

Pharmakotherapie bei benignem Prostatasyndrom (BPS)

Bei der Therapiewahl an die Sexualfunktion denken

Sexuelle Funktionsstörungen treten bei BPS-Patienten gehäuft auf. Sie werden zum einen durch altersassoziierte Veränderungen verursacht. Zum anderen können die von der S2e-Leitlinie empfohlenen BPS-Wirkstoffe bestehende Sexualprobleme verstärken oder neue auslösen, aber diese auch bessern. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen der einzelnen BPS-Präparate auf die Sexualität sind deshalb ein wichtiges Kriterium bei der Therapiewahl. Ein wichtiger Vorteil der für den Therapieeinstieg häufig verordneten pflanzlichen Fixkombination aus Sägepalmenfrüchte (Sabal)-Extrakt und Brennnesselwurzel (Urtica)-Extrakt ist, dass unter der Behandlung keine sexuellen Dysfunktionen zu befürchten sind.

Wie Prof. Dr. Dr. Thomas Bschiepfer, Weiden, berichtete, ist das BPS sehr häufig mit sexuellen Funktionsstörungen assoziiert. So leiden etwa zwei Drittel der betroffenen Männer an Ejakulationsstörungen, ca. ein Drittel an verminderter Libido und mindestens jeder zweite Mann an Erektionsproblemen (Abb. 1, [1]). Die sexuelle Dysfunktion ist im Mittel umso größer, je ausgeprägter die BPS-Symptomatik ist. Die Sexualprobleme können die Lebensqualität der Männer laut Bschiepfer genauso beeinträchtigen wie die Symptome der Erkrankung selbst.

BPS-Medikation: häufig Auswirkungen auf die sexuelle Funktion

Viele der von der aktuellen S2e-Leitlinie zur BPS-Therapie empfohlenen Wirkstoffe

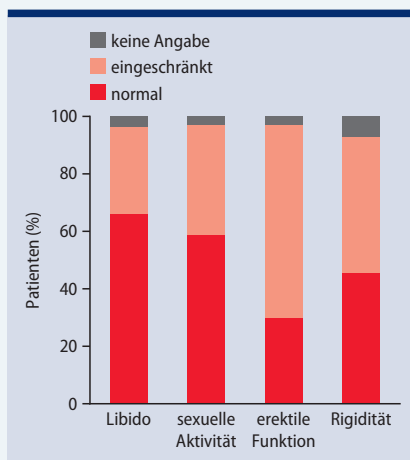


Abb. 1: Benignes Prostatasyndrom und Störungen der Sexualfunktion (nach [1])

(Kasten 1) können die sexuelle Funktion beeinflussen, im positiven wie im negativen Sinn (Abb. 2, [2]). Beispielsweise kann es unter der Therapie mit α 1-Rezeptorenblockern (ARB) zu Ejakulationsstörungen wie retrograder Ejakulation oder relativer Anejakulation kommen. Unter den hochselektiven ARB wie Silodosin und Tamsulosin liegt dieses Risiko bei 70 % bzw. 30 % [3].

5 α -Reduktasehemmer (5-ARIs) können sich auf fast alle Bereiche der sexuellen Funktion negativ auswirken. So ist das Risiko für das Neuaufreten einer erektilen Dysfunktion (ED) und Libidostörung um 50 % erhöht, das Risiko für Ejakulationsstörungen sogar verdreifacht [4, 5]. In diesem Zusammenhang erwähnte Bschiepfer den aktuell erschienenen „Rote-Hand-Brief“ diverser Zulassungsinhaber von Finasterid-haltigen Arzneimitteln [6]. Demnach sollten Patienten darüber informiert werden, dass sexuelle Dysfunktionen unter Finasterid-haltigen Arzneimitteln

Medikamentöse BPS-Therapie gemäß S2e-Leitlinie

- α 1-Rezeptoren-Blocker (ARB)
- 5 α -Reduktase-Hemmer (5-ARI)
- Muskarinrezeptor-Antagonisten
- Phosphodiesterase (PDE)-5-Inhibitoren
- evidenzbasierte Phytotherapeutika, z. B. Sägepalmenfrüchte-Extrakt, auch in Kombination mit Brennnesselwurzel-Extrakt

(1-mg- und 5-mg-Dosierung) selbst nach Absetzen der Therapie länger als zehn Jahre fortbestehen können. Den ungünstigsten Einfluss auf die Sexualfunktion hat laut Bschiepfer die Kombinationstherapie von α 1-Rezeptorenblockern und 5-ARIs.

