



S2e-Leitlinie

Diagnostik und Therapie des

Benignen Prostatasyndroms (BPS)

Registernummer: 043-034

Langversion 5.0 - Stand Februar 2023





Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	5
1.1.	Herausgeber	5
1.2.	Federführung	5
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	5
1.4.	Kontakt	5
1.5.	Zitierweise	5
1.6.	Besonderer Hinweis	6
1.7.	Ziel der Leitlinie	6
1.8.	Adressaten	6
1.9.	Gültigkeitsdauer der Leitlinie	7
1.10.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	7
1.11.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
1.11.1.	Koordination und Redaktion	7
1.11.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
1.11.3.	Methodische Begleitung	9
1.11.4.	Unabhängigkeit und Mandat	9
1.12.	Verwendete Abkürzungen	10
2.	Vorwort	15
3.	Terminologie und Pathophysiologie	16
4.	Epidemiologie	19
4.1.	Risikofaktoren für das benigne Prostatasyndrom	19
4.2.	Natürlicher Verlauf	21
5.	Basisdiagnostik	22
5.1.	Anamnese	22
5.2.	Messung der Symptomatik und Lebensqualität	23
5.3.	Körperliche Untersuchung	25
5.4.	Urinanalyse	25
5.4.1.	Definition und Grundlage	25
5.4.2.	Stellenwert der Urinanalyse zur Differenzialdiagnostik	27
5.5.	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	28
5.5.1.	Stellenwert der PSA-Konzentration im Serum bei der Diagnostik des BPS	28
5.5.2.	PSA zur Abschätzung des Prostatavolumens	29
5.5.3.	PSA in der Differenzialdiagnostik zwischen BPS und Prostatakarzinom	29



5.5.4.	PSA zur Abschätzung des Progressionsrisikos des BPS	30
5.6.	Restharnbestimmung	30
5.7.	Sonografie des unteren Harntrakts (Harnblase und Prostata)	36
5.7.1.	Transrektaler bzw. transabdomineller (TAUS)/ suprapubischer Ultraschall (SPUS) zur Bestimmung des Prostatavolumens beim BPS.....	36
5.7.2.	Sonografische Messung der intravesikalen prostaticen Protrusion (IPP)....	39
5.7.3.	Sonografische Messung der Detrusordicke	40
5.8.	Sonografische Untersuchung des oberen Harntrakts	43
6.	Weiterführende Diagnostik	44
6.1.	Blasentagebuch	44
6.2.	Uroflowmetrie	46
6.3.	Labor mit Kreatinin-Konzentration im Serum	47
6.4.	Druck-Fluss Messung	48
6.5.	Endoskopie	53
6.6.	Bildgebende Verfahren	54
6.7.	Nicht-invasive Tests	55
6.7.1.	Penis-Manschettentest.....	55
6.7.2.	Kondomkatheter-Methode.....	57
6.7.3.	Nah-Infrarot-Spektroskopie.....	57
6.8.	Kombination von unterschiedlichen diagnostischen Testverfahren zum Nachweis einer BOO	58
6.9.	Nomogramme in der Diagnostik des BPS.....	60
7.	Prognosefaktoren für die Progression des BPS	61
7.1.	Mit Progression assoziierte Faktoren in nicht aktiv behandelten Männern mit BPS	62
7.2.	Mit Progression assoziierte Faktoren bei aktiv behandelten Männern mit BPS .	66
8.	Diagnostische Strategie – ein Überblick	68
8.1.	Identifizierung des BPS	68
8.2.	Quantifizierung von Beschwerden und Leidensdruck	68
8.3.	Identifikation von Komplikationen am unteren oder oberen Harntrakt	69
8.4.	Risikoprofile und Identifizierung des am besten geeigneten Therapieverfahrens	69
8.4.1.	Vorhandensein und Grad der BOO.....	70
8.4.2.	Progressionsfaktoren	71
9.	Kontrolliertes Zuwarten und Verhaltenstherapie	72
10.	Medikamentöse Therapieoptionen	76



10.1.	Monotherapie	76
10.1.1.	Phytotherapie	76
10.1.2.	α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten/ α -Blocker	84
10.1.3.	5 α -Reduktasehemmer	87
10.1.4.	Muskarinrezeptorantagonisten	89
10.1.5.	Phosphodiesterase-Inhibitoren	94
10.1.6.	β_3 -Agonisten	97
10.2.	Kombinationstherapie	98
10.2.1.	α -Blocker & 5 α -Reduktasehemmer	98
10.2.2.	α -Blocker & Muskarinrezeptorantagonisten	101
10.2.3.	α_1 -Blocker & Phosphodiesterase-Inhibitoren	104
10.2.4.	5 α -Reduktasehemmer & Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	105
10.2.5.	α -Blocker & β_3 -Agonisten	107
10.2.6.	Antimuskarinika & β_3 -Agonisten	109
11.	Instrumentelle/operative Verfahren	110
11.1.	Transurethrale Verfahren	110
11.1.1.	Verfahren mit direkter/sofortiger Ablation von Gewebe	110
11.1.2.	Verfahren mit indirekter/verzögerter Ablation von Gewebe	138
11.1.3.	Verfahren ohne Ablation von Gewebe	145
11.2.	Suprapubische Verfahren	153
11.3.	Embolisation	156
11.4.	Historische Verfahren	160
12.	Interventionelle Therapie des benignen Prostatasyndroms unter Antikoagulation	164
13.	Flowchart	171
14.	Abbildungsverzeichnis	172
15.	Tabellenverzeichnis	173
16.	Literatur	174

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Herausgeber dieser S2e-Leitlinie ist die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU).

1.2. Federführung

Die Federführung und Erstellung der Leitlinie oblag dem Arbeitskreis Benignes Prostatasyndrom (BPS) der DGU.



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde finanziell durch die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. unterstützt. Die Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Honorar. Die wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung erfolgte durch die Mitarbeiterinnen der DGU-Geschäftsstelle Berlin.

1.4. Kontakt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin
Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin
Tel.: +49 (0)30 8870833 0
E-Mail: uroevidence@dgu.de

1.5. Zitierweise

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S2e-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS), Langversion 5.0, 2023, AWMF-Registernummer: 043-034,
<https://www.urologenportal.de/fachbesucher/wirueberuns/dgu/leitlinien-der-deutschen-gesellschaft-fuer-urologie.html> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ).

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse dem Leitliniensekretariat mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Eine Leitlinie kann verständlicherweise nicht alle denkbaren individuellen Situationen erfassen. In begründeten Fällen kann oder muss sogar von einer Leitlinie abgewichen werden. Leitlinien sind juristisch nicht bindend.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziel der Leitlinie

Die S2e-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS) ist ein evidenzbasiertes Instrument, um die Diagnostik und Versorgung von Patienten mit BPS zu verbessern. Männer mit Symptomen des unteren Harntraktes, einer vergrößerten Prostata oder Prostata-bedingten Abflussstörungen aus der Harnblase und Ärzte, die diese Patienten behandeln, sollen durch die Leitlinie bei der Entscheidung über diagnostische und therapeutische Maßnahmen unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Diagnostik und Therapie zu ermöglichen. Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie bieten. Mittel- und langfristig soll so die Morbidität gesenkt und die Lebensqualität verbessert werden.

1.8. Adressat*innen

Die Leitlinie richtet sich an Urologen in Praxis und Klinik und dient zur Information für Allgemeinmedizinische Ärzte, Internisten, Hausärzte.

1.9. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die Leitlinie wurde im Februar 2023 letztmalig inhaltlich überarbeitet. Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung in fünf Jahren gültig (Februar 2028). Die bis dahin notwendigen Änderungen können in Form eines Amendements zu dieser Leitlinie publiziert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Leitliniensekretariat UroEvidence
Martin-Buber-Str. 10
14163 Berlin
Email: urovidence@dgu.de

1.10. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S2e-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS), welche über folgende Seiten zugänglich ist:

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- DGU (<https://www.urologenportal.de/fachbesucher/wirueberuns/dgu/leitlinien-der-deutschen-gesellschaft-fuer-urologie.html>)

Neben der Langversion gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport
- Evidenztabellen

1.11. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.11.1. Koordination und Redaktion

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

Koordination und Redaktion	Beteiligte
Koordinator (DGU)	Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Thomas Bschleipfer, Coburg
Stellvertr. Koordinatorin (DGU)	PD Dr. Sandra Schönburg, Halle
UroEvidence (DGU)	Dr. Julia Lackner, Berlin (ab März 2020)
UroEvidence (DGU)	Dr. Stefanie Schmidt, Berlin
UroEvidence (DGU)	Dr. Doris Wilborn, Berlin (bis März 2020)

Koordination und Redaktion	Beteiligte
Leitliniensekretariat (DGU)	Janine Weiberg, Berlin

1.11.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger
Arbeitskreis Benignes Prostatasyndrom (BPS) der DGU	PD Dr. Dominik Abt, Biel/Schweiz Dr. Klaus Friedrich Becher, Wartenberg Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Thomas Bschiepfer, Coburg Prof. Dr. Kurt Dreikorn, Bremen Prof. Dr. Klaus Höfner, Oberhausen PD Dr. Johannes Salem, Köln Prof. Dr. Stephan Madersbacher, Wien PD Dr. Giuseppe Magistro, München Prof. Dr. Martin C. Michel, Mainz PD Dr. Sandra Schönburg, Halle Prof. Dr. Rolf Muschter, Bielefeld/Bad Pyrmont Prof. Dr. Dr. Matthias Oelke, Gronau Prof. Dr. Oliver Reich, München PD Dr. Malte Rieken, Basel/Schweiz

Tabelle 3: Externe Berater

Organisation	Beteiligter
AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. Tobias Franiel, Jena Prof. Dr. Lars Schimmöller, Düsseldorf
Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Prof. Dr. Marcus Katoh, Krefeld PD Dr. Attila Kovács, Bonn

1.11.3. Methodische Begleitung

Die Beratung bei der Entwicklung der Leitlinien erfolgte durch eine externe, unabhängige Methodikerin (Dr. Susanne Blödt; AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Berlin).

1.11.4. Unabhängigkeit und Mandat

Die Leitlinienerstellung erfolgte in Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben (Übersicht im Leitlinienreport).

1.12. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 4: Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
5-ARI	5α-Reduktase-Inhibitoren
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AK	Antikoagulantien
AKE	Aortenklappenersatz
AUA	<i>American Urological Association</i>
AUG	Ausscheidungsurografie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCI	Blasenkontraktilitätsindex (<i>Bladder Contractility Index</i>)
BoNT/A	Botulinumneurotoxin A
BOO	Blasenauslassobstruktion (<i>Bladder Outlet Obstruction</i>)
BOOI	Blasenauslassobstruktionsindex (<i>Bladder Outlet Obstruction Index</i>)
BPE	Benigne Prostatavergrößerung (<i>Benign Prostatic Enlargement</i>)
BPH	Benigne Prostatahyperplasie (<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>)
BPO	Benigne Prostataobstruktion (<i>Benign Prostatic Obstruction</i>)
BPS	Benignes Prostatasyndrom
BWT	Blasenwanddicke (<i>Bladder Wall Thickness</i>)
B-TUEVP	Bipolare Transurethrale Elektrovaporisation der Prostata
B-TUVP	Bipolare Transurethrale Vaporisation der Prostata
CAMUS	Akronym der <i>Complementary and Alternative Medicine for Urological Symptoms</i> (CAMUS)-Studie
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CLAP	Kontakt-Laserablation der Prostata (<i>Contact Laser Ablation of the Prostate</i>)
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
DECO	Detrusorkoeffizient

DÜA	Detrusorüberaktivität
DWT	Detrusordicke (<i>Detrusor Wall Thickness</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EEP	Endoskopische Enukleation der Prostata
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EU	Europäische Union
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HE-TUMT	Hochenergie-Mikrowellenthermotherapie (<i>High Energy-Transurethral Microwave Therapy</i>)
HIFU	Hochintensiv Fokussierter Ultraschall (<i>High-Intensity Focused Ultrasound</i>)
HMPC	Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (<i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>)
HoLEP	Holmium:YAG-Laser-Enukleation der Prostata
HoLRP	Holmiumlaser-Resektion der Prostata
HR	Hazard Ratio
IIEF	Index der erektilen Funktion
ICS	Internationale Kontinenzgesellschaft (<i>International Continence Society</i>)
IFIS	Intraoperatives Floppy Iris Syndrom
ILC	Interstitielle Laserkoagulation (<i>Interstitial Laser Coagulation</i>)
IPP	Intravesikale prostatiche Protrusion
IPSS	Internationaler Prostata-Symptomenscore (<i>International Prostate Symptom Score</i>)
IQR	Interquartilsabstand (<i>Interquartile Range</i>)
iTIND	Temporär implantierbares Körbchen aus Nitinol (<i>Temporary Implantable Nitinol Device</i>)
KI	Konfidenzintervall

KTP	Kaliumtitanylphosphat
LBO	Lithiumtriborat
LE-TUMT	Niedrigenergie-Mikrowellenthermotherapie (<i>Low Energy-Transurethral Microwave Therapy</i>)
LUTS	Symptome des unteren Harntrakts (<i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>)
MACE	schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>)
MD	Mittlere Differenz
MISP	Minimalinvasive einfache Prostatektomie (<i>Minimally Invasive Simple Prostatectomy</i>)
MKE	Mitralklappenersatz
MRT	Magnetresonanztomographie
MRTg-TU-US	MRT-gesteuerte transurethralen Ultraschall-Ablation der Prostata
MTOPS	Akronym der <i>Medical Therapy of Prostatic Symptoms</i> (MTOPS)-Studie
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NX-1207	Fexapotide
OAB	überaktive Blase (<i>overactive bladder</i>)
OAK	orale Antikoagulation
OCO	Obstruktionskoeffizienten (<i>Obstruction Coefficient</i>)
OR	Odds Ratio
OSP	Offene einfache Prostatektomie (<i>Open Simple Prostatectomy</i>)
PAE	Prostata-Arterien-Embolisation
PDE5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
P _{det.Qmax}	Detrusordruck bei maximalem Harnfluss
PKRP	Plasmakinetischen Resektion der Prostata
PLESS	Akronym der <i>Proscar Long-Term Efficacy and Safety</i> (PLESS)-Studie

PROSPECT	Akronym der <i>Proscar Safety Plus Efficacy Canadian Two-Year Study</i> (PROSPECT)-Studie
PROWESS	Akronym der <i>Proscar Worldwide Efficacy and Safety Study</i> (PROWESS)-Studie
PRX302	Topsalysin
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
P _{ves.iso}	Isovolumetrischer Blasendruck
PUL	<i>Prostata-Harnröhren-Lifting-Verfahren (Prostatic Urethral Lift)</i>
PVP	Photoselektive Vaporisation der Prostata
PVR	Restharnvolumen (<i>Postvoid Residual Urine Volume</i>)
Q _{max}	Maximale Harnflussrate
RR	Relatives Risiko
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie (<i>Randomized Clinical Trial</i>)
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic acid</i>)
SCARP	Akronym der Scandinavian Reduction of the Prostate (SCARP)-Studie
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SPUS	Suprapubischer Ultraschall
STEP	Akronym der <i>Saw Palmetto Treatment for Enlarged Prostates</i> (STEP)-Studie
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TAUS	Transabdominaler Ultraschall
TEAS	behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (<i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TmLAP	Thuliumlaser-Ablation der Prostata
TmLEP	Thuliumlaser-Enukleation der Prostata
TmLRP	Thuliumlaser-Resektion der Prostata
TmVRP	Thuliumlaser-Vaporesektion der Prostata

TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUEVP	Transurethrale Elektrovaporisation der Prostata
TUIP	Transurethrale Inzision der Prostata
TULIP	Transurethrale ultraschallgeführte laserinduzierte Prostatektomie (<i>transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy</i>)
TULSA	Transurethrale Ultraschall-Ablation
TUMT	Transurethrale Mikrowellenthermotherapie
TUNA	Transurethrale Nadelablation
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TUVRP	Transurethrale Vaporesektion der Prostata
US	Ultraschall
VLAP	Visuelle Laserablation der Prostata
WAVE	<i>Convective water vapor energy</i>
WIT	Wasserinduzierte Thermotherapie
WMD	gewichtete mittlere Differenz (<i>Weighted Mean Difference</i>)

2. Vorwort

Die Mitglieder des Arbeitskreises "Benignes Prostatasyndrom" haben für die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) in ihrer Aktualisierung der "Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS)" die vorliegenden Inhalte einer genauen Prüfung und Bewertung unterzogen. Diese Leitlinienaktualisierung beinhaltet Themen zur Diagnostik und Therapie, welche erstmals in dieser Leitlinie zusammengefasst worden sind. Damit werden die Diagnostikleitlinie aus dem Jahr 2009 sowie die letzte Fassung der Therapieleitlinie aus dem Jahr 2016 ersetzt.

Diese Leitlinie der DGU liefert somit praxisorientierte Empfehlungen zur Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie des BPS. Die Empfehlungen sollen für Ärzte aller Fachrichtungen gelten. Die Diagnostik hat auch die Aufgabe, eine zielgerichtete Therapie des BPS unter Berücksichtigung der Blasenauslassobstruktion und von Progressionsfaktoren zu ermöglichen, um die Lebensqualität des Patienten so schnell wie möglich wiederherzustellen, krankheitsbezogene Komplikationen zu verhindern, Behandlungsmorbidität zu vermeiden und somit die Ressourcen des Gesundheitssystems effektiv einzusetzen.

3. Terminologie und Pathophysiologie

Die Prostata liegt zwischen dem Blasenhals und Beckenboden. Sie hat beim gesunden jungen Mann ein durchschnittliches Volumen von 20-25 cm³ [1]. Individuelle physiologische Abweichungen zwischen 8 und 40 cm³ sind jedoch möglich [1, 2]. Die prostatistische Urethra hat beim Gesunden eine Länge von ca. 2 cm und wird durch den Colliculus seminalis in eine annähernd gleich lange proximale und distale prostatistische Urethra unterteilt [3]. Die proximale prostatistische Urethra ist im Vergleich zur distalen prostatistischen Urethra um ca. 35° nach ventral angehoben. Aufgrund des histologischen Aufbaus werden in der Prostata vier verschiedene Zonen abgegrenzt, nämlich die Transitionalzone sowie die anteriore, zentrale und periphere Zone [4]. Die Transitionalzone liegt unter dem Urothel der dorso-lateralen proximalen prostatistischen Harnröhre und entspricht beim Gesunden einem Volumen von ca. 5% der glandulären Prostata.

Aus bisher noch nicht abschließend geklärten Ursachen kommt es in der Transitionalzone von Männern ab der 4. Lebensdekade zur Vermehrung (Hyperplasie) von Bindegewebs-, Epithel- und/oder glatten Muskelzellen. Diese histologischen Veränderungen werden benigne Prostatahyperplasie (BPH) genannt. Die BPH führt primär zur Volumenzunahme der Transitionalzone und sekundär der gesamten Prostata. Eine bei der digito-rektalen Untersuchung tastbare oder in der bildgebenden Diagnostik messbare Prostatavergrößerung wird benigne Prostatavergrößerung genannt (engl.: *benign prostatic enlargement, BPE*). Bei Männern mit BPE nimmt der prozentuale Anteil des Transitionalzonenvolumens (>5%) und das Prostatagesamtvolumen zu (>25 cm³), die proximale prostatistische Urethra wird elongiert (>1 cm) und der Winkel zwischen proximaler und distaler prostatistischer Urethra wird steiler (>35°) [1, 5-7]. Eine Einengung des Lumens der Harnröhre wird Blasenauslassobstruktion (engl.: *bladder outlet obstruction, BOO*) genannt, wenn bei der urodynamischen Messung ein erhöhter Detrusordruck bei der Miktions bei gleichzeitig abgeschwächtem Harnstrahl vorliegt [8]. Wird die BOO durch eine BPE hervorgerufen - wie bei Patienten mit BPH - wird diese spezielle BOO als benigne Prostataobstruktion (engl.: *benign prostatic obstruction, BPO*) bezeichnet. Bei BOO/BPO kommt es zu funktionellen und morphologischen Veränderungen der Harnblasenwand, u. a. zur Blasenwandverdickung durch Detrusorhypertrophie sowie Zunahme von Bindegewebe zwischen den glatten Muskelzellen, Abnahme der Blasencompliance, Zunahme von α₁-Adrenozeptoren in der Blasenwand und partieller Denervierung [9, 10]. Symptome des unteren Harntrakts (engl.: *lower urinary tract symptoms, LUTS*) sind subjektive Zeichen der Krankheit oder Veränderung des Gesundheitszustandes, die vom Patienten wahrgenommen oder von dessen Angehörigen oder Pflegenden beobachtet werden. LUTS können direkte oder indirekte Folge der BPE und/oder BOO/BPO sein und werden in Blasenspeichersymptome, Blasenentleerungssymptome und Symptome nach der Miktions unterteilt [8, 11].

Eine Zusammenfassung der Terminologie befindet sich in der Merkbox (**Tabelle 5:** Merkbox Definitionen).

LUTS sind unspezifisch und können außer durch BPE oder BPO auch durch viele andere Krankheiten der Harnblase, des zentralen oder peripheren Nervensystems, des Beckenbodens, der distalen Harnleiter oder des Darms hervorgerufen werden, ohne dass der Ursprung der Symptome immer ersichtlich ist. Aus diesem Grund wird der unspezifische Begriff „LUTS“ favorisiert und eine organspezifische Zuordnung wie beim früher verwendeten Begriff „Prostatismus“ vermieden [11].

Als Benignes Prostatasyndrom (BPS) wird das variable Verhältnis von BPE, BOO/BPO und LUTS bezeichnet. Die drei Komponenten des BPS korrelieren nur schwach miteinander, sodass bei einem Patienten mit BPS nur eine einzelne, zwei oder alle drei Komponente(n) nachweisbar sein kann/können [5, 12]. Aus diesem Grund kann bei Anwesenheit einer Komponente nicht automatisch auf die Anwesenheit einer weiteren Komponente geschlossen werden. Das variable Verhältnis von BPE, BPO und LUTS kann schematisch mit dem sogenannten Hald-Diagramm illustriert werden (siehe **Abbildung 1**: Schematische Darstellung des Benigen Prostatasyndroms (BPS)) [12].

