

Neue Perspektiven in der Behandlung der Prostatahyperplasie

Hansjörg Melchior¹
Harald Schulze²
James Seabert¹
Jürgen Sökelland³

Ende dieses Jahrhunderts wird die Hälfte aller Männer eine Lebenserwartung von über 80 Jahren haben. 88 Prozent dieser Männer haben eine Vergrößerung der Vorsteherdrüse. Diagnostik und Therapie der Prostatahyperplasie wird in Klinik und Praxis intensiv diskutiert. Zahlreiche neue Therapieformen unter Einschluß medikamentöser Maßnahmen sind Themen von Symposien. Eine Standortbestimmung ist angezeigt.

Da die Befindlichkeitsstörungen – weniger die objektiven Befunde – für Patient und Arzt im Vordergrund stehen, wurde ein einheitlicher Fragenkomplex nach Symptomen auf einer internationalen Konsensus-Konferenz 1991 in Paris erarbeitet. Diese Fragen sollten möglichst allen Patienten, die unter einer Prostatahyperplasie leiden, nicht nur während des ersten Gesprächs, sondern auch nach abgeschlossener Behandlung, gestellt werden (Tabelle 1).

Das therapeutische Spektrum zur Behandlung der Prostatahyperplasie ist neben den etablierten Verfahren in den letzten Jahren immer vielschichtiger geworden. Bei der Entscheidung, welche Therapie verwandt werden soll, wird in Zukunft neben finanziellen Gesichtspunkten der Langzeitwert der Verfahren für den einzelnen Patienten entscheidende Bedeutung gewinnen.

Die Ergebnisse konservativer Behandlungsverfahren müssen mit den Erfolgen oder Mißerfolgen der alten und neuen operativen Techniken verglichen werden.

Im Trend zu einer minimalen invasiven Therapie sind auch für die Behandlung der Prostatahyperplasie Alternativenverfahren entwickelt, wie intraurethrale Implantate, Wärme-Therapie sowie Laserbehandlungsverfahren und andere, deren Erfolgsquoten derzeit noch nicht exakt zu bewerten sind. Diese Verfahren müssen mit den zunehmend effektiveren konservativen Therapiemöglichkeiten genauer verglichen werden.

Die Entwicklung der Prostata

Studien der anatomischen Struktur und Embryonalentwicklung der Prostata haben zu dem Konzept verschiedener anatomischer Zonen der Prostata geführt. Mc. Neal (10) unterscheidet zwei Bereiche der Prostata: die kraniale zentrale Zone und die kaudale periphere Zone, die 70 Prozent beziehungsweise 25 Prozent des Gesamtorgans ausmachen (Abbildung 1).

Die Entwicklung der kranialen und kaudalen Zone wird durch Testosteron stimuliert. Nach der Pubertät wächst unter dem Einfluß der Androgene die Prostata, die Harnröhre verlängert sich. Die Prostata erreicht ihre normale Ausdehnung etwa um das 20. Lebensjahr. Zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr bleibt die Drüse etwa un-

verändert; nach dem 40. Lebensjahr wächst die innere kraniale Zone, die Prostatalappen verdrängen das übrige Gewebe an den Rand.

Im Alter kann in der kaudalen peripheren Zone, außerhalb der Region, in der sich die gutartige Hyperplasie entwickelt, ein Prostata-Karzinom entstehen.

Die Phytotherapie der BPH

Phytotherapeutika stellen eine relativ kostengünstige Behandlungsoption für Patienten mit milden bis moderaten prostatahyperplasiebedingten Miktionsstörungen dar. Ihr Vorteil liegt in ihrer guten Verträglichkeit, auch unter einer Dauertherapie. Eine Phytotherapie bewirkt bei einem Teil der Patienten subjektiv und objektiv nachweisbare Symptomverbesserungen. Subjektive Verbesserungen werden zwischen 60 und 100 Prozent beschrieben, objektive Verbesserungen zwischen 0 und 80 Prozent. Das Prostatavolumen ändert sich nicht signifikant. Bei der sogenannten Prostatakongestion sind Abschwellungen möglich.

