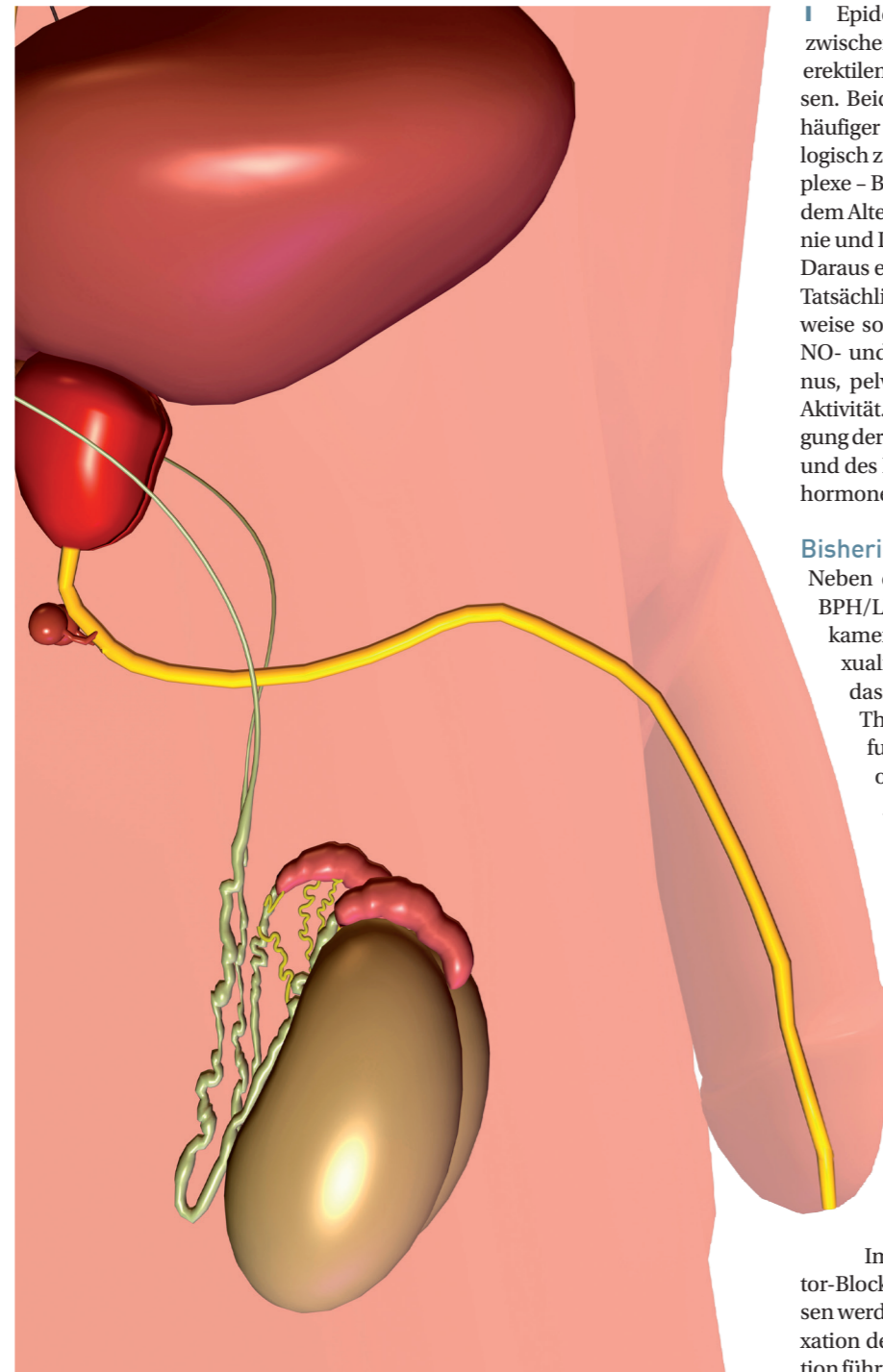


Alles wieder in Fluss bringen

In den letzten Jahren wurden immer mehr Zusammenhänge zwischen BPH/LUTS und Sexualfunktionsstörungen identifiziert. Dies stellt die Abklärung und Therapie unserer Patienten unter ein gänzlich neues Licht. Der alternde Mann wird nun auch im Bereich der Symptome des unteren Harntraktes zu dem komplexen Organismus, der er offensichtlich immer schon war.

Von Dr. Florian Wimpfissinger, FEBU



■ Epidemiologische Studien haben den Zusammenhang zwischen BPH/LUTS und Sexualfunktionsstörungen – der erektilen Dysfunktion (ED) im Speziellen – bereits bewiesen. Beide Erkrankungen treten mit zunehmendem Alter häufiger auf. Damit wäre das gleichzeitige Auftreten an sich logisch zu erklären. Zusätzlich haben beide Symptomkomplexe – BPH und ED – ganz ähnliche Risikofaktoren: neben dem Alter liegen auch Adipositas, Atherosklerose, Hypertonie und Diabetes mellitus beiden Erkrankungen zugrunde. Daraus ergeben sich völlig neue Perspektiven. Tatsächlich haben BPH/LUTS und ED ganz ähnliche, teilweise sogar identische Pathomechanismen: verminderte NO- und cGMP-Singaltransduktion, Hypersympathikotonus, pelvine Atherosklerose, erhöhte RhoA-Rho-Kinase-Aktivität. Alle diese Faktoren führen zu einer Beeinträchtigung der Funktion autonomer Nerven, glatter Muskelzellen und des Endothels. Chronische Hypoxie, Entzündung und hormonelle Imbalance sind unmittelbare Folgen.

