

Benigne

Prostata

hyperplasie

Im Rahmen der MTOPS-Studie konnte gezeigt werden, dass es nach einer fünf Jahre dauernden Behandlung mit Finasterid - im Gegensatz zu α 1-Rezeptorblockern - möglich ist, das Fortschreiten einer benignen Prostatahyperplasie zu stoppen oder gar umzukehren. Der folgende Beitrag informiert über die aktuellen medikamentösen und operativen Behandlungsoptionen bei benigner Prostatahyperplasie.

Von Wolfgang Horninger et al.*

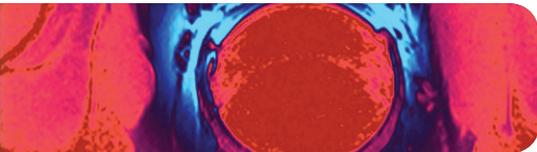
Einleitung

Die Prostata ist das Organ des Mannes, das jenseits der Lebensmitte am häufigsten erkrankt. Als benigne Prostatahyperplasie (BPH), auch Prostataadenom oder benignes Prostata-syndrom (BPS) genannt, wird die gutartige Vergrößerung der Prostata durch Proliferation der ansonst unauffälligen Zellen bezeichnet. Zu einer benignen Prostatahyperplasie kommt es gewöhnlich bei Männern im mittleren bis höheren Lebensalter. Es handelt sich um eine Hyperplasie der Prostatadrüsen und -stromaanteile, die meist von der sogenannten zentralen Zone ausgeht, welche die Harnröhre umgibt. Zumindest

70 Prozent aller Männer, die das 70. Lebensjahr erreichen, entwickeln eine histologische benigne Prostatahyperplasie; bei 40 Prozent oder mehr treten Symptome einer Harnabflussbehinderung auf.

Eines der besonders verwirrenden Merkmale der benignen Prostatahyperplasie ist das Fehlen eines eindeutigen Bezuges zwischen der Größe der Prostata und dem Auftreten oder dem Schweregrad der Harnabflussbehinderung. Im Allgemeinen ist jedoch bei jedem Patienten individuell eine fortschreitende Vergrößerung der Prostata mit einer allmählichen Abnahme des Harnstrahls und einer unzureichenden Blasenent-

Querschnitt der Prostata im MRT



- leerung zu registrieren, was schließlich zum Auftreten von Symptomen einer infra-vesikalen Obstruktion und den damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität führt.

Im Stadium 1 führt häufiger Harn- drang zu einer Verkürzung der Miktions- intervalle (Pollakisurie), zu nächtlichem Aufstehen und einer Zunahme der nächtlichen Miktionsfrequenz (Nykturie). Der Beginn der Blasenentleerung wird verzögert (Startschwierigkeiten), der Harnstrahl abgeschwächt, Nachträufeln tritt auf.

Im Stadium 2 kann die Blase nicht mehr vollständig entleert werden und es kommt zur Restharnbildung. Dadurch wird die Entstehung von wiederkehrenden Blasen- und Prostata-Entzündungen bis zur Ausbildung von Prostata-Abszessen sowie die Entstehung von Blasensteinen begünstigt.

Im Stadium 3 erfolgt eine Dekom- pensation der Blasenmuskulatur mit unwillkürlichem, tropfenweisem Harn- abgang als Ausdruck einer Überlaufblase mit Restharnvolumina bis zu mehre- ren Litern.

Bei der gutartigen Prostatavergrö- ßerung unterscheidet man prinzipiell zwischen medikamentösen und opera- tiven Behandlungsmöglichkeiten. Die Wahl der Therapie richtet sich vor allem nach dem Stadium der Erkrankung und dem daraus resultierenden Beschwer- debild. Im Anfangsstadium reicht die regelmäßige ärztliche Kontrolle (wait and see) des Krankheitsverlaufes aus. Meist sind diese Patienten auch mit ihrer Miktio zufrieden und es besteht kein Leidensdruck. Regelmäßige jähr- liche Kontrollen beim Urologen in enger Zusammenarbeit mit dem Facharzt für Allgemeinmedizin sind allerdings unumgänglich, auch im Sinne der

Prostatakarzinom-Früherkennung, dem sogenannten PSA-Screening.

Medikamentöse Therapie

Um die Wirksamkeit einer medika- mentösen Therapie der Prostatahy- perplasie festzustellen, werden heute Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien gefordert. Die Parameter, die in diesen Studien zur Evaluierung der Wirkung herangezogen werden, sind die Änderung des maximalen Harnflusses, des Restharns und der subjektiven Symptomatik. Diese wird mit Hilfe des sogenannten internationalen Prostata- Symptomen-Score (IPSS), in dem auch eine Frage zur Beurteilung der Lebensqualität inkludiert ist, evaluiert. Bei diesem aus acht einfachen Fragen bestehenden Fragebogen werden die Symptome erfasst und gewertet. Pro Frage werden 0-5 Punkte vergeben; bei einem Score bis 7 ist eine Therapie nicht dringend erforderlich. Je höher die Punktzahl ist, umso akuter besteht Bedarf für eine Therapie.

Phytotherapie

Traditionell genießen Pflanzenextrak- te zur Behandlung der Symptome der benignen Prostatahyperplasie in Ös- terreich ebenso wie im übrigen Europa hohe Popularität. Sie erreichen in einzel- nen Ländern einen Marktanteil von bis zu 50 Prozent. Die pharmakologischen Inhaltsstoffe dieser Medikamente be- stehen häufig aus komplexen Phytoste- rolgemischen, wobei β -Sitosterol meist die Hauptkomponente darstellt. Die Wirkungsmechanismen sind teilweise nicht genau bekannt; meist handelt es sich um einen antiinflammatorischen und antikongestiven Effekt, indem die Wirksubstanzen in den prostatistischen Prostaglandinstoffwechsel eingreifen. Ein anderer Wirkmechanismus soll ei-

ne Hemmung der intraprostatistischen 5α - Reduktase als auch der Aromatase sein.

