

Benignes Prostatasyndrom

Strategien für eine langfristig erfolgreiche medikamentöse Therapie: Sprechen, Individualisieren, Nachverfolgen (SINN)

Matthias Oelke¹, Martin Burkart²¹ Klinik Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, St. Antonius Hospital, Gronau² Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Ettlingen

Einleitung

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist die häufigste urologische Erkrankung bei Männern ≥ 50 Jahre. Das BPS ist gekennzeichnet durch eine variable Ausprägung der BPS-Komponenten Prostatavergrößerung, Blasenauflastungsobstruktion und Symptome des unteren Harntrakts, den sog. Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Während die Prostatavergrößerung und Blasenauflastungsobstruktion vom Patienten unbemerkt bleiben, sind insbesondere die Blasenspeichersymptome (imperativer Harndrang, Pollakisurie, Nykturie und Dranginkontinenz) für den Leidensdruck der von BPS betroffenen Männer verantwortlich. Aus diesem Grund befinden sich in urologischen Praxen oft Männer mit Blasenspeichersymptomen. In Deutschland sind aktuell etwa 5 Millionen Männer vom BPS betroffen, von denen sich etwa die Hälfte in ärztlicher Behandlung befindet. Etwa 50-60% der von BPS-betroffenen Männern haben neben Symptomen des unteren Harntrakts auch eine begleitende erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung oder verminderte Libido. Mit steigender Prävalenz des BPS mit steigendem Lebensalter

Tabelle 2: Aktuelle Verwender

| | α -Blocker (n=80) | 5ARI (n=81) | PRO 160/120 (n=81) |
|--|-----------------------------|----------------|-----------------------|
| Dauer der aktuellen Behandlung (Jahre) ¹ | 3,3 | 1,8 | 1,5 |
| Aktueller IPSS Gesamtscore (Mittelwert) ¹ | 14,8* | 12,1 | 12,3 |
| Beschwerden in den letzten 4 Wochen (%) | | | |
| - Nykturie | 54 | 52 | 54 |
| - Pollakisurie | 43 | 40 | 34 |
| - imperativer Harndrang | 40 | 35 | 29 |
| - Dranginkontinenz | 69 | 69 | 52* |
| - Verwendung Vorlagen | 8 | 12 | 1 |
| Zufriedenheit mit Wirksamkeit ^{1,2} | 2,6 | 2,5 | 2,7 |
| Zufriedenheit mit Verträglichkeit ^{1,2} | 1,6 | 2,1* | 1,7 |
| Erwartungen erfüllt ^{1,2} | 2,5 | 2,6 | 2,7 |
| Weiterempfehlungsbereitschaft ^{1,2} | 2,7 | 2,5 | 2,5 |

¹ Mittelwert² Schulnotensystem 1-6

IPSS = International Prostate Symptom Score

* signifikanter Unterschied zu den jeweils beiden anderen Behandlungsgruppen

der männlichen Bevölkerung wird die Anzahl der von BPS und sexueller Dysfunktion betroffenen deutschen Männer in den nächsten Jahren und Dekaden kontinuierlich zunehmen.

Aufgrund der Altersstruktur in Deutschland und der Anzahl betroffener Männer ist die medikamentöse Behandlung des BPS auch die häufigste urologische Therapie. Patienten verwenden am häufigsten frei verkäufliche Pflanzenextrakte (Phytofarmaka) oder erhalten vom Arzt Rezepte über α -Blocker und 5 α -Reduktase Inhibitoren (5ARIs). Etwa 73% der deutschen Männer mit BPS bleiben innerhalb der ersten 5 Behandlungsjahre nach Diagnosestellung mit ihren LUTS stabil und entwickeln auch keine Komplikationen am unteren oder oberen Harntrakt, so dass bei den meisten Patienten eine medikamentöse Therapie langfristig erfolgsversprechend ist. In Deutschland wird über 5 Millionen Mal pro Jahr ein Medikament zur Behandlung des BPS verordnet [1]. Daten zur Therapiezufriedenheit aus Sicht der Patienten in

der Routineversorgung sind jedoch rar. Aus Deutschland liegen bisher keine aktuellen Daten vor. Das Ziel unserer Untersuchung war es deshalb, Daten zur Patientenzufriedenheit und Gründe für Therapieabbrüche näher zu untersuchen.

