

Symptome, Abklärung und Therapie

Benignes Prostatasyndrom

Das **benigne Prostatasyndrom (BPS)** ist ein häufiges Krankheitsbild des Mannes, welches sich ca. ab dem 50. Lebensjahr entwickelt mit Maximum zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (1). Die durch das BPS hervorgerufenen Symptome können obstruktiver oder irritativer Natur sein und gehören zu einem Symptomenkomplex, welcher als „Symptome des unteren Harntrakts“ (engl. lower urinary tract symptoms, LUTS) zusammengefasst wird.

Diese Symptome können auch durch andere Ursachen wie z.B. die überaktive Blase, Blasenentzündung, Prostatitis oder distale Harnleitersteine hervorgerufen werden. Zu den obstruktiven Beschwerden gehören Harnstrahlabschwächung, Restharngefühl, Nachtröpfeln, vermehrtes Pressen bei der Miktions, Verlängerung der Miktionszeit sowie verzögerter Miktionsbeginn. Irritative Symptome beinhalten einen imperativen Harndrang, Pollakisurie, Nykturie sowie eine schmerzhaftes Miktions. Vor Beginn einer Therapie des BPS müssen andere Ursachen für die Symptome ausgeschlossen werden. Differentialdiagnosen der BPS sind nach irritativen und obstruktiven Symptomen aufgeteilt in Tabelle 1 dargestellt.

Basisabklärung

Am Anfang der Abklärung steht die ausführliche Anamnese. Zusätzlich zur Anamnese ist die Erhebung des internationalen Prostatasymptomenscore (I-PSS) zu empfehlen. Dieser weltweit anerkannte Fragebogen erlaubt eine bessere Objektivierbarkeit der Symptome und ist ein gutes Mittel, um den Verlauf der Erkrankung, sowie dessen Therapie zu beurteilen. Des Weiteren ist auch ein geführtes Miktionsprotokoll mit Dokumentation von Trinkverhalten, Miktionsfrequenz und Miktionsvolumina in vielen Fällen hilfreich. Bei der anschliessenden körperlichen Untersuchung spielt neben der Untersuchung des äusseren Genitals die digital-rectale Untersuchung eine zentrale Rolle. Anhand dieser Untersuchung kann eine Aussage über Grösse, Konsistenz, Druckdolenz sowie Abgrenzbarkeit der Prostata gemacht werden. Eine zusätzlich durchgeführte Sonografie erlaubt eine Beurteilung des Resturins nach Miktions, der Prostatagrösse sowie des oberen Harntrakts. Des Weiteren sollte ein Urinstatus zum Ausschluss eines Harnwegsinfektes oder Mikrohämaturie erfolgen und eine Kontrolle des prostataspezifischen Antigens (PSA) als eventueller Hinweis auf ein vorliegendes Prostatakarzinom. Diese Basisabklärung kann ohne Probleme in der hausärztlichen Praxis erfolgen. Die weiterführende Diagnostik mittels Uroflowmetrie (Harnstrahlmessung), Urethrozystoskopie, ggfs. Urethrozystografie und Zystomanometrie erfolgt durch den spezialisierten Urologen.

Therapie

Ziel der Therapie ist eine Verbesserung der Symptomatik und somit der Lebensqualität sowie die Beseitigung der Obstruktion, um Langzeitschäden an der Blase und dem oberen Harntrakt zu vermeiden.



med. prakt. Gautier Müllhaupt
St. Gallen

Konservative Therapie

Bei Männern mit nur leichter Symptomatik und keiner bis geringer Einschränkung der Lebensqualität kann, nach Ausschluss einer anderen zugrundeliegenden Erkrankung, ein konservatives Vorgehen mittels kontrolliertem Zuwarten (engl. watchful waiting) gewählt werden. Es sollten jedoch regelmässige Verlaufskontrollen mit Reevaluation der Miktionsverhältnisse erfolgen.