Während Muskarinrezeptor-Antagonisten keine sexuellen Funktionseinschränkungen verursachen, wirkt sich der Phosphodiesterase (PDE)-5-Inhibitor Tadalafil aufgrund des Wirkmechanismus positiv auf erektile Funktion, Orgasmusfähigkeit und Ejakulationsfrequenz aus.

PRO 160/120: kein Nachteil auf das Sexualleben

Für die bei Prostatabeschwerden häufig eingenommenen pflanzlichen Monopräparate wie Phytosterol, Brennnesselwurzel-Extrakt, Kürbissamen und Roggenpollen liegen laut Bschiepfer keine klinischen Studien zu Auswirkungen auf die Sexualfunktion vor. Besser untersucht sind hingegen Extrakte aus Sägepalmenfrüchten, die auch in der in Deutschland am häufigsten eingesetzten pflanzlichen Fixkombination aus 160 mg Sabalextrakt und 120 mg Urticaextrakt (PRO 160/120, Prostagutt® forte) enthalten sind. Dieses gut untersuchte Phytotherapeutikum wird auch in der aktuellen S2e-Leitlinie empfohlen, wenn geringe bis moderate BPS-Beschwerden und Leidensdruck bestehen, sofern chemisch definierte Präparate abgelehnt werden [7]. Ein Sabal-Extrakt zeigte in einer Metaanalyse (n=5.800) von 15 klinischen und zwölf nicht interventionellen Studien keine nachteiligen Wirkungen auf die Sexualfunktion, auch nicht in der Langzeitanwendung [8]. Einige Studien mit Sabal-Extrakten beschreiben sogar leicht positive Effekte auf die Erektionsfähigkeit [9, 10].

Für die Wahl des BPS-Präparates ist es nach Bschiepfer wichtig, bestehende sexuelle Funktionsstörungen mit in Betracht zu

ziehen und positive wie negative Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe im Kopf zu haben. Erst dann sollte eine gemeinsame Therapieentscheidung von Arzt und Patient getroffen werden.

Anwenderbefragung: hohe Patientenzufriedenheit

Wie zufrieden Männer mit ihrer aktuellen BPS-Medikation sind, zeigte eine deutschlandweite Befragung mittels persönlicher Interviews im häuslichen Umfeld, über die Prof. Dr. Dr. Matthias Oelke, Gronau, berichtete. Deutschlandweit wurden hierzu 480 Männer mit klinisch diagnostizierter Prostatahyperplasie zu ihren Beschwerden befragt. Basis

Substanzklasse	Libido	Erektion	Ejakulation	Zufriedenheit
α ₁ -Blocker	–	–	↓↓*	–
5α-Reduktase-Hemmer	↓	↓	↓	↓
Muskarinrezeptor-Antagonisten	–	–	–	–
Tadalafil	–	↑↑	–	↑
α ₁ -Blocker + 5α-Reduktase-Hemmer	↓	(↓)	↓↓	↓↓
Sägepalmenfrüchte-Extrakt	–	(↑)	–	– bis (↑)

*substanzabhängig

Abb. 2: In klinischen Studien beschriebene Veränderungen der Sexualität unter Wirkstoffen, die von der S2e-Leitlinie empfohlen werden (nach [2])

Expertengespräch



Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschiepfer
Vorsitzender BPS-Arbeitskreis der Akademie der Deutschen Urologen, Chefarzt Klinik für Urologie, Andrologie und Kinderurologie, Klinikum Weiden/Kliniken Nordoberpfalz AG



Prof. Dr. med. Dr. phil. Matthias Oelke
Klinik für Urologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, EBU Certified Training and Subspeciality Centre, St. Antonius-Hospital Gronau