Bisherige Therapie der BPH

Neben direkten und indirekten Zusammenhängen von BPH/LUTS und Sexualfunktion beeinflussen auch medikamentöse und chirurgische Therapien der BPH die Sexualfunktion. Der Grundgedanke wäre naturgemäß, dass eine Besserung der LUTS durch eine effektive Therapie auch zu einer Verbesserung der Sexualfunktion führt. Tatsächlich haben viele Therapieoptionen aber eine mehr oder weniger ausgeprägte „antisexuelle Komponente“.

Alpha-Rezeptor-Blocker. Die international am häufigsten eingesetzte Substanzgruppe zur Therapie von BPH/LUTS ist die der Alpha-Rezeptor-Blocker – üblicherweise in urologisch selektiver Blockade des Alpha-1A-Rezeptors (v.a. Tamsulosin). Tamsulosin führt in sechs bis 15 Prozent zu einer Beeinträchtigung der Ejakulation. Eine Verminderung des Ejakulatvolumens, bis hin zur Anejakulation („trockener Orgasmus“), hat einen deutlich höheren negativen Einfluss auf das subjektive Empfinden der Patienten als vielfach angenommen. Mehr als die Hälfte der Patienten beschreiben diese Ejakulationsprobleme gemäß Studien als belastend.

Im Vergleich mit weniger selektiven Alpha-Rezeptor-Blockern, wie auch im Tiermodell, konnte nachgewiesen werden, dass Tamsulosin nicht alleine durch eine Relaxation des Blasenhalses zur Beeinträchtigung der Ejakulation führt. Vielmehr findet eine Beeinträchtigung der Ejaku-

lation auf nahezu allen Ebenen statt: Ductus deferens, Samenblasen und offensichtlich auch zentrale Mechanismen der Ejakulation – zum Teil serotonerge und dopaminerge Systeme. Silodosin, ein neuer selektiver Alpha-Rezeptor-Blocker, beeinträchtigt die Ejakulation noch stärker als Tamsulosin. Eine De-novo-ED ist mit knapp vier Prozent dagegen eine eher seltene Nebenwirkung der Therapie mit Alpha-Rezeptor-Blockern.

5-alpha-Reduktase-Hemmer (5-ARI). Diese (Finasterid, Dutasterid) beeinflussen im Gegensatz zu Alpha-Rezeptor-Blockern den natürlichen Verlauf der BPH. Die durch Hemmung der 5-alpha-Reduktase erreichte Verringerung des Prostatavolumens kann mittel- und langfristig ein Fortschreiten der Erkrankung – und damit verbundenen Komplikationen bis hin zur Notwendigkeit einer Operation – deutlich vermindern. Das Spektrum der Nebenwirkungen der 5-ARI – mit ED und Libidobeeinträchtigung in bis zu zehn Prozent der Patienten – definiert diese Substanzgruppe eindeutig auch als zum Teil „antisexuelle Tabletten“. Ihr Einfluss auf die Ejakulation ist dabei deutlich geringer als der der Alpha-Rezeptor-Blocker.

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass ein Großteil der Patienten – im für BPH/LUTS typischen Alter – bereits unter Einschränkungen von Erektionsfunktion und/oder Libido leidet. Viele Patienten nehmen daher die möglichen Nebenwirkungen im knapp zweistelligen Prozentbereich gerne in Kauf. In einer Studie aus 2007 konnte gezeigt werden, dass durch den Nocebo-Effekt (negativer Placeboeffekt) eine Aufklärung über sexuelle Nebenwirkungen zu einem Ansteigen dieser Probleme auf bis zu 45 Prozent erreicht wird. Ohne Aufklärung kam es in nur 15 Prozent zu subjektiv empfundenen sexuellen Nebenwirkungen. Dies soll jedoch kein Freibrief zu unsachgemäßer Verschreibung ohne Aufklärung sein.

Kombinationstherapie. Die Wirksamkeit einer Kombination von Alpha-Rezeptor-Blockern und 5-ARI wurde in großen Serien eindeutig nachgewiesen. Durch den synergistischen Effekt zweier unterschiedlicher Mechanismen – akut/symptomorientiert und chronisch/Krankheitsverlauf – ist die Kombinationstherapie bei höhergradigen LUTS und entsprechendem Prostatavolumen ideal. Der negative Einfluss auf die Sexualfunktion steigt dann jedoch naturgemäß an – die Erektionsfunktion wird in über zehn Prozent der Patienten negativ beeinflusst.

