

Behandlung von Miktionsbeschwerden bei alternden Männern

Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Aging Men

Alexandra Röllin Odermatt

Hintergrund: Miktionsbeschwerden bei alternden Männern sind ein häufiges Problem. Der vorliegende Überblick über die aktuellen Behandlungsmethoden legt seinen Fokus auf eine kritisch betrachtete und evidenzbasierte Pharmakotherapie.

Methoden: Pragmatische Suche, primär nach neueren, möglichst evidenzbasierten Übersichtsarbeiten und Leitlinien in unabhängigen, kritischen Arzneimittelzeitschriften, den großen, allgemeinärztlichen/internistischen Zeitschriften und bei urologischen Fachgesellschaften sowie anderen Institutionen. In Hinblick auf spezielle oder umstrittene Punkte wurde zusätzlich gezielt nach Originalarbeiten in der weltweit größten Datenbank *Medline* gesucht.

Ergebnisse: Die verschiedenen, zur Behandlung der Miktionsbeschwerden bei Männern verwendeten Medikamentengruppen – Alphablocker, 5-Alpha-Reduktasehemmer, Anticholinergika, adrenerge Beta-Agonisten und Phosphodiesterase-5-Hemmer – werden vorgestellt und ihr Stellenwert diskutiert. Daneben wird auch auf nicht-medikamentöse Maßnahmen und chirurgische Therapiemöglichkeiten eingegangen.

Schlussfolgerungen: Mit einer guten Aufklärung und geeigneten nicht-medikamentösen Maßnahmen kommt man häufig und oft über längere Zeit ohne weitergehende Therapie aus. Bei stärker beeinträchtigenden Beschwerden haben sich die Alphablocker als Therapie der ersten Wahl etabliert. Mit 5-Alpha-Reduktasehemmern kann langfristig ohne operative Therapie die Prostatagröße positiv beeinflusst werden. Wird nach mehrjähriger medikamentöser Behandlung oder beim Auftreten einer akuten Komplikation wie z.B. Harnretention doch noch eine operative Therapie notwendig, sind heutzutage neben der transurethralen Prostataresektion (TURP) auch verschiedene, komplikationsärmere minimal-invasive Methoden verfügbar.

Schlüsselwörter: Miktionsbeschwerden bei Männern; benigne Prostatahyperplasie; Pharmakotherapie; evidenzbasiert

Background: Lower urinary tract symptoms (LUTS) are a common problem in aging men. This overview of the current treatment methods focus on a critically appraised and evidence-based pharmacotherapy.

Methods: A pragmatic search has been done primarily for newer, preferably evidence-based review articles and guidelines in independent critical drug bulletins, core medical journals and publications of urology societies and other institutions. In particular, certain specific and controversial points were verified in original articles in *Medline*.

Results: The various classes of drugs used to treat LUTS in men – alpha adrenergic blocking drugs, 5-alpha reductase inhibitors, anticholinergics, beta adrenergic agonists and phosphodiesterase-5 inhibitors – are discussed. In addition consideration is given to non-pharmacological measures and surgical treatment options.

Conclusions: With good education and appropriate non-drug measures it is often possible to cover a long period without medication. For more marked symptoms, alpha blockers have established themselves as a first-line therapy. With 5-alpha reductase inhibitors prostate size can be reduced without surgical treatment. If surgery becomes necessary – after several years of drug therapy or because of a complication such as acute urinary retention – transurethral prostate resection is no longer the only option. Today various minimally invasive techniques may have a lower risk of complications.

Keywords: LUTS in Men; Benign Prostatic Enlargement; Pharmacotherapy; Evidence-Based

Hintergrund

Miktionsbeschwerden bei alternden Männern sind ein weitverbreitetes Problem, dessen Prävalenz mit dem Alter zunimmt. Fast ein Drittel der Männer über 70 Jahre ist von mittelschweren bis schweren Beschwerden betroffen, und beinahe alle älteren Männer klagten über mindestens eines der typischen Symptome. Dabei werden Blasen-speichersymptome (früher irritative Symptome genannt, wie Pollakisurie, Dranginkontinenz), Entleerungs-symptome (früher obstruktive Symptome genannt, wie verringerter Harnstrahl) sowie Postmiktions-symptome (wie Restharn, Nachträufeln) unterschieden.