Die medikamentöse BPS-Therapie ermöglicht über Jahre eine hohe Therapiezufriedenheit, ein aktives Nachverfolgen einer an den Erwartungen des Patienten orientierten individualisierten Therapie wird empfohlen.

Patienten und Methoden

Innerhalb eines 4-wöchigen Zeitraumes von November bis Dezember 2017 führte das unabhängige Marktforschungsinstitut ISM Global Dynamics GmbH deutschlandweit Patientenbefragungen durch. Hierfür wurden insgesamt 480 Männer in einem Alter >50 Jahre ausgewählt, die die ärztliche Diagnose BPS und Blasenspeicher- und/oder Blasenentleerungssymptome hatten. Es wur-

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung

| | Aktuelle Verwender (n=242) | Ehemalige Verwender (n=240) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|
| Alter (Jahre) | 65,7 | 62,8 |
| Dauer der Beschwerden (Jahre) | 4,2 | 2,9 |
| Zeit seit ärztlicher Diagnose (Jahre) | 3,3 | 2,2 |
| Dauer der Behandlung (Jahre) | 3,4 | 2,1 |
| Dauer der aktuellen Behandlung (Jahre) | 2,2 | 1,1* |

Mittelwerte; * vor Abbruch

den Männer mit einer zuvor durchgeführten Prostataoperation und solche mit der Diagnose Prostatakarzinom von der Untersuchung ausgeschlossen.

Bei 80 aktuellen Verwendern von α -Blockern, 5ARIs oder dem am häufigsten eingesetzten Phytopharmakon, einem Kombinationspräparat aus Extrakten von Sägepalmenfrüchten und Brennnesselwurzeln (PRO 160/120; Prostagutt® forte) wurden demographische Daten gesammelt und diese Patienten zu LUTS, Sexualfunktion, Zufriedenheit, Erfüllungsgrad der Erwartungen an die Therapie und Weiterempfehlungsbereitschaft befragt. Aktuelle Verwender mussten innerhalb der letzten 12 Monate eine Therapie mit der jeweiligen Medikamentengruppe begonnen und mindestens 1 Monat verwendet haben sowie zum Untersuchungszeitpunkt noch einnehmen. Diesen Patientengruppen wurden jeweils 80 ehemalige Verwender gegenübergestellt und die Gründe für Therapieabbrüche ermittelt. Diese Vergleichsgruppe hatte ebenfalls in den letzten 12 Monaten eine Therapie mit α -Blockern, 5ARIs oder Prostagutt® forte begonnen, aber zwischenzeitlich wieder beendet.

Die statistische Auswertung erfolgte zunächst deskriptiv. Gruppenunterschiede wurden anschließend je nach Skalenniveau bei ordinalen oder kategorialen Daten mit dem χ^2 -Test (unabhängige Stichproben) oder dem McNemar Test (abhängige Stichproben) untersucht. Bei metrischen Daten kamen entweder der t-Test für unabhängige oder der t-Test für abhängige Stichproben zum Einsatz. Die statistische Analyse wurde mittels GESS tabs (GESS mbh, Hamburg, Germany) durchgeführt.