Hypoxis rooperi, südafrikanisches Sternengras (Harzol®)

Die klinische Wirksamkeit dieses Phytotherapeutikums wurde in mehre- ren, auch Placebo-kontrollierten Studi- en untersucht. Die Ergebnisse sind teils vielversprechend, teils widersprüchlich und Placebo-kontrollierte Langzeitda- ten fehlen.

Serenoa repens (Permixon®, Prostagutt®, Urogutt®)

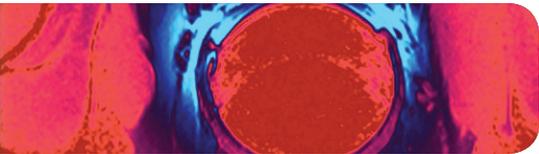
Dieses Phytotherapeutikum wird aus den reifen, getrockneten Früchten von *Serenoa repens* (amerikanische Säge- zahnpalme; Synonym: *Sabal serrulata*) hergestellt (lipophile Extrakte). Auch für dieses Medikament liegen zahlreiche, teilweise widersprüchliche Studien be- züglich der klinischen Wirksamkeit vor. Anzumerken sei hier, dass diese Ergeb- nisse nicht generell auf alle *Serenoa repens*-Präparate übertragbar sind, weil die Technik der Extraktbereitung von Hersteller zu Hersteller und somit auch das Spektrum der enthaltenen Substan- zen variiert.

Pygeum africanum, afrikanischer Pflaumenbaum (Tadenan®)

Dieses Präparat besteht aus Ex- trakten aus der Rinde des afrikanischen Pflaumenbaumes. Zahlreiche Placebo- kontrollierte Kurzzeitstudien zeigten ei- ne moderate klinische Wirksamkeit. Keine dieser Untersuchungen entsprach jedoch in ihrem Design den Minimal- anforderungen der „International Con- sultation Conference on BPH“, sodass die Ergebnisse nicht eindeutig zu beur- teilen sind.

Urtica dioica, Brennessel, (Prostagutt®, Urogutt®)

Klinische Studien, die zum Teil vor mehr als zehn Jahren durchgeführt ►►



» wurden, sind wegen ihrer geringen Patientenzahl und kurzen Studiendauer kaum beurteilbar.

***Cucubita pepo* (Kürbiskerne)**

Eine erst kürzlich durchgeführte randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie an 476 Patienten konnte innerhalb von zwölf Monaten eine signifikante Reduktion der klinischen Symptome zeigen - gemessen am IPSS im Vergleich zum Placeboarm. Andere Parameter wie die maximale Harnflussrate, die Lebensqualität, der Restharn oder das Prostatavolumen änderten sich nicht.

Zusammenfassende Bewertung

Obwohl die Phytotherapie sich traditionell als Arzneimittel und auch als Nahrungsmittelzusätze zunehmender Beliebtheit erfreuen, bleibt ihre Rolle für die Therapie der benignen Prostatohyperplasie umstritten. Legt man Evidenz-basierte Kriterien an, zeigen nur wenige randomisierte Studien sowie einige Metaanalysen - vor allem über *Serenoa repens* und *Pygeum africanum* sowie jüngste Studien mit Kürbiskernen - einen klinischen Effekt bei guter Verträglichkeit. Nachdem häufig weder die genaue Wirksubstanz noch ein exakter pharmakologischer Wirkmechanismus definiert sind, sind die Wirkstoffe der verschiedenen Extraktmischungen schlecht einschätzbar. Umso mehr sind randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien erforderlich, um die tatsächliche therapeutische Potenz der einzelnen Präparate einordnen zu können.

α 1-Rezeptorblocker

Der Muskeltonus im Bereich des Blasenhalses und im Prostatastroma ist zum überwiegenden Teil adrenerg kontrolliert und kann durch Blockade dieser Rezeptoren herabgesetzt werden. Durch diese Relaxation in der Prostata kommt es zur Erweiterung der prostatistischen Harnröhre und da-

durch zur Verbesserung des Abflusses. Subjektiv störende Symptome wie Nykturie, Pollakisurie oder schwacher Harnstrahl können teilweise eindrucksvoll verbessert werden. Da jedoch diese α 1-Rezeptorblocker nicht nur selektiv an der Prostata, sondern auch am Gefäßsystem wirken und dort eine Vasodilatation verursachen, kommt es zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Schwindel, Hypotonie, Benommenheit und Herzklopfen.

Prinzipiell muss bei allen α 1-Rezeptorblockern mit diesen Nebenwirkungen gerechnet werden. Sie scheinen aber bei den „uroselektiven“ Wirkstoffen Alfuzosin (Xatral®) und Tamsulosin (Alna retard®) seltener zu sein als bei den aus der Hypertoniebehandlung stammenden Wirkstoffen Doxazosin (Prostadilat®) und Terazosin (Uroflo®).

Alle α 1-Rezeptorblocker wurden in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien auf ihre Wirksamkeit hin überprüft. Diese Studien weisen auf eine ähnliche Wirksamkeit aller Präparate hin, was auch in direkten Vergleichsstudien bestätigt wurde. Die Verbesserung der Symptomatik gemessen am IPSS lag in den einzelnen Studien zwischen 19,2 Prozent und 65 Prozent, wobei der Unterschied im Vergleich zu den Placebogruppen in den meisten Studien statistisch signifikant war. Die Verbesserung der klinischen Symptomatik blieb bei Langzeituntersuchungen konstant. Der Anstieg des maximalen Harnflusses lag in den Placebo-kontrollierten Studien zwischen 0,8 und 4,3 ml/s, der Unterschied zu den Placebogruppen war in den meisten Studien signifikant. Die Verbesserung der maximalen Harnflussrate blieb - genauso wie die Verbesserung der Symptomatik - in den Langzeitstudien erhalten. Die Restharnsenkung lag zwischen zehn und 56 Prozent. Diese Veränderungen waren zwar

in den meisten Studien im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant verbessert; eine signifikante Restharnsenkung im Vergleich zu Placebo konnte jedoch nur in wenigen Studie nachgewiesen werden.

