# Benigne Prostatahyperplasie

S. Madersbacher, U. E. Studer

# **Einleitung**

Ein tieferes Verständnis der Pathogenese, eine verbesserte Diagnostik und ein erweitertes therapeutisches Arementarium ermöglichen heute eine differenziertere Behandlung von Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH), als dies noch vor 10-15 Jahren möglich war. Der folgende Artikel versucht, einen aktuellen Leitfaden für Diagnostik und Therapie der BPH zu geben.

# **Pathogenese**

Die Pathogenese der benignen Prostatahyperplasie (BPH) ist nicht vollständig geklärt, die Bedeutung von Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) jedoch unbestritten. DHT ist der aktive, intrazelluläre Metabolit von Testosteron, diese Umwandlung wird in der Prostata durch das Enzym 5α-Reduktase Typ II katalysiert. Die Bedeutung der Androgene wird durch Beobachtungen unterstrichen, dass Männer, die

**Dynamische Komponente** 

vor der Pubertät kastriert wurden (Eunuchen), ebenso wie jene mit kongenitalem 5α-Reduktase-Mangel, keine BPH entwickeln. Darüber hinaus wird Östrogenen, Wachstumsfaktoren, Epithel-Stroma-Interaktionen und genetischen Faktoren eine Rolle in der Pathogenese zugeschrieben.

Die durch die Prostata hervorgerufene Symptomatik setzt sich aus einer dynamischen und einer **statischen** Komponente zusammen. Die dynamische Komponente wird durch den Tonus der glatten Muskulatur im Bereich von Trigonum, Blasenhals und Prostatakapsel bestimmt, welcher vor allem über  $\alpha_1$ -Rezeptoren kontrolliert wird (Abb. 1). Die statische Komponente wird durch das konstant wachsende Adenom bestimmt, welches nach der Pubertät jährlich um durchschnittlich 0,2-0,5 ml zunimmt (Abb. 1). Das Vorhandensein dieser beiden Komponenten erklärt auch die schwache Korrelation von Prostatagrösse zu dem Ausmass von Miktionsbeschwerden.

Mechanische Komponente

#### Abbildung 1.

Pathogenese von Miktionsbeschwerden. Miktionsbeschwerden werden durch eine dynamische und eine mechanische Komponente verursacht. α<sub>1</sub>-Rezeptorblocker reduzieren die dynamische Komponente; die mechanische Komponente wird durch  $5\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren, Prostatektomie und die meisten minimal invasiven Methoden reduziert.

Urologische Universitätsklinik Bern, Inselspital

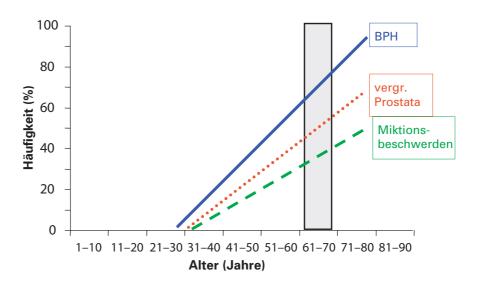
Korrespondenz: PD Dr. Stephan Madersbacher Urologische Universitätsklinik Inselspital Anna-Seiler-Haus CH-3010 Bern

30 Jahre 50 Jahre 75 Jahre Rezeptoren **Prostatawachstum** 1-2%/Jahr (0,2-0,5 ml/Jahr) 5α-Reduktase-Inhibitoren Prostatektomie α<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Minimal invasive Verfahren

Miktionsbeschwerden

#### Abbildung 2.

Prävalenz von BPH, vergrösserter Prostata und Miktionsbeschwerden. In der Gruppe der 61– 70jährigen (grauer Balken) liegt bei 70% histologisch eine BPH vor, eine vergrösserte Prostata in der Hälfte, Miktionsbeschwerden geben 20–40% der Männer an.



# **Epidemiologie**

Histologische Veränderungen im Sinne einer BPH sind erstmals um das 30. Lebensjahr nachweisbar, im 50. ist jeder zweite Mann und in der 8.–9. Lebensdekade nahezu jeder betroffen. Etwa die Hälfte der Männer mit BPH entwickelt eine vergrösserte Prostata und davon mindestens die Hälfte Miktionsbeschwerden (Abb. 2). Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass in der Gruppe der 60–70jährigen 20–50% Miktionsbeschwerden angeben (Abb. 2). Diese Erkrankung kann deshalb durchaus als «Volkskrankheit» bezeichnet werden.