Die Ansicht über die Ursache von Miktionsproblemen bei alternden Männern hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Glaubte man früher, dass hauptsächlich die benigne Prostatahyperplasie (BPH), eine im Alter häufig auftretende, gutartige Vergrößerung der Urethra-nahen Prostata-Anteile, für diese Beschwerden verantwortlich ist, so geht man heute von einem multifaktoriellen Geschehen aus, an dem der ganze ableitende Harntrakt, insbesondere auch die Harnblasenschleimhaut und -muskulatur, beteiligt sind. Der Begriff „*Lower Urinary Tract Symptoms in men*“ (LUTS in men), der in den letzten Jahren für dieses Beschwerdebild verwendet wird, trägt diesem Umstand Rechnung [1, 2].

Methoden

Primär erfolgte eine pragmatische Suche nach neueren, möglichst evidenzbasierten Übersichtsarbeiten und Leitlinien sowohl in unabhängigen, kritischen Arzneimittelzeitschriften (wie *arznei-telegramm*, *La Revue Prescrire*, *Drug and Therapeutic Bulletin*, *pharma-kritik* etc.), den großen allgemeinmedizinischen Zeitschriften als auch bei den nationalen und internationalen Fachgesellschaften und anderen Institutionen wie beispielsweise dem „*National Institute of Health and Care Excellence*“ (NICE). In Hinblick auf spezielle oder umstrittene Punkte wurde auch gezielt nach Originalarbeiten auf MEDLINE gesucht sowie die Referenzlisten der relevantesten Übersichts-

Red Flags/Faktoren, die eine spezialärztliche Untersuchung nahelegen

- Prostatakrebs in der Vorgeschichte
- Erhöhtes PSA
- Hämaturie
- Verdacht auf Blasensteine
- Blasenkrebs in der Vorgeschichte
- Urethrastriktor
- Rückenmarksverletzung
- Parkinsonerkrankung
- Hirnschlag
- Prostatitis
- Akute Harnretention
- Wiederholte Infekte der ableitenden Harnwege
- Kein Ansprechen auf medikamentöse Behandlung
- Vorliebe des Patienten (zieht die Operation einer längerfristigen medikamentösen Therapie vor)

Absolute Indikationen für operativen Eingriff

- Drohende oder bestehende Nierenschädigung aufgrund der Harnretention
- Blasensteine
- Sehr häufige, chronische oder kaum behandelbare Harnwegsinfekte
- Wiederholte, von der Prostata ausgehende Makrohämaturie

Tabelle 1 Faktoren/Indikationen für einen operativen Eingriff

arbeiten durchsucht. Die letzte Suche erfolgte im Dezember 2014.

Diagnostik und weitere Abklärungen

Bei der Erstabklärung muss eine ausführliche Anamnese erhoben werden, um abzuschätzen, ob der Betroffene eine spezialärztliche Untersuchung benötigt (Tab. 1). Zusätzlich werden eine Rektaluntersuchung, ein Urinstatus und die Bestimmung des Kreatininspiegels empfohlen. Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) soll nur beim gut informierten Mann bestimmt werden, wenn eine Prostatakarzinom-Diagnose das weitere Vorgehen beeinflusst, die Höhe des PSA die Entscheidungsfindung unterstützen würde oder eine Therapie mit einem 5-Alpha-Reduktasehemmer geplant ist. Allenfalls kann eine routinemäßig, sonografische Restharnbestimmung sinnvoll sein, weitergehende Bildgebung und invasive urodynamische Messungen sollten jedoch für speziellere Fragestellungen (beispielsweise die präoperative Abklärung) reserviert bleiben [1, 2].

Vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie wird empfohlen, die Beschwerden anhand des „*International Prostate Symptom Score*“ IPSS (Tab. 2) zu quantifizieren, damit im Verlauf das Ansprechen auf die Therapie bzw. ein allfälliges Fortschreiten der Erkrankung beur-

teilt werden kann. Zumindest sollte der betroffene Mann danach gefragt werden, wieweit er im Alltag durch die Beschwerden beeinträchtigt ist. Eine geringe Beeinträchtigung korreliert relativ gut mit einem IPSS-Wert von unter 8, eine mittelgradige mit einem Wert von 8–19 und eine ausgeprägte mit einem Wert von 20 oder mehr.

Therapie

Beobachtendes Abwarten und nicht-medikamentöse Maßnahmen

Bei geringgradigen und wenig störenden Symptomen (IPSS-Score < 8) genügt in der Regel beobachtendes Abwarten („*watchful waiting*“). Wenn ein Mann durch die Beschwerden subjektiv wenig beeinträchtigt ist und keine Anzeichen für Komplikationen vorliegen, kann dieses Vorgehen auch bei mittelschweren Symptomen (IPSS-Score 8–19) verantwortet werden [1, 2]. Dabei kann die Lebensqualität durch verschiedene nicht-medikamentöse Maßnahmen (Kasten) verbessert werden. Männer unter „*watchful waiting*“, welche diesbezüglich gut instruiert worden sind, benötigen seltener eine zusätzliche medikamentöse oder chirurgische Behandlung [3].