Tabelle 5: Merkbox Definitionen

Begriff		Erklärung
BPH	Benigne Prostatahyperplasie Engl.: <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>	Mikroskopische (histologische) Gewebeveränderungen in der Prostata, bestehend aus einer Vermehrung von Bindegewebs-, Muskel- und/oder Epithelzellen
BPE	Benigne Prostatavergrößerung Engl.: <i>Benign Prostatic Enlargement</i>	Tast- oder messbare (Sonografie, Computertomografie, Magnetresonanztomografie) Prostatavergrößerung, Prostatavolumen >25 cm ³
BOO	Blasenauslassobstruktion Engl.: <i>Bladder Outlet Obstruction</i>	Unspezifischer urodynamischer Begriff als Ausdruck für einen erhöhten Blasenauslasswiderstand
BPO	Benigne Prostataobstruktion Engl.: <i>Benign Prostatic Obstruction</i>	Mechanische Blasenauslassobstruktion durch benigne Prostatavergrößerung
LUTS	Symptome des unteren Harntrakts Engl.: <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>	Unspezifischer Begriff für subjektiv empfundene Symptome, die ihren Ursprung im unteren Harntrakt haben, z. B. in der Prostata, Harnblase oder Harnröhre
BPS	Benignes Prostatasyndrom	Ein nur im deutschsprachigen Raum verwendeter Begriff für das

Begriff	Erklärung
	Krankheitsbild, was im anglo-amerikanischen Sprachraum zum Beispiel als „ <i>clinical BPH</i> “ oder „ <i>LUTS suggestive of BPH</i> “ bezeichnet wird

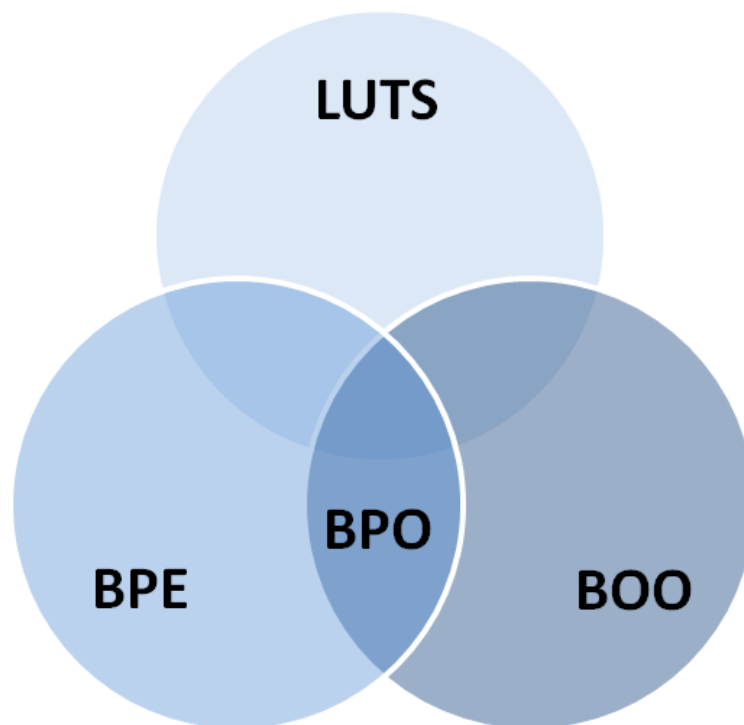


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Benignen Prostatasyndroms (BPS)

Schematische Darstellung des benignen Prostatasyndroms (BPS), das aus den Teilkomponenten benigne Prostatavergrößerung (BPE), Blasenaustrittsobstruktion (BOO) bzw. benigne Prostataobstruktion (BPO) und Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) besteht. Modifiziert nach T. Hald [10, 12].

4. Epidemiologie

Basierend auf der Zahl der Betroffenen und der Kosten für Diagnostik und Therapie ist das BPS eine Volkskrankheit [13-17]. Zahlreiche internationale Studien haben über die Prävalenz von LUTS in den betreffenden Ländern berichtet. Teilweise variieren die Prävalenzen erheblich; dies wird unter anderem mit unterschiedlichen Definitionen, Kulturkreisen und Infrastruktur (Zugang zum Gesundheitssystem) begründet [13-17]. In Deutschland leben zurzeit ca. 12 Millionen Männer im Alter von >50 Jahren [5, 18]. Eine repräsentative Untersuchung dieser Männer in der Stadt und Gemeinde Herne (sog. Herner LUTS-Studie) hat gezeigt, dass 29,3% von ihnen an einer behandlungsbedürftigen LUTS leiden (Internationale Prostata-Symptomenscore (IPSS) >7) und das durchschnittliche Prostatavolumen von 24 cm³ (50-54 Jahre) auf 38 cm³ bei Männern über 75 Jahren ansteigt. Parallel dazu nimmt maximale Harnflussrate (Q_{max}) kontinuierlich ab [5].

4.1. Risikofaktoren für das benigne Prostatasyndrom

4.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Männer sollten über den Zusammenhang von Lebensstil und benignem Prostatasyndrom sowie die Möglichkeit einer Modifikation des Lebensstils informiert werden. Dies beinhaltet vor allem den Komplex des metabolischen Syndroms (Gewichtsreduktion, Diät, Sport) sowie einer Reduktion von Kaffee oder Tee im Falle von erhöhter Miktionsfrequenz und Harndrangsymptomatik.
Evidenzlevel 1-	Quellen: [19-24]

Hintergrundinformationen zu 4.1.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe modifizierbarer Risikofaktoren evaluiert, wobei im Folgenden vor allem auf jene eingegangen wird, welche in systematischen Übersichtsarbeiten analysiert wurden.

Bradley et al. untersuchten den Einfluss von Ernährung (28 Studien), Flüssigkeitszufuhr (21 Studien), Koffein (21 Studien), Alkohol (26 Studien) und Nikotin (44 Studien) auf LUTS auf der Basis von 111 Studien [19]. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein Zusammenhang zwischen den oben angeführten Lebensstilfaktoren und LUTS/BPE weitgehend unklar ist (Evidenzlevel 1-) [19]. Diese systematische Übersichtsarbeit wies allerdings auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter Flüssigkeits- und Koffeinaufnahme und Miktionsfrequenz und Harndrangsymptomatik hin (Evidenzlevel 1-) [19]. Ein moderater Alkoholkonsum scheint das Risiko für LUTS geringfügig zu senken (Evidenzlevel 1-) [19]. Xu et al. evaluierten den Zusammenhang von Nikotinabusus und LUTS/BPS auf der Basis von acht Studien mit 44.100 inkludierten Patienten [25]. Die Autoren

fanden keinen Zusammenhang zwischen einem Nikotinabusus und LUTS/BPE bzw. dem Risiko für eine operative Intervention (Evidenzlevel 2-) [25].

Zwei systematische Übersichtsarbeiten untersuchten die Bedeutung von Biomarkern für das BPS [26, 27]. Greco et al. evaluierten die Bedeutung von Mikro-Ribonukleinsäuren auf der Basis von 37 Publikationen mit 1.561 Patienten und konnten für einen Marker (mRNA-221) eine geringe Assoziation zum BPS nachweisen (Evidenzlevel 2-) [26]. Siddiqui et al. beurteilten 125 Studien und schlussfolgerten, dass derzeit kein Biomarker (inklusive verschiedener genetischer Marker) für Diagnose und Prognoseabschätzung von LUTS/BPE/BPS empfohlen werden kann (Evidenzlevel 2++) [27].

Für den Zusammenhang des metabolischen Syndroms und BPH/BPE/LUTS sprechen viele Studien, die in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurden: Gacci et al. schlossen acht Studien mit insgesamt 5.403 Patienten ein [20]. Die Autoren schlussfolgerten, dass das metabolische Syndrom eine Rolle bei der Entwicklung einer BPE spielt (Evidenzlevel 2-) [20]. Russo et al. inkludierten 19 Studien mit insgesamt 18.476 Patienten und schlussfolgerten, dass die Evidenz für den Zusammenhang zwischen einem metabolischen Syndrom und LUTS/BPE gefestigt sei (Evidenzlevel 2++) [21]. Der gleiche Erstautor bestätigte in einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit mit 19 Studien und 22.540 Patienten die Ergebnisse der oben aufgeführten Publikation (Evidenzlevel 2-) [22]. Wang et al. fassten acht Studien mit 3.093 Patienten zusammen [23]. Die Autoren zeigten einen Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und dem Prostatavolumen sowie der Prostatawachstumstendenz (Evidenzlevel 2-) [23]. Ein Effekt auf LUTS war in dieser Übersichtsarbeit nicht nachweisbar (Evidenzlevel 2-) [23]. Zou et al. analysierten 16 chinesische Studien. Diese systematische Übersichtsarbeit liefert einen weiteren Hinweis für den Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom, Prostatavolumen und der Prostatawachstumsrate (Evidenzlevel 2++) [24].

Die Relevanz nicht-steroidaler antiinflammatorischer Arzneimittel als möglichem Risikofaktor für LUTS/BPE/BPS wird kontrovers diskutiert [28, 29]. Hinsichtlich der Rolle der Prostatakongfiguration (v. a. der intravesikalen prostatischen Protrusion (IPP)) auf die Krankheitsprogression (Risiko einer Retention, Ansprechen auf medikamentöse Therapie) wird auf das **Kapitel 5.7.2. Sonografische Messung der intravesikalen prostatischen Protrusion (IPP)** verwiesen.

Zusammenfassend ist in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten neben den beiden „klassischen“ Risikofaktoren Alter und funktionierendem Testosteronhaushalt um die Pubertät derzeit das metabolische Syndrom der am besten evaluierte Risikofaktor für BPE/LUTS und BPS. Allerdings betonen alle Übersichtsarbeiten eine relevante Heterogenität hinsichtlich der Patientengruppen, der Definitionen von BPH/BPE/LUTS/BPS sowie des metabolischen Syndroms. Die überwiegende Mehrzahl der inkludierten Studien sind retrospektive Querschnittsstudien. Es bleibt aber unklar, ob auch eine

Modifikation des Lebensstils (auch sportliche Aktivität) hinsichtlich des metabolischen Syndroms kurz/mittel/langfristig einen positiven, protektiven Effekt auf BPE/LUTS/BPS hat [30].

4.2. Natürlicher Verlauf

Obwohl im Einzelfall die Entwicklung eines BPS nicht sicher vorhersagbar ist, verläuft das BPS im Gruppenmittel meist chronisch progredient [31-33]. Diese Progression zeigt sich als Zunahme der LUTS, Abnahme von Q_{\max} und Zunahme des Restharns oder im Auftreten von Komplikationen (z. B. Harnverhalt oder rezidivierende Harnwegsinfektionen). Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Progression sind neben dem Lebensalter die Symptomenintensität, das Prostatavolumen/die Konfiguration (bzw. das Serum-Prostata-spezifische Antigen - soweit nicht verursacht durch ein Prostatakarzinom oder eine Entzündung), Q_{\max} sowie die Restharnmenge [31-39]. Zusätzlich spielen genetische Faktoren, der Lebensstil, der *Body-Mass-Index*, das metabolische Syndrom sowie eine chronische Infektion des Prostatagewebes (Prostatitis) eine Rolle im natürlichen Verlauf und der Krankheitsprogression (siehe [Kapitel 7. Prognosefaktoren für die Progression des BPS](#)) [39].

5. Basisdiagnostik

Als Basisdiagnostik wird definiert, welche diagnostischen Maßnahmen minimal erforderlich sind, um das Krankheitsbild BPS mit seinen drei Aspekten BPE, BOO und LUTS zu diagnostizieren. Alle weiteren Maßnahmen sind bei zusätzlicher Indikation (unbeantwortete Fragen nach Basisdiagnostik, nicht sicher ausgeschlossene Differenzialdiagnosen) unter „**weiterführende Diagnostik**“ subsumiert. Die Zuteilung ist konsensusbasiert.

Zur Basisdiagnostik werden folgende Untersuchungen gezählt:

- **Anamnese**
- **Messung der Symptomatik und Lebensqualität**
- **Körperliche Untersuchung**
- **Urinanalyse**
- **Prostata-spezifisches Antigen**
- **Restharnbestimmung**
- **Sonografie des unteren Harntrakts (Harnblase und Prostata) mit**
 - **Transrektaler bzw. transabdomineller/suprapubischer Ultraschall zur Bestimmung des Prostatavolumens**
 - **Sonografische Messung der intravesikalen prostatischen Protrusion (IPP)**
 - **Sonografische Messung der Detrusordicke**
- **Sonografische Untersuchung des oberen Harntrakts**

5.1. Anamnese

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Anamnese soll Fragen zur Qualität und Quantität von Symptomen des unteren Harntrakts, Harninkontinenz, Trink- und Miktionsverhalten, zum Lebensstil, zur Sexualität, Erektion, Ejakulation, Darmfunktion, zur Medikamenteneinnahme, zu den Vorerkrankungen- und Voroperationen enthalten.

Hintergrundinformationen zu 5.1.

Die Anamnese bildet die Grundlage der Diagnostik des BPS. Im Rahmen einer allgemeinen Anamnese sollten Komorbiditäten inklusive internistischer und neurologischer Erkrankungen sowie Vorerkrankungen und Voroperationen v. a. im Bereich des Beckens erfragt werden. Auch relevante Aspekte des Lebensstils, wie beispielsweise das Trinkverhalten, sind im Kontext von LUTS von Relevanz [19]. Neben einer allgemeinen Anamnese sollte eine detaillierte Anamnese zu Blasenspeicher-, Blasenentleerungs- sowie die Postmiktionsymptome erfragt werden. Die Anamnese sollte auch klären, welche Medikamente eingenommen werden, da bestimmte Arzneimittel einen Einfluss auf die Funktion des unteren Harntraktes haben können [40] oder aber zu Interaktionen mit Medikamenten zur Behandlung des BPS führen können. Zudem sollte das Vorhandensein einer Harninkontinenz erfragt und zwischen Belastungs- oder Dranginkontinenz oder

Mischharninkontinenz differenziert werden. Das Vorhandensein einer Nykturie sollte separat erfragt werden, da diese oftmals mit einer relevanten Einschränkung der krankheitsspezifischen Lebensqualität einhergeht [41]. Beeinträchtigungen der Sexualfunktion sowie Stuhlunregelmäßigkeiten sollten ebenfalls evaluiert werden.

5.2. Messung der Symptomatik und Lebensqualität

Der Begriff „Lebensqualität“ umfasst ein multidimensionales Konzept, welches das Gefühl von Wohlbefinden und Zufriedenheit mit dem Leben bedeutet. Obwohl verschiedene Parameter die Lebensqualität beeinflussen können, wird Gesundheit als sehr wichtiger Aspekt der Lebensqualität angesehen [42]. Die Messung der mit dem Gesundheitszustand assoziierten Lebensqualität kann entweder krankheitsspezifisch erfolgen oder sich durch Nutzung eines generischen Instruments auf ein weites Spektrum von Komponenten der Lebensqualität beziehen. Mittels validierter Fragebögen lassen sich Häufigkeit und Ausmaß der Symptome quantifizieren sowie Veränderungen während einer Therapie dokumentieren.

Zur Messung der Lebensqualität von Männern mit LUTS stehen verschiedene Fragebögen zur Verfügung. In einer systematischen Literaturübersicht wurden 51 Publikationen analysiert, von welchen 47 die Lebensqualitätsfrage des IPSS für die Messung der krankheitsassoziierten Lebensqualität herangezogen haben [43]. Andere validierte Fragebögen zur Messung der allgemeinen Lebensqualität sind Fragebögen wie der *Nottingham Health Profil* (NHP), *Short Form* (SF)-36 oder *European Quality of Life* (EuroQoL) [43].

Verschiedene Studien, die die Lebensqualität mit dem IPSS-Fragebogen evaluierten, zeigten, dass die krankheitsspezifische Lebensqualität bei Männern deutlich beeinträchtigt ist [42]. Hinsichtlich des Vergleichs der Lebensqualität zwischen Patienten mit LUTS sowie der Allgemeinbevölkerung bzw. anderen Erkrankungen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Die Resultate der Studien sind primär von der untersuchten Population und dem LUTS-Schweregrad sowie der Erkrankungen der Vergleichspopulation abhängig [42].

Von den Faktoren, welche die Lebensqualität von Patienten beeinflussen, sind sowohl der Einfluss der LUTS als auch der Einfluss von Therapien untersucht worden. Je ausgeprägter LUTS sind, desto stärker ist auch die Lebensqualitätseinschränkung. Verschiedene Symptome führen zu unterschiedlicher Stärke des Leidensdruckes und haben unterschiedlichen Einfluss auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität. Hinsichtlich einzelner Symptome scheinen sich die Nykturie sowie Blasenspeichersymptome besonders negativ auf die Lebensqualität auszuwirken [42, 44]. Daten bezüglich des subjektiven Wohlbefindens von Patienten mit LUTS sind durch eine nur geringe Anzahl an Studien limitiert und zeigen widersprüchliche Resultate.

Zudem lässt sich festhalten, dass Studien, bei welchen die Frage 8 des IPSS-Fragebogens herangezogen wurde, eine Verbesserung nach Therapie zeigten, während die Anwendung anderer Fragebögen oftmals divergierende Resultate

zeigte. Insbesondere wird kritisch hinterfragt, ob eine einzelne Frage ausreichend ist, um die komplexen Aspekte der Lebensqualität von Patienten adäquat abbilden zu können [43].

5.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Schweregrad der Symptomatik des benignen Prostatasyndroms sowie der Einfluss auf die Lebensqualität sollte mittels des Internationalen Prostata-Symptomenscore (IPSS)-Fragebogens quantifiziert werden.
5.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Internationale Prostata-Symptomenscore (IPSS-Fragebogen) kann zur Stratifizierung in Untergruppen und Schweregrade des benignen Prostatasyndroms verwendet werden.
5.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	Der Internationale Prostata-Symptomenscore (IPSS-Fragebogen) ist nur zur Quantifizierung von Symptomen und Lebensqualität, nicht aber zur Diagnosestellung geeignet.
5.5.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine Therapieindikation besteht üblicherweise bei einem internationale Prostata-Symptomenscore (IPSS) >7, sofern für den Patienten ein Leidensdruck existiert.

Hintergrundinformationen zu 5.2. bis 5.5.

Der IPSS ist der am häufigsten verwendete Fragebogen [45]. Der IPSS ist jedoch nicht krankheitsspezifisch.

Der IPSS besteht aus acht Fragen. Die ersten sieben Fragen erfassen die Häufigkeit der LUTS innerhalb der letzten vier Wochen. Des Weiteren wird die durch LUTS entstandene Lebensqualitätsbeeinträchtigung des Patienten mit der 8. Frage des IPSS-Fragebogens quantifiziert. Anhand der ersten sieben Fragen wird ein Symptomengesamtwert (Score) gebildet, welcher zwischen 0 bis 35 liegen kann. Mit dem Ergebnis des Gesamtwertes erfolgt eine Einteilung der Symptomatik als mild (IPSS-Summe 1-7), moderat (IPSS-Summe 8-19) oder schwer (IPSS-Summe 20-35) [45].

Limitationen des IPSS sind das Fehlen einer Frage zur Harninkontinenz sowie keine Quantifizierung der Einschränkung der Lebensqualität durch die jeweils einzelnen Symptome, wie z.B. Symptome nach der Miktions.

5.3. Körperliche Untersuchung

5.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine körperliche Untersuchung, inklusive der Untersuchung der Genitalien, einer orientierenden neurologischen sowie einer digito-rektalen Untersuchung, soll bei jedem Patienten mit Verdacht auf ein benignes Prostatasyndrom erfolgen.

Hintergrundinformationen zu 5.6.

Neben einer allgemeinen körperlichen Untersuchung soll eine Untersuchung des äußeren Genitales erfolgen. Hierbei ist auf einen urethralen Ausfluss, eine Meatusstenose oder das Vorhandensein einer Phimose zu achten. Des Weiteren empfiehlt es sich, einen orientierenden neuro-urologischen Status zu erheben, der Informationen über den Analsphinktertonus sowie den motorischen und sensorischen Zustand der unteren Extremitäten, des Dammes und Genitales gibt. Bei der neurologischen Basisuntersuchung sind die Reflexbahnen der unteren Extremitäten zu überprüfen, um hiermit Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit der Nervenbahnen der Blase und des Blasensphinkters zu erhalten (sympathische Innervation Th11 bis L2, parasympathische und somatische Innervation S2 bis S4). Bei der digito-rektalen Untersuchung wird die Prostata hinsichtlich Größe, Dolenz und Konsistenz beurteilt. Die Korrelation zwischen der rektalen Palpation und des im transrektalen Ultraschall (TRUS) gemessenen Prostatavolumens ist überwiegend gering. Auch konnte gezeigt werden, dass ab einem Prostatavolumen von 40 cm³ das bei der Rektalpalpation geschätzte Prostatavolumen um 25%-55% unterschätzt wurde [46].

5.4. Urinanalyse

5.4.1. Definition und Grundlage

Die Untersuchung des Urins kann grundsätzlich biochemisch, mikroskopisch und mikrobiologisch erfolgen. Als Untersuchungsmaterial stehen steril gewonnener Mittelstrahlurin, eine Urinprobe durch sterilen Einmalkatheterismus und der suprapubisch erfasste Punktionsurin als invasivste Variante zur Verfügung. Eine Urinprobe aus dem Auffangbeutel bei Dauerkatheterversorgung gilt, aufgrund des hohen Kolonisierungs- und Kontaminationsrisikos, als ungeeignet [47]. Auf die allgemeine Problematik einer adäquat gewonnenen Urinprobe sei an dieser Stelle hingewiesen (siehe S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen [48]). Die Urinanalyse im Rahmen des BPS-Managements verfolgt primär zwei Ziele:

1. Differentialdiagnosen für das Auftreten von Speicher- und Entleerungssymptomen, wie sie im Rahmen eines BPS auftreten, müssen ausgeschlossen oder bestätigt werden.

2. Eine Harnwegsinfektion soll vor interventioneller Therapie des BPS ausgeschlossen werden. Auch das Auftreten einer asymptomatischen Bakteriurie muss vor einem schleimhauttraumatisierenden Eingriff im Harntrakt, wie beispielsweise ablative Verfahren zur BPS-Therapie, behandelt werden, um postoperative Infektionen zu vermeiden [49-52].

Die Verwendung von Urin-Teststreifen stellt als *point-of-care*-Diagnostikum ein indirektes Verfahren zur Urinuntersuchung dar. Insbesondere eine positive Leukozytenesterase-Reaktion und/oder der Nachweis von Nitrit als mikrobieller Metabolit sind bei Vorhandensein klinischer Symptome (z. B. Algurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang, Hämaturie) hinweisend auf eine Harnwegsinfektion. Neben einer Makrohämaturie erlaubt ein positiver Peroxidase-Test den Nachweis einer Mikrohämaturie, wie sie bei malignen (Prostatakarzinom, Urothelkarzinom) oder benignen Erkrankungen (Urolithiasis) beobachtet werden kann. Über die Wertigkeit und Interpretation einer Hämaturie im Urin-Teststreifen wird auf die Empfehlungen der entsprechenden Leitlinie verwiesen (S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom [53]). Die positiven Nachweise von Glucose und Ketonkörpern im Urin sind hinweisend auf eine metabolische Störung (Diabetes mellitus).

Ein direktes quantitatives Verfahren der Urinanalyse ermöglicht die Mikroskopie des Urinsediments. Grundsätzlich lassen sich die Morphologie und Quantität der zellulären Urinbestandteile beurteilen. Als Grenzwert für eine klinisch relevante Leukozyturie werden 10 Leukozyten/µl Urin angesehen [54-57], da in über 96% der symptomatischen Harnwegsinfektionen mehr als 10 Leukozyten/µl Urin nachweisbar sind [58]. Die mikroskopische Beimengung von Erythrozyten im Urin über den physiologischen Grenzwert von ≥ 3 Erythrozyten pro Gesichtsfeld wird als Mikrohämaturie definiert. Die Identifikation von mikrobiellen Organismen wie Bakterien, Pilze und Protozoen (Trichomonaden) spielt für die Diagnostik von Harnwegsinfektionen eine wichtige Rolle. Zudem kann die Untersuchung von kristallinen und zylindrischen Formationen im Urinsediment hinweisend für Pathologien im Harntrakt (z. B. Urolithiasis oder Glomerulonephritis) sein.

Die Urinkultur stellt das Referenzverfahren zur Diagnose einer Harnwegsinfektion dar. Neben der quantitativen Erregerbestimmung ermöglicht sie zudem eine Empfindlichkeitsprüfung für eine antibiotische Therapie. Ein Grenzwert von 10^5 KBE/ml einer Reinkultur (d. h. ein uropathogener Erreger) vom Mittelstrahlurin wird weiterhin als Diagnosekriterium für die Harnwegsinfektion geführt, allerdings sollten aufgrund der klinischen Evidenz, je nach Entität, auch niedrigere Erregerlasten als klinisch relevant bei entsprechender Symptomatik und Vorliegen einer Reinkultur berücksichtigt werden (unkomplizierte Zystitis: $\geq 10^3$ KBE/ml; unkomplizierte Pyelonephritis: $\geq 10^4$ KBE/ml) (siehe S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen [48]). Jeder Erregernachweis aus suprapubischem Punktionsurin wird als klinisch signifikant gewertet. Für die Diagnose einer Katheter-assoziierten Harnwegsinfektion sind $\geq 10^3$ KBE/ml mit einem oder mehreren Harnwegserreger im Einmalkatheterurin oder im Mittelstrahlurin von Patienten, deren Harnableitung in den letzten 48 Stunden vor Probengewinnung

entfernt wurde, gefordert. Als asymptomatische Bakteriurie wird für Männer der Nachweis von 10^5 KBE/ml aus Mittelstrahlurin klassifiziert, für Einmalkatheterurin liegt der Grenzwert bei 10^2 KBE/ml [48]. Im Fall einer Harnwegsinfektion sollten komplizierende Faktoren berücksichtigt werden.