Verwandt werden unter anderem Präparate aus Kürbiskernen, Sägepalmextrakten, Brennesseln, Hypoxis rooperi und Roggen (Abbildung 2). Als pharmakologische Wirkung wird eine Vielzahl unterschiedlicher Thesen aufgeführt: Hemmung der Prostaglandin-Synthese, Cholesterinsenkung, Reduktion des sexualbindenden Globulins, antiphlogistische, antiödematöse sowie antiandrogene Wirkung wie auch die Hemmung des 5-Alpha-Reduktase- oder Aromatase-Enzymkomplexes. Diese Aussagen stützen sich in der Regel auf In-vitro-Untersuchungen.

Bei der Beurteilung konservativer Therapiemaßnahmen ist dem spontanen Verlauf der Erkrankung eine besondere Bedeutung beizumessen.

¹ Urologische Klinik (Direktor Prof. H. Melchior), Städtische Kliniken Kassel

² Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. Th. Senge), Universität Bochum

³ Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. J. Sökelland), Städtische Kliniken Dortmund

sen. Hierbei zeigen die zusammenfassenden Ergebnisse verschiedener Studien, unter Plazebobehandlung beziehungsweise ohne Therapie, daß eine symptomatische Besserung bei Patienten mit Prostatahyperplasie innerhalb der ersten sechs Monate häufig auftreten kann, während eine Verschlechterung der Symptome erst später zu verzeichnen ist. An diesem natürlichen Verlauf müssen die Ergebnisse der einzelnen Therapieformen gemessen werden (Abbildung 3). Die Phytotherapie von Miktionsstörungen und Beschwerden im Stadium

I, mit Einschränkung im Stadium II, ist insofern berechtigt (Tabelle 2), da die Störungen der Harnentleerung mit den bekannten Begleitsymptomen durch pflanzliche Prostatamittel eine spürbare Besserung erfahren können. Unter der Behandlung mit Phytotherapeutika muß sich der Patient allerdings regelmäßigen Verlaufskontrollen unterziehen, damit der richtige Zeitpunkt zur operativen Behandlung nicht verpaßt wird. Phytotherapeutika haben im Vergleich zu Hormonpräparaten und synthetischen Alpha-Blockern bisher keine

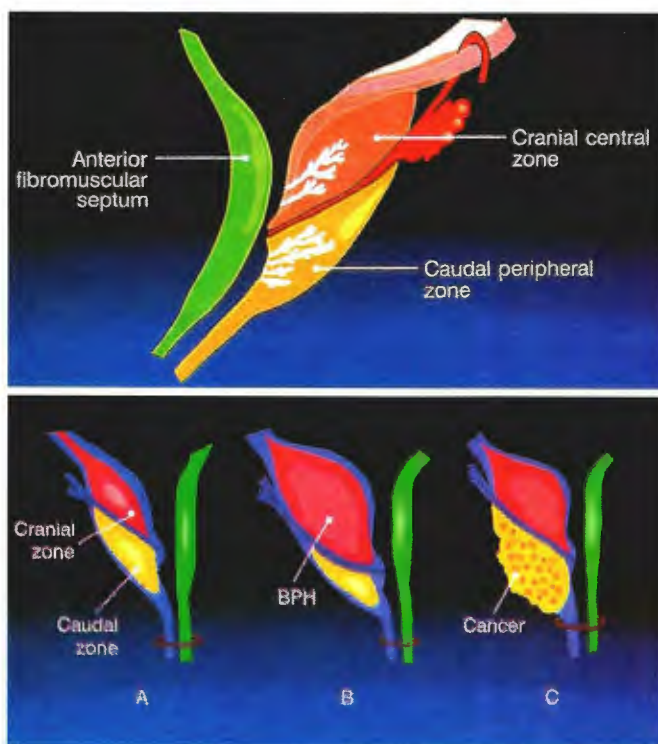
Kreislaufwirkungen deutlich reduziert. Die subjektiven Beschwerden der Prostatahyperplasie werden vermindert. Langzeitstudien stehen noch aus.