Viele der Betroffenen schlucken in dieser Situation eines der vielen

Im Laufe des letzten Monats ...	Punkte
... wie oft hatten Sie den Eindruck, ihre Blase beim Wasserlassen nicht richtig entleert zu haben?	
... wie oft mussten Sie innerhalb von zwei Stunden nach dem Wasserlassen erneut die Blase entleeren?	
... wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrfach anhalten und wieder neu beginnen?	
... wie oft hatten Sie Mühe, das Wasserlassen aufzuschieben?	
... wie oft war Ihr Urinstrahl schwächer als gewohnt?	
... wie oft mussten Sie sich anstrengen und pressen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	
... wie oft mussten Sie nachts zum Wasserlassen aufstehen?	
Pro Antwort 0 (= nie) bis 5 (= immer) Punkte, Addition der Punkte ergibt einen Score von 0 bis 35.	

Tabelle 2 International Prostate Symptom Score (IPSS)

pflanzlichen Präparate, welche für diese Indikation rezeptfrei erhältlich sind. Wenn auch – selbst für die am besten untersuchten Extrakte aus den Früchten der amerikanischen Sägepalme (*Serenoa repens*, Prosta-Urgenin Uno u.a.) – kein eindeutiger Nutzen von Phytotherapeutika im Vergleich zu Placebo wissenschaftlich nachgewiesen werden konnte, so verschaffen diese Präparate doch häufig eine subjektive Symptomlinderung und sind zumeist gut verträglich [4]. Dass in seltenen Fällen ernsthaftere Nebenwirkungen (z.B. vermehrte Blutungsneigung sowie Leber- und Pankreas-Toxizität bei Sägepalmenextrakten) beschrieben worden sind, darf trotzdem nicht vergessen werden.

Medikamentöse Therapie

In Tabelle 3 sind die im Folgenden beschriebenen medikamentösen Therapieoptionen mit den gängigen Dosierungen und den damit verbundenen Behandlungskosten zusammengefasst.

Adrenerge Alphablocker

Alphablocker hemmen die Alpha-1-Adrenorezeptoren in der glatten Muskulatur von Prostata, Blase und Urethra. Von den drei Typen von Alpha-1-Adrenorezeptoren kommen im Bereich der ableitenden Harnwege vor allem diejenigen des Typs Alpha-1a vor.

Hinsichtlich Wirksamkeit sind die verschiedenen Alphablocker miteinan-

der vergleichbar. Im Vergleich zum Ausgangswert verbessern sie den IPSS-Score um 30–45 % und die maximale Urin-Flussrate um 15–30 % [1, 2, 5]. Im Vergleich mit Placebo und als absolute Werte präsentiert, sehen die Ergebnisse weniger beeindruckend aus: Beispielsweise wird durch Alfuzosin (UroXatral u.a.) der IPSS-Score um 6,0 Punkte vermindert, durch Placebo um 4,2 Punkte, was einem Netto-Nutzen von 1,8 Punkten entspricht [6]. Gemäß dem britischen NICE ist jedoch erst ein Unterschied von drei Punkten auf der IPSS-Skala als klinisch relevant einzustufen [7]. Trotzdem sind Alphablocker beliebt, da sie meist innerhalb des ersten Anwendungsmonats zu einer Symptomlinderung führen und ihre Wirkung unabhängig von der Prostatagröße ist. Günstigenfalls kann die positive Wirkung über mehrere Jahre anhalten. Allerdings vermindern Alphablocker langfristig weder das Risiko einer akuten Harnretention noch die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs.

Die wichtigsten *unerwünschten Wirkungen* der Alphablocker ergeben sich aus ihrer Wirkung auf Alpha-1-Rezeptoren in anderen Geweben, insbesondere denjenigen in der glatten Gefäßmuskulatur. So treten häufig Orthostasereaktionen mit Hypotonie, Synkopen oder Schwindelgefühl auf. Bei der älteren Substanz Terazosin (Flotrin u.a.) sind die unerwünschten Wirkungen auf den Kreislauf besonders ausgeprägt und machen ein langsames Titrieren der Dosis notwendig. Die beiden neueren Substanzen Alfuzosin und Tamsulosin (Prostadil u.a.) stehen als Retardpräparate zur Verfügung und verursachen hauptsächlich deshalb seltener hypotone Reaktionen. Für Tamsulosin wird zusätzlich eine etwas selektivere Wirkung auf die prostataspezifischen Alpha-1a-Rezeptoren postuliert.