Medikamentöse Therapie

α -1-Rezeptorblocker: Es gibt 4 α -1-Rezeptorenblocker wobei drei davon (Tamsulosin, Terazosin, Alfuzosin) in der Schweiz erhältlich sind. Diese sind in ihrer Wirksamkeit, bei angemessener Dosierung, vergleichbar (2). Die gute Wirksamkeit der symptomatischen Therapie mit α -1-Rezeptorenblocker wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Die Therapie kann eine Reduktion des I-PSS-Scores um 30–40% sowie eine Steigerung des maximalen Flusses des Harnstrahls um 20–25% bewirken (3). α -1-Rezeptorenblocker wirken unabhängig von der Prostatagrösse, jedoch zeigen Langzeit-Verlaufsstudien eine etwas bessere Wirksamkeit bei kleineren Prostata-

TAB. 1 Differenzialdiagnosen der Symptome des unteren Harntrakts	
Differenzialdiagnose	Art des Symptoms
Benignes Prostatasyndrom	Obstruktiv oder Irritativ (Mittellappen)
Prostatakarzinom	Obstruktiv
Blasenhalsklerose	Obstruktiv
Urethrastriktor	Obstruktiv
Phimose	Obstruktiv
Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination	Obstruktiv
Prostatitis	Irritativ
Harnwegsinfekt	Irritativ
Fremdkörper, Blasenstein, Fistel	Irritativ oder Obstruktiv
Blasentumor	Irritativ
Überaktive Blase	Irritativ

drüsen (< 40 ml) (3). Sie haben keinen Einfluss auf die Prostatagrösse und können einen Harnverhalt über längere Zeit nicht verhindern. Insgesamt sind α -1-Rezeptorenblocker gut verträglich. Als mögliche meist milde Nebenwirkungen sind sicher die durch Vasodilatation bedingte Müdigkeit und leichten Schwindel sowie die, vor allem bei jüngeren Männern, mögliche retrograde Ejakulation oder Anejakulation zu nennen (2). 2005 wurde ausserdem erstmals das „floppy iris syndrome“ (IFIS) beschrieben mit Auswirkungen auf eine Katarakt-Operation bei Männern unter einer α -1-Rezeptorenblocker-Therapie. Es wird daher empfohlen vor einer Katarakt-Operation keine Therapie mit einem Alpha 1-Rezeptorenblocker zu beginnen respektive diese vorübergehend zu sistieren (3).

α -1-Rezeptorenblocker werden oft, aufgrund der guten Effektivität, schnellem Wirkeintritt (Stunden bis Tage) und milden Nebenwirkungen, als medikamentöse first-line-Therapie gewählt.

5- α -Reduktasehemmer: Es gibt zwei 5- α -Reduktasehemmer, Finasterid und Dutasterid. Diese führen zu einer Apoptose von Prostataepithelzellen, was zu einer Volumenreduktion der Prostata von ca. 18–28% führt. Des Weiteren wird nach einer Therapiedauer von ca. 6–12 Monaten eine Verbesserung des I-PSS von 15–30% und eine Steigerung des maximalen Flusses des Harnstrahls von ca. 1.5–2 ml/s erzielt (3). Des Weiteren kann durch die 5- α -Reduktasehemmer, im Gegensatz zu α -1-Rezeptorenblocker, das Risiko eines Harnverhalts oder die Notwendigkeit einer operativen Therapie reduziert werden. Je grösser das Ausgangsvolumen der Prostata ist, umso schneller und stärker ist hierbei die Wirkung. Die Wirksamkeit ist, vor allem bei Dutasterid, ab einem Prostatavolumen von 30 ml nachgewiesen, jedoch ist Dutasterid erst ab einem Prostatavolumen von 40 ml empfohlen (3). Als häufigste Nebenwirkungen können bei Einnahme von 5- α -Reduktasehemmer ein Libidoverlust, erektile Dysfunktion sowie seltener Ejakulationstörungen wie retrograde Ejakulation oder vermindertes Ejakulatvolumen auftreten. Selten kommt es zu einer Gynäkomastie (1–2%) (3). Im Rahmen der Prostatakrebsvorsorge ist bei einer PSA-Abnahme unter Therapie mit einem