Dr. med. vet. Egon Koch
Leiter präklinische Forschung, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe



Moderation:
Dr. med. Dirk Einecke, Director Magazines, Springer Medizin Verlag, München

für die Bewertung war eine Schulnotenskala von 1 bis 6. Im Fokus standen Leidensdruck, Zufriedenheit mit der Behandlung, mögliche Auswirkungen auf die Sexualfunktion sowie Gründe für einen eventuellen Therapieabbruch. Zwei Gruppen von Männern wurden befragt: Je 80 Männer über 50 Jahre, welche entweder zum Zeitpunkt der Untersuchung seit mindestens einem Monat einen α₁-Blocker, einen 5-ARI oder PRO 160/120 einnahmen oder welche die Behandlung mit o.g. Präparaten in den letzten zwölf Monaten beendet hatten.

Diese Erhebung sei laut Oelke nicht darauf angelegt gewesen, eine Aussage über die Wirksamkeit dieser Therapien zu treffen, da keine Baseline-Daten vorlagen. Dennoch habe sie einige wichtige Erkenntnisse gebracht. So stellte sich heraus, dass die meisten Teilnehmer meist schon drei bis vier Jahre lang unter quälenden Symptomen wie häufigem Harndrang litten und die einzelnen Präparate deshalb schon seit mehreren Jahren einnahmen.

Oft noch moderate Restsymptome

Alle aktuell behandelten Befragten zeigten sich mit der Wirksamkeit des aktuell verwendeten BPS-Arzneimittels vergleichbar zufrieden, unabhängig davon, welchen der drei Wirkstoffe sie einnahmen. Etwa jeder zweite Teilnehmer vergab die Schulnoten 1 und 2. Nichtsdestotrotz zeigte der Internationale Prostata Symptom Score I-PSS bei vielen Patienten noch

behandlungsbedürftige moderate Restsymptome (Gesamt-Score unter ARB: 14,8; 5-ARI: 12,1; PRO 160/120: 12,3). Dies überraschte laut Oelke vor allem bei der Therapie mit α₁-Blockern, von denen man eine stärkere Symptomreduktion erwarten würde.

Auch in puncto Verträglichkeit wurden die Erwartungen der Patienten im Wesentlichen erfüllt. Hierbei schnitt die Sabal-Urtica-Kombination tendenziell besser ab als 5-ARIs: 84 % (versus 70 %) der Männer beurteilten sie als sehr gut oder gut. Summa summarum wurden die Patientenerwartungen vergleichbar gut erfüllt wie unter den synthetischen BPS-Präparaten. Mehr als die Hälfte der Männer würde das jeweilige Präparat weiterempfehlen: ARB 53 %, 5-ARI 59 %, PRO 160/120 64 %.

„Leidsymptome“ Drang und Nykturie

Am meisten zu schaffen gemacht hatten allen Befragten häufiger Harndrang tagsüber und nächtliche Toilettengänge (**Abb. 3**). α₁-Blocker-Verwender litten dabei am stärksten unter imperativem Harndrang mit oder ohne unfreiwilligem Urinverlust, möglicherweise deshalb, weil sie eine ausgeprägtere Ausgangssymptomatik hatten. PRO-160/120-Verwender waren weniger von Dranginkontinenz betroffen. Über diese „Leidsymptome“ wird auch in der täglichen Praxis besonders oft berichtet, so Oelke. „Das sind die quälenden Beschwerden, die die Lebensqualität einschränken und die der Patient vorrangig behandelt haben will.“ Blasenentleerungssymptome, z. B. schwacher Harnstrahl oder Nach-

träufeln, beeinträchtigen die Patienten hingegen weniger.

Das Aufstehen in der Nacht belastete alle Betroffenen. In jeder der drei Präparatgruppen hatte sich aber die Frequenz der nächtlichen Toilettengänge unter der Medikation von ca. 3 auf 1,4 bis 1,7 Episoden verringert. „In diesem Punkt wurden alle Patienten effektiv behandelt, da in der Regel erst zwei und mehr nächtliche Toilettengänge als klinisch relevant und störend empfunden werden“, erklärte Oelke.