Antiandrogene Therapie der BPH (Antiandrogene LHRH-Analoga)

Es ist seit langem bekannt, daß die Entwicklung, das Wachstum und die Funktion der Prostata androgenabhängig ist. Die Androgenblockade wird im Regelfall beim Prostatakarzi-

Tabelle 1: Internationaler Prostata-Symptom-Score (I-PSS)
1. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, daß Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?
2. Wie oft während des letzten Monats mußten Sie in weniger als 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?
3. Wie oft während des letzten Monats mußten Sie mehrmals aufhören und wieder neu beginnen beim Wasserlassen?
4. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?
5. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?
6. Wie oft während des letzten Monats mußten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?
7. Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen.

Abbildung 1a: Entwicklung der normalen Prostata, 1b: Entwicklung der Prostatahyperplasie und des Prostatakarzinoms in der kranialen beziehungsweise kaudalen Zone der Prostata



unerwünschten Nebenwirkungen gezeigt; sie können daher ohne größere Bedenken über einen längeren Zeitraum gegeben werden.

Antiadrenerge Therapie der BPH

Die Blasenentleerungsstörung kann auch mit dynamischen Faktoren zusammenhängen, die durch den Tonus der glatten Muskulatur in der Prostata hervorgerufen werden. Ziel einer antiadrenergen Behandlung ist die Beeinflussung dieser dynamischen Faktoren. Durch die Entwicklung selektiver Alpha-1-adrenerger-Blocker wie Prazosin und Terazosin, ist das Auftreten unerwünschter

nom durchgeführt. Unerwünschte Nebenwirkungen und/oder hohe Therapiekosten lassen diese beschriebenen Therapieformen nicht für die Routineanwendung bei der Prostatahyperplasie als geeignet erscheinen.

Antiöstrogene Therapie der BPH

Experimentelle und klinische Ergebnisse unterstreichen eine mögliche Rolle der Östrogene für das stromale Prostatawachstum. Untersuchungen mit einem Aromatasehemmer (beispielsweise Atamestan) belegen eine signifikante Abnahme von Östrogenen im Serum und Prostatagewebe. Nach dreimonatiger

Behandlung nahm im Rahmen einer offenen Studie das Prostatavolumen um 15 Prozent ab, der Harnfluß hingegen stieg an (16).

Eine endgültige Bewertung dieses neuen Therapieansatzes ist nicht vor dem Vorliegen klinischer Ergebnisse einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie möglich.

5-Alpha-Reduktasehemmer in der Behandlung der BPH

Seit den Arbeiten von Bruchovsky und Wilson (3), Anderson und Liao (1) sowie Siiteri und Wilson (17) ist klar geworden, daß das 5-Alpha-Dihydrotestosteron (DHT) innerhalb der Prostatazelle das bedeutendste Androgen ist.

Eine Verfeinerung des Konzeptes des Androgenentzuges in der Be-



Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Alken
I. Reizstadium Zunahme der Miktionsfrequenz, Pollakisurie, Nykturie, Verzögerung des Miktionsbeginns
II. Restharnstadium Beginn der Dekompensation: Restharn. Weitere Zunahme der Miktionsfrequenz, Pollakisurie
III. Rückstauungsstadium Dekompensation der Blase: Überlaufblase, ständiges Harnträufeln, Rückstauungsschäden in der Niere

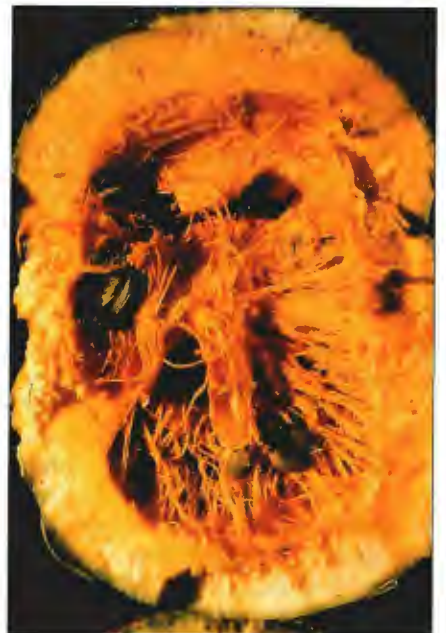


Abbildung 2: Phytotherapeutika: a oben links) Brennessel, b oben rechts) Sabalextrakte, c unten links) Hypoxis rooperi, d unten rechts) Kürbiskerne

handlung der Prostatahyperplasie deutet sich mit der Entwicklung von spezifischen 5-Alpha-Reduktase-Hemmern an. Intrazellulär wird die Verstoffwechslung des Testosterons in die biologisch aktive Androgenform, des 5-Alpha-Dihydrotestosterons, geblockt.