Ergebnisse

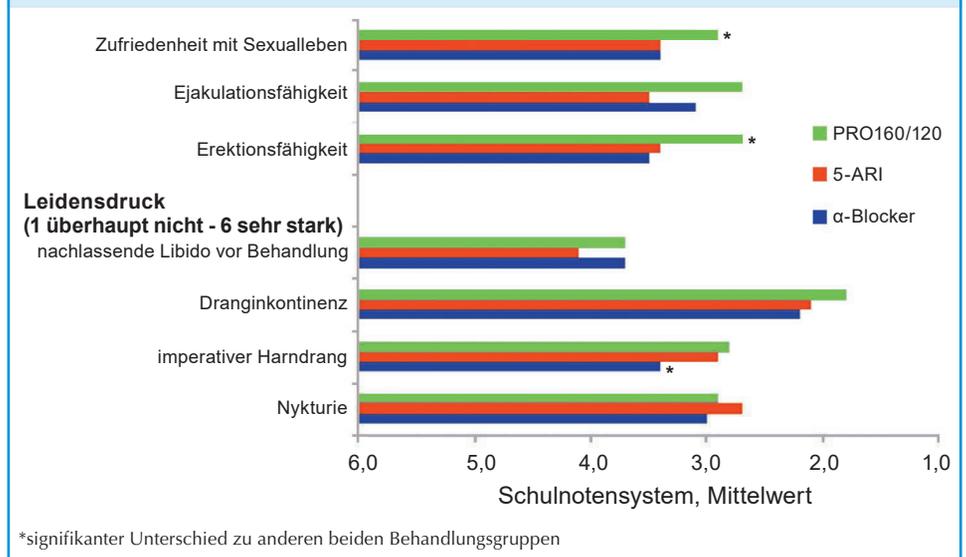
Demographische Daten

Aktuelle Verwender von LUTS-Medikamenten waren im Durchschnitt etwas älter, hatten bereits länger LUTS und waren länger unter medikamentöser Behandlung als ehemaliger Verwender. Auch waren aktuelle Verwender länger unter der aktuellen LUTS-Behandlung als ehemalige Verwender. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigt **Tabelle 1**.

Hohe Zufriedenheit aktueller Verwender
Aktuelle Verwender nahmen die derzeitige

Abb. 1

Sexualität und Leidensdruck



gen Medikamente im Durchschnitt seit 2,2 Jahren ein. Trotz einer starken Restsymptomatik (IPSS 12,1-14,8) war die Zufriedenheit mit der Behandlung hoch (**Tabelle 2**). Die Zufriedenheit mit der Behandlung trotz Restsymptomatik könnte auf einer Besserung im Vergleich zum Ausgangszustand beruhen. Die durchschnittliche Nykturie-Häufigkeit hatte sich unter der aktuellen Behandlung gebessert von 3,0 auf 1,7 (α -Blocker), 3,0 auf 1,4 (5ARI) und 2,7 auf 1,5 (PRO 160/120). Erwartungen der Patienten wurden mehrheitlich erfüllt; in allen drei Gruppen gaben über 50% die Bewertung 1 oder 2 (Schulnotensystem) an. 53% (α -Blocker), 59% (5ARI) und 64% (PRO 160/120) würden das aktuell verwendete Arzneimittel auch anderen Männern weiterempfehlen. Auffallend war eine signifikant schlechtere Zufriedenheit mit der Verträglichkeit des 5ARI.

Nur 18% (α -Blocker), 22% (5ARI) bzw. 7% (PRO 160/120) der Befragten waren alleinstehend. Der Leidensdruck durch nachlassende Libido (vor der aktuellen Behandlung) war ausgeprägter als die Belastung durch die aktuellen BPS-Symptome Nykturie, Pollakisurie, imperativer Harndrang oder Dranginkontinenz (**Abbildung 1**). Eine Besserung der Libido unter Behandlung wurde von 74% der Patienten mit PRO 160/120 berichtet und war damit relevant häufiger als bei Verwendern von α -Blockern (46%)

oder 5ARIs (37%). Eine sehr starke Abnahme der Libido gaben jeweils 11% der Befragten unter α -Blockern und 5ARI an, aber keiner unter PRO 160/120 ($p < 0,05$). Erektionsfähigkeit und Zufriedenheit mit dem Sexualleben wurden von Verwendern des pflanzlichen Wirkstoffs signifikant besser bewertet, die Ejakulationsfähigkeit tendenziell besser.

