



Kombi oder Mono?

Neues zur Pharmakotherapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH)

*Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!*

Die Prostata (Vorsteherdrüse) grenzt als Teil der inneren Geschlechtsorgane des Mannes an die Blase und umschließt dabei den Anfangsteil der Harnröhre, bevor diese durch den Beckenboden tritt (Abb. 1). Die nur beim Mann vorkommende und vom Mastdarm aus tastbare Drüse von der Größe einer Kastanie produziert ein Sekret, das dem Samen beigemischt wird und die Beweglichkeit der Samenfäden stimuliert. Histologisch finden sich neben den Drüsenzellen auch glatte Muskelzellen, deren Tonus durch Impulse des sympathischen Nervensystems über α -Rezeptoren reguliert wird. Bei der Ejakulation führt die Konstriktion der glatten Muskulatur zum Auspressen des leicht alkalischen und phosphatasehaltigen Sekrets durch die Ausführungsgänge, die im unteren Teil der Prostata (Samenhügel, Colliculus seminalis) in die Harnröhre münden.

Die Diagnose der BPH

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es häufig zu einer gutartigen knotigen Vergrößerung der Prostata, die lange symptomlos bleibt (Abb. 1). Erste Hinweise auf eine solche benigne (noduläre) Prostatahyperplasie (BPH, auch Prostataadenom) lassen sich schon im symptomlosen Stadium mittels rektaler Tastuntersuchung (rektale Palpation) gewinnen. Weitere diagnostische Verfahren wie transrektaler Ultraschall liefern Informationen zur Ausdehnung der Prostata (in ml) und zur Menge des Restharnvolumens in der Blase (normal sind weniger als 20-30 ml). Mit weiteren nichtinvasiven Verfahren wie der Bestimmung des maximalen Harnflusses (Uroflowmetrie) lassen sich auf eine Obstruktion hinweisende Harnflussbehinderungen quantifizieren (>15 ml/min ist akzeptabel). Allerdings können solche Abflussbehinderungen verschiedene Ursachen haben. So liegt bei etwa einem Drittel der Patienten mit pathologischem Uroflowmetriebefund eine Schwäche der Muskulatur der Harnblase (Musculus detrusor) vor. Die BPH an sich stellt zwar keinen Risikofaktor für Prostatakrebs – die häufigste Tumorart beim Mann – dar, jedoch können Obstruktionen auch durch maligne Entartung verursacht sein. Daher wird im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen auch das prostata-spezifische Antigen (PSA) im Plasma bestimmt. Liegt

der Wert für das totale PSA über einem Referenzwert von $4 \mu\text{g/ml}$ oder steigt im Verlaufe mehrerer Untersuchungen von niedrigeren Werten ausgehend stetig an, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen (meist Biopsie).

Die Symptome der BPH

Zwar wird aufgrund des Prostatakarzinomrisikos seit langem für jeden Mann ab 50 Jahre eine jährliche Vorsorgeuntersuchung empfohlen, aber die Erkennung der BPH erfolgt – auch wegen der geringen Resonanz – häufig erst in einem bereits fortgeschrittenen symptomatischen Stadium. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass auch die **Selbstmedikation** mit einer Reihe verschreibungsfreier – oft pflanzlicher – Arzneimittel, für die bislang kein Wirkungsnachweis vorliegt (z.B. Kürbiskerne), die Progression der BPH fördern könnten, weil Arztbesuche aufgeschoben und wirksame Medikamente nicht eingenommen werden. Zu den typischen Beschwerden der BPH zählen:

- häufige Miktion (z.T. schmerzhaft)
- gehäufter Harndrang
- schwacher Harnstrahl
- verzögerter Beginn und längere Dauer der Miktion
- häufige Unterbrechung des Harnstrahls
- Restharnbildung in der Blase (unvollständige Entleerung)
- Nykturie (nächtliche Miktionen)

Diese 7 Leitsymptome werden auch zur Beurteilung des Schweregrades einer BPH herangezogen. Dabei müssen die Patienten jedes Symptom mit einem Punktwert zwischen 0 und 5 (nie = 0 Punkte; immer = 5 Punkte) einschätzen. Ausgehend von einer Bewertung mit maximal 35 Punkten wird im Allgemeinen ab einem Schwellenwert von 7 eine Pharmakotherapie vorgeschlagen. Weitere und schwerwiegendere Folgen der BPH sind akute Harnverhaltung (2 %), Inkontinenz (0,6%), rezidivierende urogenitale Infektionen einschließlich Urosepsis (0,1 %) und Nierenschäden (obstruktive Nephropathie, $<0,1$ %).