Leidensdruck auch durch Sexualprobleme

Mindestens genauso starken Leidensdruck wie durch die Blasenspeichersymptome empfanden die Männer aufgrund krankheitsbedingter sexueller Funktionsstörungen. Die meisten Teilnehmer berichteten über ein nachlassendes sexuelles Verlangen, das sich unter der Medikation leicht gebessert habe. Die PRO-160/120-Gruppe bewertete die Erektions- und Ejakulationsfähigkeit im Schnitt positiver (jeweils Durchschnittsnote 2,7) als die α1-Blocker-Verwender (Note 3,5 bzw. 3,1) und die 5-ARI-Verwender (Note 3,4 bzw. 3,5).

Dies bedeute nicht automatisch, dass die Zunahme der Erektionen einer direkten Medikamentenwirkung zuzuschreiben ist, räumte Oelke ein. Aus Studien sei aber bekannt, dass die Erektionsfähigkeit mit zunehmender Ausprägung der Symptomatik abnimmt: „Mit der Behandlung der Blasensymptome können Patienten deshalb auch eine Verbesserung der Sexualfunktion beobachten.“

PRO 160/120 gut verträglich

Die Auswertungen von Gruppe 2 (ehemalige Verwender) ergaben, dass die Männer die Behandlung häufig eigenmächtig beendeten, ohne Rücksprache mit dem Arzt. Die Gründe für den Therapieabbruch waren unterschiedlich. Während ehemalige 5-ARI-Verwender vor allem Probleme mit der Verträglichkeit angaben, nannten ehemalige α1-Blocker-Verwender Unzufriedenheit mit Wirksamkeit oder Verträglichkeit, während bei den ehemaligen PRO-160/120-Verwendern eher die Kosten und das Vorhandensein von Restsymptomen im Vordergrund standen. Unverträglichkeit wurde für das Phytotherapeutikum so

Frage: Welche der folgenden Beschwerden sind bei Ihnen innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten?

	α-Blocker (n=80)	5α-Reduktase-Hemmer (n=80)	PRO 160/120 (n=80)
„Prostatabeschwerden“	58%	57%	56%
nachts häufig auf Toilette müssen	75%	79%	90%
häufiger Harndrang bei Tag und bei Nacht	79%	83%	72%
plötzlicher, unerwarteter starker Harndrang	56%	52%	43%
abgeschwächter Harnstrahl	46%	49%	56%
verlängerte Dauer beim Wasserlassen	59%	58%	59%
verzögerter Beginn des Harnflusses	35%	43%	38%
Gefühl, dass Blase nur unvollständig entleert wird	64%	43%	38%
Nachträufeln des Harns	44%	53%	56%

Abb. 3: „Leidsymptome“ häufiger Harndrang und Nykturie (deutschlandweite Befragung von 480 Männern mit BPH; Marktforschungsinstitut ISM Global Dynamcis, Bad Homburg, Abschlussbericht 30. Januar 2018)

gut wie nicht als Abbruchgrund genannt.

Therapie individuell anpassen und nachverfolgen

Wichtigste Konsequenz aus dieser Erhebung ist für Oelke, eine auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapie anzustreben. Wir gehen viel zu sehr nach „Schema F“ vor, bemängelte er. „Wir müssen herausfinden, welches Symptom in der langen Liste der BPS-Beschwerden den Patienten am meisten quält. Unser Schwachpunkt ist, dass wir viel zu sehr auf den Gesamtscore sehen und zu wenig auf die Einzelsymptome!“ Weiterhin sei zu bedenken, ob Blasenspeicher- oder Blasenentleerungssymptome im Vordergrund stehen, ergänzte Bschleipfer. Denn Speichersymptome könne man medikamentös deutlich besser behandeln als Entleerungssymptome. „Würde man die Symptome jedes Patienten analysieren und ihm eine individuelle Therapie zukommen lassen, könnte man einen relevanten Anteil an Operationen einsparen“, ist Oelke überzeugt.