Müdigkeit, verstopfte Nase, retrograde und anderweitig abnormale Ejakulationen sowie Erektionsstörungen sind unter Alphablocker ebenfalls häufiger als unter Placebo. Beim „*intraoperative floppy iris syndrome*“ handelt es sich um eine schlaaffe Vorwölbung der Iris, die während Kataraktoperationen zu einem Irisprolaps durch die Operationsinzision führen kann und die für die Operation notwendige Pupillenerweiterung beeinträchtigt. Dieses Phänomen wurde primär im Zusammenhang mit

Nicht-medikamentöse Maßnahmen

- Aufklärung über das Krankheitsbild und regelmäßige Kontrollen
- Information darüber, dass die Beschwerden nichts mit einem Prostatakarzinom zu tun haben
- Vermindern der Flüssigkeitszufuhr, vor allem abends oder vor dem Verlassen des Hauses
- Vermindern des Koffein- und Alkoholkonsums (diuretische und schleimhautirritierende Wirkung)
- „Double voiding technique“ (wiederholtes Wasserlassen nach einer kurzen Entspannungsphase)
- „Melken der Urethra“ (verhindert Nachtröpfeln des Urins)
- Instruktion von Manövern zur besseren Kontrolle der Drangsymptome (z.B. Kompression der Glans, perinealer Druck, Atemübungen oder mentale Techniken)
- Blasentraining zur Verbesserung der Blasenkapazität
- Überprüfen und Anpassen der Medikation (z.B. Diuretika morgens oder spätestens am frühen Nachmittag statt abends einnehmen, Vermeiden von Antihistaminika, die den Blasen detrusor schwächen)
- Behandlung einer Obstipation

Substanz	Handelsname	Tagesdosis	Kosten*
<i>Alphablocker</i>			
Alfuzosin	UroXatral u.a.	1x 10 mg (retard)	102,45
Tamsulosin	Prostadiol u.a.	1x 0,4 mg (retard)	100,00
Terazosin	Flotrin u.a.	1x 5 (bis 10) mg**	107,20
<i>5-Alpha-Reduktasehemmer</i>			
Dutasterid	Avodart	1x 0,5 mg	501,45
Finasterid	Proscar u.a.	1x 5 mg	235,00
<i>Kombination Alphablocker / 5-Alpha-Reduktasehemmer</i>			
Dutasterid/Tamsulosin	Duodart	1x 0,4/0,5 mg	422,90
<i>Anticholinergika</i>			
Darifenacin	Emselex retard	1x 7,5 (bis 15) mg (retard)	675,40
Oxybutynin	Oxybutin Holsten	3 bis 4x 5 mg (retard)	264,90
Tolterodin	Detrusitol	1x 2 (bis 4) mg	308,15
Tropium	Spasmex u.a.	3x 15 mg	325,10
<i>Beta-3-Mimetika</i>			
Mirabegron***	Betmiga	1x 25 (bis 50) mg	693,60
<i>Phosphodiesterase-5-Hemmer</i>			
Tadalafil	Cialis	1x 5 mg	1170,80
* Jahreskosten in Euro für die übliche Erhaltungsdosis (Listenpreis billigstes Präparat, größte Packung), Stand Juli 2015. Oxybutynin: auch als Matrixpflaster (Kentera, 3,9 mg/24 h) erhältlich			
** Terazosin: Initial für eine Woche nur 1 mg (obligat am Abend); die Dosis soll dann langsam schrittweise gesteigert werden, Höchstdosis 20 mg/Tag. Langfristig Gabe besser am Morgen.			
*** Mirabegron: In Deutschland seit 01.06.2015 nicht mehr erhältlich, Schweizer Präparat mit Preis in CHF			

Tabelle 3 Medikamente zur Behandlung von Miktionsbeschwerden bei Männern

Tamsulosin beschrieben (wo es besonders häufig ist), kann aber alle Alphablocker betreffen und selbst bis vier Wochen nach deren Absetzen auftreten [1, 2, 5].

5-Alpha-Reduktasehemmer

5-Alpha-Reduktasehemmer blockieren die Umwandlung von Testosteron zum hormonell aktiveren Dihydrotestosteron. Da die Entwicklung der BPH ein androgenabhängiger Prozess ist, kann aufgrund dieser hormonellen Blockade das Prostatavolumen verkleinert werden – und zwar um 18–28 % nach sechs bis zwölf Monaten Behandlung. Im gleichen Zeitraum sinkt der PSA-Spiegel um rund 50 %. Die Wirkung der 5-Alpha-Reduktasehemmer ist daher von der Prostatagröße abhängig und tritt mit einer Verzögerung von bis zu einem halben Jahr ein [1, 2]. Aus demselben Grund sind 5-Alpha-Reduktasehemmer die einzige medikamentöse Behandlung, welche das Risiko für langfristige Komplikationen der BPH zu vermindern vermag –

in einer Studie über vier Jahre war eine Harnretention (5 gegenüber 10 % der Behandelten) und die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs (3 gegenüber 7 %) etwa halb so häufig wie unter Placebo [8]. Für die kurzfristige symptomatische Behandlung der Miktionsbeschwerden sind sie den Alphablockern jedoch unterlegen.