5.4.2. Stellenwert der Urinanalyse zur Differenzialdiagnostik

5.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad A	Es existiert ungenügend Evidenz, um die ausschließlich mittels Teststreifen durchgeführte Urinanalyse zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des benignen Prostatasyndroms von anderen Erkrankungen zu empfehlen. Im Fall auffälliger Teststreifenresultate soll eine weiterführende Diagnostik erfolgen.
Evidenzlevel 2+	Quellen: [59-61]

Hintergrundinformationen zu 5.7.

In einer prospektiven, verblindeten Beobachtungsstudie wurden Patienten mit LUTS ohne Dysurie hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit des Urin-Teststreifens und mikroskopischen Leukozyturie (≥ 10 Leukozyten/ μ l) für den Nachweis einer Harnwegsinfektion untersucht [59]. Es wurden 508 Mittelstrahlurinproben und 470 Einmalkatheterurine evaluiert. Hierbei lagen für die Kultivierung aus dem Mittelstrahlurin (Grenzwert 10^5 KBE/ml) die Sensitivitäten für die Leukozytenesterase bei 56% (95% Konfidenzintervall (KI) 46-66), für den Nachweis von Nitrit bei 10% (95% KI 6-18) und für die mikroskopisch ermittelte Leukozyturie bei 56% (95% KI 46-66). Die entsprechenden Spezifitäten wurden für Leukozytenesterase mit 66% (95% KI 61-70), Nitrit mit 99% (95% KI 98-100) und für die mikroskopische Leukozyturie mit 72% (95% KI 67-76) angegeben. Da die Kultivierung aus Einmalkatheterurin (Grenzwert 10^5 KBE/ml) erfolgte, wurden die Sensitivitäten mit 59% (95% KI 47-70) für Leukozytenesterase, 20% (95% KI 12-31) für den Nitritnachweis und 66% (95% KI 54-77) für eine mikroskopische Leukozyturie ermittelt. Die dazugehörigen Spezifitäten betrugen 84% (95% KI 80-87), 97% (95% KI 95-99) und 73% (95% KI 69-78). Eine positive Urinkultur war mit 29% aus Einmalkatheterurin (Grenzwert 10^2 KBE/ml) häufiger im Vergleich zu den 15% aus Mittelstrahlurin (Grenzwert 10^5 KBE/ml). Aufgrund dieser moderaten diagnostischen Genauigkeitswerte bei Patienten mit chronischen LUTS ohne Dysurie erweist sich der Urin-Teststreifen zur Diagnose einer Harnwegsinfektion als ungeeignet. Einschränkend muss aber erwähnt werden, dass in dieser Untersuchung die Mittelstrahlurinproben vorwiegend von Frauen gewonnen wurden (Frauen: n=432; Männer: n=76) und in 74% eine überaktive Blase vorlag, zu deren Diagnosestellung keine Informationen angegeben wurden [59].

Eine weitere prospektive Beobachtungsstudie an 1.223 LUTS-Patienten (Frauen: n=1.103; Männer: n=120) mit mindestens einem Symptom evaluierte den diagnostischen Stellenwert der Leukozyturie im Mittelstrahlurin zum Nachweis einer Harnwegsinfektion. Die Leukozytenesterase-Reaktion des Urin-Teststreifens korrelierte nur in 38% (95% KI 35-40) mit einer mikroskopischen Leukozyturie (≥ 10 Leukozyten/ μ l). Der entsprechende positiv prädiktive Wert betrug 51% (95% KI 0,48-0,55) (Grenzwert 10^5 KBE/ml), und der negative prädiktive Wert wurde mit 75% (95% KI 0,73-0,76) angegeben. Die mikroskopische Leukozyturie allgemein erwies sich als schwacher Surrogatparameter für den Nachweis einer Harnwegsinfektion im Vergleich zur Urinkultur als Referenzverfahren (Grenzwert 10^5 KBE/ml). Die Sensitivität und Spezifität lagen bei 42% (95% KI 0,39-0,44) und 73% (95% KI 0,72-0,75), die positiven und negativen prädiktiven Werte lagen bei 40% (95% KI 0,37-0,43) und 75% (95% KI 0,73-0,76). Die Leukozyturie, ermittelt mit Urin-Teststreifen oder Mikroskopie, eignet sich demnach nicht als Kriterium für den Nachweis einer Harnwegsinfektion für dieses Patientenkollektiv. Limitierend hinsichtlich der Bedeutung für das BPS-Management sind in dieser Studie die überwiegende Zahl weiblicher Studienteilnehmer und der nicht ermittelte Anteil an Männern mit BPS [60].

Die post-hoc-Analyse von Lowe et al. untersuchte LUTS-Patienten aus drei Beobachtungsstudien mit der Fragestellung nach dem diagnostischen Stellenwert des Urin-Teststreifens für die LUTS-Abklärung. Unter den Patienten ohne medikamentöse Therapie (n=2.488) ergab der Teststreifen insgesamt in 27,3% ein positives Resultat. Dabei reagierten die Indikatorfelder positiv für Glukose in 10,4%, Hämaturie in 13,3% und Leukozyturie in 9,8%. Als Ursache für LUTS wurde bei positiven Urin-Teststreifen in 3% eine Harnwegsinfektion, in 2,5% ein Diabetes mellitus und in 1,2% eine Harninkontinenz festgestellt. Mit Ausnahme der Harnwegsinfektion und des Diabetes mellitus ergab sich kein relevanter Unterschied für die Identifikation einer Grunderkrankung aufgrund eines positiven oder negativen Urin-Teststreifenergebnisses. Hiermit bestätigte sich, dass die Verwendung eines Urin-Teststreifens nicht zur Diagnostik oder Abgrenzung des BPS geeignet ist. Allerdings ist einschränkend zu erwähnen, dass die post-hoc-Analyse dreier Beobachtungsstudien nicht primär dazu konzipiert war, um diese Fragestellung explizit zu evaluieren [61].

5.5. Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

5.5.1. Stellenwert der PSA-Konzentration im Serum bei der Diagnostik des BPS

Die Messung der PSA-Konzentration im Serum bei BPS-Patienten ist aus folgenden drei Gründen wichtig: als Proxy-Parameter zur Abschätzung des Prostatavolumens, in der Differenzialdiagnostik zum Prostatakarzinom und zur Abschätzung des Progressionsrisikos.

5.5.2. PSA zur Abschätzung des Prostatavolumens

In Datensätzen von mehreren tausend Männern mit BPS wurde eine log-lineare Korrelation zwischen PSA und mit dem durch TRUS gemessenem Prostatavolumen beobachtet [62, 63]. Eine direkte Extrapolation von gemessenem PSA zum Prostatavolumen wird durch vier Faktoren erschwert:

1. Die beobachtete Korrelation ist altersabhängig, d. h. bei höherem Alter nimmt das Prostatavolumen pro PSA-Anstieg zu.
2. Diese Korrelationen gelten nur innerhalb der Patienten mit BPS; sie sind nicht auf Männer mit Prostatakarzinom übertragbar.
3. Die Korrelation ist nur moderat ausgeprägt.
4. Der PSA-Wert kann auch durch eine Prostataentzündung erhöht werden.

Eine Studie verwendete *receiver operating characteristic*-Kurven basierend auf Basalwerten von 4.448 Männern aus verschiedenen Studien, um die Sensitivität und Spezifität des PSA als Marker des Prostatavolumens zu bestimmen [63]. Hieraus ergaben sich komplexe Tabellen, für den positiven und negativen prädiktiven Wert bestimmter PSA-Werte für die Schwellenwerte eines Prostatavolumens. Zum Beispiel hatten PSA-Werte $>1,6$ ng/ml, $>2,0$ ng/ml und $>2,3$ ng/ml bei Männern mit BPS im Alter von 50-59, 60-69 bzw. 70-79 Jahren eine Spezifität von ca. 70% und eine Sensitivität von 65-70%, um ein Prostatavolumen von mindestens 40 cm^3 zu detektieren [63]. Eine andere Studie führte ähnliche Berechnungen basierend auf 1.859 Männern einer monozentrischen Kohorte durch [62]. Diese bestätigte die altersabhängige, log-lineare Korrelation zwischen PSA und Prostatavolumen, kam aber für die Schwellenwerte zur Detektion eines bestimmten Prostatavolumens auf etwas höhere Werte für die Fläche unter der *receiver operating characteristic*-Kurve (2,0 ng/ml bzw. 2,5 ng/ml). Darüber hinaus wurde aus diesem Datensatz berichtet, dass statistisch nur ca. 42% der Variabilität des Prostatavolumens durch die des PSA und des Alters erklärt werden kann. Zusammengenommen zeigen diese Daten, dass eine altersabhängige, log-lineare Korrelation zwischen PSA und durch TRUS gemessenem Prostatavolumen besteht. Die Korrelation ist aber nur von moderater Stärke und somit nur bedingt geeignet, das Prostatavolumen eines individuellen Patienten aus der PSA-Konzentration im Serum abzuschätzen [62].

5.5.3. PSA in der Differenzialdiagnostik zwischen BPS und Prostatakarzinom

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms bei Männern mit BPS wurde oft in Fall-Kontrollstudien (Relatives Risiko (RR) 3,93; 95% KI 2,18-7,08), aber nur deutlich schwächer bis gar nicht ausgeprägt in Kohortenstudien gefunden (RR 1,41; 95% KI 1,00-1,99) [64]. Hieraus ergibt sich, dass eine Verwendung des PSA-Wertes zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms bei Männern mit BPS denselben Kriterien unterworfen sein sollte wie in der Allgemeinbevölkerung. Hierzu verweisen wir auf die S3-Leitlinie zur

Früherkennung, Diagnostik und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [65].

5.5.4. PSA zur Abschätzung des Progressionsrisikos des BPS

5.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Ausschluss eines Prostatakarzinoms und bei Vorliegen eines benignen Prostatasyndroms kann die Prostata-spezifische Antigen-Konzentration im Serum zur Bestimmung des benignen Prostatasyndrom-Progressionsrisikos verwendet werden.

Die PSA-Konzentration im Serum zur Abschätzung des Progressionsrisikos eines BPS wird im [Kapitel 7. Prognosefaktoren für die Progression des benignen Prostatasyndroms](#) beschrieben.

5.6. Restharnbestimmung

Das Restharnvolumen wird mit Ultraschallgeräten in der Regel nach der Formel des Rotationsellipsoids berechnet: Restharnvolumen [cm³] = (Breite [66] × Höhe [66] × Tiefe [66] × $\pi/6$ (oder 0,52) [67]. Die Restharnmessung mittels transurethralem Katheterismus ist zwar möglich, jedoch wegen ihrer Invasivität nicht zu empfehlen.

5.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Die sonografische Bestimmung des Restharnvolumens sollte bei der initialen Untersuchung und im Rahmen von Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt werden.
Evidenzlevel 2-	Quellen: [35, 68-75]

5.10.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die möglichen Gründe für die Entstehung von Restharn sind vielfältig. Ursächlich kommen eine Detrusorunteraktivität, eine mechanische oder funktionelle Blasenauslassobstruktion, anatomische Ursachen (z. B. Divertikel, Reflux, Urethrastriktor) bzw. deren variable Kombinationen in Frage.

5.11.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 2+	Mit der Bestimmung des Restharns oder des Restharnvolumens kann nicht zwischen Blasenauflassobstruktion und Detrusorunteraktivität unterschieden werden. Die diagnostische Sicherheit der Druck-Fluss Messung wird keinesfalls erreicht.
	Quellen: [76-81]

5.12.	Konsensbasiertes Statement
EK	Restharnmengen von >300 ml, die im englischen Schrifttum als chronische Retention bezeichnet werden, sind eher Zeichen einer Detrusorunteraktivität als einer Blasenauflassobstruktion.
	Quellen: [76, 82]

5.13.	Konsensbasiertes Statement
EK	Patienten mit Detrusorunteraktivität weisen gegenüber Patienten mit Blasenauflassobstruktion nach einer transurethralen Resektion der Prostata ein ungünstigeres Operationsergebnis auf.
	Quellen: [83, 84]

5.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Bei alleiniger Erhöhung des Restharnvolumens sollten deobstruierende therapeutische Maßnahmen nicht ohne weitere Diagnostik durchgeführt werden.
Evidenzlevel 2+	Quellen: [76, 78, 80, 81, 85]

5.15.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 2-	Bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom gilt Restharn bis 50 ml als normal. Ein Grenzwert, ab dem mit Komplikationen am oberen Harntrakt zu rechnen ist, ist für das Restharnvolumen allein nicht definiert.
	Quellen: [5, 71, 73, 78, 81, 86-89]

5.16.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei Männern mit benignem Prostatasyndrom wurde nur eine schwache Korrelation zwischen Restharnmenge und einer Harnwegsinfektion beobachtet.
	Quellen: [90-93]

5.17.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 2-	Die Restharnmenge bei der initialen Untersuchung ist nicht prädiktiv für die Ausbildung eines späteren Harnverhaltes, allerdings steigt mit zunehmendem Restharnvolumen im Verlauf die entsprechende Wahrscheinlichkeit an. Die Restharnmenge korreliert mit der globalen Progredienz des benignen Prostatasyndroms (Symptomatik und Wahrscheinlichkeit einer invasiven Therapie).
	Quellen: [35, 69, 74, 75, 94-97]

5.18.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 2-	Ein Zusammenhang zwischen alleiniger Restharnmenge und Ausbildung einer Niereninsuffizienz ist nicht abschließend geklärt.
	Quellen: [98, 99]

Hintergrundinformationen zu 5.9.

Das Restharnvolumen ist ein Prädiktor für die globale Progredienz des BPS (Symptomatik und Wahrscheinlichkeit einer invasiven Therapie), nicht aber für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Harnverhaltes [69, 75] (s. a. [Kapitel 7. Prognosefaktoren für die Progression des BPS](#)).

Die Zunahme der Restharmenge über die Zeit ist jedoch ein Prädiktor für das zunehmende Risiko für Harnverhalte, wie post-hoc-Untersuchungen der Risikoparameter für eine BPS-Progression in der *Medical Therapy of Prostatic Symptoms* (MTOPS)-Studie zeigten. Patienten mit zunehmenden Restharmengen entwickelten sowohl in der Placebo-Gruppe, als auch in den Therapie-Armen (Doxazosin, Finasterid oder deren Kombination) in der Folge mehr Harnverhalte [35, 74]. Zusätzlich kann die Restharmenge ein Indikator für die Notwendigkeit weiterer invasiver Diagnostik (z. B. Druck-Fluss Messung) sein [73].

Hintergrundinformationen zu 5.10. bis 5.14.

Die gängige Praxis zeigt, dass erhöhte Restharmengen bei BPS-Patienten den behandelnden Arzt verunsichern und häufig Hauptindikator für therapeutische Konsequenzen sind.

Am häufigsten wird in der täglichen Praxis bei erhöhtem Restharn die mechanische BOO bei BPS durch eine BPE (=BPO) als Ursache postuliert. In einer Metaanalyse zum diagnostischen Wert des Restharnvolumens wiesen im Mittel nur 44% der BPS-Patienten eine mechanische BOO auf [85]. Eine funktionelle BOO infolge Sphinkteraktivitäten während der Miktion (Dysfunktion bzw. Dyssynergie) bei BPS ist selten, kann aber bei begleitenden funktionellen Störungen des peripheren oder zentralen Nervensystems eine Rolle spielen.

Beim Vorliegen von Restharn kann nicht zwischen einer BOO und einer Detrusorunteraktivität (insuffiziente Detrusorkontraktion hinsichtlich Stärke und/oder Dauer während der Miktion) unterschieden werden [78-81]. Unter Verwendung einer Restharn-Schwelle von 50 ml hat die diagnostische Genauigkeit der Restharmmessung einen positiven Vorhersagewert von 63% und einen negativen Vorhersagewert von 52% für das Vorhandensein einer BOO [81]. Auch zwischen Restharn, LUTS-Stärke ($r = 0,01$; $p = 0,84$) und Prostataavolumen ($r = -0,09$; $p = 0,22$) besteht kein klinisch relevanter Zusammenhang [100-106]. Mit dem Restharnvolumen ist demzufolge eine bestehende BOO weder zu bestätigen noch auszuschließen.

Eine weitere Möglichkeit für die Entstehung von Restharn besteht bei einer Detrusorunteraktivität, die als Ursache einer Blasenentleerungsstörung bei BPS häufig unterschätzt wird. Die Pathogenese ist vielfältig und bis heute nicht endgültig geklärt [107-111]. Die Prävalenz einer Detrusorunteraktivität wird in der Literatur mit 9–48% angegeben [112] und tritt bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auf. Die Detrusorunteraktivität ist von daher kaum mit dem Vorhandensein einer BOO zu erklären und unter anderem eher im Zusammenhang mit Altersveränderungen des Detrusors, Diabetes mellitus, degenerativen Veränderungen des zentralen und peripheren Nervensystems oder anderen neurologischen Erkrankungen zu sehen [108, 111]. Die genauen Ursachen sind Gegenstand intensiver Forschung [113]. Höhere Restharmengen >300 ml, die im englischen Schrifttum als chronische Retention bezeichnet werden, sind eher Zeichen einer Detrusorunteraktivität als einer BOO [76, 82].

Wird eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) bei Patienten mit einer Detrusorunteraktivität durchgeführt, ist v. a. im Langzeitverlauf mit einem schlechteren Ergebnis als bei einer BOO zu rechnen [83, 84]. In einer Langzeitbeobachtung >10 Jahre nach TURP zeigten Patienten mit Detrusorunteraktivität im Verlauf keinerlei Vorteile nach der Operation im Vergleich zu nicht-behandelten Patienten und wiesen sogar eine höhere Rate an Restharmengen von >300 ml auf [97].

Die Restharnbildung bei Divertikeln oder Reflux entsteht durch das „Nachlaufen“ von Urin in die Harnblase nach Ende der Miktion („Pendelurin“).

Hintergrundinformationen zu 5.15.

Gezielte Untersuchungen zu Restharmengen bei asymptomatischen Männern >50 Jahre und ohne Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Blasenfunktion haben gezeigt, dass eine geringe Restharmenge normal ist. Im Durchschnitt lagen diese Werte altersunabhängig in der Herner LUTS-Studie im Mittel zwischen 22 und 39 ml, maximal bei 57 ml [5]. Ganz ähnlich waren die Werte aus einer Studie mit 326 zufällig ausgewählten Männern im Alter von 55-74 Jahren, bei welchen im Mittel zwischen 22 und 31 ml, maximal 53 ml Restharn nachgewiesen wurde [78]. Allgemein wird ein Restharnvolumen bis 50 ml als normal definiert [71, 73, 81, 86, 89]. Bei 477 zufällig ausgewählten Männern im Alter von 40 bis 79 Jahren betrug die Restharmenge im Mittel 9,5 ml (Interquartilabstand (IQR) 2,5 bzw. 35,4 ml) [87]. Die Restharmenge scheint altersabhängig zu sein [88]. In der *Olmsted County* Studie wurde bei 529 zufällig ausgewählten Männern die jährliche Zunahme der Restharmenge in den Altersgrenzen 40-79 Jahre mit durchschnittlich 2,2% angegeben, wobei in der Altersgruppe der 70 bis 79-Jährigen sogar eine Abnahme der Restharmenge um 2,6% jährlich festgestellt wurde. In einem Regressionsmodell bestand eine negative Korrelation zwischen dem Restharn-Ausgangswert und der mittleren jährlichen Restharnveränderung. Erhöhte Restharmengen neigen demnach dazu, mit der Zeit wieder abzunehmen [114]. Die Ergebnisse konnten in einer Studie bei 1.705 zufällig ausgewählten Männern >70 Jahre bestätigt werden [115]. Speziell bei Patienten mit urodynamisch gesicherter Detrusorunteraktivität und BPS verändert sich die Restharmenge innerhalb von zehn Jahren nicht statistisch signifikant [97].

Hintergrundinformationen zu 5.16.

Ein Zusammenhang zwischen Restharn und einer Harnwegsinfektion ist nur bei Kindern [116] und Patienten mit neurogener Blasendysfunktion nachgewiesen. Bei geriatrischen Patienten war die Restharmenge nicht mit Bakteriurie, Inkontinenz, Immobilität, kognitiven Störungen oder neurologischen Erkrankungen assoziiert [117, 118]. Bei 225 asymptomatischen Männern (mittleres Alter 66 Jahre) fand sich mit zunehmender Restharmenge eine höhere Rate an asymptomatischer Bakteriurie. Es konnte jedoch nicht ermittelt werden, ab welchem Restharnvolumen das Auftreten einer Harnwegsinfektion wahrscheinlich ist [90].

Hintergrundinformationen zu 5.17.

Aus großen bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien ist bekannt, dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines Harnverhaltes und dem Alter bzw. dem Prostatavolumen besteht [32, 80, 119-121]. Bei BPS-Patienten fanden sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Harnverhalt und Restharn [94, 95]. Auch in der 10-Jahres-Nachbeobachtung von 1.068 Männern mit BOO waren nur das Alter und das größere Prostatavolumen, nicht aber Restharnmenge oder andere urodynamische Parameter prädiktiv für einen Harnverhalt [97]. In einer der größten publizierten vierarmigen Studie zur medikamentösen Mono- und Kombinationstherapie, der MTOPS-Studie, ergab die Analyse der mit Placebo behandelten BPS-Patienten nach vier Jahren keine höhere Inzidenz von akuten Harnverhalten in Abhängigkeit von größeren oder kleineren Restharmengen vor Therapiebeginn [69] (siehe **Kapitel 7. Prognosefaktoren für die Progression des BPS**). In Abhängigkeit vom Restharn zeigte sich ausschließlich einer Zunahme der globalen Progredienz des BPS (Symptomatik und Wahrscheinlichkeit einer invasiven Therapie), nicht aber der Wahrscheinlichkeit eines Harnverhaltes [69, 75]. Weitere Untersuchungen der Risikoparameter für eine BPS-Progression in der MTOPS-Studie zeigten allerdings, dass die Zunahme der Restharnmenge über die Zeit mit der Wahrscheinlichkeit eines Harnverhaltes assoziiert ist. Patienten mit zunehmenden Restharmengen entwickelten dagegen sowohl in der Placebo-Gruppe, als auch in den Therapie-Armen (Doxazosin, Finasterid, Kombination) in der Folge eine höhere Rate von Harnverhalten [35, 74]. In einer weiteren Studie wurden 156 Patienten mit Harnverhalt hinsichtlich des Vorhandenseins einer BOO urodynamisch untersucht. Fünf Tage nach Entlastung durch Katheterismus war die Restharnmenge bei Patienten mit BOO sogar niedriger als bei nicht obstruktiven Patienten [96], sodass sich auch hier kein Zusammenhang zwischen Restharnmenge und BOO gefunden wurde. In einer Gruppe von 44 Patienten mit Restharn über 100 ml entwickelten vier Patienten in der Folge einen Harnverhalt, wobei diese Gruppe sogar geringere Restharn-Ausgangswerte als die Gruppe ohne Harnverhalt aufwies (145 vs. 180 ml). Nur das Prostatavolumen war prädiktiv für die Ausbildung eines Harnverhaltes [122]. Bei 31 (19,4%) von 160 Männern mit akutem Harnverhalt, bei denen das Ultraschall (US)-geschätzte Blasengewicht bestimmt wurde, wurde ein statistisch signifikant höheres Blasengewicht festgestellt (50,3 vs. 34,7 g, $p < 0,0001$). Da das Blasengewicht in anderen Arbeiten als Surrogatparameter für die Blasenauslassobstruktion beschrieben wurde [123], suggeriert die Arbeit, dass Patienten mit akutem Harnverhalt einen höheren BOO-Grad aufweisen. Die Aussage stützt sich auf schwache Evidenz, da zwischen Patienten mit und ohne Harnverhalt statistisch signifikante Altersunterschiede (75,4 vs. 71,1 Jahre, $p < 0,005$) und größere Prostatavolumina (45,5 vs. 35,8 cm³, $p < 0,05$) bestanden [124].