Vor Beginn jeder medikamentösen BPS-Therapie sollten darüber hinaus das Thema „Sexualität“ und mögliche Wirkungen der Medikation darauf angesprochen werden, hob Oelke hervor. „Dann können wir unsere Medikamente viel spezifischer einsetzen!“ In der hausärztlichen Praxis könnten bereits zwei einfache Kernfragen weiterhelfen:

- Welches BPS-Symptom quält Sie am meisten?
- Gibt es sexuelle Probleme, die Sie belasten?

Wichtig sei es außerdem, die Therapie aktiv nachzuerfolgen. Wurden die Erwartungen erfüllt? Konnte das Hauptsymptom ausreichend gelindert werden oder besteht Verbesserungsbedarf? „Wenn sich der Arzt um den Patienten kümmert, wird die Therapietreue wahrscheinlich höher sein“, argumentierte Oelke. Ratsam sei zudem ein jährlicher Check-up beim Urologen.

Häufig chronische Begleitentzündung

Wie Dr. Egon Koch, Karlsruhe, ausführte, ist die Behandlung mit Sabal-Urtica-Extrakt PRO 160/120 eine Multi-Target-Therapie, die an verschiedenen Zielstrukturen angreift und deren Einzelextrakte sich in der Kombination ergänzen. In letzter Zeit wurden die Wirkmechanismen immer besser verstanden. So konnten neben den bekannten anti-androgenen, anti-östrogenen und spasmolytischen Eigenschaften der Sabal-Urtica-Kombination neuerdings auch anti-proliferative und anti-entzündliche Effekte nachgewiesen werden (Abb. 4).

Wie histopathologische Untersuchungen zeigen, weisen drei Viertel der Männer mit BPH eine chronische Entzündung der Prostata auf, so Koch. In der Krebspräventionsstudie REDUCE hatten diese Patienten ein größeres Prostatavolumen, einen höheren I-PSS-Gesamtscore und ein erhöhtes Risiko für einen akuten Harnverhalt [11]. Offensichtlich bestehe eine klare Korrelation zwischen der Symptomatik und der Ausbildung von Entzündungen in der Prostata. Die Ursache dieser Entzündung sei nicht geklärt und vermutlich multifaktoriell bedingt. Diskutiert werden bakterielle

und virale Infektionen, allergische Reaktionen, Nachlassen der Immunabwehr sowie hormonelle und metabolische Faktoren. Eine Hypothese sei: Die anhaltende Entzündungsreaktion löst einen permanenten „Wundheilungsprozess“ aus, der über die Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren die Zellproliferation anregt und letztlich zur Vergrößerung der Prostata führt.

PRO 160/120: anti-proliferativ und anti-entzündlich im BPH-Mausmodell

Ob sich die bisher meist in vitro nachgewiesenen wachstums- und entzündungshemmenden Eigenschaften von PRO 160/120 auch in vivo nachweisen lassen, untersuchte die Arbeitsgruppe um Vincent Goffin, Paris, Frankreich, im Prolaktin-induzierten BPH-Modell der Maus. Dies ist laut Koch ein typisches Entzündungsmodell, bei dem viele in-

Fazit für die Praxis

- Sexuelle Funktionsstörungen sind bei Männern mit benignem Prostatasyndrom (BPS) häufig.
- Sexuelle Funktionsstörungen können die Lebensqualität der Patienten genauso beeinträchtigen wie die BPS-Symptome.
- Viele Patienten sind mit ihrer BPS-Medikation zufrieden, auch wenn sie noch Restsymptome haben.
- Therapie-Abbrecher handeln oft eigenmächtig, ohne Rücksprache mit dem Arzt.
- Patienten mit milder bis moderater BPS-Symptomatik scheinen mit PRO 160/120 gut behandelt zu sein, die sexuelle Funktion verschlechtert sich nicht.
- Neben anti-androgenen, anti-östrogenen und spasmolytischen Eigenschaften konnten neuerdings auch anti-entzündliche und anti-proliferative Effekte von PRO 160/120 nachgewiesen werden.