Finasterid (Proscar u.a.), das erste Präparat aus dieser Medikamentenklasse, blockiert fast nur die 5-Alpha-Reduktase vom Typ 2. Das neuere Dutasterid (Avodart) hingegen blockiert beide Isoenzyme (Typ 1 und Typ 2). Obwohl propagiert wird, dass Dutasterid aufgrund dieser dualen Blockade eine stärkere Wirkung aufweise als Finasterid, muss aufgrund der vorliegenden Studien davon ausgegangen werden, dass beide Substanzen ähnlich wirksam sind [9].

Unerwünschte Wirkungen: Obwohl 5-Alpha-Reduktasehemmer als subjektiv gut verträglich gelten, treten eine verminderte Libido, ein kleineres Ejakulatvolumen sowie Gynäkomastie unter dieser Medikation häufiger auf als unter

Placebo. In zwei großen, randomisierten Studien waren Prostatakarzinome unter Finasterid respektive Dutasterid zwar um rund 25 % seltener als bei Nichtbehandelten, der Anteil besonders bösartiger Tumoren (Gleason-Score 8–10) war jedoch höher. Dieses nachteilige Resultat wird kontrovers beurteilt, überzeugend widerlegt wurde es jedoch bisher nicht [10, 11]. Die PSA-Werte sollten deshalb regelmäßig überprüft werden, um einen unerwarteten Anstieg früh zu erfassen. Dabei muss der generell tiefere PSA-Spiegel unter 5-Alpha-Reduktasehemmern in die Überlegungen miteinbezogen werden (Faustregel: Der mit 2 multiplizierte PSA-Wert unter Reduktasehemmern ist etwa mit demjenigen vor Therapiebeginn vergleichbar). Außerdem liegen Berichte zu einzelnen Fällen von Brustkrebs vor.

5-Alpha-Reduktasehemmer werden mit dem Ejakulat ausgeschieden und können beim Ungeborenen die normale Entwicklung der äußeren Genitalorgane hemmen. Deshalb sollten damit behandelte Männer bei Geschlechtsverkehr mit einer (möglicherweise) schwangere Frau unbedingt Kondome benutzen.

Kombination Alphablocker – 5-Alpha-Reduktasehemmer

Die Kombination von Alphablockern und 5-Alpha-Reduktasehemmern schneidet im Vergleich mit Alphablockern nur dann besser ab, wenn länger als ein Jahr behandelt wird. Dabei profitieren hauptsächlich Männer mit einem Prostatavolumen von mehr als 30 ml. Eine Kombinationstherapie soll deshalb nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn das Prostatavolumen mindestens 30–40 ml beträgt und eine medikamentöse Therapie von mindestens einem Jahr vorgesehen ist [12–14].

Anticholinergika

Blasenspeichersymptome wie vermehrtes Dranggefühl weisen auf eine Reizung der Harnblase hin. Dabei kann es sich um eine primäre oder sekundäre Form (z.B. aufgrund der urethralen Obstruktion) handeln. Stehen diese Symptome im Vordergrund und können sie durch Alphablocker nur ungenügend kontrolliert werden, so stellen Anticholinergika, welche die im Detrusormuskel der Blase und im Urothel lokalisierten Mus-

Methode	Wirkungsweise	Spezifische Indikationen/Eigenschaften
Transurethrale Prostatainzision TUIP	Spalten des Gewebes von Trigonum bis Urethra ohne Resektion	Prostatagröße ≤ 30 ml
Transurethrale Nadelablation TUNA	Fokale Nekrose durch lokal applizierte Radiofrequenzwellen	Prostatagröße ≤ 75 ml, Prostata mittellappen kann nur schlecht behandelt werden
Transurethrale Mikrowellentherapie TUMT	Fokale Nekrose durch Erhitzen des Prostatagewebes auf 45–60°C	Keine Anästhesie notwendig, ambulante Behandlung möglich
Holmium-Laser-Enukleation (HoLEP) und -Resektion (HoLRP)	Gewebskoagulation und Nekrose von maximal 3–4 mm Tiefe, „Ausschälen des Gewebes“	Prostatagröße ≥ 80 ml (HoLEP), technisch anspruchsvoll
Greenlight Laservaporisation (532nm oder Titanylphosphat-Laser)	Fotoselektive Verdampfung des Prostatagewebes, Laserenergie wird von Hämoglobin und nicht von Wasser absorbiert	Bei Antikoagulation und/oder hohem kardiovaskulärem Risiko
Dioden-Laservaporisation	Laserenergie von Hämoglobin und Wasser absorbiert, soll Vorteile von Holmium- und Titanylphosphat-Laser verbinden	Noch mangelhaft dokumentiert
Thulium-Laser	Verschiedene Techniken, erlaubt glatte Inzisionen	Noch mangelhaft dokumentiert
Prostata-Stents	Endoluminale Stents aus verschiedenen Materialien	Alternative zum Dauerkatheter in palliativen Situationen, wenn Operation nicht möglich, hohe Komplikationsrate