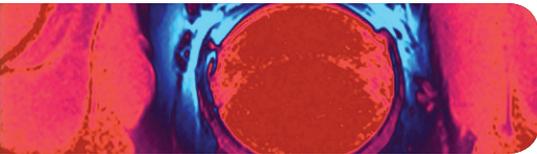
Nebenwirkungen

Terazosin (Uroflo®)

Die Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen während der Terazosintherapie waren Dosis-abhängig. Da Dosierungen über 10 mg Terazosin/Tag mit einer deutlichen Erhöhung von Nebenwirkungen einhergingen, sollte eine maximale Tagesdosis von 10 mg nicht überschritten werden. Um Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte Terazosin einschleichend dosiert und nach Wirkung titriert werden. Vasodilatatorische Nebenwirkungen wie Schwindel, Schwäche, Hypotonie, orthostatische Dysregulation oder Tachykardie traten in einer Langzeitbeobachtung von 1.053 Patienten, die mit Terazosin behandelt wurden, im Vergleich zu 1.031 Personen, die ein Placebo erhielten, signifikant häufiger auf. Auch Thoraxschmerzen, Übelkeit, Unwohlsein, periphere Ödeme und Ejakulationsstörungen waren nach Einnahme von Terazosin signifikant häufiger als nach Einnahme von Placebo.

Doxazosin (Prostadilat®)

Unerwünschte Wirkungen traten nach der Einnahme von Doxazosin bei bis zu 46 Prozent und nach Placebo bei bis zu 36 Prozent der Behandelten auf. In den meisten Fällen handelte es sich um leichte oder moderate Nebenwirkungen, die nur selten zum Therapieabbruch führten und immer reversibel waren. Am häufigsten wurde über vasodilatatorische Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Somnolenz oder Hypotonie berichtet. Die Verwendung von Retardtabletten konnte aber die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei gleichbleibendem Wirkprofil reduzieren. »



▶▶ **Alfuzosin (Xatral®)**

Nebenwirkungen waren nach der Einnahme von Alfuzosin im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant häufiger. In einer großen Placebo-kontrollierten Studie, bei der 588 Patienten mit benigner Prostataphyperplasie mit Alfuzosin (n=292) oder Placebo (n=296) behandelt wurden, traten Nebenwirkungen mit 9,6 beziehungsweise 8,8 Prozent nahezu gleich häufig auf. In allen Studien wurde am häufigsten über vasodilatationsbedingte Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen oder Abgeschlagenheit berichtet; die Symptome traten bei diesem Medikament hauptsächlich in den ersten vier Wochen auf, waren meist nur von vorübergehender Dauer und reversibel.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Angina pectoris, Herzinfarkte oder Synkopen traten extrem selten oder gar nicht auf und waren nicht häufiger als in der Gruppe, die mit Placebo behandelt wurde. Sexuelle Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion, Impotenz, retrograde Ejakulation) traten ebenfalls nur gelegentlich auf. Interessanterweise berichteten 45 Prozent der mit Alfuzosin behandelten Patienten über eine Verbesserung der Sexualfunktion und der damit verbundenen Lebensqualität.

Tamsulosin (Alna retard®)

Die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen betrug etwa 34 Prozent im Vergleich zu 24 Prozent bei Placebo. Im Einzelnen war die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu Placebo nahezu identisch; bis auf Ejakulationsstörungen erreichte keine der Nebenwirkungen Signifikanzniveau. Besonders für vasodilatationsbedingte Symptome wie Schwindel, Kopfschmerz, Tachykardie, Hypotonie oder orthostatische Dysregulation gab es keine Unterschiede.

Zusammenfassende Bewertung

Das Wirkprofil der in Österreich erhältlichen α -Rezeptorblocker ist sehr ähnlich. Die Symptomatik der Patienten, die an benigner Prostataphyperplasie leiden, kann mit allen genannten Substanzen um bis zu 65 Prozent dauerhaft reduziert und der maximale Harnfluss um bis zu 4,3ml/s dauerhaft gesteigert werden. Diese Veränderungen sind im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt werden, signifikant und tragen zur Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Männer bei.

Im direkten Vergleich der verschiedenen α -Rezeptorblocker konnte für keine Substanz eine Überlegenheit hinsichtlich der Wirkung nachgewiesen werden.

Im Vergleich zu den 5α -Reduktasehemmern bieten α -Rezeptorblocker durch ihren raschen Wirkungseintritt und durch die Unabhängigkeit vom Prostatavolumen gewisse Vorteile; sie haben jedoch keinen Effekt auf das Prostatavolumen und nehmen somit keinen Einfluss auf das natürliche Fortschreiten der Erkrankung.

Im Unterschied zur einheitlichen Wirkung aller α -Rezeptorblocker ist das Nebenwirkungsprofil der Substanzen Alfuzosin und Tamsulosin günstiger als jenes von Doxazosin oder Terazosin. Nebenwirkungen durch Vasodilatation aber auch gastrointestinale Symptome sind für die signifikante Erhöhung der unerwünschten Wirkungen von Doxazosin und Terazosin verantwortlich. Diese erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen konnte sowohl in Placebo-kontrollierten als auch in direkten Vergleichsstudien nachgewiesen werden.

Ebenfalls nachteilig für die Substanzen Doxazosin und Terazosin ist die

Notwendigkeit der Titrierung auf Grund der blutdrucksenkenden Wirkung.

Sexuelle Funktionsstörungen sind insgesamt selten und nach Absetzen der Therapie reversibel. Therapie-assoziierte erektile Dysfunktionen bestehen in bis zu drei Prozent der Fälle, Ejakulationsstörungen in bis zu elf Prozent und eine verminderte Libido in bis zu drei Prozent.