Hintergrundinformationen zu 5.18.

In der *Olmsted County* Studie wurde bei 476 von 2.115 zufällig ausgewählten Männern im Alter von 40-79 Jahren der Zusammenhang zwischen Restharn und Nierenfunktionsstörung untersucht. Nach Anpassung an Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, positivem Leukozytenesterase-Befund (mögliche

Harnwegsinfektion) und Rauchen war die chronische Nierenerkrankung (Serumkreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 1,5 \text{ mg/dl}$) mit einer verminderten maximalen Harnflussrate ($< 15 \text{ ml/s}$; Odds Ratio (OR)=2,96; 95% KI 1,30–7,01), einem IPSS > 7 (OR=2,91; 95% KI 1,32–6,62) und chronischem Restharn $> 100 \text{ ml}$ (OR=2,28; 95% KI 0,666,68) verbunden. Es gab keine Assoziation mit dem Prostatavolumen $> 30 \text{ ml}$ (OR=0,56; 95% KI 0,22–1,37) oder PSA $> 1,4 \text{ ng/ml}$ (OR=1,17; 95% KI 0,47–2,81) [99]. Eine Übersichtsarbeit mit Analyse der Studien zwischen 1966 und 2003 zum Zusammenhang zwischen BPS und Niereninsuffizienz zeigte, dass Restharmengen $> 300 \text{ ml}$ mit einer erhöhten Rate an Niereninsuffizienz verbunden waren, allerdings waren zusätzliche Faktoren mit Einfluss auf die Nierenfunktion wie sekundäre Hypertonie, Harnwegsinfektionen und verminderte Harnblasendehnbarkeit (*Low Compliance*) identifiziert worden [99]. Die Autoren schlussfolgern, dass kein direkter Zusammenhang zwischen Restharn allein und Niereninsuffizienz besteht. Eine weitere einschlägige Untersuchung von 2.741 BPS-Patienten bestätigt dieses Ergebnis. Bei 5,9% der Patienten konnte eine Kreatininerhöhung festgestellt werden, die mit schlechteren Uroflowmetrie-Werten, Hypertonie und/oder Diabetes assoziiert war. Eine Korrelation zwischen Restharn allein und Niereninsuffizienz konnte ebenfalls nicht gefunden werden [98].

5.7. Sonografie des unteren Harntrakts (Harnblase und Prostata)

5.7.1. Transrektaler bzw. transabdomineller (TAUS)/suprapubischer Ultraschall (SPUS) zur Bestimmung des Prostatavolumens beim BPS

5.7.1.1. Definition und Grundlage

Der TRUS ebenso wie der transabdominelle (TAUS) bzw. suprapubische (SPUS) Ultraschall sind bildgebende Verfahren, welche Veränderungen der Prostata darstellen und insbesondere zur Bestimmung des Prostatavolumens geeignet sind. Dabei korrelieren Volumen und Gewicht der Prostata stark miteinander [125]. Ferner stellt das Prostatavolumen einen der BPS-Progressionsfaktoren dar. TRUS bzw. TAUS dient somit, in der Diagnostik des BPS über die Volumenbestimmung hinaus, der Abschätzung des Progressionsrisikos.

Durch die Lage der Prostata unmittelbar vor dem Rektum erlaubt insbesondere der TRUS endosonografisch hochauflösende Bilder der Prostata und ihrer Umgebung zu liefern und eine differenzierte Darstellung von Dimension, Form, Abgrenzung und Binnenstruktur (Zonen) sowie das Auffinden suspekter Areale der Prostata zu ermöglichen. Demgegenüber wird der TAUS von Patienten als angenehmer empfunden und eher toleriert [126].

5.7.1.2. Mess- und Berechnungsprinzip

Bestimmt wird die Breite, Höhe und Länge der Prostata. Die axiale Vermessung des anteroposterioren Durchmessers [127–129] zeigt dabei keine [129] bis

minimale [128] Vorteile bzgl. der Genauigkeit gegenüber der mittig-sagittalen Vermessung [128-130]. Die Berechnung des Prostatavolumens erfolgt im Großteil der Studien mittels (prolater) Ellipsoid-Formel: Prostatavolumen [cm³] = (Breite [66] x Höhe [66] x Länge [66]) x $\pi/6$ [125, 127, 130-135] bzw. in abgewandelter Formel mit gerundetem Wert (0,52 x (Breite x Höhe x Länge)) [135-137].

5.7.1.3. Einsatz von Ultraschalltechniken zur Volumenbestimmung der Prostata

Generell zeichnet sich die Studienlage zum Thema TRUS/TAUS nach der systematischen Suche durch einen Mangel an Berichten von diagnostischen Genauigkeitswerten aus. Oftmals werden Assoziationen zwischen Ergebnissen der Testverfahren und Endpunkten berichtet.

5.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad A	Die Volumenbestimmung der Prostata soll mit transrektalem Ultraschall erfolgen, da es sich hierbei um eine verlässliche Methode handelt und der transrektale Ultraschall zudem einen klaren und vollständigen Überblick über die Prostata und deren Parenchym ermöglicht.
Evidenzlevel 3	Quellen: [126, 138]

5.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Der transabdominelle bzw. suprapubische Ultraschall sollte anstelle des transrektalen Ultraschalls durchgeführt werden, wenn anale Erkrankungen, eine geringe Schmerztoleranz oder eine allgemeine Ablehnung gegenüber dem transrektalen Ultraschall vorliegen oder eine transrektale Ultraschallsonde nicht vorhanden ist.
Evidenzlevel 3	Quellen: [139-141]

Hintergrundinformationen zu 5.19.

In einer prospektiven, vergleichenden Studie mit 46 Patienten zeigte sich eine moderate Assoziation von Transitionalzonenvolumen, welches mittels TAUS oder TRUS gemessen wurde, zum entfernten Adenom ($r=0,594$, $p<0,001$). Es zeigte sich aber eine hohe Korrelation von Transitionalzonenvolumen zum Gesamtvolumen der Prostata ($r=0,958$, $p<0,005$) [126].

Bekräftigt wird dieses Ergebnis durch eine Studie von Chakraborty et al. [138]. Bei einem Vergleich der Volumenbestimmung der Prostata mit der postoperativen Gewichtsbestimmung des Resektats wurde eine Genauigkeit mittels TRUS von 91% und mittels TAUS von 71% nachgewiesen. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass weder *Body-Mass-Index*, Lebensalter, PSA-Konzentration im Serum oder Ethnie statistisch signifikant mit absoluten oder prozentualen Fehlern des TRUS zusammenhängen [142]. Angaben, dass das Prostatavolumen einen Einfluss auf die Genauigkeit der Volumenbestimmung hat, sind dagegen widersprüchlich; einerseits ist ein kleines Prostatavolumen ($<20 \text{ cm}^3$) mit einem größeren prozentualen Fehler assoziiert [142], andererseits zeigt sich eine größere Volumendifferenz bei zwei unabhängigen Messungen bei Prostatae $\geq 30 \text{ cm}^3$ als in Prostatae $<30 \text{ cm}^3$ ($6,00$ vs. $1,51 \text{ cm}^3$) [143]. Auch die Erfahrung des Untersuchers [143, 144] und das korrekte Setzen der Sonde mit weitestgehender Vermeidung einer Eindellung der posterioren Wand der Prostata [137] beeinflussen die Genauigkeit des TRUS.

Hintergrundinformationen zu 5.20.

Mittels TAUS/SPUS erhaltene Werte für das Prostatavolumen zeigen in mehreren Beobachtungsstudien durchweg eine hohe Korrelation gegenüber den Messungen mittels TRUS [139-141]. Insbesondere bei Volumina $<50 \text{ cm}^3$ kommt es bei der transabdominellen Messung gegenüber dem Realvergleich nach radikaler Prostatektomie zur leichten Überschätzung der Größe [139, 141]. Angaben bzgl. einer 95%igen Sensitivität hinsichtlich der Festlegung einer Operationsmethode mittels TAUS/SPUS (TURP vs. offene Prostatektomie; *cut-off* 80 cm^3 [140]) müssen jedoch aufgrund unvollständiger Werte mit Vorsicht interpretiert werden.

In einer vergleichenden Studie (Fallkontrollstudie mit 100 Patienten) zur Genauigkeit der transrektalen und transabdominalen Prostatavolumenbestimmung konnte sowohl eine statistisch signifikante Korrelation der beiden Verfahren ($r=0,84$, $p<0,001$) als auch innerhalb des transabdominalen Ultraschalls beim Einsatz unterschiedlicher Messgeräte nachgewiesen werden [145]. Allerdings zeigt sich eine Abweichung um mehr als 30% nicht nur bei 1/4 der Messungen beim Vergleich TRUS vs. TAUS, sondern auch bei 1/5 der Messungen innerhalb der Messmethode TAUS [145]. Eine alternative Volumenbestimmung mittels endorektaler Magnetresonanztomographie (MRT) zeigt hohe Korrelationen mit dem TRUS ($r=0,801$, $p<0,0001$ [130]) und ein US/MRT Volumenverhältnis von $0,99\pm 0,08$, $p=0,5$ [146], aber auch eine größere Genauigkeit des MRT vs. dem TRUS (Intraklassen-Korrelation: $0,83$ vs. $0,74$ [147], $0,96$ vs. $0,85$ [134]). Ein Vergleich gemessener Prostatavolumina mittels digito-rektaler Untersuchung, TRUS, MRT mit oder ohne 3D-Rekonstruktion im Vergleich zu durch Radiologen manuell-segmentiert bestimmter Volumina zeigt einen Intraklassen-Korrelationskoeffizient von $0,91$ für manuelle 3D-Rekonstruktion, $0,90$ für MRT-Ellipsoid, $0,71$ für TRUS, $0,38$ für automatische MRT-3D-Rekonstruktion und $0,33$ für digito-rektale Untersuchung [133].

5.7.2. Sonografische Messung der intravesikalen prostatischen Protrusion (IPP)

5.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Die sonografische Messung der intravesikalen prostatischen Protrusion sollte als Screeninguntersuchung in der Basisdiagnostik für die Beurteilung der Blasenauslassobstruktion eingesetzt werden. Eine intravesikale prostatische Protrusion >10 mm zeigt eine hohe diagnostische Genauigkeit (vergleichbar mit der Uroflowmetrie) zur Bestimmung einer Blasenauslassobstruktion.
Evidenzlevel 2++	Quellen: [148]

Ein IPP-Wert >10 mm weist mit einer vergleichbar hohen Sensitivität und Spezifität eine ähnliche diagnostische Genauigkeit wie die Uroflowmetrie auf und bietet sich im Rahmen des transrektalen bzw. transabdominellen Ultraschalls als minimal- bzw. nicht-invasive Methode zur Vorhersage einer BOO bzw. als Marker für eine Therapieentscheidung an.

IPP ist die Vorwölbung der Prostata ins Blasenlumen. Die transabdominale Messung [149-157] ist vergleichbar mit der transrektalen Messung [155, 157]. Im sagittalen Mittellinienbild wird die vertikale Höhe von der Prostataspitze in der Harnblase bis zur Prostatabasis gemessen [156, 158-160], wobei maximale IPP-Werte bei Blasenfüllungen zwischen 100 und 200 ml gemessen werden. Die IPP wird üblicherweise in drei Grade eingeteilt, welche auch statistisch signifikante Unterschiede im IPSS aufweisen [161]: Grad 1 (≤ 5 mm), Grad 2 (> 5 mm bis ≤ 10 mm) und Grad 3 (> 10 mm) [150-152, 159, 162-166].

IPP >10 mm zeigt eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit wie die Uroflowmetrie zur Bestimmung einer BOO. So konnte Malde et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit für den Grenzwert >10 mm eine Sensitivität von 67,8%, eine Spezifität von 74,8%, ein positiver prädiktiver Wert von 73,8% und einen negativen prädiktiven Wert von 69,3% für die Vorhersage einer BOO errechnen [148]. In weiteren Studien wird, aufgrund einer statistisch signifikanten Korrelation mit dem Blasenauslassobstruktionsindex (BOOI) [167, 168], ein Grenzwert von 5 mm [152] bzw. 5,5 mm [89]) als ein guter Prädiktor für das Vorliegen einer BOO beschrieben [150, 151, 156, 158, 165, 169].

Zudem zeigt sich ein Zusammenhang zwischen IPP und der Erfolgswahrscheinlichkeit verschiedener Therapieformen und kann daher auch als sinnvoller Marker für eine Therapieentscheidung gewertet werden [170]. So ist beispielsweise ein hoher IPP-Grad mit einem frustranen Katheterauslassversuch nach Harnverhalt assoziiert [153, 162, 171]. Die Erfolgchancen nach einem Katheterauslassversuch bei einem IPP-Grad 3 liegen lediglich zwischen 13 und

18% vs. 80% bei IPP-Grad 2 oder IPP-Grad 1 [171] und rechtfertigen daher eine frühe operative Desobstruktion (Grenzwerte zwischen 8 mm [153] und >10 mm [164]). Weiter gilt IPP auch als unabhängiger Prediktor für die Vorhersage von Harnverhalten (in Kombination mit der Blasenwanddicke [165, 169]) oder für das Auftreten von Blasensteinen [165, 172]. Auch hat sich gezeigt, dass ein höherer IPP-Grad mit einem höheren Risiko für eine klinische Progression bei BPE verbunden ist [173] und die Inzidenz für die Notwendigkeit einer BPS-Operation innerhalb von drei Jahren widerspiegelt (geringer vs. hoher IPP-Wert=9,9% vs. 71,5% [174]). Auch bei der Entscheidung für den Einsatz einer medikamentösen Therapie spielt das Vorliegen bzw. der Grad einer IPP eine große Rolle. So belegen beispielsweise einige Studien einen Zusammenhang von erhöhten IPP-Werten mit einer geringeren Wirkung von α -Blockern. Neben einer negativen Korrelation zwischen IPP- und IPSS-Veränderung unter Tamsulosin ($p=0,004$, $r=-0,410$, [155]) oder Silodosin ($p<0,001$, $r=-0,56$, [175]) spricht auch eine 59-mal höhere OR bei Patienten mit geringem IPP als bei Patienten mit einem hohen IPP [176] dafür, dass die IPP signifikant reziprok mit dem Behandlungserfolg bei Patienten mit BPS unter Alphablocker-Therapie korreliert. Insbesondere eine IPP von >10 mm scheint bei Patienten mit LUTS bei BPO häufiger schlecht auf eine medizinische Behandlung mit Tamsulosin anzusprechen [177, 178]. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte auch bei Patienten, die mit dem 5 α -Reduktasehemmer Dutasterid behandelt wurden, nachgewiesen werden. So zeigte sich im Rahmen einer Studie mit 218 Patienten, dass IPP (OR 1,133, $p<0,001$) der stärkste unabhängige Faktor, der die Umstellung auf chirurgische Eingriffe vorhersagte, war. Der optimale Grenzwert entsprechend dieser Auswertung lag bei einem IPP von 8 mm (Sensitivität 91% und Spezifität 72% [179]). Schließlich ist auch in einer Studie, in der 322 BPS-Patienten mit der Kombinationstherapie Finasterid und Doxazosin untersucht wurden, nachgewiesen worden, dass zwar das gesamte Prostatavolumen und das Transitionalzonenvolumen nach sechs Monaten signifikant abnahmen, aber der IPP-Grad nicht vermindert werden konnte [180]. Letztendlich zeigt sich, dass auch der operative Endpunkt zum Vorliegen bzw. der Art der IPP abhängig ist. Patienten mit Protrusion des Mittellappens nach der Holmium:YAG-Laserenukleation der Prostata (HoLEP) zeigen eine größere IPSS-Verbesserung als Patienten mit IPP vergleichbarer Länge, jedoch ohne Protrusion des Mittellappens [181]. Außerdem zeigt sich bei Patienten mit IPP eine stärkere Verbesserung der LUTS nach einer photoselektiven Vaporisation der Prostata (PVP), insbesondere bei Blasenentleerungssymptomen, als bei Patienten ohne IPP [182].

5.7.3. Sonografische Messung der Detrusordicke

Eine Blasenwandhypertrophie und ein erhöhtes Blasengewicht sind die physiologischen Antworten der Harnblase auf eine BOO/BPO [9], um die Detrusorkraft zu steigern, um so die Miktion in Anwesenheit einer BOO weiter zu ermöglichen [10]. Je länger die BOO/BPO existiert und je höher der Blasenauslasswiderstand ist, desto dicker wird die Harnblasenwand [9]. Die ventrale Blasenwand kann mit einem suprapubisch auf die Haut aufgelegten Linearschallkopf mit einer Frequenz $\geq 7,5$ MHz hochqualitativ dargestellt werden. Eine Blasenwandhypertrophie kann durch die Darstellung des Detrusors bzw. der Blasenwand sichtbar und durch Messung der Detrusordicke (*Detrusor Wall*

Thickness, DWT) oder Blasenwanddicke (*Bladder Wall Thickness*, BWT) quantifiziert werden [123]. Der Detrusor erscheint als ein hypoechogener Bereich, der zwischen der hyperechogenen Blasenschleimhaut und hyperechogenen Adventitia liegt [183]. Da aber die Dicke der Blasenschleimhaut durch Entzündungen, Trabekulierung oder sogar Urothelkarzinome verdickt sein kann und daher BWT artifiziell zu dick ausgemessen werden könnte, liefert nur die Messung der DWT sicherere Informationen zum Blasenauslasswiderstand [81].

Mit zunehmender Blasenfüllung kommt es bei allen Männern (und auch Frauen) zur kontinuierlichen Verdünnung von DWT, aber nur bis zur Blasenfüllung von ca. 250 ml [81]. Wird die individuelle Blasenfüllung auf die prozentuale Blasenkapazität berechnet, bleibt DWT ab einer Blasenkapazität von ca. 50% konstant. Somit muss die Harnblase immer mit ≥ 250 ml oder $\geq 50\%$ der Blasenkapazität gefüllt sein, damit DWT konstant bleibt und mit anderen Patienten vergleichbar ist. Je höher der Blasenauslasswiderstand ist, desto größer wird BWT/DWT [10, 81]. Sowohl eine konstriktive Obstruktion (Prototyp Harnröhrenstriktur), als auch kompressive Obstruktion (Prototyp BPO) führen zur Verdickung von DWT [10]. DWT kann auch dann gemessen werden, wenn der Patient einen Harnverhalt hat; somit kann DWT auch dann sichere Informationen zum Blasenauslasswiderstand liefern, wenn keine Miktio möglich ist.

Patienten mit einer dicken Blasenwand haben eine mehr als 13-mal höhere Wahrscheinlichkeit, einen akuten Harnverhalt zu entwickeln als Patienten mit dünner Blasenwand [184, Miyashita 2002]. Während der medikamentösen Behandlung des BPS mit α -Blockern hatten nur solche Patienten eine signifikante Abnahme der LUTS (IPSS) und des Restharns sowie eine Zunahme von Q_{\max} , die eine signifikante Abnahme von DWT hatten [185]. Zur relevanten BWT/DWT Reduktion kommt es auch nach operativer Deobstruktion der Prostata (z. B. mittels transvesikaler Prostata-Adenomenukleation) [186, 187]. Bereits eine Woche nach der Operation kann eine signifikante Reduktion von BWT/DWT dokumentiert werden, und nach insgesamt sechs Wochen erreichen BWT/DWT Messungen einen stabilen Tiefpunkt mit BWT/DWT im Messwertbereich eines Mannes ohne BOO [186].

Die Messung der DWT besitzt mit einem Grenzwert von ≥ 2 mm bei mindestens 250 ml Blasenfüllung eine hohe Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen einer BOO und sollte deshalb als Surrogatparameter für eine BOO in der Basisdiagnostik durchgeführt werden.

5.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Für die Messung der Detrusordicke ist eine hohe Sensitivität und Spezifität für das Vorhandensein einer Blasenauslassobstruktion nachgewiesen worden. Sie sollte deshalb als Screeninguntersuchung in der Basisdiagnostik für die Beurteilung der Blasenauslassobstruktion eingesetzt werden.

5.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Evidenzlevel 2++	Quellen: [148]

Hintergrundinformationen zu 5.22.

Zehn Studien, welche den Stellenwert der BWT/DWT Messung zur Vorhersage einer BOO untersuchten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Überwiegend wird die DWT [10, 81, 86, 168, 169, 188, 189] und in drei Studien die BWT [163, 188, 190] mit der Druck-Fluss Messung als Referenzstandard verglichen. Mit Ausnahme einer retrospektiven Studie [190] handelt es sich um prospektive Untersuchungen (Evidenzlevel 2+) mit inhomogenem Verzerrungsrisiko.

Für DWT wurde eine kontinuierliche Abnahme bis zu einem Füllvolumen von etwa 50% der maximalen Blasenkapazität gezeigt, bei weiterer Füllung bleibt sie dagegen konstant [10]. Einige Studien richteten sich daher nach dem maximalen Füllvolumen der Zystometrie [10, 81, 86, 189], während die meisten Studien ein Zielvolumen zwischen 150 und 250 ml für die sonografische Messung definierten [163, 168, 169, 190].

In den meisten Studien wurde eine BOO als BOOI >40 cm H₂O in der Druck-Fluss Messung [81, 86, 168, 169, 189] definiert, jeweils eine Studie verwendete hingegen CHESS [10] oder URA (*urethral resistance algorithm*) >29 [190].

In den zehn Studien wurden insgesamt 974 Patienten analysiert, wobei eine Überschneidung der Patienten in vereinzelt Studien nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Die Anzahl der Studienpatienten lag zwischen 50 und 236, das mittlere Patientenalter lag zwischen 57 und 67 Jahren.

In den meisten Studien wurde für die DWT ein Grenzwert von 2 mm definiert [10, 81, 86, 169, 189, 191]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Malde et al. wurden fünf Studien mit diesem Grenzwert zusammengefasst. Dabei ergab sich für die Vorhersage einer Obstruktion eine Sensitivität von 82,7% (IQR 65,7-83%), eine Spezifität von 92,6% (IQR 76-95%), ein positiver prädiktiver Wert von 90,5% (IQR 81-94%) und ein negativer prädiktiver Wert von 85% (IQR 76-86%) [148].

Während in einer Studie durch Steigerung des Grenzwertes von 2 mm auf 2,9 mm die Spezifität auf 100% gesteigert werden konnte (bei einer Abnahme der Sensitivität von 92% auf 43%) [189], erreichte eine andere Studie trotz eines Grenzwertes von 6 mm für die Detrusordicke lediglich eine Spezifität von 82% bei einer Sensitivität von 73% [168].

Die Messung von DWT stellt ein vielversprechendes Screening-Tool zur Erkennung einer BOO dar. Limitationen der Studien ergeben sich aus Variationen in der

Methodik der sonografischen Dickenbestimmung wie auch der Druck-Fluss Messungen. Die sonografische Messung ist zudem untersucherabhängig. Die Untersucher waren in der Mehrzahl der Studien nicht verblindet.