Tabelle 4 Minimal-invasive und lasergestützte Operationsverfahren

karin-Rezeptoren blockieren, eine zusätzliche Therapieoption dar.

Anticholinergika wurden *vorwiegend bei Frauen* und bei isolierter Dranginkontinenz untersucht. Als Monotherapie bei Männern mit obstruktiven Harnwegssymptomen ist ihre Wirkung schlecht belegt und die Studienresultate widersprüchlich. In Kombination mit Alphablockern jedoch können sie zu einer signifikanten Verminderung der Beschwerden im Vergleich mit Alphablockern allein führen, vor allem wenn letztere eine ungenügende Wirkung auf die Blasenspeichersymptome zeigen. Die unerwünschten Wirkungen der Anticholinergika können in Einzelfällen sehr unangenehm (z.B. Mundtrockenheit, unscharfes Sehen, Verstopfung) und bei betagten Personen gar gefährlich (z.B. Verwirrtheit, Somnolenz) sein. Obwohl bei Vorliegen einer urethralen Obstruktion das Risiko einer akuten Harnretention unter Anticholinergika nur geringfügig erhöht ist („number needed to harm“ [NNH] von 101), werden sie diesbezüglich als sicher betrachtet [1, 2, 14, 15].

Adrenerger Beta-Agonist

Seit kurzem ist mit Mirabegron (Betmiga) eine Substanz mit einem unterschiedlichen Wirkmechanismus (rela-

xierende Wirkung auf den Blasendetrusor aufgrund einer selektiven Aktivierung von Beta-3-Rezeptoren) gegen Blasenspeichersymptome auf dem Markt. Der Stellenwert von Mirabegron – bisher nicht direkt mit Anticholinergika verglichen – ist noch unbestimmt; unerwünschte Wirkungen anticholinergischer Natur (wie Mundtrockenheit) treten nicht auf [16].

Seit 01.06.2015 ist Mirabegron in Deutschland nicht mehr erhältlich. Nachdem der zuständige Bundesausschuss einen relevanten Zusatznutzen aberkannt hatte, konnten sich Krankenkassen und Herstellerfirma nicht auf einen Rückerstattungspreis einigen, weshalb die Herstellerfirma den Vertrieb des Medikamentes gestoppt hat.

Phosphodiesterase-5-Hemmer

Die Medikamente, die das Enzym Phosphodiesterase-5 hemmen und zur Behandlung von Erektionsstörungen entwickelt wurden, haben auch eine Wirkung bei Miktionsbeschwerden. Wie genau diese Wirkung zustande kommt, weiß man nicht. Dass bis drei Viertel der von LUTS betroffenen Männer auch über erektile Dysfunktion klagen, lässt einen gemeinsamen pathogenetischen Entstehungsweg vermuten, in welchen zyklisches Guanosinmonophosphat

(cGMP) und Stickstoffmonoxid (NO) involviert sind.

Obwohl es zu allen Phosphodiesterasehemmern entsprechende Studien gibt, ist bisher nur Tadalafil (Cialis) für diese Indikation zugelassen. Gemäß einer Metaanalyse von sieben placebo-kontrollierten Studien (n=3214) verringerte Tadalafil (in einer Dosis von 5 mg/Tag) nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von zwölf Wochen den IPSS-Score um durchschnittlich 2,8 Punkte mehr als Placebo. In einer der Studien wurde auch Tamsulosin untersucht, aber nicht direkt mit Tadalafil verglichen. Hinsichtlich Symptomlinderung scheinen die beiden Substanzen ähnlich wirksam zu sein, eine günstige Wirkung von Tadalafil auf die maximale Urin-Flussrate und Restharn konnte jedoch nicht gezeigt werden. Langzeitdaten zu Tadalafil bei LUTS liegen nicht vor. Erwartungsgemäß beeinflusst Tadalafil nicht nur die Miktionsbeschwerden, sondern auch begleitende sexuelle Störungen positiv. Wie bei anderen Phosphodiesterasehemmern ist bei Tadalafil – neben geringfügigeren Problemen wie Kopf- und Muskelschmerzen, Hitzewallungen, Refluxbeschwerden – auch mit seltenen gefährlichen *unerwünschten Wirkungen* insbesondere kardiovaskulärer Natur zu rechnen [1, 2, 17, 18].