Gründe für Therapieabbrüche

Nach durchschnittlich einem Jahr hatten die befragten Therapieabbrecher die Behandlung beendet, mit 0,7 Jahren signifikant früher bei 5ARI-Einnahme als bei α -Blockern (1,5 Jahre) oder PRO 160/120 (1,1 Jahre). Die Gründe für Therapieabbrüche unterschieden sich signifikant zwischen den drei Therapiegruppen (**Abbildung 2**). α -Blocker wurden am häufigsten wegen unzureichender Wirkung abgesetzt, die beiden nächsthäufigen Gründe waren Verschwinden der Beschwerden oder Unverträglichkeit. 5ARIs wurden am häufigsten wegen Unverträglichkeit abgesetzt, weniger häufig wegen unzureichender Wirkung oder weil der Arzt die Therapie umstellte. Das Phytopharmakon PRO 160/120 wurde am häufigsten wegen unzureichender Wirksamkeit oder Medikamentenkosten (Selbstzahler) wieder abgesetzt. Der Therapieabbruch erfolgte zu 65% eigenmächtig durch den Patienten ohne Rück-

Empfehlungen

Unsere Ergebnisse zu aktuellen Anwendern einer medikamentösen BPS-Therapie oder zu Therapieabbrechern führen zur derselben Empfehlung, nämlich die Behandlung ausführlich mit dem Betroffenen zu besprechen und aktiv nachzuverfolgen.

Kernfragen für das Erstgespräch sollten sein:

- Welches Symptom belastet am stärksten?
- Was sind die konkreten Therapieerwartungen?
- Besteht ein aktives Sexualleben oder liegen bereits sexuelle Funktionsstörungen vor?
- Wie hoch ist die Akzeptanz möglicher Nebenwirkungen?

Der Patient sollte nach der Verschreibung des BPS-Medikamentes wiedereinbestellt und im Therapieverlauf aktiv kontrolliert werden hinsichtlich:

- Wurde die Therapie eingenommen?
- Wie war die Verträglichkeit?
- Wurden die Therapieerwartungen erfüllt?

Dieses Vorgehen führt zur individualisierten Therapie, bei der alle von der S2e-Leitlinie zur BPS-Therapie empfohlenen Pharmaka zum Einsatz kommen. Es scheint daher keine medikamentöse Therapie der 1. Wahl für alle Patienten zu geben. Die von uns vorgeschlagenen Strategien: **Sprechen, Individualisieren und Nachverfolgen** lassen sich einprägsam mit dem Akronym **SINN** zusammenfassen. ◀

Korrespondenz:

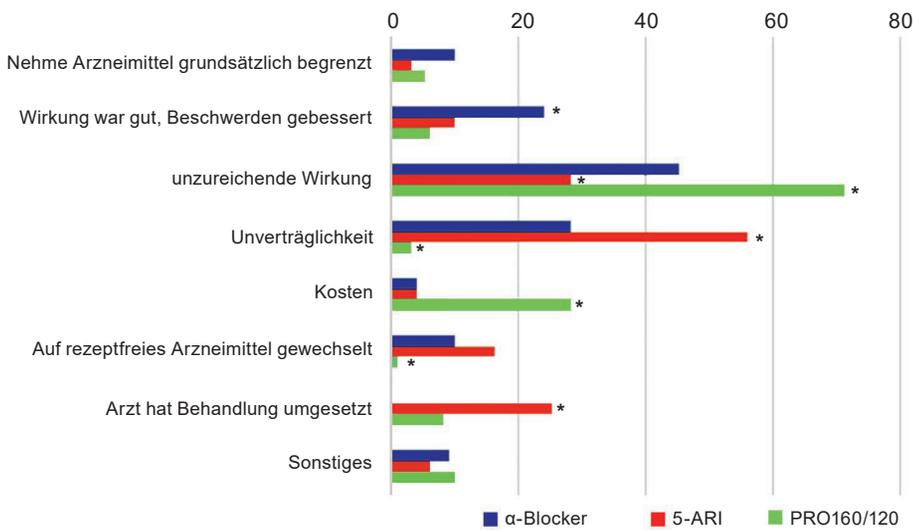
Prof. Dr. med. Dr. phil. Matthias Oelke, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie Prostatazentrum Nordwest, St. Antonius-Hospital, Möllenbergweg 22, 48599 Gronau, Tel.: +49 (0)2562 915-2100, Email: matthias.oelke@st-antoniushospital.de