5α -Reduktasehemmer

Bei den 5α -Reduktasehemmern unterscheidet man zwei Medikamente: Finasterid (Proscar®), das seit mehr als zehn Jahren in Österreich zugelassen ist und Dutasterid (Avodart®), das erst seit kurzem erhältlich ist.

Finasterid (Proscar®)

Diese Substanz hemmt die Umwandlung von Testosteron in das biologisch wirksame Dihydrotestosteron (DHT), das für das Wachstum der Prostata mitverantwortlich ist. Durch eine Blockade dieser Umwandlung können sowohl ein Wachstumsstopp als auch eine Abnahme der Prostatagröße erreicht werden. Finasterid hemmt selektiv die intraprostatistische Typ II 5α -Reduktase und blockiert somit die Umwandlung von Testosteron in DHT. Die Effektivität als auch die Sicherheit dieses Medikamentes konnte in mehreren großen internationalen Studien nachgewiesen werden.

Symptomatik und maximale Harnflussrate

Es kommt zu einer Abnahme des durchschnittlichen Prostatavolumens um 20 bis 25 Prozent sowie zu einer lang anhaltenden Verbesserung der maximalen Harnflussrate im Durchschnitt um 1,5ml/sec (1,1 bis 1,9). Auch bezüglich des IPSS zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme um durchschnittlich 2,1 Punkte (1,3 bis 2,6). Prinzipiell zeigte sich ein besseres Ansprechen

bezüglich des Symptom-Score und maximaler Harnverhaltung bei Patienten mit größeren Prostataavolumina über 50 Gramm.

Endpunkte akuter Harnverhalt und operativer Eingriff

Durch eine Langzeittherapie mit Finasterid ist es möglich, klinisch signifikante Endpunkte wie akute Harnverhaltung oder einen operativen Eingriff günstig zu beeinflussen. Diese Endpunkte waren unter anderem auch Gegenstand der sogenannten MTOPS-Studie, in der mehr als 3.000 Patienten mit benigner Prostatahyperplasie Patienten evaluiert wurden. Dabei zeigte sich, dass das relative Risiko einer akuten Harnverhaltung als auch eines operativen Eingriffes nach einer fünf Jahre dauernden Behandlung mit Finasterid jeweils um mehr als 50 Prozent reduziert werden konnte. Somit konnte mit dieser Substanz zum ersten Mal gezeigt werden, dass es mit Finasterid - im Gegensatz zu α 1-Rezeptorblockern - möglich ist, das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen oder gar umzukehren.

Nebenwirkungen

Finasterid wurde insgesamt gut vertragen und das Sicherheitsprofil entsprach nach fünfjähriger Beobachtungszeit etwa dem der einjährigen kontrollierten klinischen Studie. In der einjährigen Placebo-kontrollierten Studie fanden sich eine verminderte Libido in 3,8 Prozent, Ejakulationsprobleme in 2,9 Prozent und Impotenz in 3,8 Prozent. Im Vergleich zu den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, war dies statistisch signifikant. In der fünfjährigen offenen Extensionsstudie betrug der Prozentsatz an Patienten, die von verminderter Libido, Ejakulationsproblemen und Impotenz berichteten, jedoch nur noch 1,7 Prozent, 0,6 Prozent und 2,4 Prozent. Bei fast allen

Patienten kam es zu einer deutlichen Verminderung des Ejakulatvolumens. Nach Absetzen des Medikamentes sind die erwähnten unerwünschten Wirkungen reversibel.

Ein Nachteil dieses Medikaments besteht in einer sehr langen, bis zu sechs Monaten dauernden Latenzzeit bis zum Eintritt der maximalen Wirkung. Erwähnenswert ist eine Studie, die kürzlich im New England Journal of Medicine erschienen ist. Dabei wurde im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie Finasterid in Hinblick auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms untersucht wurde: In der Placebogruppe wurde bei 24 Prozent der Patienten ein Prostatakarzinom entdeckt während in der Finasteridgruppe nur bei 18 Prozent der Studienteilnehmer (sechs Prozent relative Risikoreduktion) ein Prostatakrebs detektiert wurde. Es zeigte sich jedoch, dass in der Finasteridgruppe prozentuell vermehrt aggressivere Prostatakarzinome gefunden wurden. Inwieweit sich diese Daten bestätigen lassen beziehungsweise eine weitere klinische Auswirkung haben, können letztlich nur Langzeitstudien zeigen.

Dutasterid (Avodart®)

Diese Substanz hemmt im Gegensatz zu Finasterid sowohl die Typ I als auch die Typ II 5α -Reduktase und führt zu einer raschen, 90-prozentigen Reduktion von DHT. Die klinische Wirksamkeit dieses dualen 5α -Reduktasehemmers wurde in einer großen, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie mit mehr als 2.000 Teilnehmern untersucht und 2002 publiziert.

Symptomatik und maximale Harnflussrate

Dutasterid führt zu einer 25-prozentigen Reduktion des Prostatavolumens nach einer zweijährigen Behandlung.

Daraus resultierte in dieser Studie eine Verbesserung des Symptom-Scores um durchschnittlich 4,5 Punkte. Dies war im Vergleich zur Gruppe, die mit Placebos behandelt wurde, statistisch signifikant. Bezüglich der maximalen Harnflussrate zeigte sich nach einem zweijährigen Beobachtungszeitraum eine zu Placebo statistisch signifikante Verbesserung um durchschnittlich 2,2ml/s.

Endpunkte akuter Harnverhalt und operativer Eingriff

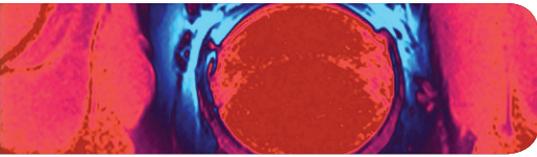
Das relative Risiko eines akuten Harnverhalts konnte in den ersten beiden Jahren um 57 Prozent reduziert werden. Die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs aufgrund der benignen Prostatahyperplasie wurde in den ersten beiden Jahren um 48 Prozent reduziert. Auch bei diesem Medikament tritt die maximale Wirksamkeit im Durchschnitt erst nach sechs Monaten auf.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Dutasterid entspricht im Wesentlichen dem von Finasterid. Erektile Dysfunktionen traten in sieben Prozent, eine verminderte Libido in vier Prozent, Ejakulationsstörungen und Gynäkomastien in zwei Prozent aller Patienten auf. Gleich wie bei Finasterid wurde auch bei Dutasterid bei fast allen Patienten eine deutliche Verminderung des Ejakulatvolumens beobachtet.