Wirkung	molekulares Target	Sabal-Extrakt	Urtica-Extrakt	Pro 160/120
anti-androgen	↓ 5α-Reduktase-Aktivität	✓		
anti-östrogen	↓ Aromatase-Aktivität	✓	✓	direkt synergistisch
spasmolytisch	↓ α-Adrenozeptor	✓		
entzündungshemmend		✓	✓	indirekt synergistisch
Immunmodulation			✓	
anti-proliferativ		✓	✓	indirekt synergistisch

Abb. 4: Multitarget-Therapie mit Sabal-Urtica-Extrakt PRO 160/120 (nach Dr. Willmar Schwabe)

flammatorische Zytokine hochreguliert sind. Die Versuchstiere wurden in fünf Gruppen (n=11–12) eingeteilt und erhielten einmal täglich per Schlundsonde unterschiedliche Dosen von PRO 160/120, Finasterid oder nur ein Vehikel. Im Vergleich zu Kontrolltieren hatten die nach 28 Tagen entnommenen Prostatae der PRO-160/120-Mäuse ein geringeres Gewicht und die Rate der Zellproliferation war verringert. Gleichzeitig fand sich in den PRO-160/120-Gruppen eine verringerte Infiltration von Entzündungszellen im Prostatagewebe; zahlreiche pro-inflammatorische Zytokine, Chemokine und Transkriptionsfaktoren waren herunterreguliert.

Alle Effekte waren dosisabhängig und unterschiedlich zur Referenzsubstanz Finasterid, konstatierte Koch. Interessanterweise hatte der 5-ARI in diesem Modell keinen Einfluss auf die Entzündungsvorgänge. Vielmehr war eine deutliche Zunahme der Leukozytenmigration zu beobachten. ■■■

Literatur

1. Leliefeld HH et al., BJUJ 2002, 89:208–213
2. Bschleipfer T, Burkart M, Urologe 2018, <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0739-7>
3. Voznesensky BS et al., Sex Med Rev 2017, 5:87–102
4. Gacci M et al., Eur Urol 2011, 60:809–825
5. Nickel Jc et al., CMAJ 1996, 155:1251–1259
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Rote-Hand-Brief zu Finasterid-haltigen Arzneimitteln (1 mg- und 5 mg-Dosierung), diverse Zulassungsinhaber vom 15. Juli 2018

7. S2e-Leitlinie, Therapie des Benigen Prostatasyndroms, Stand: 11/2014, AWMF-Registernummer 043–035
8. Vela-Navarrete R et al., BJU Int 2018, doi.org/10.1111/bju.14362 [Epub ahead of print]
9. Sinescu I et al., Urol Int 2011, 86:284–289
10. Giulianelli R et al., Arch Ital Urol Androl 2012, 84:94–98
11. Nickel JC et al., Eur Urol 2008, 54:1379–1384

Tipps für die Praxis

- Sprechen Sie mit Ihrem Patienten über dessen aktuelle sexuelle Aktivität, sein Interesse an sexuellen Kontakten sowie über bestehende Störungen.
- Beziehen Sie die Patientenwünsche bei der Therapieentscheidung mit ein.
- Berücksichtigen Sie bei der Wirkstoffauswahl erwünschte und unerwünschte Wirkungen der BPS-Präparate auf die Sexualität und treffen Sie eine gemeinsame Therapieentscheidung mit dem Patienten.
- Sprechen Sie beim nächsten Patientenkontakt über dessen Zufriedenheit mit der Therapie und fragen Sie gezielt nach dem Einnahmeverhalten.
- Passen Sie die Therapie gegebenenfalls an die aktuelle Bedürfnislage an.
- Empfehlen Sie Ihrem Patienten einen jährlichen Check-up beim Urologen.

Impressum „BPS – aktuelle Aspekte zur medikamentösen Therapie“ Expertengespräch anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), Dresden, 25.09.2018 • Medizin Report aktuell Nr. 455561 in: MMW – Fortschritte der Medizin 21/22 2018 • Berichterstattung: Dr. Martina-Jasmin Utzt, Fürstenfeldbruck • Redaktion: Dr. Friederike Holthausen • Leitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner (verantwortlich) • Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin • Geschäftsführer: Joachim Krieger, Fabian Kaufmann • Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature • © Springer Medizin Verlag GmbH • Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Mit freundlicher Unterstützung der Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.