## Leitsymptome

Patienten geben in der Regel irritative und obstruktive Symptome an. Zu den irritativen Symptomen (gestörte Speicherfunktion der Harnblase) zählen imperativer Harndrang, Pollakisurie und die Nykturie. Obstruktive Symptome (gestörte Entleerungsfunktion der Harnblase) sind zögernder Miktionsbeginn, schwacher Harnstrahl, Nachträufeln und Restharngefühl. Zur standardisierten Erfassung von Miktionsbeschwerden werden validierte Fragebögen, wie der Internationale Prostata-Symptomen-Score (IPSS), empfohlen (Abb. 3).

## Diagnostik

Die Abklärung von Patienten mit BPH umfasst 1. Erfassung der Symptome (am besten mittels IPSS),

- 2. klinische Untersuchung (inkl. digito-rektaler Untersuchung [DRU]),
- 3. Restharnmessung und Uroflowmetrie,
- 4. Abklärung des oberen Harntraktes (am besten mittels Ultraschall),
- 5. Serum-PSA-Analyse (siehe unten) und
- 6. Harnbefund.

Mittels dieser Untersuchungen können 90–95% der älteren Männer mit Miktionsbeschwerden abgeklärt werden.

### **Therapie**

Während noch vor 10 Jahren einem Patienten nur zwei Therapieoptionen («watchful waiting», Prostatektomie) angeboten werden konnten, stehen heute zusätzlich effiziente Medikamente und minimal invasive Verfahren zur Verfügung.

#### Medikamentöse Therapie

Phytopharmaka. Die ältesten, jedoch auch umstrittensten Präparate sind Phytopharmaka. Eine Reihe von Wirkmechanismen wurde postuliert, keiner konnte konklusiv nachgewiesen werden. Obwohl eine Reihe von Studien publiziert wurde, entsprechen nur zwei den international geforderten Standards (prospektiv, kontrolliert, Studiendauer 12 Monate). Phytopharmaka können zu einer Verringerung irritativer Beschwerden führen, eine Verbesserung von Restharn, Miktionsdruck oder Harnfluss wird jedoch nur selten beobachtet. Bezüglich der weit verbreiteten Kürbiskernpräparate liegt nur eine randomisierte Studie vor, welche einen Einfluss dieser Präparate auf die Symptomatik zeigte; Harnflussrate,

Abbildung 3. Internationaler Prostata-Symptomen-Score (IPSS). Der Fragebogen soll nach Möglichkeit vom Patienten selbst ausgefüllt werden und wird standardisiert ausgewertet. IPSS 0–7: minimale Beschwerden. IPSS 8–20: mässiges Beschwerdebild. IPSS >20: schweres Beschwerdebild.

Wie oft während	gar nicht	weniger als	weniger als	ungefähr in	mehr als	fast immer	
der letzten 4 Wochen		einmal von 5mal	in der Hälfte der Fälle	der Hälfte der Fälle	in der Hälfte der Fälle		
hatten Sie das Gefühl, die Blase nicht vollständig entleeren zu können?	0	1	2	3	4	5	
mussten Sie innerhalb von 2 Stunden nach dem letzten Wasserlassen urinieren?	0	1	2	3	4	5	
haben Sie bemerkt, dass der Harnstrahl während dem Wasserlassen mehrmals unterbrochen wurde?	0	1	2	3	4	5	
hatten Sie Schwierig- keiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	0	1	2	3	4	5	
haben Sie einen abgeschwächten Harnstrahl bemerkt?	0	1	2	3	4	5	
mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um Wasser lassen zu können?	0	1	2	3	4	5	
	gar nicht	einmal	2mal	3mal	4mal	5mal oder mehr	
mussten Sie nachts durchschnittlich zum Wasserlassen aufstehen?	0	1	2	3	4	5	
					Gesamt-Score WHO PSS S =		
Beeinträchtigung der Lebensq	ıualität durch H	larnsvmptome	(WHO PPS L)				
	aus- gezeichnet	zufrieden	überwiegend zufrieden	gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden	überwiegend unzufrieden	unglücklich	sehr schlecht
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen in Ihrem weiteren Leben nicht mehr ändern würden?	0	1	2	3	4	5	
					Lebensqualität Index WHO PPS L =		

Restharn und Prostatavolumen blieben jedoch unverändert. Aus diesem Grund werden diese Präparate von der Internationalen BPH-Konsensuskonferenz (noch) nicht empfohlen. Derzeit wird die klinische Effizienz einer Reihe von Phytopharmaka intensiv untersucht, so dass in 2–3 Jahren die Frage nach der Wertigkeit besser beurteilt werden kann.