Dr. med. Alexandra Röllin Odermatt ...



... ist Fachärztin für Allgemeinmedizin. Nachdem sie parallel zur Praxistätigkeit am Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern promoviert hat und später als wissenschaftliche Mitarbeiterin angestellt war, gehört sie seit 2010 zum Redaktionsteam des unabhängigen, medizinischen Verlages Infomed-AG. Dieser gibt unter der Leitung von Dr. med. Etzel Gysling die beiden kritischen Publikationen pharma-kritik und infomed-screen heraus.

Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Therapie ist bei Komplikationen (Tab. 1), Versagen der medikamentösen Behandlung oder sehr stark beeinträchtigenden Beschwerden indiziert. Seit mehr als einem halben Jahrhundert gilt die transurethrale Prostatektomie (TURP) als Goldstandard. Für diesen Eingriff wird der vergrößerte, urethranaher Teil der Prostata mit einer Elektrokauterschlinge endoskopisch reseziert. Dabei werden die Symptomscores um durchschnittlich 70% verbessert, die Harnabflussraten gar um 162%, ein Erfolg, wie er von keiner anderen Behandlung erreicht wird. Allerdings ist der Eingriff auch mit einigen Risiken behaftet: In 0,8–1,4% der Fälle tritt ein sogenanntes TURP-Syndrom auf, eine Verdünnungs-Hyponatriämie, welche durch Eindringen von hypotoner Spülflüssigkeit in die Blutbahn entsteht. Blutungen (2%) und Harnwegsinfekte (4,1%) sind weitere mögliche perioperative Komplikationen. *Langfristig* stehen Störungen der Sexualfunktion im Vordergrund (retrograde Ejakulation bei 65%, erektile Dysfunktion bei 6% der Operierten); nicht ganz selten (bei 2–5%) sind Urininkontinenz, Blasenhalstenosen und Urethrastrikturen [1, 2, 19].

Wird statt mit einer monopolaren mit einer bipolaren Resektionsschlinge operiert – wie dies heutzutage bei uns fast ausschließlich der Fall ist – so kann isotone Spülflüssigkeit verwendet und damit ein TURP-Syndrom vermieden werden. So sind intraoperative, unerwünschte Wirkungen selten – Langzeitkomplikationen jedoch ähnlich häufig [20].

Um das Komplikationsrisiko zu senken, wurden verschiedene minimal-invasive Verfahren entwickelt (Tab. 4). Diese verursachen zwar weniger unerwünschte Wirkungen, sind aber hinsichtlich Wirksamkeit der TURP unterle-

gen. Auch ist danach häufiger eine wiederholte Behandlung notwendig.

Seitdem das erste lasergestützte Verfahren, die „visuelle Laserablation“, nach kurzer Zeit wieder verlassen wurde, da es vermehrt zu schmerzhafter Miktion und Hamretentionen führte, wurden verschiedene neue Laserverfahren entwickelt, die sich für die Behandlung der BPH eignen (Tab. 4) und sich insbesondere durch ein geringeres Blutungsrisiko auszeichnen. Sie scheinen der traditionellen TURP nicht unterlegen zu sein. Allerdings stützen sich auch die neuesten Metaanalysen dazu nur auf wenige Studien an teilweise kleinen Kollektiven. Die Operationsresultate sind stark von der Erfahrung der Operierenden abhängig (lange Lernkurve), die Operationszeiten länger als bei der TURP und die in der Anschaffung teuren Geräte nicht überall verfügbar [1, 2].

Schlussfolgerungen

Mit zunehmendem Alter sind bei Männern Miktionsstörungen ausgesprochen häufig und meistens harmlos. Mit einer guten Aufklärung und geeigneten nicht-medikamentösen Maßnahmen kommt man häufig und oft über längere Zeit ohne weitergehende Therapie aus.

Bei stärker beeinträchtigenden Beschwerden haben sich die *Alphablocker* als Therapie der ersten Wahl etabliert. Obwohl ihre Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo nach wie vor nicht sehr beeindruckt, werden die störenden Symptome doch rasch und für einen Großteil der Betroffenen zufriedenstellend gelindert. Trotzdem wäre es kaum zu begründen, wenn Alphablocker rezeptfrei erhältlich wären, wie dies in Großbritannien der Fall ist. Insbesondere bei kardiovaskulärer Komorbidität sind bedeutsame unerwünschte Wirkungen durchaus möglich.