Andere mögliche Erkrankungen mit potenziellem Einfluss auf die Blasen- bzw. Detrusordicke wurden zudem weitestgehend außer Acht gelassen und erfordern künftige Studien mit entsprechendem Design und ausreichender Fallzahl.

5.8. Sonografische Untersuchung des oberen Harntrakts

5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine sonografische Untersuchung des oberen Harntrakts soll bei jedem Patienten mit Verdacht auf ein benignes Prostatasyndrom bei Vorliegen von klinisch relevantem Restharn und/oder hohen intravesikalen Drucken durchgeführt werden.

Hintergrundinformationen zu 5.23.

Die Sonografie des oberen Harntraktes soll in die Diagnostik eines BPS eingebunden werden. Eine weiter abzuklärende Dilatation des oberen Harntrakts in Folge eines BPS kann somit schon vor einem Anstieg der Kreatinin-Konzentration im Serum erkannt werden. Die Prävalenz einer Hydronephrose bei Patienten mit BPS variiert in der Literatur in Abhängigkeit der Patientenpopulation zwischen 2,5% und 13,6% [192, 193].

6. Weiterführende Diagnostik

Zur weiterführenden Diagnostik wird gezählt:

- **Blasentagebuch**
- **Uroflowmetrie**
- **Labor mit Kreatinin-Konzentration im Serum**
- **Druck-Fluss Messung**
- **Endoskopie**
- **Bildgebende Verfahren**
- **Nicht-invasive Tests (außer Detrusordickenmessung und IPP)**
- **Kombination von unterschiedlichen diagnostischen Testverfahren zum Nachweis einer BOO**
- **Nomogramme in der Diagnostik des BPS**

6.1. Blasentagebuch

6.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Ein mindestens dreitägiges Blasentagebuch sollte zur Objektivierung und Quantifizierung der Beschwerden bei relevanter Nykturie und/oder überwiegenden Blasenspeichersymptomen sowie zur Überwachung des Therapieerfolges geführt werden.
Evidenzlevel 3	Quellen: [194-196]

Hintergrundinformationen zu 6.1.

Blasentagebücher dienen der strukturierten und objektiven Erfassung von Trink- und Miktionsverhalten über ≥ 3 Tage. Hierbei werden zum einen die Trinkvolumina nebst Einnahmezeiten, zum anderen das Miktionsvolumen mit Uhrzeiten der Toilettengänge dokumentiert; eventuell ergänzt um Zusatzangaben wie Inkontinenzepisoden, Inkontinenzvolumina, Anzahl verwendeter Vorlagen und/oder Drangintensität. Initial eingeführt wurden Miktionstagebücher in den 1960er-Jahren, um insbesondere kindliche Miktionsstörungen festzustellen. In den 1970er-Jahren implementierte die Internationale Kontinenzgesellschaft (ICS) Miktionstagebücher zur strukturierten Anamnese bei LUTS [197]. Obgleich ihrer weiten Verbreitung und unbestrittenen Wertigkeit zur Objektivierung von LUTS wurden Blasentagebücher niemals validiert. In der wissenschaftlichen Literatur existiert keine Einigkeit über Inhalt und Format von Blasentagebüchern [198]. Die ICS definiert ein Miktionstagebuch („*frequency-volume-chart*“) wobei lediglich die Miktionsvolumina und -zeiten über mindestens 24 Stunden protokolliert werden. Empfohlen wird hierbei von der ICS jedoch eher ein dreitägiger Protokollverlauf und eine Diskriminierung zwischen Wach- und Schlafzeiten [8].

Weiterhin definiert die ICS ein Blasentagebuch („*bladder diary*“), in welchem zusätzlich zu den Informationen des „*frequency-volume-chart*“ wie Trinkmengen und -zeiten, sowie Anzahl und Stärke von Inkontinenzepisoden (Vorlagenverbrauch) und eine Beschreibung der Begleitumstände bei Auftreten von Inkontinenz (z. B. körperliche Anstrengung) dokumentiert werden. Gemäß ICS ist die Verwendung von „*bladder diaries*“ unerlässlich zur adäquaten Diagnostik von Nykturie, Polyurie und Harninkontinenz [8].

Eine Studie von Blanker et al. evaluierte 1.661 gesunde Männer zwischen 50 und 78 Jahren aus der niederländischen Gemeinde Krimpen allgemeinärztlich und urologisch. 1.597 Männer füllten ein Blasentagebuch adäquat aus. Von allen untersuchten möglichen Einflussparametern auf das Miktionstagebuch zeigten in der multivariaten Analyse lediglich das BPS (definiert durch einen IPSS >7, ein Prostatavolumen >30 cm³ und einen Q_{max} <15 ml/s) sowie der IPSS eine unabhängige Assoziation mit der täglichen Miktionsfrequenz. Männer mit BPS gehen tagsüber im Schnitt 1,2-mal häufiger zur Toilette als Männer ohne BPS (6,2- vs. 5-mal) [199]. Die nächtliche Miktionsfrequenz (Nykturie) ist mit dem Lebensalter, der Diuretika-einnahme und dem BPS assoziiert. Hierbei detektiert das Blasentagebuch die Nykturie umfassender als die IPSS-Frage zur Nykturie [199]. Dass ein Blasentagebuch die Nykturie detaillierter diagnostiziert als standardisierte Fragebögen, konnte auch in einem gemischt-geschlechtlichen Kollektiv von über 300 unspezifischen LUTS-Patienten verifiziert werden [195]. Interessanterweise korrelieren Blasentagebücher und IPSS kaum. Yap et al. fanden bei über 100 männlichen LUTS-Patienten lediglich einen Korrelationskoeffizienten für den totalen IPSS mit der Miktionsfrequenz/24 h (r=0,41) und den Drangepisoden/24h (r=0,36) [196].

Zur Detektion der Nykturie bei BPS-Patienten zeigt ein 7-tägiges im Vergleich zu einem 3-tägigen Blasentagebuch keinen Vorteil [194]. Eine Studie aus Schottland zeigte bei 285 LUTS-Patienten, dass ein eintägiges Blasentagebuch zwar ebenso gut die Miktionsfrequenz abbildet wie ein dreitägiges Blasentagebuch, in Bezug auf eine verlässliche Nykturie-Diagnostik jedoch eine zu hohe Variabilität aufweist [200]. Obwohl die Test-Retest-Reliabilität eines eintägigen Blasentagebuchs ausreichend erscheint (klasseninterner Korrelationskoeffizient 0,7-0,8), kann diese nur zwischen hohen und niedrigen Entleerungsstörungen differenzieren. Eine genaue Diagnose oder ein Monitoring ist durch ein 1-tägiges Blasentagebuch nicht möglich [201].

Neben schwachem Harnstrahl (27%) sind erhöhte Miktionsfrequenz tagsüber (21%) und Nykturie (19%), die am häufigsten von BPS-Patienten angegebenen Symptome [202]. In einer prospektiven pharmakologischen Studie mit über 100 BPS-Patienten konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei Blasenspeichersymptomen ein Blasentagebuch besser mit sogenannten individuellen Therapiezielvereinbarungen (*goal achievements*) korreliert als der IPSS [202].

6.2. Uroflowmetrie

6.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Die Uroflowmetrie dient zur Beurteilung der Blasenentleerung. Unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität kann die Uroflowmetrie einen Hinweis auf das Vorliegen einer Blasenentleerungsstörung liefern. Sie kann jedoch nicht zwischen Blasenauslassobstruktion und Detrusorunteraktivität unterscheiden. Deshalb kann sie eine Druck-Fluss Messung nicht ersetzen.
Evidenzlevel 2++	Quellen: [148]

Hintergrundinformationen zu 6.2.

In die Analyse wurden insgesamt 15 Studien eingeschlossen, welche den Stellenwert der freien Uroflowmetrie zur Vorhersage einer BOO untersuchten [10, 73, 81, 86, 203-213]. Diese beinhalten insgesamt 3.495 Patienten (im Median 165 Patienten pro Studie, Spannweite 29–1.271) mit einem mittleren Alter von 61,7–69,7 Jahren, wobei vereinzelte Überschneidungen der Studien nicht ausgeschlossen werden können.

Der Großteil der Studien ist prospektiv. Alle vergleichen die Aussagekraft der Uroflowmetrie mit dem Resultat einer Druck-Fluss Messung als Goldstandard zur Diagnose der BOO. Jedoch werden für die Druck-Fluss Messung unterschiedliche Definitionen für eine BOO zu Grunde gelegt (häufigste Definition: BOOI >40 cm H₂O). Die Vergleichbarkeit der Studien wird durch die Verwendung verschiedener Grenzwerte bei der Uroflowmetrie (häufigster: Q_{max} 10 ml/s) weiter eingeschränkt.

Wie zu erwarten, verschieben sich Sensitivität und Spezifität je nach Wahl des für die Uroflowmetrie definierten Grenzwertes, d. h. eine Erhöhung des Grenzwertes führt zu erhöhter Sensitivität bei niedrigerer Spezifität und umgekehrt.

Eine systematische Übersichtsarbeit fand für 13 Studien mit einem Q_{max}-Grenzwert von 10 ml/s eine durchschnittliche Sensitivität von 68,3%, Spezifität von 70,5%, positiv prädiktiven Wert von 74,3% und negativ prädiktiven Wert von 68% zur Vorhersage einer urodynamischen BOO [148]. Auffallend ist jedoch, dass selbst Studien mit einheitlicher Definition der Grenzwerte von Uroflowmetrie (Q_{max}=10 ml/s) und BOO in der Druck-FlussMessung (BOOI >40 cm H₂O) zu stark divergierenden Resultaten für Sensitivität (Spannbreite 33% [204] bis 100% [86]), Spezifität (Spannbreite 37% [86] bis 100% [204], positiv prädiktiven Wert (Spannbreite 38,4% [73] bis 100% [204] und negativ prädiktiven Wert (Spannbreite 50% [209] bis 100% [86]) kommen.

Obwohl insgesamt von einem moderaten, wenn auch inhomogenen, Verzerrungsrisiko der Studien auszugehen ist, müssen weitere Limitationen berücksichtigt werden. So bestehen die untersuchten Patientenkollektive ganz überwiegend aus Patienten mit klaren BPS-assoziierten LUTS. Das Ausmaß der Beschwerden (z. B. gemessen am IPSS) wurde als potenzieller Confounder in den Studien jedoch größtenteils nicht berücksichtigt. Zudem erfolgte die Auswertung von Druck-Fluss Messung und Uroflowmetrie in der Regel unverblindet und teilweise durch den gleichen Untersucher. Anzumerken ist, dass auch kleine Miktionsvolumina aussagekräftig sein können [211] und dass Spezifität und positiver prädiktiver Wert durch Wiederholung der Untersuchung gesteigert werden können [210].

6.3. Labor mit Kreatinin-Konzentration im Serum

6.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad A	Die Bestimmung des Serum-Kreatinin-Wertes soll bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom in Kombination mit sonografisch nachgewiesener Dilatation des oberen Harntrakts und/oder klinisch relevantem Restharn durchgeführt werden.
Evidenzlevel 2-	Quellen: [214]

6.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Indikation zur Serum-Kreatinin-Wert-Bestimmung soll gleichzeitig die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate mitberücksichtigt werden, die z.B. nützlich bei der Anpassung der Medikamentendosisierung ist

Hintergrundinformationen zu 6.3. bis 6.4.

Die Kreatinin-Konzentration im Serum ist ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der Nierenfunktion. Die Bestimmung ist unter anderem bei der Abklärung von Nierenerkrankungen bzw. einer Niereninsuffizienz indiziert. Das BPS kann eine Ursache einer postrenalen Niereninsuffizienz sein, dies ist allerdings derzeit eine nur selten auftretende Komplikation. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren trat bei ca. 3.000 Patienten aus der MTOPS-Studie weder unter medikamentöser Therapie, noch unter Placebo eine postrenale Niereninsuffizienz auf [215]. Erst bei Restharnvolumina >300 ml bzw. chronischer Harnverhaltung mit Dilatation des oberen Harntrakts scheint ein Zusammenhang mit einem chronischen Nierenversagen zu bestehen [99]. Die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Serum wird daher in der Differentialdiagnostik bei Männern mit BPS bei Verdacht auf das Vorliegen einer

postrenalen Niereninsuffizienz empfohlen (siehe Kapitel 5.6. Restharnbestimmung).

Studien zur Kreatininbestimmung in der Primärdiagnostik bei Männern mit LUTS bzw. BPS sowie bevölkerungsbezogene Untersuchungen zeigten eine Erhöhung der Kreatininkonzentration bei ca. 10%. Prädiktor der erhöhten Werte war ein koexistierender Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie, auch bestand eine Korrelation mit dem Lebensalter. Eine Korrelation der Erhöhung der Kreatininkonzentration und einer Niereninsuffizienz mit LUTS, der Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie Uroflowmetrie-Werten, dem Restharnvolumen, dem Prostatavolumen und der PSA-Konzentration im Serum wurde bislang nicht beschrieben [98, 214, 216].

Es wurde gezeigt, dass eine erhöhte Kreatinin-Konzentration im Serum bzw. eine nicht dialysepflichtige Niereninsuffizienz nicht mit einer erhöhten Rate früher oder später Komplikationen der TURP einherging [217].

6.4. Druck-Fluss Messung

6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Die Durchführung einer Druck-Fluss Messung sollte vor einer invasiven instrumentellen/operativen Therapie dann in Erwägung gezogen werden, wenn die Abklärung der Pathophysiologie des benignen Prostatasyndroms für eine weitere Therapieplanung gerechtfertigt ist.
Evidenzlevel 2++	Quellen: [85]

6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad A	Die Druck-Fluss Messung soll nach erfolgloser (invasiver) Behandlung mittels instrumenteller/operativer Therapie durchgeführt werden, wenn erneute invasive Therapiemaßnahmen geplant sind.
Evidenzlevel 4	Quellen: [71]

6.7.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 2++	Die Druck-Fluss Messung ist die präziseste Untersuchung, die zwischen Blasenauflassobstruktion und Detrusorunteraktivität unterscheiden kann. Die Druck-Fluss Messung ist in ihrer Durchführung und den Untersuchungsergebnissen standardisiert, von hoher Reproduzierbarkeit und gilt als Goldstandard.
	Quellen: [148, 218]

6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Die Druck-Fluss Messung sollte dann durchgeführt werden, wenn nach der Basisdiagnostik (insbesondere der sonografischen Verfahren Detrusordickenmessung und/oder intravesikalen prostatistischen Protrusion) offene therapierelevante Fragen in der Abklärung der Pathophysiologie des benignen Prostatasyndroms bestehen bleiben (z. B. Verdacht auf neurogene Harnblasendysfunktion, dysfunktionelle Miktio, Detrusorunteraktivität oder -überaktivität etc.).
Evidenzlevel 2++	Quellen: [148, 218-222]

Hintergrundinformationen zu 6.5. und 6.6.

Die Empfehlung zur Durchführung einer Druck-Fluss Messung war in der Vergangenheit stets auf bestimmte Patientengruppen begrenzt (neurogene Blasendysfunktion, funktionelle Blasenentleerungsstörung). Seit 2009 wird in internationalen Organisationen zunehmend die Indikation zur Druck-Fluss Messung vor invasiver Therapie gesehen [68, 220, 222, 223]. Gründe dafür sind Untersuchungen zum Endpunkt der TURP in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer BOO, einer Detrusorunteraktivität oder Detrusorüberaktivität vor der Behandlung.

Druck-Fluss Messungen haben gezeigt, dass nur ca. 30-50% der BPS-Patienten eine BOO aufweisen [79, 103, 104, 106, 224-228]. Somit führt die Diagnostik ohne Druck-Fluss Messungen häufig zur Fehlbeurteilung der zugrundeliegenden Pathophysiologie des BPS. Die Verbesserung der LUTS ist nach instrumenteller/operativer Therapie vom Ausmaß der BOO abhängig [85, 229-232].

Jensen et al. demonstrierten eine subjektive Erfolgsquote der TURP von 93%, wenn die Diagnose auf Basis einer Druck-Fluss Messung erfolgte und eine BOO nachgewiesen wurde. Ohne eine Druck-Fluss Messung und Nachweis einer BOO lag die Erfolgsquote bei 78% ($p < 0,02$) [229]. Die Autoren fanden, dass die Druck-

Fluss Messung der beste prognostische Faktor unter 15 untersuchten Variablen war [233]. In der Serie von Abrams konnte die Rate des Misserfolgs nach TURP bei präoperativer urodynamischer Messung von 28% auf 12% gesenkt werden [234]. Das bestätigen auch andere Untersuchungen, bei denen die Rate der Besserung von Beschwerden nach TURP bei Patienten mit Obstruktion besser als bei nicht-obstruktiven Patienten war [226, 235, 236]. Eine prospektive Studie an 122 Männern nach TURP ergab ebenso, dass der Endpunkt (Ausmaß von Blasenspeicher- und Blasenentleerungssymptomen) von obstruierten Patienten besser war (79% gutes Ergebnis) als bei nicht obstruierter Patienten (55% gutes Ergebnis) ($p < 0,05$) [232]. Eine prospektive Serie von 253 Patienten ergab, dass der (präoperative) Grad der BOO mit dem Grad der Verbesserung von Symptomenscore und Lebensqualität assoziiert war ($p = 0,018$), und bei Patienten ohne BOO keine signifikante Besserung nach operativer Therapie eintrat ($p = 0,24$) [237]. Ein Rückblick auf drei Studien aus dem Jahr 2001 zeigte, dass Männer mit BOO eine 15-29% höhere Erfolgsquote als ohne BOO aufwiesen [219].

In einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse von insgesamt 19 Publikationen mit 2.321 Patienten zusammengefasst, die vor einer invasiven BPS-Therapie urodynamisch untersucht worden waren [85]. Bei 15 der 19 Studien wurden eine konventionelle TURP und bei sieben Studien andere oder mehrere invasive Operationsverfahren durchgeführt. Bei Patienten mit prätherapeutischer BOO war die gepoolte mittlere Differenz (MD) für die Verbesserung des IPSS (16 Studien, $n = 1.726$; MD 3,48; 95% KI 1,72–5,24; $p < 0,01$), Lebensqualitäts-score (neun Studien, $n = 1.052$; MD 0,56; 95% KI 0,14 – 1,02; $p = 0,010$), Q_{\max} (17 Studien, $n = 1.852$; MD 3,86; 95% KI 2,17 – 5,54; $p < 0,01$) und Restharn (zehn Studien = 1.219; MD 32,46; 95% KI 23,34 – 41,58; $p < 0,01$) signifikant besser als bei Patienten ohne BOO vor invasiver Behandlung. Trotz der Heterogenität der Studien gab es keine Hinweise auf einen relevanten Publikationsbias.

Ähnlich der nicht obstruierten Patienten zeigen Männer mit einer Detrusorunteraktivität nach TURP schlechtere IPSS- und Q_{\max} -Verbesserungen. Eine Metaanalyse zum Einfluss der Detrusorunteraktivität auf den Operationserfolg erfasste insgesamt zehn Studien mit insgesamt 1.113 Patienten [238]. In fünf Studien wurde eine konventionelle TURP und in weiteren fünf Laseroperationen durchgeführt. Patienten mit Detrusorunteraktivität zeigten schlechtere Werte für IPSS (neun Studien, $n = 936$; MD: -3,73; 95% KI -5,65 – 1,80) und Q_{\max} (acht Studien, $n = 951$; MD -3,92; 95% KI 4,85-3,00), nicht aber für die Lebensqualität (sieben Studien, $n = 858$; MD, -0,15; 95% KI -0,56 – 0,25) oder Restharnvolumen (neun Studien, $n = 971$; MD -5,57; 95% KI -20,65-9,50) nach der Therapie. Es gab keine eindeutigen Hinweise auf einen Publikationsbias.

In einer kleinen prospektiven Studie mit 43 Patienten und dreimonatiger Beobachtungsdauer bzw. 28 Patienten mit einer Beobachtungszeit von zwölf Monaten konnten von Jensen et al. keine Unterschiede in den subjektiven Behandlungsergebnissen zuvor obstruierter und nicht-obstruierter Patienten drei Monate postoperativ gefunden werden, wobei sich aber nach zwölf Monaten ein symptomatischer Vorteil bei initial obstruierten Patienten zeigte [239]. Auch Hakenberg et al. fanden in der offensichtlich zu kurzen Nachbeobachtung von drei

Monaten nach TURP, dass der Grad der BOO nur die Verbesserung des Q_{\max} , nicht aber die LUTS nach TURP beeinflusste [240].

Obwohl insgesamt die Vorteile des operativen Vorgehens bei Männern mit BOO in der Literatur belegt sind, können auch 24–78% nicht-obstruierte Männer von einer TURP profitieren [219, 241, 242].

Dies kann durch thermische Schädigung der LUTS-verursachenden Innervation, Placebo-Effekte der Operation, indirekte Einflüsse auf die Kontraktilität, unzureichende diagnostische Genauigkeit im Nachweis einer BOO oder andere noch nicht definierte Faktoren bedingt sein. Auch eine präoperativ nachgewiesene Detrusorunteraktivität ist nicht zwangsläufig eine Kontraindikation für einen deobstruierenden Eingriff an der Prostata. Der Patient sollte jedoch darüber aufgeklärt werden, dass dann ein vergleichsweise schlechteres Risiko-Nutzen-Verhältnis besteht [219].

Kürzlich ist mit der UPSTREAM-Studie, die bisher einzige prospektive verblindete randomisiert-kontrollierte Unterlegenheitsstudie mit Daten aus 26 Krankenhäusern aus Großbritannien veröffentlicht worden. Die Studie sollte die Frage beantworten, inwieweit mit einer invasiven Urodynamik (Zystometrie, Druck-Fluss Messung) (n=427) gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Urodynamik (n=393) die Rate an Operationen bei vergleichbarer Symptomverbesserung in einer Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten reduziert werden kann. Die bisher veröffentlichten Ergebnisse zeigen eine Nicht-Unterlegenheit der Urodynamik-Gruppe sowohl hinsichtlich der Symptomatik als auch der Operationsfrequenz, d.h. dass bei Männern mit unkomplizierten Symptomen des unteren Harntraktes waren die Besserung der Symptomatik nach der Behandlung und die Anzahl der durchgeführten Operationen unabhängig von der Durchführung einer routinemäßigen urodynamischen Untersuchung [243]. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass deshalb der routinemäßige Einsatz der Urodynamik nur eine begrenzte Rolle spielt, wird durch die bisherigen Ergebnisse keinesfalls beantwortet und erscheint angesichts des Studiendesigns und noch ausstehender Subgruppenanalysen unverständlich [244]. Abgesehen von deutlichen Mängeln in der Qualität der urodynamischen Untersuchungen ist die Indikation zur Operation nicht erkennbar abhängig von den Ergebnissen der Urodynamik gestellt worden [245]. Eine Subgruppenanalyse der Ergebnisse von Patienten mit Urodynamik getrennt nach BOO bzw. Detrusorunteraktivität bleibt demnach abzuwarten.

Für die medikamentöse Therapie ist der prädiktive Wert des Ergebnisses der Druck-Fluss Messung für den Behandlungserfolg nicht gesichert. Witjes et al. führten urodynamische Untersuchungen bei 45 Patienten vor und nach Therapie mit dem α -Blocker Terazosin durch und fanden ein identisches klinisches Ansprechen bei obstruierten vs. nicht-obstruierten Patienten [246]. Ähnliche Ergebnisse wurden für den α -Blocker Doxazosin berichtet [225]. In weiteren zahlreichen Studien ist nachgewiesen worden, dass die Wirkung von Medikamenten auf LUTS unabhängig von der Beeinflussung der Obstruktion ist, da Medikamente kaum klinisch relevante Wirkungen auf die BOO besitzen [246–253].

Hintergrundinformationen zu 6.7.