In klinischen Studien zeigte sich eine wirksame Erniedrigung des Dihydrotestosteron-Stoffwechsels, der eine Verminderung der Prostatagröße um 20 Prozent zeigt. Bei einer Beobachtungszeit von zwölf Monaten kommt es zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Zunahme des

maximalen Harnstrahls und zu einer Abnahme der subjektiven Beschwerden. Unerwünschte Nebenwirkungen sind selten aufgetreten.

Während eine endgültige Beurteilung der Wirksamkeit von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern zur Zeit noch nicht vorgenommen werden kann, deutet sich an, daß ein Teil der Patienten mit leichten bis mittleren obstruktiven Symptomen von einer derartigen Behandlungsform profitieren kann.

Operative Behandlungsverfahren

Zahlreiche alternative Behandlungsverfahren zur transurethralen Resektion und zu offenen Operationsverfahren sind derzeit in klinischer Erprobung:

- ▷ intraurethrale Implantate
- ▷ Ballondilatation
- ▷ Ultraschall-induzierte Gewebeaspiration
- ▷ Roboter-Resektion

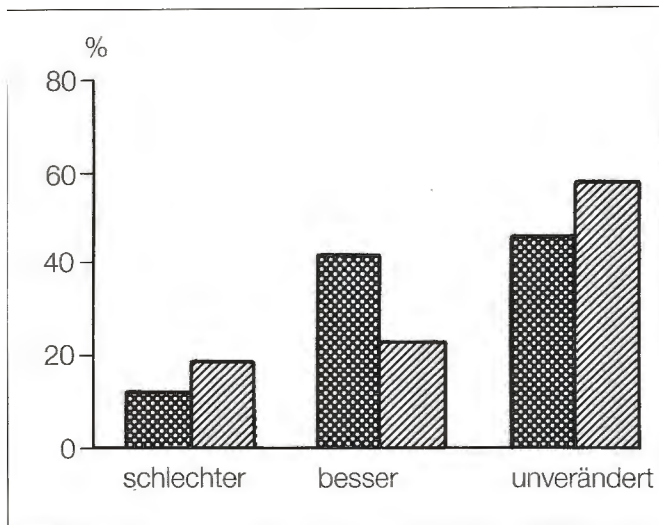


Abbildung 3: Natürlicher Verlauf der subjektiven (punktierter Balken) und der objektiven (schraffierter Balken) Symptome von Männern mit einer BPH unter einer Plazebo-Behandlung über 0,5 bis 6 Monate (n = 260). Zusammenfassende Ergebnisse von zwölf randomisierten, prospektiven Doppelblindstudien. Während dieser kurzfristigen Beobachtungszeit tritt eine Verschlechterung der Symptomatik lediglich bei weniger als 20 Prozent aller Patienten auf (15).

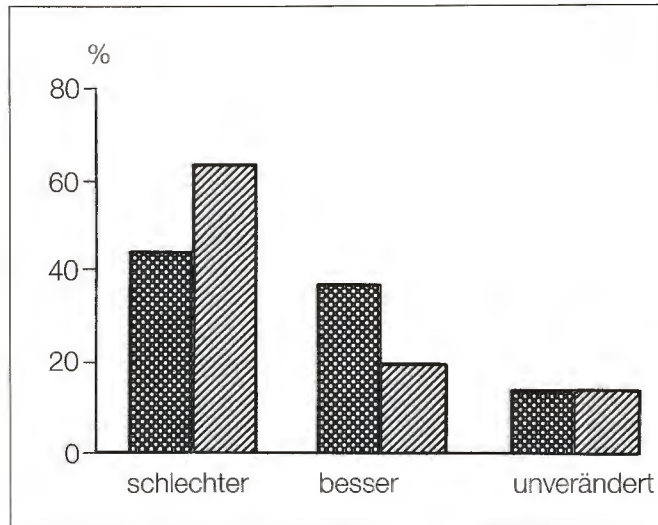


Abbildung 4: Natürlicher Verlauf der subjektiven und objektiven Symptome von unbehandelten Männern mit einer BPH über einen Beobachtungszeitraum von 2,6 bis 5 Jahren (n = 282). Zusammenfassende Ergebnisse von vier Studien. Während dieser langen Beobachtungszeit tritt eine Verschlechterung bei mehr als der Hälfte aller Patienten auf, während der Anteil der Männer mit verbesserter Symptomatik vergleichbar ist mit den Ergebnissen nach kurzem Beobachtungszeitraum (15).