5- α -Reduktasehemmer zu berücksichtigen, dass es zu einer Halbierung des Serum-PSA-Spiegel kommt. Ausserdem ist ein Wiederanstieg des PSA unter einer Therapie mit 5- α -Reduktasehemmer hochverdächtig auf ein Prostatakarzinom.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren: Diese Medikamentengruppe dient in erster Linie zur Therapie der erektilen Dysfunktion. Die tägliche Einnahme von 5mg Tadalafil wurde auch als Behandlung des benignen Prostatasyndroms zugelassen. Die Wirkung beruht auf einer Entspannung der glatten Muskulatur von Blase, Prostata und Urethra sowie einer Durchblutungssteigerung. Studien haben eine Reduktion des I-PSS von 22–37% unter Therapie mit 5mg Tadalafil täglich gezeigt (3). Als mögliche Nebenwirkungen zeigten sich Flush, Kopfschmerzen, gastroösophagealer Reflux, Rückenschmerzen und eine behinderte Nasenatmung.

Phytotherapeutika: Für die Wirksamkeit von pflanzlichen Extrakten, wie z.B. Kürbiskernen oder Sägepalmen, gibt es streng wissenschaftlich gesehen keinen Beweis. Die Wirkung wird vor allem im Rahmen der antihormonellen und entzündungshemmenden Eigenschaften gesehen. Die Produkte sind aber sehr heterogen und lassen sich nur schwer vergleichen. Ausser einer möglichen allergischen Reaktion gibt es keine Kontraindikationen.

Muskarinrezeptorantagonisten: Die Muskarinrezeptorantagonisten führen zu einer Blockierung der Muskarinrezeptoren in der Blasenschleimhaut und in der Detrusormuskulatur und hemmen somit die Kontraktion der glatten Muskulatur der Harnblase. Damit wird eine Reduktion der irritativen Miktionsbeschwerden erreicht. Antimuskarinika wurden in der Vergangenheit nur bei Frauen eingesetzt, da man bei den Männern als Ursache der Beschwerden nur die vergrösserte Prostata vermutete. Jedoch konnte im Verlauf bei vor allem rein irritativen Miktionsbeschwerden ohne obstruktive Komponente und bei kleinen Prostatavolumen eine Reduktion der Miktionsfrequenz sowie Nykturie um 20–40%, der Urge-Symptomatik um 35–50% und der Urge-Inkontinenz um 60–100% nachgewiesen werden (2). Aufgrund der unzureichenden Uroselektivität der Antimuskarinika zählen zu den Nebenwirkungen unter anderem Mundtrockenheit (bis 16%), Obstipation (bis 4%), Nausea (bis 5%), Miktionsprobleme (bis 2%) und eine Erhöhung des Augeninnendruckes (3). Bei einem Engwinkelglaukom ist die Therapie kontraindiziert. Bei Patienten mit gleichzeitigen obstruktiven Miktionsbeschwerden wurde zwar eine Erhöhung der Restharnmengen nachgewiesen, jedoch kein erhöhtes Risiko für eine akute Harnverhaltung (2).

Beta-3-Agonisten: Die Wirkung der neuen Beta-3-Agonisten beruht auf einer Stimulation der Beta-3-Adrenorezeptoren in der glatten Muskulatur des Detrusors, was eine Relaxation der Muskulatur zur Folge hat. Mirabegron ist der erste klinisch erhältliche Beta-3-Agonist. Die Effektivität für Mirabegron in Dosen von 25, 50 und 100mg in Form einer Reduktion der Miktionsfrequenz, Urge-Inkontinenz und Urge-Symptomatik konnte bestätigt werden (3). Jedoch ist zu beachten, dass ein Wirkeintritt erst nach einer Behandlungsdauer von mindestens 6 Wochen zu erwarten ist. Als Nebenwirkungen traten Hypertonie, Harnwegsinfekte und Kopfschmerzen auf, wobei im Gegensatz zu den Antimuskarinika nur selten Mundtrockenheit oder Obstipation auftraten. Die Beta-3-Agonisten scheinen daher bei Auftreten von Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Obstipation eine gute Alternative zu den Antimuskarinika zu sein. Jedoch liegen aktuell noch keine Langzeitdaten vor.