Kombinationstherapie: 5α -Reduktasehemmer und α -Rezeptorblocker

In der bereits erwähnten MTOPS-Studie wurde auch die klinische Wirksamkeit einer Kombinationstherapie untersucht. Nach fünf Jahren Kombinationstherapie (Doxazosin und Finasterid) zeigte sich eine Risikoreduktion, eine klinische benigne Prostatahyperplasie-Progression zu erleiden, um 67 Prozent; eine Reduktion des Symptomen-Scores um 7,0 Punkte, eine Risikoverminde-



►► rung bezüglich einer Harnverhaltung um 79 Prozent und bezüglich eines operativen Eingriffes um 69 Prozent. In jedem Fall war in dieser Studie die Kombinationstherapie dem Placebo oder der Monosubstanz überlegen.

Dutasterid + Tamsulosin (Duodart®)

Die Kombinationstherapie mit Duodart bestehend aus einem α -Rezeptorblocker (Tamsulosin) und einem 5α -Reduktasehemmer ist der Monotherapie bei der symptomatischen benignen Prostatahyperplasie mit erhöhtem Progressionsrisiko überlegen (Prostatavolumen ≥ 30 ml). Dies konnte in der CombAT-Studie gezeigt werden.

Zusammenfassende Bewertung

Die 5α -Reduktasehemmer führen mit prozentuell geringgradigen, für den Patienten aber belastenden Nebenwirkungen, zu statistisch signifikanten Verbesserungen der Symptomatik und der maximalen Harnflussrate im Vergleich zu Placebo. Ein Nachteil der Medikamente ist der langsame Wirkungseintritt (bis zu sechs Monate). Andererseits ist bei diesen Medikamenten in Langzeitstudien erstmals ein positiver Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung nachgewiesen worden. Die CombAT-Studie zeigt, dass Patienten mit einem Prostatavolumen von ≥ 30 ml von einer Kombinationstherapie profitieren.

Operative Therapie

Einleitung

Bei persistierender obstruktiver Miktionsymptomatik wird nach Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieformen die Indikation zur Operation gestellt. Da der Schweregrad der Harnabflussstörung jedoch nicht

direkt mit der Größe der Prostata korreliert, werden verschiedene Operationsverfahren benötigt, um die infravesikale Obstruktion eines jeden Patienten individuell zu behandeln. Zur Operation stehen zwei verschiedene Zugangswege zur Verfügung: der transurethrale Zugang oder die offene Prostatektomie. Bei den transurethralen Operationstechniken unterscheidet man zwischen der Inzision, der klassischen Resektion der Prostata, der Mikrowellentherapie der Prostata oder neueren Laserverfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. Vor jedem Eingriff muss eine eventuelle Harnwegsinfektionen mit Antibiotika behandelt werden, sodass präoperativ eine sterile Harnkultur vorliegt.

Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP)

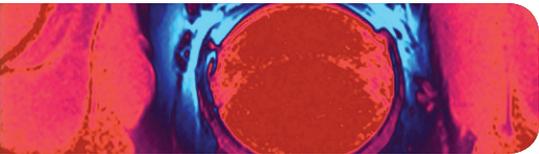
Die transurethrale Inzision der Prostata ist indiziert bei Männern mit einer kleinen Prostata von ≤ 30 ml ohne Mittellappen-Adenom. Die TUIP reduziert die infravesikale Obstruktion durch ein- oder zweifache Inzision des Blasenhalbes, ohne Prostatagewebe zu reseziieren. Daher stellt ein Mittellappen-Adenom, das in das Lumen der Harnröhre/des Blasenhalbes ragt und reseziert werden muss, eine Kontraindikation dar. Die Operationsmethode wurde durch mehrere Studien modifiziert; der heute gängige Standard ist die zweifache Inzision des Blasenhalbes und der angrenzenden Transitionalzone in der 5- und 7-Uhr-Position dar. Eine Alternative dazu ist die einfache Inzision in der 6-Uhr-Position. Für die Inzision wird ein Resektionsschaft wie für die TURP verwendet, anstatt einer Schlinge kommt ein Haken zum Einsatz. Der Vorteil der TUIP besteht vor allem in einer geringeren Morbidität gegenüber TURP oder offener Prostatektomie.

Transurethrale Resektion der Prostata (TURP)

Die transurethrale Resektion der Prostata wurde erstmals 1932 durchgeführt. Die Resektionsgeräte änderten sich seither grundlegend, das Prinzip der TURP blieb jedoch das Gleiche. Die TURP stellt nach wie vor den Goldstandard bei der Behandlung der symptomatischen benignen Prostatahyperplasie bei einem Prostatavolumen von 30-80 ml dar. Gleichzeitig besteht aber keine strenge Evidenz-basierte Obergrenze des Prostatavolumens, da dieser Eingriff sehr stark von der Erfahrung und damit von der Resektionsgeschwindigkeit des Operateurs und von der Größe des Resektoskops abhängt. Der Eingriff wird in Spinal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Technik