- ▷ extrakorporale Pyrotherapie
- ▷ Wärmebehandlungsverfahren
- ▷ Laser-Behandlungsverfahren

Intraurethrale Implantate

Derzeit sind im wesentlichen drei Systeme zu nennen: Die „urologische Spirale“ (5), der Nissenkorn-Stent (12) und expandierende Drahtgeflechte wie der Wall-Stent u. a. (18).

Die Nachteile von „urologischer Spirale“ und „Nissenkorn-Stent“ sind die mögliche Implantat-Dislokation und vor allem die Inkrustation. Nachteile des Wall-Stents sind zum einen die wesentlichen höheren Kosten und zum anderen mögliche ernste Schwierigkeiten bei einer eventuell notwendig werdenden Implantat-Entfernung.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt könnten intraurethrale Implantate nicht als Alternative zur TURP, sondern allenfalls als Alternative zur Katheterableitung bei inoperablen Patienten angesehen werden. Ob sich abzeichnende Neuentwicklungen die bisherigen Nachteile überwinden können, bleibt abzuwarten.

Ballondilatation

Die Ballondilatation geht im wesentlichen auf die von Deisting (4)

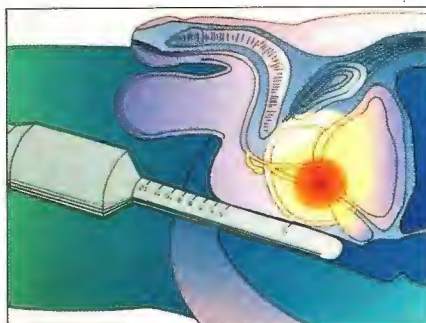
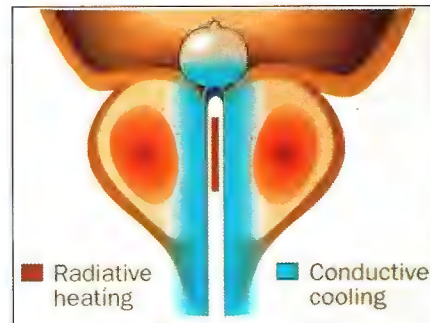


Abbildung 5: Rektale Wärmebehandlung und urethrale Hyperthermie

beschriebene Technik (Prostata-sprengung in der Mittellinie) zurück. Allerdings wurde bereits vor nahezu 200 Jahren dieses Prinzip von dem Chirurgen Philip Physick aus Philadelphia beschrieben (10), der mittels eines wassergefüllten Beutels die prostatistische Harnröhre dehnte.

Heute werden speziell hergestellte Ballonsysteme mit unterschiedlichen Längen und Querdurchmessern angeboten. Dilatiert wird mit zwei bis vier atm über 5 bis 20 Minuten in Lokalanästhesie oder Kurznarkose.

Lepor und Mitarbeiter (6) fanden bei einer Doppelblindstudie bei 33 Patienten mit symptomatischer BPH keinen Unterschied im Miktionsverhalten nach einer Ballondilatation oder eine Zystoskopie. Dem-



nach hat die Ballondilatation allenfalls Plazeboeffekte.

Ultraschall-Gewebsaspiration

Malloy und Mitarbeiter (7) beschrieben 1991 diese auf den Prinzipien des sogenannten Ultraschall-Messer basierenden Behandlungsmethodik. Obwohl diese Arbeitsgruppe über eine sehr hohe Erfolgsrate berichtet (56 von 59 Patienten), ist eine Beurteilung derzeit noch nicht möglich, da vergleichende Untersuchungen und Erfahrungen anderer Anwender nicht bekannt sind.