Invasive Therapieoptionen bei BPH

Der o.g. Beurteilungsmaßstab ist die wichtigste Grundlage, sich für das anerkannteste chirurgische Verfahren, die transurethrale Resektion („Goldstandard“), zu





entscheiden. Zum Glück muss sich selbst im fortgeschrittenen Alter (> 65 Jahre) nur ein geringer Teil der Männer mit mittelgradiger BPH wegen starker Beschwerden einer Operation unterziehen (5-24 % innerhalb von 3-4 Jahren). Immerhin sind die Risiken dieses Eingriffs – wie retrograde Ejakulation (bei 70–75%), postoperative Infektionen (bei 5-10%), Impotenz (bei 5-10%) und Inkontinenz (bei 2-4%) – nicht unerheblich. Andererseits kann kein anderes Verfahren mit einer ähnlich deutlich ausgeprägten Verbesserung der Symptomatik aufwarten. Insgesamt bleiben chirurgische Verfahren aber meistens auf Fälle mit schwerer Symptomatik beschränkt. Weitere invasive Verfahren sind zwar schonender aber auch weniger effektiv im Sinne der Obstruktionsbeseitigung. Hierzu zählen u.a. transurethrale laserinduzierte Prostatektomie, thermoinduzierte transurethrale Nadelablation und transurethrale Mikrowellentherapie.

Die Pharmakotherapie bei BPH

Obwohl zur Pathophysiologie der BPH nur wenig bekannt ist, wissen wir aus klinischen Studien mit **Doxazosin** (Diblocin®) und **Finasterid** (Proscar®) bei Patienten mit moderater BPH, dass sowohl neuronale (sympathisches Nervensystem) als auch humorale (androgene Hormone) Signale beteiligt sind. Diese beiden Gruppen von Arzneimitteln sind bislang die einzigen mit nachgewiesener Wirkung bei BPH im Sinne einer Verminderung der Progression. Während Doxazosin vor allem die Symptomatik verbessert, vermindert Finasterid das Wachstum der Prostata, löst aber bei längerdauernder Behandlung (1-2 Jahre) auch eine Verbesserung der Symptomatik aus. Als Mittel der Wahl bei moderatem Beschwerdebild gelten α -Blocker wie Doxazosin (4-8 mg/die, einschleichende Dosierung!), da diese Substanzen zu einer raschen und klinisch relevanten Reduktion der Obstruktionsbeschwerden (s.o.) führen. Finasterid muss kritischer betrachtet werden. Erstens kann die Substanz bei Langzeittherapie (7 Jahre) zwar ein Viertel der Prostatakrebsfälle insgesamt verhindern, besonders gefährliche Formen mit geringer Überlebensrate (höchster Punktwert nach Gleason) treten aber häufiger auf. Zweitens ist die Hemmung der Bildung von Dihydrotestosteron mit einem deutlichen Anstieg der Inzidenz von Impotenz verbunden. Diese Nebenwirkung Prostatektomie tritt auch auf und ist ein Grund für viele Männer, die Operation so lange wie möglich hinaus zu zögern.

Die neuen Erkenntnisse zur Pharmakotherapie bei BPH

Zwei frühere Studien bei moderater BPH von einem Jahr Dauer hatten überraschenderweise gezeigt, dass die Kombination von α -Blockern wie Terazosin (Heitrin®) oder Doxazosin mit Finasterid nicht besser wirksam ist, als die Einzelsubstanzen, obwohl eigentlich der unterschiedliche Wirkungsmechanismus zunächst für eine additive Wirkung sprechen würde. In einer erst kürzlich publizierten Studie zeigte sich dann, dass die **Dauer der Kombinationstherapie** entscheidend ist (McConnell JD et al., NEJM 2003;349:2387-98). In dieser Studie wurden insgesamt 3047 Männer im Alter von 62 Jahren für ca. 4,5 Jahre mit Placebo, Doxazosin, Finasterid oder der Kombination behan-