Bei der TURP wird ein Resektoskopschaft mit Obturator oder unter Sicht durch die Harnröhre bis zur Harnblase eingeführt und ein Resektoskop mit einer Schneideschlinge angebracht. Sollte dabei ein enger Meatus oder eine relativ kurzstreckige Harnröhrenenge auffallen, was ein Weiterkommen mit dem Resektoskop verhindert, ist eine Hertel-Meatotomie oder eine kalte Urthrotomia interna mit einem Messer in der 12-Uhr-Position der Harnröhre indiziert. Um eine kontinuierliche Spülung zu ermöglichen, kann ein Continuous-Flow-Resektoskop verwendet werden oder es wird vor Beginn der Resektion eine suprapubische Blasenfistel angelegt. So kann die Spülflüssigkeit kontinuierlich abrinnen, wodurch gute Sichtverhältnisse geschaffen werden. Während der TURP werden mit der Schlinge einzelne Prostata-Chips von den zwei Seitenlappen und dem Mittellappen unter Sicht reseziert und die Gewebestücke in die Harnblase gespült. Nach genauer Blutstillung werden die Gewebestücke ausgespült und ein ►►



- Katheter angelegt. Die Gesamtzeit der Operation soll üblicherweise eine Stunde nicht übersteigen, um das Risiko für intraoperative Komplikationen, wie dem transurethralen Resektionssyndrom (TUR-Syndrom), zu minimieren.

Es gibt die Möglichkeit der monopolen und der bipolaren Resektion. Die monopolare TURP wurde zur Coagulating-Intermittant-Cutting (CIC) Technik weiter entwickelt, wobei die Resektionsschlinge im Wechsel schneidet und koaguliert. Damit können im Vergleich zur herkömmlichen TURP weniger Blutungen auftreten und die Morbidität kann gesenkt werden. Für beide monopolare Verfahren wird eine hypotone Spülflüssigkeit, meist halbisomolare, elektrolytfreie Zuckerlösungen, verwendet. Seit rund zehn Jahren ist zusätzlich die bipolare TURP (B-TURP) verfügbar, wobei über zwei Elektroden an der Resektionsschlinge das Gewebe gleichzeitig geschnitten und koaguliert wird. Dadurch kann das Blutungsrisiko und die Morbidität ebenfalls gesenkt werden. Ein weiterer möglicher Vorteil der B-TURP ist die Verwendung einer physiologischen Kochsalzlösung zur Spülung wodurch das Risiko für ein TUR-Syndrom vermindert wird. Probleme bei dieser Methode treten jedoch bei der Resektion von großen Prostatavolumina auf, da die Energieweiterleitung des Hochfrequenzstromes in isotonen Kochsalzlösungen nicht immer befriedigend funktioniert und somit im Vergleich zur monopolen TURP die Resektionszeit verlängert.

Langzeitergebnisse TURP vs. TUIP

In mehreren Langzeitstudien mit einem Follow-Up von acht bis 22 Jahren konnte nach einer TURP eine signifikante Verbesserung der subjektiven und objektiven obstruktiven Miktions-symptomatik, als auch der urodynamischen Blasen-funktionsparametern gezeigt wer-

den. So zeigt sich in einer Studie zehn Jahre nach erfolgter TURP ein mittlerer IPSS von 4,9. Die maximale Harnfluss-geschwindigkeit Qmax nahm nach TURP im Mittel um 9,7 ml/s zu; dies entspricht einer Verbesserung um 125 Prozent. Mehrere Studien, die TURP und TUIP vergleichen, beschreiben eine geringere Verbesserung des Qmax nach TUIP von nur 70 Prozent. Die postoperative Restharnbildung sinkt nach TURP um 60,5 Prozent. Nach TUIP zeigt sich auch eine Verringerung des Restharns; die Reduktion ist jedoch nicht so groß wie nach einer Resektion. Die Notwendigkeit für eine Re-Operation ist in Österreich mit einer Rate von 2,9 Prozent nach einem Jahr gering; nach acht Jahren beträgt die Rate 7,4 Prozent. Sollte ein neuerlicher Eingriff notwendig sein, wird dieser üblicherweise als TURP durchgeführt.

Intra- und perioperative Komplikationen

Das Risiko, intraoperativ ein TUR-Syndrom zu erleiden, ist in den letzten Jahrzehnten auf weniger als 1,1 Prozent gesunken. Beim TUR-Syndrom kommt es durch Eröffnung von prostatic Venen zur Einschwemmung von hypotoner Spülflüssigkeit in den systemischen Kreislauf. Dadurch entsteht eine Volumenbelastung, eine Hyponatriämie und eine Senkung des onkotischen Drucks und des Plasmaproteinspiegels. Die ersten Symptome sind Gähnen, Unruhe, Übelkeit und Verwirrtheit. In weiterer Folge kann es im Extremfall zu Hypertonie und Bradykardie bis hin zur ausgeprägten Schocksymptomatik führen. Um die Zeichen eines beginnenden TUR-Syndroms frühzeitig zu erkennen, wird die TURP üblicherweise in Spinalanästhesie durchgeführt.

Die intra- und perioperative Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage

nach TURP beträgt nur 0,1 Prozent, wie eine Studie an mehr als 10.000 Männern nach TURP belegte. Die Rate von Transfusions-pflichtigen Blutungen während TURP, welche durch Koagulation nicht mehr ausreichend gestillt werden konnten, ist in den letzten Jahren ebenfalls gesunken und zwar auf 2,9 Prozent. Durch die CIC-Technik konnte in einer Studie eine weitere Reduktion der intra- und perioperativen Bluttransfusionen auf 2,6 Prozent erzielt werden. Nach TUIP ist das Risiko einer Transfusions-pflichtigen Blutung zu vernachlässigen. Das Langzeit-Mortalitätsrisiko von TURP - verglichen mit offener Prostatektomie - zeigt annähernd gleiche Daten von 2,8 Prozent versus 2,7 Prozent nach einem Jahr und 12,7 Prozent versus 11,8 Prozent nach fünf Jahren. Diese Mortalitätsrate dürfte auf das ältere Patientenkollektiv zurückzuführen sein.