Wärmebehandlungsverfahren

Bei den Wärmebehandlungsverfahren unterscheidet man (Abbildung 5):

1. die Hyperthermie – Wärmeapplikation bis zu 45 Grad Celsius,
2. die Thermotherapie – Überhitzung der Prostata zwischen 45 und 60 Grad Celsius bei gleichzeitiger Kühlung der Harnröhre.

Mit der lokalen Hyperthermie der Prostatahyperplasie befassen sich zahlreiche Gerätehersteller. Subjektive Verbesserungen wurden bei 50 bis 80 Prozent angegeben, dagegen bleiben jedoch Prostatavolumen und objektive Miktionsparameter unbeeinflusst (2). Langzeiterfahrungen fehlen. Nach den bisherigen Erfahrungen handelt es sich am ehesten um Placeboeffekte.

Die Thermotherapie (transurethrale Mikrowellen-Thermotherapie) arbeitet mit Gewebstemperaturen zwischen 45 und 60 Grad. Die Harnröhre wird bei diesem Verfahren zur Vermeidung von Nekrosen gekühlt. In der Prostata nekrotisieren bei diesen Temperaturen auch benigne Zellen, so daß eine Volumenreduktion erfolgt. Die Phase der klinischen Erprobung ist bislang noch nicht abgeschlossen.

Laser-Behandlungsverfahren

In den Laser-Behandlungsverfahren wird das prostatistische Gewebe durch die von einem Nd:YAG-Laser erzeugte Energie verbrannt. Wir unterscheiden drei unterschiedliche Applikationsformen (Abbildung 6):

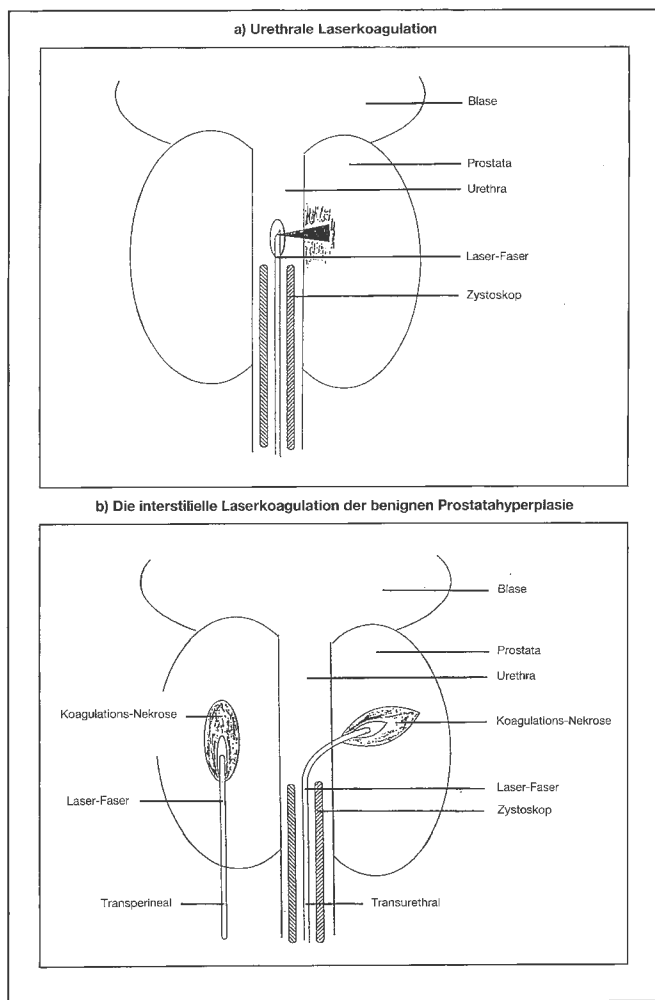
1. die interstitielle Thermokoagulation nach Hofstetter,
2. die transurethrale, durch ultraschallgeführte laserinduzierte Prostatektomie (TULIP) nach Roth (14) und
3. Applikation von Laser-Energie unter endoskopischer Kontrolle.

Die Verfahren stehen erst am Anfang ihrer klinischen Erprobung. Langzeitergebnisse fehlen ebenso wie Daten randomisierter Studien im direkten Vergleich mit der transurethralen Resektion.