Literatur:

- [1] Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDo) 2018: PharMaAnalyst. <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/?sessionid=6FE753953CF2D45D20F874A4089FBCA7?0>. Zugegriffen 09.01.2019.
- [2] Hirschburg JM, et al. 2016. Adverse effects and safety of 5-alpha reductase inhibitors (finasteride, dutasteride): a systematic review. J Clin Aesthet Dermatol. 9(7):56-62.
- [3] Kim JH, et al. 2018. Efficacy and safety of 5 alpha-reductase inhibitor monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. PLoS One. 3;13(10):e0203479.
- [4] Bschiepfer T, Burkart M. 2018. Einfluss medikamentöser BPS-Therapie auf die sexuelle Funktion. Urologe A. 57(12):1464-1471.

Abb. 2

Abbruchgründe bei Therapieabbrechern (%)



*signifikanter Unterschied zu anderen beiden Behandlungsgruppen

sprache mit dem Arzt (zu 67% bei α-Blockern, zu 37% bei 5ARIs und zu 85% bei PRO 160/120; $p < 0,05$). Zu beachten ist, dass die dargestellten Prozentwerte die Anteile von Therapieabbrechern darstellen, nicht von Behandelten.

Fazit

In unserer Befragung von Männern, die aktuell ein Medikament wegen LUTS bei BPS einnehmen, zeigte sich eine hohe Zufriedenheit und Weiterempfehlungsbereitschaft der jeweiligen Präparatgruppe trotz überraschend hoher Restsymptomatik während der Therapie. Ein IPSS von 14,8 und Dranginkontinenz bei 70% der Behandelten entspricht eher einer Patientengruppe vor Einschluss in eine klinische Studie mit α-Blockern. Diese moderate Restsymptomatik verwundert zunächst, muss aber auf die Symptomatik vor Therapiebeginn bezogen werden, wofür allerdings bei den untersuchten Patienten keine Informationen vorliegen. Trotz der Restsymptomatik waren über die Hälfte der Behandelten mit der Wirksamkeit der Medikamente zufrieden, und diese Männer würden die Behandlung auch anderen Betroffenen weiterempfehlen. Ähnliche Ergebnisse wurden für 5ARIs und PRO 160/120 berichtet. Daraus lassen sich insbesondere drei Schlussfolgerungen ziehen: (1) die Therapieerwartungen der Betroffenen können sich deutlich von

denjenigen des Arztes unterscheiden, (2) das Erreichen einer geringen Symptomatik (IPSS 1-7) könnte für die Patienten weniger wichtig sein als eine spürbare Symptomreduktion während der Therapie, auch wenn Betroffene eine moderate Symptomatik behalten (IPSS 8-19) und (3) die Restsymptomatik war dem behandelnden Arzt möglicherweise gar nicht bekannt, wenn er den Therapieerfolg nicht aktiv nachfragte.

Ebenfalls überraschend ist die geringere Zufriedenheit mit der Verträglichkeit von 5ARIs, kombiniert mit einer hohen Abbruchrate wegen Unverträglichkeit bei kürzerer Therapiedauer bis zum Abbruch. Demgegenüber wurden 5ARIs in klinischen Studien als gut verträglich beschrieben [2]. Offensichtlich sind die bekannten Nebenwirkungen von 5ARIs (Rückgang der Libido, Erektions- und Ejakulationsstörung [3]) für Patienten besonders relevant. Auswirkungen von Medikamenten auf die Sexualität sollten daher bei der Therapie des BPS besonders berücksichtigt werden [4] und die Bedürfnisse des Patienten sowohl beim Erstkontakt als auch in der Folge aktiv angesprochen oder erfragt werden. Aus dem gewählten Untersuchungsansatz lassen sich keine Rückschlüsse auf die Abbruch-Raten in den Grundgesamtheiten der mit den drei Substanzklassen Behandelten ermitteln. Es ist jedoch ersichtlich, welche Gründe ausschlaggebend waren, wenn abgebrochen wurde.