Langzeitkomplikationen

Postoperative Stressinkontinenz wird in rund 1,8 Prozent nach TUIP bis 2,2 Prozent nach TURP berichtet. Es besteht auch das Risiko zur erneuten Restharnbildung und zur konsekutiven Harnwegsinfektion. Das Risiko, postoperativ eine Harnröhrenstriktur zu entwickeln, ist bei TUIP mit 4,1 Prozent marginal höher verglichen mit 3,8 Prozent nach TURP. Ebenso besteht ein etwas höheres Risiko für eine Blasenhalstenose nach TUIP. Die retrograde Ejakulation besteht bei 65 Prozent der Männer nach Resektion, wohingegen nur 18 Prozent nach Inzision der Prostata davon berichten. In den bisherigen Studien zeigte sich keine Zunahme von erektiler Dysfunktion nach TURP.

Transurethrale Mikrowellentherapie (TUMT)

Bei der transurethralen Mikrowellentherapie der Prostata werden die

Prostatazellen mittels Mikrowellenstrahlung über die zytotoxische Grenze von 45°C erhitzt und dadurch zerstört; es kommt zu einer Koagulationsnekrose. Die Mikrowellenstrahlung verursacht auch eine Apoptose und Denervierung von α -Rezeptoren, wodurch zusätzlich der Tonus der glatten Muskulatur im Organ abnimmt.

Technik

Ein Steuergerät beinhaltet den Mikrowellengenerator, ein Kühlsystem und ein Temperaturmesssystem. Zur Behandlung wird ein transurethraler Katheter angelegt, welcher mit einer Mikrowelleneinheit im Bereich der prostatistischen Harnröhre ausgestattet ist. Mittels Kühlflüssigkeit werden alle übrigen Teile des Katheters umspült, um Schäden in der Harnröhre zu vermeiden. Ein Temperaturmesser wird rektal eingeführt, um die periprostatistische Temperatur zu überwachen sowie um die Fistelgefahr zu minimieren. Im Anschluss wird die Mikrowellenstrahlung 30 Minuten lang appliziert. Dabei darf die urethrale Temperatur 40°C nicht übersteigen, die rektale Temperatur muss unter 42°C bleiben. Präoperativ muss das Prostatavolumen mittels TRUS ausgemessen werden und sollte nicht kleiner als 40 ml sein. Zusätzlich muss zystoskopisch oder sonographisch ein Mittellappen-Adenom ausgeschlossen werden. Postoperativ muss für zwei bis drei Wochen ein Katheter angelegt werden.

Postoperative Ergebnisse

In einem systematischen Review der verfügbaren Literatur zeigt sich, dass TUMT (=transurethrale Mikrowellentherapie) bei der Behandlung des benignen Prostatasyndroms eine weniger effektive Methode als TURP darstellt. Die maximale Harnflussrate verbesserte sich nach TURP um 119 Prozent, nach TUMT nur um 70 Pro-

zent. Nach einem Harnverhalt wurde in Studien niedrigen Evidenzlevels mittels TUMT die Möglichkeit zur Spontanmiktio in 80 bis 93 Prozent erreicht; die Follow-up-Zeit dieser Studien war mit maximal zwölf Monaten jedoch sehr kurz. Laut einer Studie mit einem längeren Follow-up beträgt nach fünf Jahren das kumulative Risiko für eine erneute Harnretention 58,8 Prozent. Die Re-Operationsrate nach der heute gebräuchlichen High-Energy-TUMT (HE-TUMT) beträgt 19,8 bis 29,3 Prozent. Diese Studien weisen jedoch erneut ein kurzes Follow-up von 30 bis 60 Monaten auf.

Sicherheit der Technik

Die TUMT ist eine sehr sichere Methode und vor allem für multimorbide Patienten mit hohem Operationsrisiko geeignet, da keine Allgemeiner- oder Spinalanästhesie erforderlich ist. Der Eingriff wird im Allgemeinen mit einer intravenösen Schmerztherapie gut toleriert. Die postoperative Kathetertragedauer, die Inzidenz für Rezidiv-Harnretention und Dysurie ist nach TURP erwartungsgemäß signifikant geringer. Dagegen besteht nach TUMT eine signifikant geringere Inzidenz von Hämaturie, Harnverhaltung durch Blutkoagel, TUR-Syndrom und Harnröhrenstrikturen.

Transurethrale Holmium Laser Enukleation; Holmium Laser Resektion

Der Holmium Laser (Ho:YAG) ist ein gepulster Feststofflaser, der schon früher in mehreren Bereichen der Urologie verwendet wurde wie zum Beispiel für die endoskopische Zerkleinerung von Harnleiter-Konkrementen. Seit einigen Jahren wird dieser Laser nun auch zur transurethralen Holmium Laser Enukleation (HoLEP) und zur Holmium Laser Resektion (HoLRP) der Prostata verwendet.

Technik

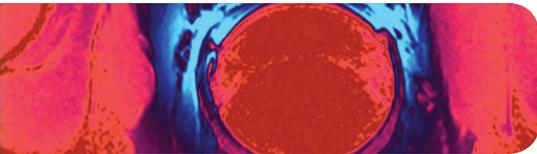
Mit dem 80 Watt Ho:YAG Laser wird über eine 550 μ m messende Quartzfaser durch ein Continuous-Flow-Resektoskop die Prostata retrograd reseziert. Die großen Prostatagewebeteile werden in die Harnblase gespült, dort zerkleinert und anschließend ausgespült. Der große Vorteil von HoLEP besteht darin, dass die Prostataseitenlappen komplett enukleiert werden, wie dies sonst nur bei der offenen Prostatektomie möglich ist.

Postoperative Ergebnisse

Bei Prostatavolumina <100 ml zeigen HoLRP und TURP in prospektiven, randomisierten Studien keine postoperativen Unterschiede in urodynamischen Parametern nach 48 Monaten. Ebenso wurde im Langzeit-Follow up gezeigt, dass HoLEP die gleiche subjektive Symptomverbesserung wie TURP bringt. Bei beiden Lasermethoden wurden jedoch signifikant längere Operationszeiten benötigt (42,1 Minuten HoLRP vs. 25,8 Minuten TURP). Bei Prostatavolumina >100 ml konnte HoLEP im Vergleich mit der offenen Prostatektomie in prospektiven, randomisierten Studien als gleich gute Methode bestätigt werden.