Wenn Blasenspeichersymptome im Vordergrund stehen, die durch Alphablocker ungenügend kontrolliert sind, können auch bei Männern *Anticholinergika* oder *Mirabegron* eingesetzt werden (obwohl diese vorwiegend bei Frauen dokumentiert sind).

Möchte man ohne operativen Eingriff langfristig die Prostatagröße günstig beeinflussen, so bieten sich die *5-Alpha-Reduktasehemmer* an. In Anbetracht der wahrscheinlichen Häufung von höhergradigen Prostatakarzinomen unter dieser Behandlung sollten 5-Alpha-Reduktasehemmer zurückhaltend verordnet und die Therapie gut überwacht werden.

Die Verwendung von *Phosphodiesterase-5-Hemmern* bei Miktionsbeschwerden eröffnet eine neue Perspektive. Die offenbar relativ bescheidene Wirksamkeit, das Risiko relevanter Nebenwirkungen und die hohen Kosten sprechen aber – außer vielleicht bei gleichzeitig bestehenden Erektionsstörungen – gegen die Verschreibung dieser Mittel.

Bei einem kleinen Prozentsatz aller Männer mit LUTS wird – meist nach mehrjähriger medikamentöser Behandlung oder beim Auftreten einer akuten Komplikation wie z.B. Harnretention – eine *operative Therapie* notwendig. Die TURP als Standardoperation ist zwar hinsichtlich Symptomlinderung sehr wirksam, aber trotz aller technischen Fortschritte noch immer mit einer relevanten Morbidität behaftet. Die verschiedenen minimal-invasiven und lasergestützten Verfahren bieten komplikationsärmere Alternativen, welche aktuell vor allem bei Männern unter Antikoagulation eingesetzt werden.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Alexandra Röllin Odermatt
Fachärztin für Allgemeine Innere Medizin
FMH*
Gemeinschaftspraxis Brunnmatt
Brunnmattstrasse 63
CH-3007 Bern
Tel.: +41 (0)31 3783838
alexandra.roellin@hin.ch

* Entspricht in Deutschland dem Facharzt für Allgemeinmedizin (Red.).

Literatur

1. Gravas S, Bachmann A, Descazeaud A, et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology 2014, http://www.uroweb.org/gls/pdf/13%20Non-Neurogenic%20Male%20LUTS_LR%20%282%29.pdf (letzter Zugriff Dezember 2014)
2. Hollingsworth JM, Wilt TJ. Lower urinary tract symptoms in men. *BMJ* 2014; 349: g4474
3. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 334: 25
4. MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2012; 109: 1756–61
5. Milani S, Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists. *BJU* 2005; 95: 29–36
6. Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int* 2003; 92: 257–61
7. NICE Guidelines 2010, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg97/resources/guidance-lower-urinary-tract-symp-toms-pdf> (letzter Zugriff Dezember 2014)
8. McConnel JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 557–63
9. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; 108: 388–94
10. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192–202
11. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215–24
12. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, et al. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J Urol* 2006; 175: 217–20
13. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasterid and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4 year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57: 123–31
14. Fullhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2013; 64: 228–43
15. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, Wei JT. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013; 190: 2153–60
16. Masche UP. Mirabegron. *pharma-kritik* 2014; 36: 33–4
17. Anon. Tadalafil for benign prostatic hyperplasia. *Drug Ther Bull* 2013; 51: 93–6
18. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61: 994–1003
19. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10.654 patients. *J Urol* 2008; 180: 246–9
20. Omar MI, Lam TB, Alexander CE, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). *BJU Int* 2014; 113: 24–35



DEGAM-NEWSLETTER

Immer gut informiert

Seit zwei Jahren verschickt die DEGAM-Bundesgeschäftsstelle exklusiv an die Mitglieder den E-Mail-Newsletter DEGAM aktuell. Dieser Informationsdienst beinhaltet sowohl Neuigkeiten aus dem Präsidium, den Sektionen und Arbeitsgemeinschaften sowie der Leitlinien-Geschäftsstelle als auch aktuelle Mitteilungen zu den Rubriken Personalien, Veranstaltungen und Stellenausschreibungen. Die bisher versandten Ausgaben können im passwortgeschützten internen Bereich unter

www.degam.de

eingesehen werden. Interessenten schicken bitte einfach eine E-Mail mit dem Betreff „DEGAM aktuell“ an:

geschaeftsstelle@degam.de