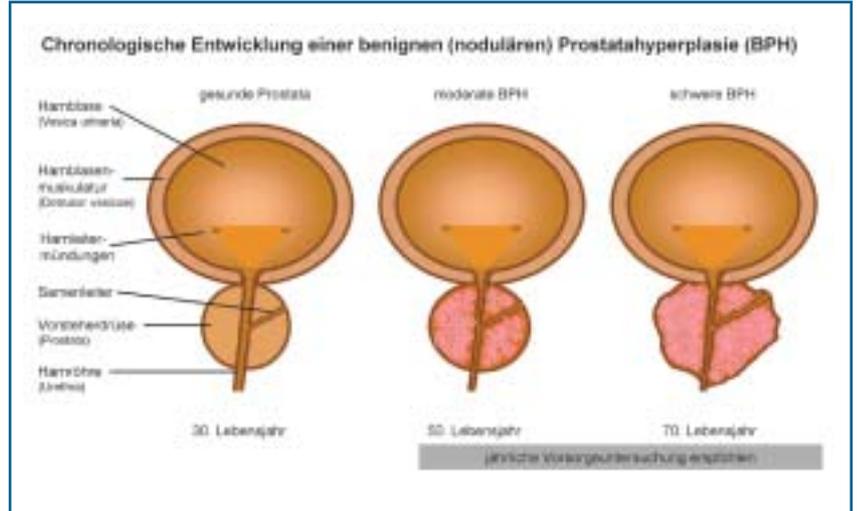


Abbildung 1: Benigne Prostatahyperplasie

Dargestellt ist die Entwicklung der BPH im Verlauf des Lebensalters. Obwohl zur Pathophysiologie nur wenig bekannt ist, wissen wir aus klinischen Studien mit Doxazosin und Finasterid bei moderater BPH, dass sowohl neuronale (sympathisches Nervensystem) als auch humorale (Androgene) Signale beteiligt sind. Während Doxazosin vor allem die Symptomatik verbessert, vermindert Finasterid das Wachstum der Prostata. Bei schwerer Symptomatik sind eher chirurgische Verfahren indiziert.

delt. Als wichtigstes Ergebnis dieser Studie lässt sich festhalten, dass die Kombination den kumulativen Index der BPH-Progression signifikant stärker senkt als die vergleichbar wirksamen Einzelsubstanzen. Für die klinische Praxis bedeutet dies jedoch nicht, dass in Zukunft die Kombinationstherapie bevorzugt werden sollte. Vor allem im Hinblick auf die mögliche Auslösung hochaggressiver Prostatatumoren sollte eine Therapie mit Finasterid – weder als Monotherapie anstelle von α -Blockern noch als Kombination mit α -Blockern – nicht ohne eine genaue und am individuellen Patienten orientierte Analyse der Nutzen-Risiko-Relation gegeben werden.

Fazit

Zur Behandlung moderater Formen der BPH stehen α -Blocker wie Doxazosin zur Verfügung, mit welchen in Wochenfrist eine klinisch klar nachweisbare Besserung der Obstruktionsbeschwerden erreicht werden kann. Obwohl der 5- α -Reduktase Blocker Finasterid vorwiegend das Wachstum des Prostatagewebes hemmt, tritt im Laufe von 1-2 Jahren Therapie ebenfalls eine geringe Besserung der Symptomatik auf. Neu ist nun, dass eine 4-jährige Therapie mit der Kombination Doxazosin/Finasterid eine signifikant stärkere Verringerung der BPH-Progression auslöst als die jeweilige Monotherapie. Allerdings muss sowohl die Mono- als auch die Kombinationstherapie mit Finasterid wegen des Risikos der Nebenwirkungen (mögliche Auslösung schwerer Formen des Prostatakarzinoms, Libidoverlust und Impotenz) sorgfältig abgewogen werden.

Herzlichst
Ihr

EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Diesen und weitere
Artikel finden Sie
auch im Internet unter
www.kojda.de