Sicherheit der Technik

In den Händen eines endoskopisch erfahrenen Operateurs gibt es verglichen mit der TURP keine zusätzlichen Limitationen. Die entscheidende Neuerung dieser Methode besteht jedoch in der Tatsache, dass nun auch voll antikoagulierte Patienten mit obstruktiver Miktions-symptomatik transurethral reseziert werden können. Weitere Vorteile gegenüber der TURP sind eine signifikant kürzere Tragedauer des Katheters postoperativ (20,0 vs. 37,2 Stunden), damit kürzere Hospitalisationsdauer und eine geringere perioperative Morbidität. ►►



► Greenlight (532 nm)-Laser-Vaporisation der Prostata

Bei der Greenlight-Laser-Vaporisation wird durch das Einwirken des Lasers das Prostatagewebe plötzlich von 50 auf 100°C erhitzt, wodurch sich intrazelluläre Vakuolen bilden, die den intrazellulären Druck massiv erhöhen und die Prostatazelle schließlich sprengen.

Technik

Zur Vaporisation der Prostata verwendet man einen 80-W-Laser und eine spezielle Laserfaser, die den Greenlight-Laserstrahl seitlich im 70° Winkel abgibt. Unter direkter Sicht mit einem 30° Cystoskop wird das Prostatagewebe ablatiert. Als Spülflüssigkeit verwendet man eine kalte sterile Kochsalzlösung. Die Vaporisation wird am Blasen Hals begonnen, über die beiden Seitenlappen fortgesetzt und am Apex Prostatae beendet.

Postoperative Ergebnisse

In den wenigen, bisher verfügbaren randomisiert kontrollierten Studien wurde der Greenlight-Laser als vergleichbare Methode zur TURP bestätigt. Der längste Follow-up beträgt jedoch nur ein Jahr. Dabei verbesserten sich bei den beiden Methoden die maximale Harnflussrate und die symptomatische obstruktive Miktionssymptomatik signifikant. Der postoperative Restharn konnte ebenfalls bei beiden Methoden signifikant gesenkt werden.

Sicherheit der Technik

Auch mit dieser Lasermethode ist es möglich, voll antikoagulierte Patienten zu behandeln. Weiters wurden bei der Greenlight-Laser-Methode weniger intraoperative Komplikationen als bei der TURP beschrieben. Beide Ergebnisse stammen jedoch aus nicht randomisierten Studien.

Offene Prostatektomie

Die offene Prostatektomie ist in ihrer Effektivität der TURP sicherlich gleich zu

setzen, wenn nicht überlegen. Sie ist jedoch heute nur mehr bei großen Prostatektomie-Adenomen von >100 ml indiziert. Patienten mit schweren Coxarthrosen und Wirbelsäulenankylosen, die ungeeignet für die Steinschnittlagerung und damit zur TURP sind, und Patienten mit großen Blasensteinen werden ebenfalls bevorzugt offen prostatektomiert. Bei der transvesikalen Prostatektomie nach Freyer wird die Blase eröffnet und nach zirkulärer Inzision der Schleimhaut im Blasen Halsbereich die hyperplastische Prostata mit dem Finger enukleiert.

Ergebnisse

Mehrere Studien belegen eine Verbesserung der obstruktiven Miktionssymptomatik in 63 bis 86 Prozent und im IPSS-Quality of Life Score eine Verbesserung von 60 bis 87 Prozent. Bei der postoperativen Uroflowmetrie zeigt sich eine mittlere Steigerung des Qmax von 375 Prozent um 16,5-20,2 ml/s. Die Restharnbildung kann durch die offene Prostatektomie um mehr als 90 Prozent gesenkt werden. Im Langzeitverlauf fünf Jahre nach offener Prostatektomie gab es in den bisherigen Studien keinen Rezidiveingriff.

Die intra- und perioperative Mortalität ist mit 0,25 Prozent vergleichbar mit der TURP; die Rate von Bluttransfusionen liegt bei circa zehn Prozent. Das Risiko für eine postoperative Stressinkontinenz liegt bei zehn Prozent; das Risiko für Blasen Halsstenose oder Harnröhrenstriktur bei rund sechs Prozent.

Empfehlung

Die monopolare TURP stellt nach wie vor die chirurgische Standardmethode zur Behandlung der symptomatischen infravesikalen Obstruktion bei benigner

Prostatahyperplasie mit Prostatavolumina von 30-100ml dar. Die B-TURP erreicht vergleichbare Kurzzeitergebnisse. TUIP ist die Therapie der Wahl für Männer mit obstruktiver Miktionssymptomatik und einem kleinen Prostatavolumen ≤30 ml ohne Mittellappenadenom. Die Lasermethoden HoLRP/HoLEP und Greenlight-Laser zeigen vielversprechende Ergebnisse, vor allem in der Behandlung von antikoagulierten Patienten und durch eine geringere intraoperative Komplikationsrate. Bei großen Prostatavolumina >100 ml stellt die offene Prostatektomie nach wie vor die optimale Behandlungsmethode dar. Es könnte jedoch auch hier die HoLEP-Methode in Zukunft zur Behandlung von Hochrisikopatienten an Bedeutung gewinnen. ◀◀

Literatur bei den Verfassern

**) Univ. Prof. Dr. Wolfgang Horninger,
Dr. Michael Ladurner-Rennau,
Dr. Viktor Skradski,
Dr. Jasmin Bektic;
alle: Universitätsklinik für Urologie/
Medizinische Universität Innsbruck,
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck;
Tel. 0512/504/24 810;*

Kontakt:

*Dr. Viktor Skradski
(Medikamentöse Therapie);
E-Mail: viktor.skradski@uki.at
Dr. Michael Ladurner-Rennau
(Operative Therapie);
E-Mail: michael.ladurner-rennau@uki.at*