Klinische Parameter wie LUTS-Stärke, Prostatavolumen, Restharnmenge, Uroflowmetrie-Parameter oder Endoskopie-Befunde korrelieren nur gering mit dem BOO-Grad und besitzen, weder einzeln noch in Kombination, eine ausreichende Spezifität und Sensitivität für die Bestimmung des BOO-Grades. Daher lässt sich am sichersten der Grad der BOO per Druck-Fluss Messung bestimmen [79, 81, 103, 104, 106, 192, 224, 227, 228, 254-257]. Die diagnostische Genauigkeit von Tests der Basisdiagnostik wie Prostatavolumen, Restharn und Uroflowmetrie ist unzureichend [81, 148, 210].

Nomogramme aus der Kombination einer unterschiedlichen Anzahl klinischer Parameter sind veröffentlicht worden und können möglicherweise die Genauigkeit zum Nachweis einer BOO verbessern [258, 259] (siehe [Kapitel 6.9. Nomogramme in der Diagnostik](#)). Die Ergebnisse reduzieren sich auf Einzelmitteilungen. Belastbare reproduzierbare Daten zu Sensitivität und Spezifität fehlen bisher.

Die klinisch wichtige Unterscheidung zwischen BOO und Detrusorunteraktivität kann nur durch die Druck-Fluss Messung erfolgen [218]. Mittels Projektion des Detrusordrucks bei maximalem Harnfluss ($P_{det.Qmax}$) in Nomogramme (ICS-Nomogramm, Schäfer-Nomogramm, CHES-Nomogramm) können BOO und Detrusorkontraktilität definiert werden [260-262]. Aus den Nomogrammen werden numerische Werte sowohl für die BOO (BOOI; *Obstruction Coefficient* (OCO)) als auch für die Detrusorkontraktilität (*Bladder Contractility Index* (BCI); *Detrusor Coefficient* (DECO)) abgeleitet oder direkt aus Detrusordruck-Fluss-Daten errechnet (Watt-Faktor). Der Grenzwert für eine BOO ist mit BOOI >40 cm H₂O bzw. OCO >1 ermittelt worden. Die Normwerte für die Detrusorkontraktilität sind noch Gegenstand der Diskussion. Sie sind abhängig vom BOO-Grad und derzeit für BCI <100, DECO <1 und Watt-Faktor <8 definiert [263-267].

Die Druck-Fluss Messung ist sowohl in der Test-Retest-Reliabilität [268-270] als auch in der sechsmonatigen Nachbeobachtung [271, 272] reproduzierbar. Die festgestellten Schwankungen waren gering und wurden als physiologisch im Rahmen der urodynamischen Untersuchung gewertet.

Die Druck-Fluss Messung ist von der ICS sowohl hinsichtlich der Durchführung als auch der Untersuchungsergebnisse standardisiert worden [260, 273, 274].

Die Druck-Fluss Messung ist unumstrittener Goldstandard zur Quantifizierung von BOO und Detrusorkontraktilität [162, 171, 226, 267, 275-277].

Hintergrundinformationen zu 6.8.

Ist aus klinischer Sicht oder durch Ablehnung des Patienten eine Druck-Fluss Messung nicht durchführbar, gibt es eine Vielzahl von nicht-invasiven Verfahren zur Diagnostik der BOO. Insbesondere die sonografischen Messungen der Detrusordicke und IPP zeigen vielversprechende Ergebnisse [148, 218, 221]

(siehe [Kapitel 5.7.2. Sonografische Messung der intravesikalen prostaticen Protrusion \(IPP\)](#) und [5.7.3. Detrusordickenmessung](#)).

6.5. Endoskopie

6.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom mit Vorliegen einer Mikro-/Makrohämaturie und/oder einem Harnblasentumor in der Anamnese bzw. bei Verdacht auf eine Harnröhrenstriktur und/oder Blasenhalenge soll eine diagnostische Urethrozystoskopie zum Ausschluss von Begleitpathologien durchgeführt werden.

Hintergrundinformationen zu 6.9.

Die diagnostische Urethrozystoskopie zählt zur weiterführenden/fakultativen Diagnostik des BPS. Bei Vorliegen einer Mikro-/Makrohämaturie und/oder einem Harnblasentumor in der Eigenanamnese bzw. bei Verdacht auf eine Harnröhrenstriktur und/oder Blasenhalenge, soll eine diagnostische Urethrozystoskopie zum Ausschluss der genannten Begleitpathologien durchgeführt werden, da hiervon auch das weitere therapeutische Vorgehen abhängt und entsprechende Begleitpathologien anderen Therapien zugeführt werden müssen [278]. In der Studie von el Din et al. wurde der Zusammenhang der zystoskopischen und urodynamischen Befunde und den LUTS, gemessen mittels IPSS, untersucht [279]. Mit insgesamt 803 Männern ist die Studie die größte Untersuchung zu diesem Thema. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen dem zystoskopischen Erscheinungsbild, im Sinne des Grades der Blasentrabekulierung und der Okklusion der prostaticen Harnröhre, und den urodynamischen Parametern sowie den subjektiven Beschwerden. Bei 15% der Patienten lag jedoch trotz minimaler LUTS eine deutliche BOO vor, während 25% der Patienten trotz schwerer LUTS keine BOO aufwiesen. In zwei älteren Studien wurde die Korrelation zwischen der Uroflowmetrie und der Blasentrabekulierung untersucht. Während die prospektive Studie von Shoukry et al. mit 122 Patienten hierbei einen klinisch signifikanten Unterschied fand (der präoperative Q_{\max} war bei 25% von 60 Patienten ohne Blasentrabekulierung, bei 21% von 73 Patienten mit milder Trabekulierung und bei 12% von 40 Patienten mit ausgeprägter Trabekulierung normal) [280], konnte die Untersuchung von Anikwe et al. mit 39 Patienten keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Grad der Trabekulierung und dem Q_{\max} beobachten [281]. Zwei aktuellere prospektive Untersuchungen gaben wiederum Hinweise auf eine positive Korrelation des zystoskopischen und urodynamischen Befundes. So fanden Kang et al. bei 646 Männern, dass der Winkel der Blasenhalselevation mit der BOO korreliert ($r=0,186$), wobei sich dies jedoch nur in der univariaten und nicht in der multivariaten Analyse fand [282]. Lukacs et al. beobachteten zystoskopisch die Dynamik während der Miktion ($n=192$ Männer) [283]. Die Studie demonstriert die Machbarkeit der Miktionszystoskopie und könnte zukünftig zum Verständnis der mechanischen Aspekte einer gutartigen Prostataobstruktion beitragen.

6.6. Bildgebende Verfahren

6.10.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Ausscheidungsurografie mit Darstellung des oberen und unteren Harntraktes ist in der Diagnostik des benignen Prostatasyndroms nicht indiziert.
6.11.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Computertomografie des oberen und unteren Harntraktes ist in der Diagnostik des benignen Prostatasyndroms nicht indiziert.
6.12.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die (multiparametrische) Magnetresonanztomografie ist in der Diagnostik des benignen Prostatasyndroms nicht indiziert.

Hintergrundinformationen zu 6.10. und 6.11.

Die Ausscheidungsurografie (AUG) mit Visualisierung des oberen und unteren Harntrakts ermöglicht primär die Darstellung röntgendichter Strukturen sowie mit Hilfe von Kontrastmittel die Beurteilung der gefüllten Hohlräume bzw. Harnwege. Eine differenzierte Weichteildarstellung ist technisch nicht möglich. Im Rahmen der Diagnostik des BPS liegt der Stellenwert der Röntgendiagnostik insgesamt ausschließlich in der Differenzialdiagnostik. Die Indikationsbereiche der AUG bzw. der Computertomografie (CT)-Urografie, der retrograden Ureteropyelografie, der prograden Miktionszystourethrografie sowie der retrograden Urethrozystografie sind jeweils klar definiert. Die Parameter mit Bezug zum BPS (z. B. Länge der prostatistischen Harnröhre, Aufbau, Ausdehnung und Volumen der Prostata, Restharnvolumen, Nachweis/Ausschluss eines Blasensteins, Nachweis/Ausschluss einer Harnstauungsniere), die mit diesen Untersuchungen erkannt bzw. gemessen werden können, sind ohne Anwendung ionisierender Strahlung ebenfalls sonografisch erkennbar bzw. messbar. Die o. g. Röntgendiagnostik kann daher z. B. in der Differenzialdiagnostik nicht BPS-bedingter Blasenfunktionsstörungen, bei Verdacht auf Harnöhrenstriktur oder Erkrankungen des oberen Harntrakts indiziert sein. Zur Diagnostik des BPS ist der Einsatz nicht indiziert.

Bereits in den 1970- bis 1990er Jahren sind zahlreiche Studien zur Wertigkeit der AUG im Vergleich zur sonografischen Untersuchung in der Routinediagnostik des BPS publiziert worden. Von mehreren Autoren wurde die AUG infrage gestellt [284-286] bzw. die Sonografie des Harntraktes als Alternative zur AUG empfohlen [287-290]. Diese Empfehlungen basieren auf der Tatsache, dass die Sonografie in der Beurteilung der Nieren der AUG überlegen und weniger invasiv ist und keine

vergleichbaren Risiken aufweist [291]. In einer umfangreichen Analyse zur Rate bedeutsamer unerwarteter Befunde, wurden 25 AUG-Studien an 6.131 Patienten und neun sonografische Studien an 778 Patienten mit BPS analysiert. Die neun Sonografiestudien waren ein direkter Vergleich von AUG und Sonografie in derselben Patientenpopulation. Das mittlere Alter der Patienten war daher mit 68,4 Jahren identisch [292]. Die Autoren kamen übereinstimmend zum Ergebnis, dass die AUG im Vergleich zur Sonografie bei sehr hoher Korrelation nur sehr selten zusätzliche Informationen liefert. Auch zum Nachweis und zur Abklärung pathologischer Veränderungen des oberen Harntrakts war die AUG bei der diagnostischen Abklärung des BPS verzichtbar, da mit der Sonografie die erforderlichen Befunde ebenso nachgewiesen werden konnten. Zum Stellenwert der CT in der Diagnostik und Differentialdiagnostik des BPS konnten keine aussagekräftigen Studien identifiziert werden.

Hintergrundinformationen zu 6.12.

Die (multiparametrische) MRT ermöglicht die Bestimmung des gesamten Prostatavolumens, der zonalen Anatomie, die Bestimmung der Stroma-Drüsen-Relation sowie die Lokalisation vergrößerter Bereiche.

Die klinische Relevanz des (multiparametrischen) MRT der Prostata in der Diagnostik der BPS ist Gegenstand laufender Untersuchungen und derzeit noch nicht etabliert.

Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen morphologischen Parametern und LUTS sowie der BOO konnten in wenigen Studien aufgezeigt werden [293], diese bedürfen aber der weiteren Bestätigung. Die z. T. auch mit anderen bildgebenden Verfahren messbaren Parameter, z. B. IPP, prostatisch-urethraler Winkel, Prostata-Gesamtvolumen, Transitionalzonenvolumen, Transitionalzonen-Index, anteriorer fibromuskulär-stromaler Abstand, Blasenwand- oder Detrusordicke, Urethrawanddicke und urethrale Kompression zeigten in MRT-basierten Studien uneinheitliche Ergebnisse bezüglich ihrer Korrelation zum IPSS [293-296].

6.7. Nicht-invasive Tests

6.7.1. Penis-Manschettentest

6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Der Penis-Manschettentest kann unter Berücksichtigung der diagnostischen Parameter einen Hinweis auf das Vorliegen einer Blasenauslassobstruktion liefern und zwischen einer Blasenauslassobstruktion und Detrusorunteraktivität differenzieren.
Evidenzlevel	Quellen: [148]

6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
2++	

Hintergrundinformationen zu 6.13.

Nach dem Anlegen einer pneumatischen Manschette um den Penis wird während der Miktion der Manschettendruck um jeweils 10 cm H₂O aufgeblasen, bis der Harnstrahl durch Kompression der Harnröhre von außen vollständig unterbrochen ist. Der Druck, der für die vollständige Unterbrechung des Harnstrahls nötig ist, entspricht dem isovolumetrischen Blasendruck ($P_{\text{ves.iso}}$). Für eine ausreichende Interpretation der Ergebnisse des Penis-Manschettentests sollte das Miktionsvolumen über 150 ml betragen. Mit der Messung des $P_{\text{ves.iso}}$ und der maximalen Harnstrahlstärke ist es möglich, zwischen BOO und Detrusorunteraktivität zu unterscheiden.

In einer systematischen Zusammenfassung mit insgesamt sieben Studien und 546 Männern wurde der Stellenwert des Penis-Manschettentests zur Diagnostik einer BOO untersucht [148]. Im Vergleich zum Referenzstandard (Druck-Fluss Messung) betrug die mediane Sensitivität des Tests 89% (Spannbreite 64-100%), Spezifität 76% (Spannbreite 69-78%), positiver prädiktiver Wert 69% (Spannbreite 67-92%) und negative prädiktive Wert 93% (Spannbreite 78-100%). Allerdings war aufgrund der Heterogenität der gewählten Grenzwerte des Referenzstandards eine Zusammenfassung der Einzelergebnisse schwierig.

In einer Studie wurde die Möglichkeit untersucht, die symptomatischen Ergebnisse nach TURP mit dem Penis-Manschettentest vorherzusagen (IPSS-Reduktion $\geq 50\%$ vier Monate nach der Operation). 87% der Patienten in der Gruppe mit BOO hatten eine symptomatische Verbesserung, während nur 56% der Patienten ohne BOO über eine Verbesserung berichteten [297]. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit solchen aus Druck-Fluss-Analysen, aber signifikant besser als Ergebnisse der Q_{max} der Uroflowmetrie. Nach TURP kommt es bei zuvor obstruierten Patienten zur relevanten Reduktion von $P_{\text{det.iso}}$ (im Mittel 45 cm H₂O), und 85% der obstruierten Patienten waren nach TURP nicht mehr obstruiert [297].

Die Morbidität des Penis-Manschettentests beträgt ca. 2% und beinhaltet Unbehagen am Penis oder Harnröhrenblutungen [297]. Bis zu 31% der Patienten können mit dem Penis-Manschettentest nicht ausreichend als obstruktiv oder nicht-obstruktiv klassifiziert werden, sodass bei diesen Männern weiterhin eine Druck-Fluss Analyse zur korrekten Klassifikation notwendig ist [298].

6.7.2. Kondomkatheter-Methode

6.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Die Kondomkatheter-Methode kann unter Berücksichtigung der diagnostischen Parameter einen Hinweis auf das Vorliegen einer Blasenauflassobstruktion liefern und zwischen einer Blasenauflassobstruktion und Detrusorunteraktivität differenzieren.
Evidenzlevel 2++	Quellen: [148, 299]

Hintergrundinformationen zu 6.14.

Ein Spezialkondom, das am Ende mit einem Schlauch, Ventil und Druckmesser verbunden ist, wird über den Penis gestülpt. Während der Miktion wird im Ventil der Widerstand erhöht bis die Miktion sistiert [300]. Der Druck im Kondom zum Zeitpunkt des Sistierens der Miktion entspricht dem isovolumetrischen Blasendruck ($P_{ves.iso}$). Für geeignete Messungen muss die maximale Harnstrahlstärke mindestens 5,4 ml/s betragen, ein kontinuierlicher Harnstrahl vorliegen und Pressen zur Miktion vermieden werden [300]. Die Ergebnisse der Kondomkatheter-Methode waren bei 754 Untersuchten reproduzierbar und verlässlich [301].

Bisher liegt nur eine Untersuchung mit 56 Patienten vor, um den Stellenwert für die BOO-Diagnostik im Vergleich zum Referenzstandard (Druck-Fluss-Analyse) zu ermitteln [148, 299]. Im Vergleich zur Druck-Fluss-Messung, bei der Patienten mit grenzwertiger und sicherer BOO zu einer Gruppe zusammengefasst und gegen nicht-obstruktive Patienten verglichen wurden, betrug die Sensitivität der Kondomkatheter-Methode 91%, die Spezifität 92%, der positive prädiktive Wert 97% und der negative prädiktive Wert 80%.

Obwohl die Kondomkatheter-Methode nicht invasiv ist, besitzt sie eine gewisse Morbidität [302]. Bei 10% der Patienten trat ein unangenehmes Gefühl am Penis, bei 7% eine Makrohämaturie, 1% Blasenschmerzen, 0,9% ein Hämatom am Penis, 0,5% eine Synkope, 0,2% ein akuter Harnverhalt und bei 0,2% eine Harnwegsinfektion auf.

6.7.3. Nah-Infrarot-Spektroskopie

6.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad	Die Nah-Infrarot-Spektroskopie kann einen Hinweis auf das Vorliegen einer Blasenauflassobstruktion liefern. Sie ist für eine abschließende Bewertung noch nicht ausreichend untersucht.

6.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
0	
Evidenzlevel 2++	Quellen: [148]

Hintergrundinformationen zu 6.15.

Mit der Infrarot-Spektroskopie kann non-invasiv der Sauerstoffgehalt im Blasenwandgewebe während der Blasenfüllung und Entleerung gemessen werden, indem ein Sauerstoffsensor ca. 2 cm kranial der Symphysenoberkante auf die Haut des Unterbauches geklebt wird [303]. Im Sensor werden Oxy-Hämoglobin und Deoxy-Hämoglobin gemessen und repräsentieren die Sauerstoffversorgung bzw. den Sauerstoffverbrauch im Gewebe. Die Summe von Oxy-Hämoglobin und Deoxy-Hämoglobin entspricht der totalen Blutperfusion dieses Gewebes, welche bei BOO erhöht ist [304].

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden fünf Studien mit insgesamt 282 Männern identifiziert, die die Ergebnisse der Infrarot-Spektroskopie mit denen der Referenzmethode (Druck-Fluss Messung) verglichen haben [148]. Die mediane Sensitivität der Methode betrug 86% (Spannbreite 61–100%), die Spezifität 88% (Spannbreite 40–88%), der positive prädiktive Wert 89% (Spannbreite 79–94%) und der negative prädiktive Wert 84% (Spannbreite 22–100%).

6.8. Kombination von unterschiedlichen diagnostischen Testverfahren zum Nachweis einer BOO

6.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität kann die Kombination von unterschiedlichen diagnostischen Testverfahren einen Hinweis auf das Vorliegen einer Obstruktion liefern. Aufgrund unzureichender diagnostischer Sicherheit und der vorliegenden niedrigen Qualität der Studien kann sie eine urodynamische Untersuchung (Druck-Fluss Messung) jedoch nicht ersetzen.
Evidenzlevel 2++	Quellen: [168, 212]

Hintergrundinformationen zu 6.16.

Eine relativ geringe Anzahl diagnostischer Studien beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit eine urodynamische Untersuchung (Druck-Fluss Messung) durch die

Kombination nicht-invasiver Untersuchungen ersetzt werden kann. Acht Studien (alle Evidenzlevel 2), sechs davon prospektiv [168, 188, 207, 212, 305] und zwei retrospektiv [306, 307], konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Diese beinhalteten insgesamt 1.133 Patienten (Median 122, Spannweite 72-324), wobei vereinzelte Überschneidungen nicht ausgeschlossen werden können. Untersucht wurden Männer (mittleres Alter 60,9-67,8 Jahre) mit typischen BPS-assoziierten Beschwerden des unteren Harntrakts. Der Befund der Druck-Fluss Messung wurde dabei mit verschiedenen Kombinationen von Befunden aus einem transabdominalen Ultraschall (Prostatavolumen, IPP, Detrusordicke, Restharn), Prostatavolumen im TRUS, Uroflowmetrie, IPSS und PSA verglichen. Die Studien unterscheiden sich sowohl durch verschiedene Kombinationen von Tests, als auch durch die Verwendung unterschiedlicher statistischer Analysen (z. B. multivariate Analyse, Regressionsanalyse, Bayes-Statistik, rekursive Partitionierung).

Die Autoren fanden eine deutlich schwankende Sensitivität (z. B. 38-73% für Q_{\max} und IPSS [212], 90% für IPP ≥ 12 mm und Detrusordicke ≥ 7 mm [168], 92% für Blasenwanddicke $\geq 2,7$ mm und $Q_{\max} < 11$ ml/s [188], 94% für $Q_{\max} < 15$ ml/s, Restharn ≥ 125 ml und IPSS ≥ 13 [212]) für verschiedene Test-Kombinationen und Grenzwerte in der Detektion einer BOO, gleiches gilt für den positiven prädiktiven Wert.

Deutlich schlechtere Resultate fanden sich in der Regel für die Spezifität (z. B. 74-98% für Q_{\max} und IPSS, letzteres für Grenzwerte von < 10 ml/s und ≥ 20 IPSS-Punkte [212]; 63% für IPP ≥ 12 mm und Detrusordicke ≥ 7 mm [168], 65% für Blasenwanddicke $\geq 2,7$ mm und $Q_{\max} < 11$ ml/s [188]) und den negativ prädiktiven Wert.

Generell kann durch Anpassung der verwendeten Grenzwerte die Korrektheit der Prognose verbessert werden. In Studien mit entsprechender Auswertung [188, 212] fällt jedoch auf, dass die Vorhersage einer vorliegenden Obstruktion dann nur noch bei einem sehr kleinen Teil der Patienten gestellt werden kann. Dementsprechend erscheinen die unterschiedlichen Kombinationen aus nicht-invasiven Parametern ungeeignet, die Druck-Fluss Messung zum Nachweis einer BOO zu ersetzen.

Keine der Studien beinhaltet jedoch eine Analyse der Prädiktion des klinischen Erfolgs einer Operation durch die verschiedenen Kombinationen nicht-invasiver Untersuchungen. Als weitere Limitation sind die überwiegend kleinen Patientenkollektive zu betrachten. Neben den unterschiedlichen Studiendesigns und statistischen Analysen werden auch unterschiedliche Formeln und Nomogramme für die Definition der BOO in der Druck-Fluss Messung zu Grunde gelegt. Die Studien beinhalten ausschließlich nicht-invasive Methoden, die breit verfügbar und überwiegend einfach durchführbar sind. Auf der anderen Seite sind sie teilweise untersucherabhängig (z. B. IPP, Detrusordicke, Prostatavolumen). Darüber hinaus liegen für einige nicht-invasive Tests, wie den Penis-Manschettentest, liegen keine Studien zu Kombinationen mit anderen nicht-invasiven Untersuchungen vor.

6.9. Nomogramme in der Diagnostik des BPS

6.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Nomogramme für verschiedene Aspekte des benignen Prostatasyndroms können ergänzend zur konventionellen Diagnostik eingesetzt werden.
Evidenzlevel 3	Quellen: [259, 264, 298, 308-311]

Hintergrundinformationen zu 6.17.

Nomogramme sind Vorhersagemodelle, welche zum einen für die Diagnosestellung, zum anderen für die Vorhersage der Behandlungsergebnisse und damit zur Entscheidungsfindung für die Therapie genutzt werden können. So wurden beispielsweise Nomogramme entwickelt, mit denen eine Diagnosestellung der BOO erfolgen oder das Verhältnis zwischen der Detrusorkontraktilität und Blasenauflasswiderstand gemessen werden kann [259, 264, 298, 308-311].

Andere Nomogramme eignen sich zur Ergebnisvorhersage einer Therapie [312] und perioperativen Mortalität [313] sowie zu Wahrscheinlichkeitsaussagen, ob ein Mann mit BPS innerhalb von zwei Jahren mit oder ohne Therapie einen akuten Harnverhalt erleidet oder einen chirurgischen Eingriff benötigt [314].

Die Evidenzgrundlage der Nomogramme basiert auf wenigen, methodisch sehr unterschiedlich aufgebauten, Studien (Querschnittsstudien, Kohortenstudien und post-hoc-Analyse von randomisierten kontrollierten Studien) [259, 264, 298, 308-317], sodass die einzelnen Studienergebnisse nicht generalisiert werden können. Insgesamt haben Nomogramme für das BPS eine untergeordnete klinische Relevanz.