Die transurethrale Resektion der Prostata

Die transurethrale Resektion der Prostata gilt heute als Standardmethode in der Behandlung der Prostatahyperplasie. Die Ergebnisse der

Abbildung 6: Urethrale Laserkoagulation und interstitielle Laserkoagulation der benignen Prostatahyperplasie. a) Bei der urethralen Laserkoagulation wird das Gewebe der Prostata von der Harnröhre aus koaguliert. b) Bei der interstitiellen Laserkoagulation wird das Innere der Prostata durch eingestochene Sonden koaguliert



transurethralen Resektion – aus Publikationen der letzten 30 Jahre zusammengefaßt – sowie an eigenen Untersuchungen belegt (8) – zeigen die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Besserung nach dem Eingriff bei nahezu 90 Prozent aller Patienten (Abbildung 7).

Deutlich ist die Zunahme des maximalen Harnsekundenvolumens um durchschnittlich 10 ml pro Sekunde.

In den letzten Jahren ist in mehreren retrospektiven Analysen großer Patientenzahlen in den USA, Kanada, England, Dänemark eine statistisch signifikant höhere 5-Jahres-Mortalität von transurethral prostatektomierten Patienten im Vergleich zu offen prostatektomierten Patienten berichtet worden. Es muß nach möglichen Ursachen gesucht beziehungsweise müssen erst die Komplikationen vollständig analysiert werden.

Komplikationen bei transurethralen Resektionen

Ein entscheidender Wandel des Spektrums der Komplikationen in den letzten Jahren kann Mortalität und Morbidität beeinflussen.

Waren in den sechziger und siebziger Jahren Myokardinfarkte die häufigste Todesursache, standen in den achtziger Jahren septische und thromboembolische Komplikationen mehr im Vordergrund. Transurethrale Operationen haben heute eine Mortalität weit unter ein Prozent (etwa 0,2 Prozent). Komplikationen wie Blutungsneigung, Harnröhrenengen oder Elektrolytverschiebungen liegen um zwei Prozent. Zwingende Operationsindikationen allerdings – wie Harnretention, Infektion, Blutungen oder Stauungsschäden der Nieren sind eher selten. Als Faktoren für ein erhöhtes Komplikationsrisiko gelten ein Resektionsvolumen von über 45 g, eine Re-