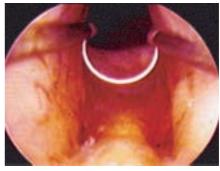
 $\alpha_1$ -Rezeptorblocker. Drei  $\alpha_1$ -Rezeptorblocker (Alfuzosin [Xatral®], Terazosin [Hytrin®], Tam-

sulosin [Pradif®]) sind in der Schweiz auf dem Markt und kassenzulässig. Für alle Präparate liegen prospektive, plazebokontrollierte Studien vor, die deren Wirksamkeit nachweisen. Es konnte eine 15–25prozentige Verbesserung der maximalen Harnflussrate (1,5–3,0 mL/sec), eine Reduktion um 30–40% der Symptome und eine etwa 50prozentige Verringerung des Restharns nachgewiesen werden. Das Prostatavolumen wird nicht beeinflusst. Da die klini-

#### Abbildung 4.

Transurethrale Elektroresektion der Prostata. Mittels einer Drahtschlinge (links) wird das hyperplastische Gewebe unter Sicht kontrolliert abgetragen. Am Ende der Operation (rechts) findet sich eine weit offene prostatische Harnröhre.

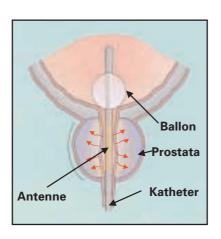




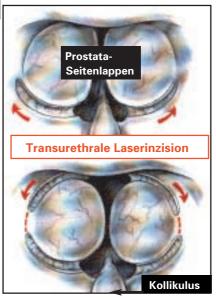
#### Abbildung 5.

Minimal invasive Therapie. Transurethrale Mikrowellenthermotherapie (TUMT) und Holmiumlaserresektion sind derzeit die vielversprechendsten sog, minimal invasiven Methoden. Bei der TUMT (links) werden die periurethral gelegenen Ademonanteile mittels Mikrowellen, die über einen transurethralen Katheter (Antenne) appliziert werden, koaguliert. Bei der Holmiumlaserresektion (rechts) wird mit dem Holmiumlaser nahezu blutungsfrei das Prostatagewebe «ausgeschält», anschliessend zerkleinert und transurethral, wie bei der konventionellen TURP, entfernt.

# Transurethrale Mikrowellenthermotherapie



### Holmiumlaserresektion



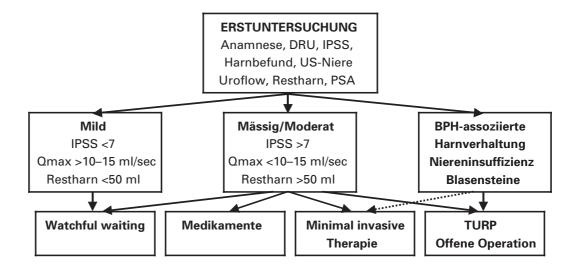
sche Effizienz aller drei  $\alpha_1$ -Blocker vergleichbar ist, rücken Fragen nach Verträglichkeit und Darreichungsform in den Vordergrund. Die wesentlichen Nebenwirkungen betreffen das Herzkreislaufsystem (Vasodilatation und damit Blutdrucksenkung). Diese Nebenwirkungen scheinen unter Tamsulosin und Alfuzosin-SR seltener. Unter Tamsulosin wird eine retrograde Ejakulation bzw. eine Abnahme des Ejakulatvolumen in 5–10% berichtet.

 $5\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren. Derzeit ist aus dieser Präparategruppe nur ein Inhibitor der  $5\alpha$ -Reduktase Typ II (Finasterid, Proscar®) auf dem Markt (kassenzulässig). Die Effizienz dieses Präparates wurde in plazebokontrollierten Studien mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 4 Jahren nachgewiesen. Unter Finasterid kommt es zu einer Reduktion von etwa 15–25% des Prostatavolumens, zu einer Verbesserung der maximalen Harnflussrate um

1,5-2,0 mL/sec und einer Verringerung der Symptome. Endokrinologisch zeigt sich ein etwa 60-80prozentiger Abfall des Serum-DHT, das PSA wird um etwa 50% reduziert, das Serum-Testosteron steigt um 10-20%. Finasterid wird gut vertragen, lediglich hinsichtlich der Vita sexualis werden Nebenwirkungen bei etwa 5% beobachtet. Finasterid ist am ehesten ab einem Prostatavolumen >40 mL, d.h. bei grösseren Drüsen, wirksam. Unter einer Langzeitmedikation (bis zu 48 Monaten) senkt sich das Risiko einer Harnverhaltung bzw. Prostataoperation im Vergleich zur Plazebogruppe um die Hälfte. Am diesjährigen europäischen Urologenkongress wurden erstmals Studien mit einem Inhibitor der 5α-Reduktase Typ I und II (Dutasterid) vorgestellt. Soweit beurteilbar, scheint die Effizienz vergleichbar dem Finasterid. Die Reduktion von Serum-DHT ist ausgeprägter (90-95%), der Testosteronspiegel

#### Abbildung 6.

Flussdiagramm – Diagnoseschema LUTS beim Mann.



steigt deutlicher (20–40%) an. Dieses Präparat wird 2002/2003 auf den Markt kommen.