TAB. 2 Aktuelle medikamentöse Therapieempfehlungen

Medikamentengruppe	Einsatzgebiet
α -1-Rezeptorblocker	Bei moderaten bis schweren Miktionsbeschwerden
5- α -Reduktasehemmer	Bei moderaten bis schweren Miktionsbeschwerden und Prostatavolumen von >40 ml
Muskarinrezeptorantagonisten	Bei moderaten bis schweren Miktionsbeschwerden vor allem irritativer Natur
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Tadalafil)	Bei moderaten bis schweren Miktionsbeschwerden mit oder ohne erektile Dysfunktion
Beta-3-Agonisten (Mirabegron)	Bei moderaten bis schweren Miktionsbeschwerden vor allem irritativer Natur und Unverträglichkeit von Muskarinrezeptorantagonisten
α -1-Rezeptorblocker + 5- α -Reduktasehemmer	Bei moderaten bis schweren Miktionsbeschwerden, reduziertem Harnstrahl und Prostatavolumen >40 ml
α -1-Rezeptorblocker + Muskarinrezeptorantagonisten	Bei moderaten bis starken Miktionsbeschwerden und unzureichender Symptombesserung unter Monotherapie

Quelle: Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Urologie

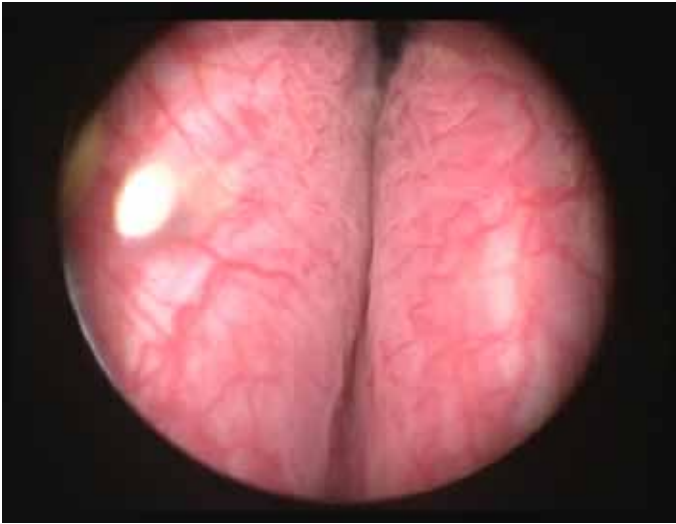


Abb. 1: Prostataloge vor photoselektiver Laservaporisation der Prostata mittels Thulium-Laser

Quelle: Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Urologie

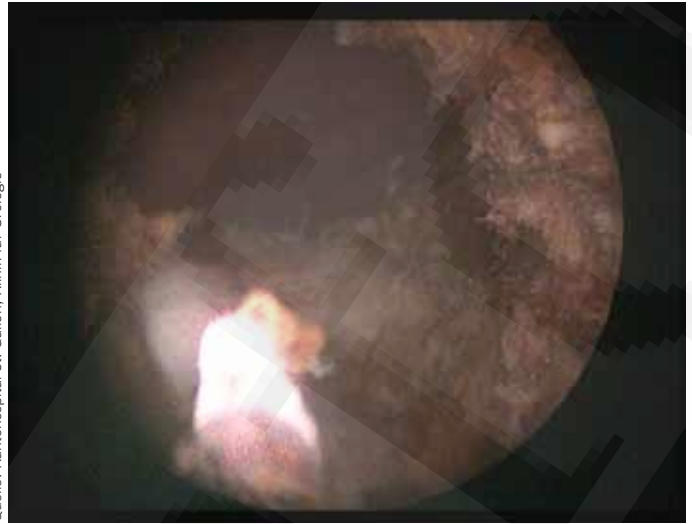


Abb. 2: Prostataloge nach photoselektiver Laservaporisation der Prostata mittels Thulium-Laser