7. Prognosefaktoren für die Progression des BPS

Über einen längeren Zeitraum hinweg nehmen im Gruppenmittel die LUTS des BPS zu. Dies lässt aber nur bedingt Schlussfolgerungen für spezifische Männer zu, da selbst in Untersuchungen von mehrjähriger Dauer sich LUTS bei erheblichen Anteilen der Betroffenen nicht nur verschlechtern, sondern auch stabil sein oder sich sogar verbessern können [97, 318-322]. Eine Evidenz-basierte Auswahl von Männern, bei denen eine den Krankheitsverlauf modifizierende Behandlung sinnvoll ist, erfordert die Identifikation von Risikofaktoren für eine Progression des BPS.

Die Analyse der mit Progression des BPS assoziierten Faktoren wird durch verschiedene Umstände erschwert.

- Progression im Zusammenhang mit dem BPS wurde heterogen definiert. Dabei wurden verschiedene auf Symptomenscores basierende Parameter, das Volumen der Prostata oder ihrer Transitionalzone, die PSA-Konzentration im Serum, die Q_{max} , Restharn, Ereignisse wie akuter Harnverhalt oder Wechsel zur operativen Behandlung oder verschiedene Kombinationen dieser Indikatoren eingesetzt. Es kann nicht notwendigerweise davon ausgegangen werden, dass die damit assoziierten Faktoren für alle Definitionen dieselben sind.
- Die verwendeten Datensätze sind ihrer Natur nach heterogen in der Zusammensetzung der eingeschlossenen Kollektive, der Beobachtungsdauer und der Stichprobengröße. Sie beruhen im Wesentlichen auf den Placebo-Armen kontrollierter Studien oder nicht-interventionellen Longitudinalstudien. Es wurden aber auch mathematische Modellrechnungen eingesetzt.
- Anscheinend war keine der Studien entwickelt worden um Progressionsfaktoren, geschweige denn spezifische Null-Hypothesen zu untersuchen. Vielmehr handelt es sich in fast allen Fällen um post-hoc-Analysen von Datensätzen, die für andere Zwecke generiert worden waren.
- Einige Datensätze wurden, teilweise von überlappenden Autoren, für multiple Analysen verwendet, wobei die Erkenntnisse aus den vorhergehenden Analysen meist keinen Eingang in die neuen fanden. Diese Analysen können deshalb nicht als unabhängig voneinander angesehen werden. So fanden z. B. Ergebnisse aus dem Placebo-Arm der PLESS-Studie [323] Eingang in fünf verschiedene Manuskripte zu Risikofaktoren [324-328]. Diese können, aufgrund der Verwendung derselben Ausgangsdaten, nicht als fünf voneinander unabhängige Studien betrachtet werden.
- Viele Analysen sind univariat, das heißt untersuchten nur den Einfluss eines möglichen Prognosefaktors. Da potenzielle Prognosefaktoren wie z. B. Prostatavolumen und PSA ebenfalls miteinander assoziiert sind, haben univariate Analysen eine geringere Aussagekraft. Die vorliegenden multivariaten Analysen sind aussagekräftiger, aber es bleibt sehr heterogen, welche erklärenden Variablen einbezogen wurden. Oft wurden in vorhergehenden Studien (teils aus denselben Datensätzen) identifizierte Variablen nicht in die folgenden multivariaten Analysen einbezogen.

Schließlich liegen Analysen für das *de novo* Auftreten eines BPS vor, für die Progression eines diagnostizierten BPS sowie für den Erfolg spezifischer Behandlungen. Die jeweils assoziierten Faktoren sind nicht notwendigerweise dieselben. Studien, die sich mit Faktoren für das *de novo* Auftreten eines BPS bei primär Gesunden beschäftigten, wurden in der vorliegenden Analyse nicht einbezogen. Faktoren, die mit einer Progression des BPS assoziiert sind, wurden in der vorliegenden Analyse von denen getrennt, die sich mit den Erfolgsaussichten spezifischer Behandlungsverfahren beschäftigt haben.

In der Summe dieser Heterogenität und Limitierungen ist eine quantitative Analyse von Progressionsdaten nicht sinnvoll, eine Schlussfolgerung, an der sich in mehr als zehn Jahren nichts geändert hat [329]. Eindeutige Empfehlungen zur Auswahl von Progressionsfaktoren können deshalb nicht abgegeben werden.

7.1. Mit Progression assoziierte Faktoren in nicht aktiv behandelten Männern mit BPS

Im Folgenden werden verschiedene mit der Progression assoziierte Faktoren getrennt beschrieben:

Lebensalter

Eine univariate Analyse von Daten aus dem Placebo-Arm von PLESS fand, dass das Alter der Patienten mit einer stärkeren Prostatavergrößerung während einer vierjährigen Beobachtung assoziiert war. Das Alter war aber in einer multivariaten Analyse kein statistisch signifikanter Faktor [326]. Eine Analyse von Daten aus dem Placebo-Arm von MTOPS zeigte eine Assoziation zwischen Alter und Progression, definiert als Kombination von Symptomenscore, als Anstieg des Symptomenscores oder Auftreten eines akuten Harnverhaltes, einer Harninkontinenz, einer Niereninsuffizienz oder von wiederholten Harnwegsinfekten. Eine multivariate Analyse wurde aber nicht vorgelegt [69]. In einer kombinierten Analyse von multiplen Studien einschließlich der Placebo-Arme von PLESS und MTOPS wurde kein deutlicher Einfluss des Alters auf die Progression der Symptomenscores beobachtet [329]. Insgesamt gibt es also keine konsistente Evidenz, dass das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für die Progression eines BPS ist.

Symptomenscore

Der Symptomenscore und seine Speicher- und Entleerungsdomänen waren mit der Gesamtzahl, dem spontanen und evozierten Harnverhalten, Prostata-bezogenen Operationen (mit und ohne Einbeziehung von denen mit vorhergehendem Harnverhalt) im Placebo-Arm von PLESS assoziiert [328]. Innerhalb dieser Analysen wiesen Prostatavolumen und PSA stärkere Assoziationen auf als der Symptomenscore; allerdings wurden nur univariate Analysen berichtet. In einer früheren Arbeit hatten diese Autoren eine multivariate Analyse basierend auf den Placebo-Armen der vierjährigen PLESS und drei anderen zweijährigen Finasterid-Studien berichtet (*Scandinavian Reduction of the Prostate Study* (SCARP), *Proscar Safety Plus Efficacy Canadian Two Year Study* (PROSPECT), *Proscar Worldwide Efficacy and Safety Study* (PROWESS)), um Faktoren zu erkunden, die mit spontanem Harnverhalt

assoziiert waren. Das Prostatavolumen wurde typischerweise als erste Variable selektiert, die Männer mit und ohne spontanem Harnverhalt unterschied, aber die Symptome von verzögertem Miktionsbeginn, Pollakisurie, dem BPH-Symptom Problem Index, PSA und Q_{\max} waren ebenfalls assoziiert, wenn das Prostatavolumen nicht Teil der multivariaten Analyse war. Effektgrößenschätzer wurden nicht berichtet [325]. Eine Analyse der Placebo-Arme von drei zweijährigen Studien mit Dutasterid fand keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen basalem Symptomenscore und dem kombinierten Progressionsendpunkt aus akutem Harnverhalt und operative Behandlung. Im Gegensatz dazu wurde eine Assoziation mit dem *BPH Impact Index* beobachtet (Hazard Ratio (HR) 1,35, 95% KI 1,08; 1,68) [314]. Insgesamt bleibt die Rolle von basaler Symptomintensität als prognostischem Faktor unklar. Falls sie existiert, ist sie wahrscheinlich geringer als die des Prostatavolumens.

Prostatavolumen und PSA

Prostatavolumen und PSA sind miteinander log-linear korreliert [62, 63], aber zwei Aspekte müssen berücksichtigt werden: Zum einen sind die spezifischen Korrelationsparameter altersabhängig [63]. Zum anderen ist die Stärke der Korrelation nur moderat, denn nur 42% der Variabilität im PSA konnten durch den PSA-Wert in einer altersadjustierten Analyse statistisch erklärt werden [62]. Da Prostatavolumen und PSA meistens parallel als Risikofaktoren analysiert wurden, werden sie zusammen besprochen.

Vier publizierte Analysen beruhen auf dem Placebo-Arm von PLESS alleine [324, 326, 327] oder einer Kombination mit denen aus anderen Finasterid-Studien [325]; sie stellen also keine voneinander unabhängigen Evidenzquellen dar. Die anfänglichen univariaten Analysen fanden, dass Prostatavolumen und PSA mit den Veränderungen von Symptomenscore und Q_{\max} [324] oder mit einem kombinierten Endpunkt aus Harnverhalt und Operation assoziiert waren [327]. In einer späteren multivariaten Analyse hatten Prostatavolumen und PSA die stärkste Assoziation mit dem Auftreten eines Harnverhalts, während alleinig das PSA stark mit einer operativen Behandlung assoziiert war [328]. Eine weitere univariate Analyse fand, dass das Prostatawachstum innerhalb von vier Jahren größer war in Strata von höherem Alter, basalem Prostatavolumen und PSA, egal ob die Veränderungen absolut oder prozentual ausgedrückt wurden. In der multivariaten Analyse verblieb aber nur PSA als statistisch signifikanter Risikofaktor [326]. Parallel dazu berichteten andere Analysen basierend auf den gepoolten Daten aus drei zweijährigen Studien (SCARP, PROSPECT, PROWESS), dass basales Prostatavolumen und PSA mit dem Risiko für einen akuten Harnverhalt assoziiert waren [38]. Schließlich ergab eine multivariate Analyse von mehr als 110 nicht näher identifizierten möglichen Risikofaktoren in den Placebo-Armen von PLESS und den Zwei-Jahres-Studien, dass das Prostatavolumen die stärkste Assoziation mit dem Harnverhalt hatte. Da das Prostatavolumen aber für viele teilnehmende Männer nicht verfügbar war, zeigte eine zusätzliche multivariate Analyse unter Ausschluss des Prostatavolumens, dass PSA, Symptomenscore, Q_{\max} , Pollakisurie und verzögerte Miktions mit einem akuten Harnverhalt assoziiert waren. Effektgrößenschätzer wurden nicht berichtet [325].

Eine multivariate Analyse basierend auf drei Phase-III-Studien mit Dutasterid gefolgt von Modelling fand, dass die Vorbehandlung mit einem α -Blocker, basales PSA, BPH Impact Index und Prostatavolumen (in Reihung der numerischen Effektgrößen) mit einem höheren Risiko für Progression assoziiert waren (definiert über den kombinierten Endpunkt von Harnverhalt und Operation), während Q_{\max} und die Behandlung mit Dutasterid mit einem niedrigeren Risiko assoziiert waren. Die Assoziation mit dem Symptomenscore war am schwächsten und erreichte keine statistische Signifikanz [314].

In der univariaten Analyse des Placebo-Arms von MTOPS war das Risiko für den kombinierten klinischen Progressionsendpunkt größer bei Männern mit basalem Prostatavolumen $>31 \text{ cm}^3$, PSA $>1,6 \text{ ng/dl}$, $Q_{\max} <10,6 \text{ ml/s}$, Restharn $>39 \text{ ml}$ oder Alter >62 Jahre; multivariate Analysen wurden nicht präsentiert [69]. Die retrospektive Analyse von 44 Männern mit zwei konsekutiven Restharmessungen $>100 \text{ ml}$ verglich diejenigen mit und ohne akutem Harnverhalt in den nächsten zwei Jahren (40 vs. 4 Männer). In einer multivariaten Analyse war das Prostatavolumen der einzige statistisch signifikant mit einem akuten Harnverhalt assoziierte Parameter. Wenn das Prostatavolumen nicht Teil des Modells war, zeigte PSA, aber nicht Alter oder Restharn, eine Assoziation mit dem Risiko eines akuten Harnverhalts [122].

Obwohl die meisten der obigen Studien Prostatavolumen und PSA als Risikofaktor für die Progression des BPS bzw. das weitere Wachstum der Prostata berichten, ist die Datenlage nur von moderater Qualität und Robustheit, vor allem, weil viele der sich scheinbar gegenseitig bestätigenden Analysen auf denselben Daten beruhen. Die Heterogenität der eingeschlossenen Patientengruppen sowie der verwendeten Definitionen von Progression erschweren die Betrachtung zusätzlich. Bereits 2008 hatte eine systematische Übersichtsarbeit festgestellt, dass die Heterogenität der Studien zu groß ist, um robuste Schlussfolgerungen ableiten zu können [329]; bisher hat sich daran wenig geändert.

Basierend auf der Korrelation zwischen Prostatavolumen und PSA ist es nicht überraschend, dass ähnliche Befunde für Prostatavolumen und PSA als Risikofaktoren sprechen. Welcher der beiden möglicherweise prognostisch aussagekräftiger ist, bleibt aber unklar, weil sowohl eine größere Rolle des Prostatavolumens [122, 325], eine ähnliche Rolle beider Faktoren [38, 69, 314, 324, 327, 328] als auch eine größere Rolle des PSA beschrieben wurden [326]. Zusammenfassend gibt es deshalb zwar Hinweise aber keine eindeutige Evidenz, dass Prostatavolumen und PSA mit einem erhöhten Progressionsrisiko assoziiert sein könnten. Welcher der beiden Faktoren relevanter ist, kann bisher nicht beurteilt werden. Eine Studie schlug vor, dass PSA im Urin ein aussagekräftigerer Risikofaktor sein könnte als das PSA im Serum [330], aber dies wurde bisher in keiner größeren Studie nachverfolgt. Interessant erscheint, dass im Placebo-Arm von PLESS in der Gruppe von Männern mit einem basalen Serum PSA $<1,4 \text{ ng/ml}$ im Gruppenmittel innerhalb von vier Jahren keine Verschlechterung vom Symptomenscore oder Q_{\max} auftrat [324]. Eine den Krankheitsverlauf modifizierende Behandlung könnte in dieser Gruppe verzichtbar sein.

Maximale Harnflussrate (Q_{\max})

Drei auf unterschiedlichen Datensätzen beruhende Studien haben konsistent gezeigt, dass ein geringer basaler Q_{\max} in univariater Analyse mit Progression assoziiert ist. Dies wurde im Placebo-Arm von MTOPS für einen kombinierten klinischen Endpunkt im Vergleich von Männern mit einem Q_{\max} von $< 10,6$ ml/s gezeigt [69], in den Placebo-Armen verschiedener Finasterid-Studien für den Endpunkt akuter Harnverhalt [325] und mit Daten aus einer Modelling-Studie aus den Placebo-Armen der Phase III-Studien von Dutasterid für den kombinierten Endpunkt aus akutem Harnverhalt und Operation [314]. In einer multivariaten Analyse war Q_{\max} ein weniger aussagekräftiger Faktor als das Prostatavolumen [325], während beide Parameter in einer anderen multivariaten Analyse ähnlich aussagekräftig waren [314]. Insgesamt zeigen diese Daten, dass ein niedriger Q_{\max} anscheinend mit einem größeren Progressionsrisiko assoziiert ist. Es bleibt aber unklar, ob es gegenüber Prostatavolumen bzw. PSA relevante Zusatzinformation bietet.

Restharn

Die univariate Analyse des Placebo-Arms von MTOPS zeigte, dass Restharn > 39 ml vs. ≤ 39 ml mit einem Progressionsrisiko assoziiert ist [69]. Dieser Befund wurde aber weder in einer anderen großen Studie noch in einer multivariaten Analyse bestätigt. Sein klinischer Stellenwert bleibt deshalb unklar.

Sonstige Faktoren

Obwohl verschiedene Studien gezeigt haben, dass kardiovaskuläre und metabolische Faktoren wie z.B. arterielle Hypertonie oder metabolisches Syndrom mit dem Entstehen eines BPS assoziiert sind [20], wurde eine Rolle solcher Faktoren für die Progression eines diagnostisierten BPS nur selten untersucht. In einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie wurden 525 Männer mit BPS für drei Jahre beobachtet [331]. Unter Verwendung des kombinierten klinischen Progressionsendpunkts aus MTOPS [215], zeigten Männer mit metabolischem Syndrom in 46,8% eine Progression ihres BPS, die ohne aber nur in 32,4%. In einer multivariaten Analyse waren das Vorhandensein eines Diabetes mellitus (HR 1,37, 95% KI 1,12-1,59) oder einer arteriellen Hypertonie (HR 1,50, 95% KI 1,08-1,94), aber nicht von Adipositas (HR 0,89, 95% KI 0,70-1,13) oder Hyperlipidämie (HR 0,91, 95% KI 0,65-1,26) mit einer Progression assoziiert [331]. Interessanterweise sind die Risikoschätzer ähnlich stark wie die für Prostatavolumen oder PSA berichteten [314]. In Ermangelung der Bestätigung dieser Befunde aus einer unabhängigen Studie kann aber derzeit keine Empfehlung für das diagnostische Vorgehen gegeben werden.

In einer Studie an 100 Männern mit BPS zeigten die Anzahl CD4- und CD8-positiver T-Zellen in der Prostatabiopsie einen Trend für eine Assoziation mit einem kombinierten klinischen Endpunkt aus Anstieg des Symptomenscores, Beginn einer medikamentösen Behandlung und Auftritt von akutem Harnverhalt oder Operation [332]. Wegen mangelnder statistischer Signifikanz bei geringer Stichprobengröße ($n=96$ analysierte Biopsiesets) und fehlender Bestätigung in einer unabhängigen Studie kann hieraus aber keine Empfehlung zum diagnostischen Vorgehen abgeleitet werden.

7.2. Mit Progression assoziierte Faktoren bei aktiv behandelten Männern mit BPS

Für die Analyse von mit Progression assoziierten Faktoren bei aktiv behandelten Männern mit BPS haben die Autoren nur Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens einem Jahr nach Behandlungsbeginn eingeschlossen, da kürzere Beobachtungszeiträume wahrscheinlich mehr über primäres nicht-Ansprechen auf eine bestimmte Therapie als über Progression unter Behandlung aussagen.

In einer Kohorte von 392 Männern mit histologisch bestätigter BPH und einer medianen Beobachtungsdauer von 8,2 Jahren bestand keine statistisch signifikante Assoziation zwischen drei Entzündungsscores und Langzeitergebnissen wie Versagen einer medikamentösen Behandlung (5 α -Reduktasehemmer und/oder α -Blocker), Erfordernis einer operativen Behandlung (transurethrale Resektion), Zeit von Resektion zu post-operativem akuten Harnverhalt (nach primärer Entlassung aus dem Krankenhaus), Versagen einer operativen Behandlung (post-operative Verschreibung eines 5 α -Reduktasehemmers und/oder eines α -Blocker) oder Reoperation [333]. Eine andere monozentrische Studie, die sich aber nur auf medikamentöse Behandlung bezog und einen Beobachtungszeitraum von mindestens drei Jahren hatte, verglich Männer mit (n=266) und ohne Progression (n=43; definiert als akuter Harnverhalt oder Operation oder Krankenhausaufnahme wegen Harnwegsinfekt). In einer multivariaten Analyse waren basales Prostatavolumen, Restharn und Symptomenscore mit Progression assoziiert, während PSA, Q_{max} und Alter es nicht waren. In einer post-hoc-Analyse dieser Daten mit einem arbiträren Grenzwert des Restharns von 50, 100 und 150 ml betrug das relative Risiko einer klinischen Progression 3,93 (95% KI 2,02-7,65), 2,61 (95% KI 1,19-5,57) bzw. 2,11 (95% KI 0,79-5,62) [334].

Eine kleine Studie (n=34) erkundete Faktoren, die mit den Langzeitversagen einer Behandlung mit einem α -Blocker assoziiert waren in Männern, die initial bei akutem Harnverhalt einen erfolgreichen Katheterauslassversuch hatten und anschließend einen α -Blocker einnahmen. Diese Männer wurden für sechs Jahre beobachtet. Dabei wurde ein erneuter akuter Harnverhalt und/oder eine Operation am unteren Harntrakt als Progression definiert. In einer multivariaten Analyse war das Prostatavolumen (≤ 20 cm³ vs. 21-50 cm³ vs. ≥ 51 cm³), nicht aber PSA, Restharn oder Alter mit einem zweiten akuten Harnverhalt oder dem kombinierten Endpunkt aus Harnverhalt und Operation assoziiert [335].

Im Finasterid-Arm von PLESS war die absolute Reduktion des Symptomenscores nach vier Jahren in allen drei Terzilen von Prostatavolumen und PSA vergleichbar. Im Gegensatz dazu waren im Placebo-Arm derselben Studie basales Prostatavolumen und PSA mit einer Verschlechterung des Symptomenscores assoziiert [324]. In einem multivariaten Modell beider Arme der Phase-III-Studien mit Dutasterid waren die frühere Verwendung eines α -Blockers, BPH Impact Index, PSA und das Prostatavolumen mit einem größeren Progressionsrisiko sowie Q_{max} und die Behandlung mit Dutasterid mit einem geringeren Progressionsrisiko assoziiert [314]. Schließlich analysierte eine monozentrische

Studie retrospektiv 218 Männer, deren BPS mit einer Kombination aus α -Blocker und Dutasterid behandelt worden waren und verglich diejenigen, die weiterhin medikamentös behandelt wurden (n=172; mediane Nachbeobachtung 27,7 Monate), mit denen, die eine Operation benötigten (n=46; mediane Nachbeobachtung bis zur Operation 11 Monate). In einer multivariaten Analyse waren basaler Symptomenscore und die Größe einer IPP, nicht aber Alter, Prostatavolumen oder PSA mit einer späteren Operation assoziiert [179].

Insgesamt sind die vorliegenden Daten zu möglichen Risikofaktoren für eine Progression unter medikamentöser Behandlung zu heterogen in ihrer Natur und zu gering in der Anzahl der Studien, um hieraus robuste Empfehlungen für die Diagnostik ableiten zu können.

8. Diagnostische Strategie – ein Überblick

Die Diagnostik bei Männern mit BPS soll die folgenden vier Fragen beantworten:

1. Sind die Beschwerden des Patienten dem BPS zuzuordnen?
2. Wie ist das Ausmaß der Beschwerden und besteht Behandlungsbedarf?
3. Bestehen bereits Komplikationen am unteren oder oberen Harntrakt?
4. Welches Therapieverfahren ist am besten geeignet?

Die differenzierte Diagnostik von Patienten mit LUTS erfordert ein hohes Maß an urologischer Sachkompetenz und die Verfügbarkeit sowie Erfahrungen mit den notwendigen apparativen Untersuchungsverfahren (z. B. Uroflowmetrie, transrektal-sonografische Bestimmung der Prostatagröße, sonografische Messung der Detrusordicke, urodynamische Untersuchungsverfahren bei gegebener Indikation). Darüber hinaus kann es notwendig sein, differentialdiagnostisch andere Ursachen der Beschwerden auszuschließen (z. B. Blasentumore, Blasensteine, Harnröhrenstrikturen), die zusätzliche urologisch-diagnostische Maßnahmen (z. B. Urethro-Zystoskopie, Urethrografie) erfordern. Aus diesem Grund sollte die Basisdiagnostik eines Patienten mit LUTS im Rahmen einer urologischen Gesamtuntersuchung erfolgen.

Für die Entscheidung, ob eine Therapie erforderlich ist bzw. welche initiale Behandlung gewählt werden sollte, ist darüber hinaus eine differenzierte Beurteilung des Progressionsrisikos erforderlich, welches sich aus dem Gesamtbild der anamnestischen, klinischen und apparativen Befunde ergibt.