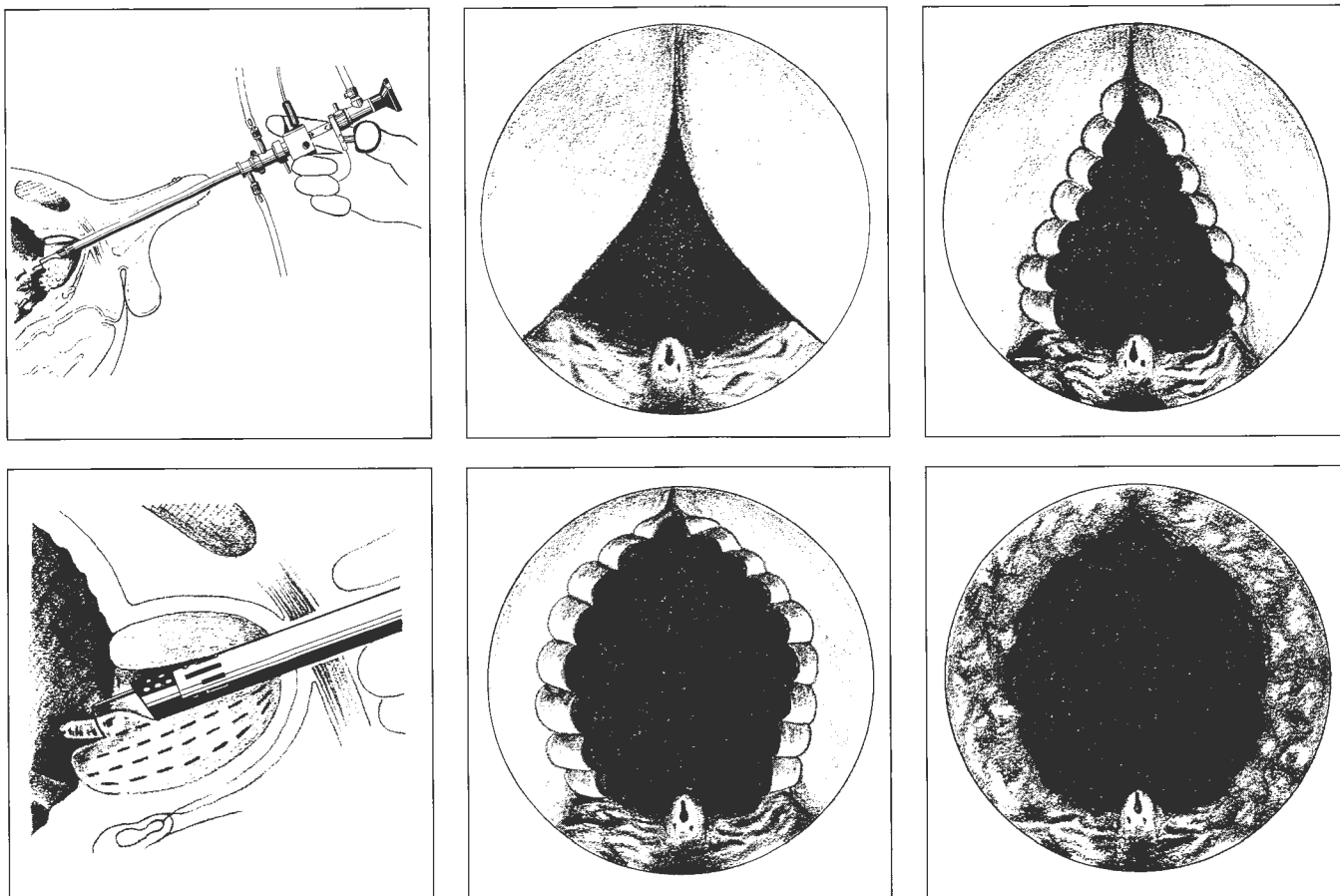


Abbildung 7: Elektresektion der Prostata. Schichtweises Abtragen der Prostata in einzelnen Schnitten bis zum Sphinkter durch die Harnröhre

sektionszeit von über 90 Minuten, ein Patientenalter über 80 Jahre sowie Nierenfunktionsstörungen.

Unter dem Gesichtspunkt blutsparender Maßnahmen – insbesondere der Frage nach eventueller Eigenblutbereitstellung – müssen Blutungskomplikationen bei transurethralen Resektionen gesehen werden. Da nur zwei bis drei Prozent al-

ler Patienten am Operationstag eine Bluttransfusion benötigen, wird im allgemeinen von einem prophylaktischen Bereitstellen von Blutkonserven abgesehen. In Anbetracht der aktuellen Situation wird man bei Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko eine vorherige Eigenblutspende diskutieren.

Das TUR-Syndrom und Urinextravationen durch Kapselperforation sind Raritäten geworden.

Die transurethrale Inzision der Prostata (TUIP)

Bei kleinvolumigen Vorstehdrüsen (< 20 g) gilt die transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) als der transurethralen Resektion gleichwertiges Verfahren mit minimaler Invasivität und geminderter Komplikationsrate (13) (Abbildung 8). Das Verfahren ergänzt die anderen Methoden, allerdings wird die transurethrale Resektion zur Zeit noch häufiger durchgeführt.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die transurethrale Re-

sektion eine effektive, mit minimalem Risiko behaftete Operation ist. Trotz der signifikanten Morbidität gibt es zur Behandlung der Blasenentleerungsstörung durch Prostatahyperplasie derzeit keine mit so großen Erfolgszahlen belegte Konkurrenz.

Wir verweisen auf die kürzlich erschienene „Stellungnahme zur Hyperthermie, Thermotherapie und Lasertherapie der BPH“ der Deutschen Gesellschaft für Urologie, erschienen in den DGU-Mitteilungen 1/94.

Deutsches Ärzteblatt

91 (1994) A-1041–1050 [Heft 15]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Jürgen Sökeland
Direktor der Urologischen Klinik
der Städtischen Krankenanstalten
Westfalendamm 403–407
44143 Dortmund



Abbildung 8: Inzision der Prostata bei fünf und sieben Uhr (TUIP) transurethrale Inzision der Prostata