Kombinationspräparate

α -1-Rezeptorantagonisten + 5- α -Reduktasehemmer: Beim Zusammenführen dieser beiden Medikamentengruppen ergibt sich ein synergistischer Effekt auf die Symptomatik sowie Progression der benignen Prostatahyperplasie. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass wiederum die oben genannten Nebenwirkungen beider Gruppen auftreten können. Die Kombinationstherapie von α -1-Rezeptorantagonisten mit 5- α -Reduktasehemmern ist bei mässiger bis schwerer Symptomatik sowie geplanter Langzeittherapie indiziert (3). Bei grossem Progressionsrisiko des benignen Prostatasyndroms sollte die Kombinationstherapie von Anfang an erfolgen.

α -1-Rezeptorantagonisten + Muskarinrezeptorantagonist: Eine Kombinationstherapie dieser Gruppen kann bei im Vordergrund stehenden irritativen Miktionsbeschwerden bei nur milden obstruktiven Beschwerden in Betracht gezogen werden. Miktionsfrequenz und Drangbeschwerden lassen sich so um 30% bzw. 66% reduzieren (2). Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die aktuellen medikamentösen Therapieempfehlungen.

Operative Therapie

Bei Unverträglichkeiten der oben erwähnten medikamentösen Therapien oder persistierenden irritativen und obstruktiven Miktionsbeschwerden unter medikamentöser Therapie ist die operative Therapie indiziert. Absolute Operationsindikationen sind rezidivierende Harnverhalte, rezidivierende Harnwegsinfekte, Blasensteine sowie postrenale Niereninsuffizienz infolge Mitbeteiligung des oberen Harntrakts. Ziel ist die Senkung des infravesikalen Widerstands. Hier soll nur auf die gängigsten Methoden eingegangen werden.

TUR-P (monopolar):

Die monopolare transurethrale Resektion der Prostata gilt nach wie vor als Standardoperation bei Prostatavolumen von 30 bis 80ml. Dabei wird Prostatagewebe durch die Harnröhre über eine Elektroschlinge in kleinen Gewebeschnitzeln abgetragen, welche anschliessend aus der Blase gespült werden. Somit kann eine Steigerung des maximalen Harnflusses von +162%, eine Reduktion des I-PSS von bis zu 70% und eine Reduktion des Restharns von bis zu 77% erreicht werden (3). Des Weiteren wird in der Regel auch eine deutliche Abnahme bzw. ein deutliches Verschwinden von irritativen Mik-

tionsbeschwerden erreicht, wobei dies hingegen einige Zeit dauern kann, vor allem nach langjähriger infravesikaler Obstruktion und präoperativ ausgeprägten irritativen Beschwerden (2). Eine Re-TUR-P ist mit einer Rate von 7% nach 8 Jahren selten notwendig und die Komplikationsrate hat sich in den letzten Jahren deutlich reduziert. Die perioperative Mortalität ist deutlich gesunken und das gefürchtete TUR-Syndrom, wobei es zu einer Einschwemmung von elektrolytfreien Spüllösungen in den Körper kommt mit Entwicklung einer hypotonen Hyperhydratation, ist auf unter 1.1% gesunken (3).

TUR-P (bipolar)

Die bipolare TUR-P hat im Gegensatz zur monopolen TUR-P den grossen Vorteil, dass eine isotone Kochsalzlösung als Spüllösung verwendet wird und somit keine Gefahr eines TUR-Syndroms besteht. Die Gewebeentfernung erfolgt analog zur monopolen TUR-P. Vergleichsstudien haben eine ähnliche Effektivität beider Verfahren gezeigt bei geringerer Komplikationsrate der bipolaren TUR-P, unter anderem aufgrund fehlendem TUR-Syndrom, geringerer Bluttransfusionsrate und kürzerer postoperativer Katheterisierungszeit.

TUI-P

Die transurethrale Inzision der Prostata wird nur in ausgewählten Fällen durchgeführt, insbesondere bei kleinen Prostatavolumina <30ml und fehlenden Prostatamittellappen. Hierbei wird nur eine Inzision von Prostata und Blasen Hals durchgeführt ohne Gewebe zu entfernen.

