:

1. Ersturin – die ersten 10 ml der Entleerung (voided bladder – VB1)
2. Mittelstrahlurin – Mittelstrahl der Entleerung (voided bladder – VB2)
- nun erfolgt eine Prostatamassage
3. Prostataexprimat (EPS)
4. Urin nach Prostatamassage (voided bladder – VB3)

Das Vorhandensein uropathogener Bakterien oder Leukozyten in der Urinprobe VB1 deutet auf eine Urethritis hin. Uropathogene Bakterien in der Urinprobe VB2 weisen auf eine Zystitis hin. Sind die Urinkulturen (VB1 + VB2) negativ oder weisen VB1 und VB3 eine vergleichbare Anzahl von uropathogenen Bakterien auf und das EPS ist positiv, so ist von einer chronischen bakteriellen Prostatitis auszugehen.

**Rationale Therapie der Prostatitis**

- NIH-Kategorie I+II (5–10%): Resistenzgerechte antibiotische Therapie. Chinolone (Ciprofloxacin 2x500 mg). Tetracykline (Doxycyclin 2x100mg, Minocyclin 1x100mg)
- NIH-Kategorie III (90%): Alphablocker (Alfuzosin, Terazosin, Tamsulosin)
- Phytotherapie  
Nicht steroidale Antirheumatika/Antiphlogistika  
Beckenbodenphysiotherapie?
- NIH-Kategorie IV (0–5%) nihil

**Prostatakarzinom – die individuelle Früherkennung ist sinnvoll**

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung beim Mann. Nach dem Bronchialkarzinom stellt es die zweithäufigste Todesursache bei malignen Neoplasien dar (60–79jährige Männer). 40% aller Männer > 50 Jahre weisen Tumorzellverbände auf, 8% erkranken zeitlebens daran, 3% sterben daran. Risikofaktoren sind Alter, Rasse, familiäre Belastung, fettreiche Ernährung.

**PSA-Screening**

Das Screening kann einen potentiellen Schaden verursachen:

- Falsch positive Testresultate, die zu unnötigen Interventionen und Ängsten führen
- Falsch negative Resultate, wodurch die notwendige Behandlung ausbleibt
- Überdiagnostik: Unnötige Ängste, psychologische Belastung, unnötige diagnostische Interventionen, unnötige Behandlung mit möglichem Schaden

Durch selektionierte Patientenauswahl muss eine Überbehandlung vermieden werden.

Der Referent zitiert die ERSPC-Studie (9). Das PSA-basierte Screening reduzierte die Todesrate an Prostatakarzinom um 20%, war aber mit einem hohen Risiko von Überdiagnose vergesellschaftet. In einem Update dieser Studie im Jahre 2014 (10) wurde die substantielle Reduktion der Prostatakrebsmortalität durch PSA-Testen bestätigt mit einer substantiellen Zunahme der Wirkung nach 13 Jahren im Vergleich zu den Resultaten nach 9 und 11 Jahren. „Nicht jedes früh erkannte Prostatakarzinom muss therapiert werden, aber das Behandlungsbedürftige muss früh erkannt werden“, so die Schlussfolgerungen des Referenten.

**Früherkennungs-Empfehlungen**

- SGU (Schweiz. Gesellschaft für Urologie): PSA und DRU nach eingehender Information. Alter 50–70 Jahre. PCa bei Verwandten 1. Grades ab 45 Jahren
- EAU (European Association of Urology): Der Entscheid zum frühen PSA Screening sollte eine geteilte Entscheidung zwischen Patient und behandelndem Arzt sein. PSA Test und DRU sollten ab Alter 45 offeriert werden (bei Lebenserwartung >10 Jahre)
- DGU (Dtsche Gesellschaft für Urologie) PSA und DRU bei Männern mit Wunsch zur Früherkennung ab 40 Jahren. Bei Lebenserwartung > 10 Jahre.
- AUA (American Cancer Society): aktives Screening  
Transrektaler Ultraschall und Biopsie:  
Bei auffälliger Rektalpalpation unabhängig vom PSA, bei PSA ≥ 4ng/ml und bei PSA 3-3.9 und pathologischem Verhältnis freies zu Gesamt-PSA.  
Perkutane TRUS-MRI-fusionierte Biopsie:  
Sie hat eine hohe Sensitivität für Karzinomdetektion (58% Karzinomdetektion, davon 74% high oder intermediate risk). 83% mit suspekten Läsionen im MR zeigen ein Karzinom, davon 72% high grade, bei 11% ohne suspekten Läsion im MR und bei 50% mit negativer Vorbiopsie findet sich ein Karzinom.  
Diese Methode erlaubt eine präzisere Operationsstrategie (Nervenschonung) mit histologischer Landkarte der Prostata und geht mit tiefer, selbstlimitierender Morbidität bei transkutanem Biopsiezugang einher.

I	Akute bakterielle Prostatitis	Akute bakterielle Infektion
II	Chronisch-bakterielle Prostatitis	Chronisch-bakterielle Infektion (EPS > 104 Erreger)
III	Chronisch abakterielle Prostatitis/Prostatodynie	Keine nachweisbaren Erreger (EPS < 104, VB3 > 103)
IIIa	Entzündliches chronisches Schmerzsyndrom des kleinen Beckens	Lc erhöht EPS > 20 (x1000) VB3 > 10 Lc (x400)
IIIb	Nicht-entzündliches chronisches Schmerzsyndrom	Ejakulat > 106/ml Lc nicht erhöht EPS < 10 Lc/HPF
IV	Asymptomatische entzündliche Prostatitis	Entzündungszellen in Bx, Lc in EPS, VB3 oder Ejakulat

**Fazit**

- Kein flächendeckendes Screening als Früherkennung
  - Problem Überbehandlung und Überdiagnose
  - Verbesserung von Früherkennungstests
  - Entwicklung diagnostisch/prognostischer Marker
- Empfehlung zur individuellen Vorsorge
  - Risiken/Nutzen von PSA und Biopsie
  - Individuelle Risikobewertung
  - Männer zwischen 50–70 Jahre, bei positiver Familienanamnese ab 45 Jahren
  - Wunsch zur individuellen Vorsorge, Lebenserwartung > 10 Jahre

**Literatur:**

1. Oelke M, Schläpke S. Therapie-Report 2009;68:1-4
2. Engelmann U et al Arzneimittel Forsch/Drug Res 2006; 46 (3) 222-229
3. Sökeland J, Albrecht J. Einfluss von Finasterid und PRO 160/120 auf typische Prostatasymptome bei LUTS. Urologe (A) 1997; 36: 327-333
4. Sökeland J, Schläpke S. Results from a seven years follow-up investigation. Long-term effects of PRO 160/120 in BPH patients. Therapie Report aktuell. Uro-News 2007; 3: 68-69.
5. Berges et al. Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). Der Urologe 2009;48: 1503-156
6. Will TJ et al. Five alpha reductase inhibitors for prostate cancer prevention. Cochrane Database Syst Rev 2008 (2) CD007091
7. Mc Conell et al. The long term effect of Doxazosin, Finasteride and combinationtherapy. New Engl J Med 2003, 349: 2387-2398
8. Roehrborn CG et al The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the COMBAT study. Eur Urol. 2009;55:461-71
9. Schröder FH et al Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009 Mar 26;360(13):1320-1328
10. Schröder FH et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384:2027-35.

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen  
**Redaktion:** Thomas Becker  
**Quelle:** Satellitensymposium SwissFamily Docs  
 Unterstützt von:  
 Schwabe (Schweiz) AG, Küsnacht am Rigi  
 © Aertzerverlag **medinfo** AG, Erlenbach