Operation. Die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) sowie minimalinvasive oder alternative Methoden zeichnen sich durch ihre hohe Effektivität bei BPH/LUTS bei Versagen medikamentöser Therapien sowie bei Komplikationen (Harnverhalt, Harnwegsinfektion, Blasensteine, Niereninsuffizienz) aus. Eine retrograde Ejakulation stellt dabei die häufigste, sexuell relevante Nebenwirkung dar. Die TURP – nach wie vor Goldstandard in der operativen Therapie der BPH – führt in bis zu 90 Prozent zu Ejakulationsstörungen. Je nach Effektivität der chirurgischen Therapie wird die Ejakulationsfunktion mehr (TURP, Holmiumlaser-Enukleation der Prostata – HoLEP, Kaliumtitanyl-phosphat/Greenlight Laserablation der Prostata) oder weniger (Neodymium:Yttrium aluminium garnet visual laser ablation – Nd:YAG, Transurethrale Mikrowellentherapie der Prostata – TUMT, transurethrale Nadelablation der Prostata – TUNA, transurethrale Inzision der Prostata – TUIP) ...

Illustration: Pure Stock

... beeinträchtigt. Die Erektionsfunktion wird bei allen chirurgischen Techniken dabei kaum oder nicht beeinflusst – in bis zu 15 Prozent wird diese sogar besser.

Wir haben heute ausreichend Evidenz über den Zusammenhang zwischen BPH/LUTS (und deren Therapie) und Sexualfunktionsstörungen. In der Praxis bedeutet dies, dass eine Basisanamnese hinsichtlich sexueller Störungen im Vorfeld erhoben werden muss und die Auswahl einer geeigneten Therapie unter Erläuterung möglicher Nebenwirkungen in Absprache mit dem mündigen Patienten erfolgen kann. In der regelmäßigen Nachsorge kann dann im Falle unerwünschter Wirkungen die Therapie adaptiert werden (z.B. Wechsel zu einem weniger selektiven Alpha-Blocker oder Wechsel zwischen den Substanzklassen – immer in Abhängigkeit einer sinnvollen Indikationsstellung).

Zukunftsperspektive

Bereits 2007 konnte ein positiver Einfluss von Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-H) auf LUTS in Studien nachgewiesen werden. Aufgrund der beschriebenen Mechanismen ist der Einsatz dieser Substanzen (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) neben ihrem Benefit für die Erektionsfunktion auch in der Indikation BPH/LUTS absolut sinnvoll, da Phosphodiesterase-5-Isoenzyme auch in der glatten Muskulatur von Prostata, Blase, Urethra und der versorgenden Blutgefäße vorkommen. Aufgrund seiner deutlich vorteilhaften längeren Halbwertszeit, welche therapeutische Plasmaspiegel mit einer einmal täglichen Dosierung ermöglicht, wurde Tadalafil in dieser Indikation in den letzten Jahren in großen, randomisierten, plazebokontrollier-

ten Studien geprüft. An mittlerweile mehreren Tausend Patienten konnte eine Verbesserung des IPSS um durchschnittlich fünf bis sechs Punkte unter Monotherapie mit Tadalafil 5mg täglich erreicht werden. Dies entspricht dem Effekt einer Therapie mit Tamsulosin 0,4mg – auch im direkten Vergleich (Oelke et al., Eur Urol 2012;61:917-925). In der Vergleichsstudie ergab sich zuletzt erstmals auch eine Verbesserung des Qmax um 2,4ml/s unter Tadalafil. Im Gegensatz zu Tamsulosin (und Plazebo) konnte unter Tadalafil naturgemäß eine deutliche Verbesserung der Erektionsfunktion – und damit einhergehend der Lebensqualität – erreicht werden. Das Nebenwirkungsprofil – im Detail unterschiedlich – ist im Gesamtbild vergleichbar mit der der Alpha-Rezeptor-Blocker und liegt knapp fünf Prozent über der des Plazebos.

Nach dem bereits erbrachten Beweis für die Wirksamkeit von Tadalafil bei BPH/LUTS ist der Weg frei für neue Therapieansätze – insbesondere Studien zu Substanzkombinationen werden folgen. Gerade die Kombination PDE-5-H und 5-ARI zur Beeinflussung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung scheint in diesem Zusammenhang sinnvoll. Tadalafil wird zu einer enormen Bereicherung des urologischen Armamentariums in der Therapie der BPH/LUTS. In den USA ist Tadalafil 5mg täglich bereits zur Therapie der BPH/LUTS mit oder ohne begleitender ED zugelassen. Für Europa wird eine Zulassung im Herbst 2012 erwartet. Preisgestaltung und Reaktionen der Krankenkassen auf diese neue Therapieform werden zeigen, inwieweit sich dies routinemäßig im klinischen Alltag – zum Vorteil unserer Patienten – umsetzen lassen wird.



**Dr. Florian
Wimpissinger
FEBU**

*Urologische Abteilung,
Krankenanstalt
Rudolfstiftung,
Wien*