Laser-Verfahren

In den letzten Jahren haben sich verschiedenste Operationsmethoden mit unterschiedlichen Laser-Systemen entwickelt. Hier möchten wir nur auf die von uns am Kantonsspital St. Gallen verwendete photoselektive Laservaporisation der Prostata mittels Thulium-Laser eingehen. Bei der photoselektiven Vaporisation der Prostata (PVP) wird das Gewebe nicht wie bei der TUR-P reseziert, sondern vaporisiert. Bisherige Studien haben eine vergleichbare Effektivität bei geringerer Morbidität, unter anderem aufgrund geringerer Blutungstendenz gezeigt. Eine PVP kann, aufgrund der sehr guten blutstillenden Eigenschaften, auch unter oraler Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen. Um

das Risiko der Einschwemmung von Spüllösung während der PVP abschätzen zu können, führen wir aktuell eine Studie am Kantonsspital St. Gallen durch (4). Die vollständigen Resultate erwarten wir Ende 2015. Abbildung 1 zeigt eine Ansicht der Prostataloge vor und Abbildung 2 nach der photoselektiven Laservaporisation der Prostata mittels Thulium-Laser.

Weitere Alternativverfahren wie die transrektale Mikrowellenhyperthermie, Kryochirurgie, Ballondilatation und HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) konnten sich bisher nicht durchsetzen.

med. prakt. Gautier Müllhaupt

Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid

Dr. med. Christoph Schwab

Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Urologie

Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen

gautier.muellhaupt@kssg.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Leyh H, Necknig U. Benignes Prostatasyndrom. Facharztwissen Urologie, 3. Auflage, Springer Verlag 2014;412-425
2. Meyer D et al. Miktionsbeschwerden beim Mann: Differenzialdiagnosen und Therapie des benignen Prostatasyndroms. Praxis 2013;102(20):1237-1242
3. Oelke M et al. EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. European Urology 2013;64:118-140
4. Mordasini L et al. Is absorption of irrigation fluid a problem in Thulium laser vaporization of the prostate? A prospective investigation using the expired breath ethanol test. BMC Urology 2015;15:35

Take-Home Message

- ◆ Anamnese, Erhebung des I-PSS-Score, digital rektale Untersuchung, Genitalinspektion, Urinstatus, transabdominale Sonographie und die Bestimmung des PSA gehören zur primären Abklärung eines benignen Prostatasyndroms
- ◆ Die medikamentöse Therapie beinhaltet α -1-Rezeptorenblocker, 5-alpha-Reduktasenhemmer, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Muskarinrezeptorantagonisten, Beta-3-Agonisten sowie deren Kombinationen. Eine Kombinationstherapie von α -1-Rezeptorantagonisten mit 5- α -Reduktasehemmern ist bei Patienten mit grossem Progressionsrisiko die primäre medikamentöse Behandlungsempfehlung
- ◆ Ziel der operativen Therapie ist die Senkung des infravesikalen Widerstands. Absolute Operationsindikationen sind rezidivierende Harnverhalte und Harnwegsinfekte, Blasensteine sowie postrenale Niereninsuffizienz infolge Mitbeteiligung des oberen Harntrakts. Des Weiteren ist die Indikation bei Unverträglichkeiten der medikamentösen Therapien sowie persistierenden irritativen und vor allem obstruktiven Miktionsbeschwerden unter medikamentöser Therapie zu stellen

Abkürzungsverzeichnis

BPS = Benignes Prostatasyndrom
 LUTS = Lower Urinary Tract Symptoms
 I-PSS = International Prostate Symptom Score
 PSA = Prostata Spezifisches Antigen
 IFIS = Floppy Iris Syndrome
 TUR-P = Transurethrale Resektion der Prostata
 TUI-P = Transurethrale Inzision der Prostata
 PVP = Photoselektive Vaporisation der Prostata
 HIFU = High Intensity Focused Ultrasound