Prostatektomie. Transurethrale Elektroresektion der Prostata (TURP) und offene Prostatektomie (bei Prostatavolumina >80-100 mL) gelten nach wie vor als «goldener Standard» für Patienten mit ausgeprägter Symptomatik und hochgradiger Obstruktion nach frustraner medikamentöser Therapie (Abb. 4). Darüber hinaus ist bei Patienten mit absoluter Operations-Indikation (Harnverhaltung, Dilatation des oberen Harntraktes, Blasensteinen) die Prostatektomie Therapie der Wahl, ggf. ist bei diesen Patienten (Ausnahme: Blasensteine) auch eine minimal invasive Therapie möglich. Die Prostatektomie beseitigt effizient Obstruktion und Beschwerden, weder medikamentöse noch minimal invasive (s. unten) Therapien (Ausnahme: Holmiumlaserresektion) erreichen dieselbe Effizienz. Wie jede Operation hat auch die TURP eine gewisse Komplikationsrate, zu den häufigsten zählen Bluttransfusion (5–10%), Rehospitalisierung von bis zu 10% der Patienten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und retrograde Ejakulation (60–80%); 8–15% müssen innerhalb von 8–10 Jahren neuerlich operiert werden.

Minimal invasive Behandlungsverfahren. In den letzten 10 Jahren wurde eine Reihe sogenannter minimal invasiver Therapieoptionen, wie transurethrale Mikrowellenthermotherapie, TUNA-Technik oder Laserprostatektomie, entwickelt. Zweifelsohne bieten diese zum Teil auf ambulanter Basis und ohne Narkose möglichen Therapien wie die transurethrale Mikrowellenthermotherapie oder die Holmiumlaser-Resektion wegen der guten klinischen Ergebnisse interessante Aspekte (Abb. 5). Vorteile dieser Techniken sind das Vermeiden des Einschwemmsyndroms, der Bakteriämie, die minimale Blutungsgefahr, die Durchführbarkeit bei antikoagulierten Patienten und die zum Teil geringe Lernkurve (Mikrowellenthermotherapie, TUNA). Ein Nachteil ist, dass die Gewebsnekrose nicht immer genügend ist, eine «konventionelle» TURP ist in diesem Fall jedoch immer und ohne erhöhtes Operationsrisiko möglich.

#### Quintessenz

- Hohe Prävalenz von BPH, vergrösserter Prostata und Miktionsbeschwerden.
- Abklärung umfasst subjektive (Symptomenscore) und objektive Parameter (Uroflowmetrie, Restharn).
- $\alpha_1$ -Rezeporblocker und Finasterid weltweit eingesetzt und anerkannt; Finasterid nur bei Prostatavolumen >40 mL; Phytopharmaka (noch) umstritten.
- Kombination von Finasterid/α<sub>1</sub>-Blocker nicht etabliert.
- Prostatektomie (transurethral/offen) «goldener Standard», vor allem bei absoluter Operations-Indikation und nach frustraner, medikamentöser Therapie.
- Minimal invasive Therapie, vor allem transurethrale Mikrowellenthermotherapie und Holmiumlaserresektion, bietet interessante Aspekte.

## Welche Therapie für wen?

Das in Abbildung 6 vorgestellte Flussdiagramm bietet eine Entscheidungshilfe für die Therapie bei BPH. Nach dem Durchlaufen der Basisdiagnostik können Patienten in drei Gruppen unterteilt werden.

1. Patienten mit milder Symptomatik: primär kontrolliertes Beobachten («watchful waiting»), da Progressionsrisiko gering.

- 2. Patienten mit mässiger und ausgeprägter Symptomatik: Mit diesen Patienten müssen alle Therapieoptionen («watchful waiting», medikamentös, minimal invasiv, chirurgisch) diskutiert werden.
- 3. **Patienten mit absoluter OP-Indikation** (vor allem bei Blasensteinen): Die chirurgische Prostatektomie ist Therapie der Wahl.

Nur in Ausnahmefällen (z.B. sehr schlechter Allgemeinzustand) besteht die Indikation einer Dauerharnableitung, Medikamente sind kontraindiziert. Bei Patienten mit einer akuten oder chronischen Harnverhaltung ist in der Regel eine sofortige Harnableitung (suprapubisch/transurethral) angezeigt.