8.1. Identifizierung des BPS

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung eines BPS von LUTS anderer Genese beruht im Wesentlichen auf:

- **Anamnese (inklusive Medikamentenanamnese)**
- **Messung der Symptomatik und Lebensqualität**
- **Körperlicher Untersuchung**
- **Urinanalyse**
- **Prostata-spezifischem Antigen**
- **Restharnbestimmung**
- **Sonografie des unteren Harntrakts**
- **Sonografische Untersuchung des oberen Harntraktes**

Im Einzelfall können zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen auch noch weitere Untersuchungen notwendig sein, z. B. Blasentagebuch, Urodynamik, Röntgenuntersuchungen des oberen und unteren Harntrakts oder Endoskopie.

8.2. Quantifizierung von Beschwerden und Leidensdruck

Die Quantifizierung der Beschwerden erfolgt in erster Linie mit einem validierten Symptomfragebogen wie beispielsweise dem IPSS-Fragebogen inklusive der

Lebensqualitätsfrage. Symptomstärke und Lebensqualitätseinschränkung sind eng korreliert [336].

8.3. Identifikation von Komplikationen am unteren oder oberen Harntrakt

Als Komplikationen des BPS gelten rezidivierende Harnverhalte, rezidivierende Harnwegsinfektionen (ggf. mit Prostatitis und/oder Epididymitis), rezidivierende und konservativ nicht-beherrschbare Makrohämaturien, Blasensteine, Blasendivertikel, Dilatation des oberen Harntrakts (Hydronephrose) und Einschränkung der Nierenfunktion (**Tabelle 6:** Merkbbox Operationsindikation). Komplikationen scheinen das Resultat einer lange bestehenden, nicht oder nur inadäquat behandelten BOO/BPO zu sein [337]. Die Detektion von Komplikationen ist wichtig, da beim Vorliegen ein konservatives Vorgehen oder eine medikamentöse Therapie kontraindiziert ist und nur eine Prostataoperation eine Chance zur adäquaten Behandlung und Reversibilität haben. Daher werden diese Komplikationen auch als absolute Operationsindikationen erachtet. Zur Abklärung von potenziellen Komplikationen kommen – neben Anamnese und körperlicher Untersuchung – insbesondere die folgenden Untersuchungen zu Anwendung:

- Sonografie des unteren und oberen Harntrakts
- Labor (Kreatinin und Kreatinin-Clearance)

Tabelle 6: Merkbbox Absolute Operationsindikation

Absolute Operationsindikationen
rezidivierender Harnverhalt*
rezidivierende Harnwegsinfektionen mit/oder Prostata- oder Nebenhodeninfektionen*
rezidivierende Makrohämaturie (aus Prostatagefäßen) *
Blasensteine*
Blasenpseudodivertikel* (Ausstülpungen der Mukosa)
Dilatation des oberen Harntrakts ± Einschränkung der Nierenfunktion *

* in Folge eines BPS

8.4. Risikoprofile und Identifizierung des am besten geeigneten Therapieverfahrens

Die Therapie von BPS-Patienten ist breit gefächert, weist eine zum Teil erheblich differierende Behandlungsmorbidität auf und kann mit vorübergehenden oder dauerhaften Therapiekomplikationen vergesellschaftet sein. Abgesehen von gut definierten absoluten Operationsindikationen (siehe oben) sind

Differentialindikationen ohne bereits eingetretene BPS-Komplikationen für verschiedenen Therapieoptionen medizinisch wenig definiert und bieten damit die Möglichkeit der Therapiekaskade, die vorwiegend durch intolerable Nebenwirkungen oder eine primäre/sekundäre Non-Response beeinflusst ist. Das Ausmaß der Problematik der Therapiekaskade ist in Deutschland unbekannt. Neben hohen Kosten dieser Behandlungsweise, die bei zunehmender Prävalenz therapiepflichtiger LUTS-Patienten mit zunehmender Alterung der Bevölkerung auf Dauer nicht überschaubar sind, ist eine medizinisch begründete Patientenauswahl vor Therapie aufgrund einer kompetenten Diagnostik eine sinnvolle Alternative. Als medizinisch gut definierte Selektionskriterien haben sich herauskristallisiert:

- Vorhandensein und Grad der Blasenauslassobstruktion (BOO/BPO)
- die Wahrscheinlichkeit der Progression (Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von BPS-Komplikationen)

8.4.1. Vorhandensein und Grad der BOO

Während LUTS lästig und zur Lebensqualitätseinschränkung führen können und eine BPE als Befund bei der klinischen Untersuchung erhoben wird, ist die BOO/BPO nach allen vorliegenden wissenschaftlichen Informationen mit Schädigungen im unteren und/oder oberen Harntrakt assoziiert (z. B. Blasendivertikel, Blasensteine oder Hydronephrose mit/ohne Niereninsuffizienz) [337]. Medikamente zur BPS-Behandlung haben keinen (Phytopharmaka, Antimuskarinika, β 3-Agonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-I) oder nur einen geringen Effekt auf die BOO/BPO (α -Blocker, 5 α -Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs)), sodass der Einsatz dieser Arzneimittel einen symptomatischen Patienten zu einem Patienten mit geringen oder keinen LUTS konvertieren kann, aber die BOO/BPO mit allen klinischen Komplikationsmöglichkeiten bestehen bleibt („stumme Obstruktion“) [338]. Diese Tatsache impliziert, dass nur solche Männer mit Medikamenten behandelt werden sollten, die keine oder nur eine geringe BOO/BPO haben. Männer mit BOO/BPO haben nach Deobstruktion (z. B. mittels TURP) signifikant bessere Resultate hinsichtlich einer Verminderung der LUTS und des Restharns sowie Verbesserung der Lebensqualität und Harnstrahlstärke im Vergleich zu Männern ohne BOO/BPO [85, 230]. Auch Männer mit einer Deobstruktion unmittelbar nach dem Nachweis einer BOO/BPO haben signifikant bessere Resultate hinsichtlich einer Verminderung der LUTS und des Restharns sowie Verbesserung der Lebensqualität und Harnstrahlstärke im Vergleich zu Männern, die erst später (nach >12 Monaten) operiert werden [339]. Diese Tatsache impliziert, dass eine BOO/BPO irreversible Schäden im unteren Harntrakt hervorruft, wenn nicht schnell genug eine Deobstruktion stattfindet. Eine Detrusorüberaktivität (DÜA) besteht bei Patienten mit BOO/BPO signifikant häufiger (bis 83%) als bei Patienten ohne BOO/BPO (ca. 52%) [340]. Werden Patienten mit DÜA und BOO/BPO deobstruiert (z. B. mit TURP), ist die DÜA in 73% postoperativ nicht mehr nachweisbar [341, 342], während bei Patienten mit DÜA, aber ohne relevante BOO/BPO die DÜA in 60% persistiert [341], und bei diesen Männern eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine *de novo* Dranginkontinenz besteht [343]. Wird bei Patienten mit Detrusorunteraktivität eine Prostataoperation (z. B. TURP) durchgeführt, persistieren LUTS und Restharn in

der Langzeit-Nachbeobachtung (>10 Jahre) mit hoher Wahrscheinlichkeit, und alle präoperativ erhobenen Parametern bleiben unverändert [344]. Männer mit Detrusorunteraktivität und Prostataoperation hatten im Vergleich zu Männern mit Detrusorunteraktivität ohne Prostataoperation (*watchful waiting*) im Langzeitverlauf signifikant höhere Restharnwerte, eine signifikant niedrigere Miktions-effizienz und signifikant häufiger eine chronische Retention.

Die Diagnostik der BOO/BPO bei BPS war bisher an eine aufwendige und teure urodynamische Untersuchung gebunden, die als Screeningmethode unrealistisch und deshalb fakultativ ist. Mit neuen minimal-invasiven Methoden (z. B. mit der sonografischen Bestimmung von Detrusordicke und IPP) ist in einem hohen Prozentsatz die Unterscheidung zwischen obstruktiver und nicht-obstruktiver BPS auch ohne Druck-Fluss Messungen im Screening möglich. Eine Patientenselektion unter Beachtung des Obstruktionsgrades ist deshalb kostengünstig und ohne Morbidität bereits bei der initialen Untersuchung durchführbar und deshalb zu empfehlen.

8.4.2. Progressionsfaktoren

Der chronisch progrediente Charakter des BPS bedeutet, dass ein nicht oder insuffizient behandeltes BPS zu Komplikationen führen kann (z. B. Zunahme der Symptomatik, Ausbildung eines Harnverhalts oder Entstehung von Blasensteinen, Harnstauungsniere, Niereninsuffizienz, Harninkontinenz oder Harnwegsinfekten). Hieraus ergibt sich außer der Symptomverbesserung auch eine Progressionshemmung als mögliches Therapieziel. Um das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer progressionshemmenden Therapie beurteilen zu können, ist eine Einschätzung des Progressionsrisikos erforderlich. Als Prädiktoren für eine Progression haben sich neben dem Lebensalter, insbesondere das Serum-PSA, das Prostatavolumen, die Restharnmenge und die Harnstrahlstärke erwiesen; verlässliche quantitative Parameter gibt es aber nicht.

9. Kontrolliertes Zuwarten und Verhaltenstherapie

Einleitung

Primäres Ziel bei der Behandlung des BPS ist die rasche Reduktion der störenden Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. Ein wichtiges längerfristiges Behandlungsziel ist die Hemmung der BPS-Progression. Progression bedeutet Zunahme der Symptomatik und/oder des Prostatawachstums mit den damit potenziell assoziierten Komplikationen (ansteigende Restharmengen, akuter Harnverhalt, Notwendigkeit operativer/instrumenteller Eingriffe an der Prostata).

9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Die Strategie des kontrollierten Zuwartens sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die einen geringen Leidensdruck haben und/oder Änderungen im Lebensstil zur Linderung der Symptomatik umsetzen wollen und können.
Evidenzlevel 4	Quellen: [71, 220]

9.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Kontrolliertes Zuwarten und Verhaltenstherapieänderungen sollten unter Berücksichtigung von vorliegenden Risikofaktoren eingesetzt werden.
Evidenzlevel 2-	Quellen: [69, 120]

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad	Kontrolliertes Zuwarten sollte unter Berücksichtigung von den individuellen Risikofaktoren für eine Progression eingesetzt werden. Zusammenfassend haben sich als Prädiktoren für eine Progression u. a. das Lebensalter, das

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
B	Serum-Prostata-spezifische Antigen, das Prostataavolumen, die Restharnmenge und die Harnstrahlstärke erwiesen.
Evidenzlevel 2-	Quellen: [69, 71, 120]

9.4.	Konsensbasierte Statement
EK	Patienten mit zunehmenden mehreren und/oder stark erhöhten Progressionsrisiken sind nicht für eine Strategie des kontrollierten Zuwartens geeignet.

9.5.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 2++	Kontrolliertes Zuwarten hat keinen Einfluss auf die Entwicklung bzw. den Verlauf einer Blasenauflassobstruktion.
	Quellen: [220, 252]

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein kontrolliertes Zuwarten soll bei klinisch relevanter Obstruktion und/oder bei Vorliegen benignen Prostatasyndrom-bedingter Komplikationen nicht erfolgen.

Hintergrundinformationen zu 9.1. bis 9.4.

Populationsbasierte Kohortenstudien und Analysen von Placebo-Gruppen aus Arzneimittelstudien belegen, dass das BPS insbesondere im Anfangsstadium, z. B. bei einem IPSS ≤ 7 Punkte, unterschiedlich lange Zeit dauernde, wechselnde und wellenförmige Beschwerden mit nur keinem bzw. geringem Leidensdruck verursachen kann. Hieraus wurde die Möglichkeit der „Strategie des kontrollierten Zuwartens“ (engl. = *Watchful Waiting*) abgeleitet [71, 120, 339].

So kann es beim unbehandelten benignen Prostatasyndrom auch zu langfristigen Remissionen bei 20-30% der Patienten kommen [71, 345], mit geringem Risiko für eine Progression bzw. Komplikationen des BPS (z. B. akuter

Harnverhalt) [32, 346]. In einer bereits 1990 publizierten Metaanalyse berichtete Isaacs, dass 16% der befragten Männer mit LUTS/BPS (n=282) ohne Therapie keine Veränderung der Symptome und 38% sogar eine Besserung bei einer Beobachtungszeit von 2,6–5 Jahren angaben [347]. Weitere Daten stammen aus der PLESS: 1376 Männer mit BPS und moderaten Symptomen im Placebo-Arm wurden über 4 Jahre beobachtet. Die berechnete Inzidenz akuter Harnverhalte betrug 18/1000 Personenjahre, entsprechend einer jährlichen Inzidenz von 1,8% [323].

Temml et al. (2003) berichteten über den natürlichen Verlauf des BPS bei 456 Männern in Wien: Bei einer Beobachtungszeit von fünf Jahren gaben 19% keine Symptomveränderung und 31% eine Verbesserung an. Allerdings kam es bei 50% der Männer zu einer Symptomverschlechterung [322].

In einigen Placebo-Gruppen aus Arzneimittelstudien wurde langfristig ebenfalls eine eindeutige Progression mit Zunahme der Symptomatik und Häufigkeit von Komplikationen (z. B. Harnverhaltung und Operationsbedürftigkeit) beobachtet [322, 348].

Es konnten verschiedene Risikofaktoren für eine Progression des BPS identifiziert werden (siehe [Kapitel 7. Prognosefaktoren für die Progression des BPS](#)). Diese sollten bei der Therapieauswahl zur Behandlung des BPS Berücksichtigung finden. Je höher das Progressionsrisiko desto weniger ist kontrolliertes Zuwarten indiziert [32].

Kontrolliertes Zuwarten kann durch eine Reihe von Verhaltensmaßnahmen unterstützt werden wie z. B. [71, 349]:

- Regulierung der Flüssigkeitszufuhr (Gesamtmenge ca. 1500 ml/24 Stunden).
- Gleichmäßige Verteilung der Trinkmenge über den Tag, Vermeidung übermäßiger Flüssigkeitszufuhr am Abend und vor bestimmten Aktivitäten (eine stark verminderte Flüssigkeitsrestriktion kann bei irritativen Blasenbeschwerden jedoch zur Zunahme der Beschwerden (Speichersymptome) führen).
- Reduktion bzw. Vermeidung des diuretischen und irritativen Effekts von übermäßiger Kaffee- und Alkoholzufuhr sowie scharfen Gewürzen.
- Überprüfung bzw. Vermeidung von diuretischen Medikamenten am Abend, ggf. Medikamentenumstellung.
- „Ausstreichen“ der Harnröhre nach der Miktion zur Verhinderung des Urin-Nachträufelns.
- Blasentraining (temporäres Zurückhalten der Miktion bei leichtem bis mäßigem Harndrang).

Hintergrundinformationen zu 9.5. und 9.6.

Urodynamische Untersuchungen haben gezeigt, dass kontrolliertes Zuwarten keinen Einfluss auf die Entwicklung bzw. den Verlauf einer Blasenauflassobstruktion hat [220].

In verschiedenen Studien wurden an Männern unter kontrolliertem Zuwarten urodynamische Untersuchungen (Druck-Fluss Messungen) durchgeführt, wobei sich bei einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 3,5 Jahren keine klinisch signifikanten Veränderungen zeigten [97, 252, 272, 350-352].

Die Auswertung von neun Studien, in denen bei insgesamt 710 (20-141) Männern unter kontrolliertem Zuwarten Druck-Fluss Messungen nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 44,5 (20-141) Monaten durchgeführt worden waren, ergab im Mittel eine Reduktion im $P_{det}Q_{max}$ von nur 1,8 cm H₂O und eine Verringerung des Q_{max} um nur 0,4 ml/s [252].

Bei Männern in Placebo-Gruppen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCTs) zeigte sich unter kontrolliertem Zuwarten nur ein geringer Abfall des $p_{det}Q_{max}$ sowie ein klinisch nicht relevanter Anstieg des Uroflow (Anstieg durchschnittlich 0,6 ml/s) bei einer Beobachtungsdauer von durchschnittlich 3,9 Monaten [248, 271, 353].

10. Medikamentöse Therapieoptionen

Hinweis

Vor der Verschreibung von Arzneimitteln ist es nach deutschem Recht verpflichtend, auf relevante Nebenwirkungen und Risiken hinzuweisen. Ein Verweis auf den Beipackzettel gilt dabei als nicht hinreichend.

10.1. Monotherapie

10.1.1. Phytotherapie

Grundlagen

Phytotherapeutika werden im Rahmen einer alternativen oder komplementären Medizin vor allem in Deutschland, Frankreich und in einigen anderen europäischen Ländern als „sanfte“ und „natürliche“ Medizin eingesetzt. In den USA sind viele Präparate als „Nahrungsergänzungsmittel“ verfügbar [71, 354-357].

Anders als bei chemisch Produkten synthetischen Ursprungs ist die Zusammensetzung von Extrakten aus Blättern, Wurzeln oder Früchten verschiedener Pflanzen nur teilweise definiert und standardisiert. So werden häufig unterschiedliche Extraktionsverfahren in den Herstellerfirmen eingesetzt [355]. Infolgedessen kann sich das Produkt der einen Firma bezüglich seiner Zusammensetzung und des Anteils der Substanzen, denen die angenommene Wirkung zugeschrieben wird, gegenüber dem Produkt einer anderen Firma unterscheiden, selbst wenn der Extrakt aus der gleichen Pflanze stammt [358, 359]. Deshalb können die Ergebnisse der in der Grundlagenforschung und in klinischen Studien beobachteten Resultate mit einem speziellen Extrakt bzw. dem Extrakt eines Herstellers nicht automatisch auf das Produkt eines anderen Herstellers übertragen werden [356, 360]. Die meisten Phytopräparate werden aus den Teilen einer einzigen Pflanze hergestellt (Monopräparate), einige Hersteller bieten aber auch Kombinationspräparate aus mehreren Pflanzen an.

Die zur Behandlung des BPS verwendeten pflanzlichen Arzneimittel sind unter anderem wegen ihrer geringen Nebenwirkungen nicht verschreibungspflichtig und damit seit dem Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung ab 2004 aus Kostengründen von der Erstattungspflicht durch die gesetzlichen Krankenkassen grundsätzlich ausgeschlossen. Jedoch ist es seit dem 01.01.2012 (Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung) allen gesetzlichen Krankenkassen freigestellt, im Rahmen ihrer Satzungsleistungen auf dem „Grünen Rezept“ ärztlich empfohlene Arzneimittel bis zu einem bestimmten Betrag zu erstatten.

Pflanzen und Wirkstoffe

Zur Behandlung eines BPS kommen neben Früchten der Sägezahnpalme (*Sabal serrulata*, *Serenoa repens*) unter anderem auch vorwiegend phytosterolhaltige Präparate, Brennnesselwurzelextrakte (*Urtica dioica*), Pollenextrakte (*Secale cereale*), Kürbissamen (*Cucurbita pepo*) und Extrakte aus der Rinde des

Afrikanischen Pflaumenbaumes (*Pygeum africanum*) zum Einsatz [71, 361-363]. Bislang ist noch weitgehend ungeklärt, welche der zahlreichen, meist *in vitro* beobachteten Effekte - mit teilweise beim Menschen nicht erreichbar hohen Dosierungen - für die in klinischen Studien beschriebenen Ergebnisse verantwortlich sind. Diskutiert werden als mögliche Wirkmechanismen u.a. anti-inflammatorische, antiproliferative und antiandrogene Effekte [354, 356, 364-366].

Extrakte aus den Früchten der Sägezahnpalme (*Sabal serrulata*, *Serenoa repens*) gehören zu den am häufigsten verwendeten Phytotherapeutika zur Behandlung des BPS [367, 368]. Neben geringen Mengen an Phytosterolen enthalten sie hauptsächlich (bis zu 90%) freie Fettsäuren, denen unter anderem antiandrogene Wirkungen, eine Reduktion der 5 α -Reduktase [369], die Verminderung von Wachstumsfaktoren [370] und antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben werden [354, 371]. Zur Gewinnung phytosterolhaltiger Präparate wurde früher die Knolle der südafrikanische Pflanze *Hypoxis Rooperi* verwendet, heute dienen Pinien als Hauptquelle [372]. Ob laut Hersteller das β -Sitosterin die tatsächliche Haupt-Wirkkomponente in diesen Präparaten darstellt oder vielmehr ebenfalls die freien Fettsäuren für die beobachteten Wirkungen verantwortlich sind, ist jedoch ungeklärt. Auch Brennnessel-Wurzel-Extrakte enthalten ungesättigte Fettsäuren, zusätzlich hohe Konzentrationen an Vitamin A, C, E, D und K sowie zahlreiche Mineralien (Eisen, Kalzium, Magnesium, Kalium, Phosphat, Chlor u. a.), Scopoletin, Flavonoide und Sitosterol. Bislang ist nicht klar, welche dieser Substanzen für die angenommene(n) Wirkung(en) der Präparate verantwortlich sind [373]. Pollenextrakte werden aus unterschiedlichen Gräserpollen (Roggen, Timothy Gras, Mais) gewonnen. Diese Präparate werden in zahlreichen europäischen Ländern angeboten. Bisher gibt es nur eine sehr geringe Studienlage zur Bewertung. Auch Präparate mit Extrakten aus Kürbissamen sind weit verbreitet. In Kürbissamen finden sich Fettsäuren (mit bis zu 64% Linolsäure), Sterole, Carotinoide, Selen und Magnesiumsalze. Als Wirkmechanismen werden ebenfalls antiandrogene und antiphlogistische Effekte sowie eine Beeinflussung der glatten Muskulatur in der Blase und Prostata postuliert [354, 374]. Extrakte aus der Rinde des Afrikanischen Pflaumenbaums sind dagegen vorwiegend in Frankreich und den USA verbreitet. Die Extrakte enthalten unter anderem langkettige Fettsäuren und Phytosterole [354].

Neben Monopräparaten, die die Extrakte nur einer Pflanze enthalten, werden von einigen Herstellern Extrakte aus Kombinationen von verschiedenen Pflanzen zur Behandlung des BPS angeboten, ohne detaillierte wissenschaftliche Erklärung bzw. Nachweise für eventuelle komplementäre, additive oder potenzierende Wirkungen.

Studienlage

Trotz einer Vielzahl an Publikationen und Studien wird der Stellenwert von Phytotherapeutika bei der Behandlung des BPS weiterhin kontrovers diskutiert. Die Heterogenität der Präparate - und die damit verbundene Nicht-Vergleichbarkeit der Studienergebnisse sowie das Fehlen von

Langzeitergebnissen und von Daten zum Nachweis der Reduktion des Prostatawachstums und der Verminderung der BPS- Progression haben dazu geführt, dass in einer Reihe von internationalen urologischen Leitlinien bzw. Ländern keine abschließende und generelle Empfehlung zur Behandlung des BPS mit Phytotherapeutika abgegeben wurden [357, 375]. Es wird gefordert, dass die einzelnen, standardisierten und definierten Produkte der Herstellerfirmen in separaten Studien geprüft werden, wobei die Anforderungen an das Studiendesign denen entsprechen sollten, die bei der Prüfung chemisch definierter Arzneimittel gestellt werden und den Kriterien der *International Consultations on Prostate Diseases* für BPS-Studien hinsichtlich Studienparameter, Behandlungsdauer und Patientenzahl entsprechen [376, 377].

Auch die 1995 gegründete Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) beschäftigt sich seit 2004 in dem aus Experten aller Mitgliedsländer der Europäischen Union (EU) bestehenden „*Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC)“ mit den wissenschaftlichen Daten und Evaluierungen von phytotherapeutischen Präparaten sowie die Einführung eines Registrierungsverfahrens für pflanzliche Präparate, die auf dem europäischen Markt angeboten werden. Vom Ausschuss des HMPC werden EU-Monografien der einzelnen Pflanzen in einem festgelegten *Procedere* erstellt und bezüglich der Indikationen und Kriterien eines „*well-established use*“ bzw. eines „*traditional use*“ mit einer „plausiblen Wirksamkeit“ klassifiziert und registriert [378].

In die Kategorie „*well-established use*“ werden Präparate eingeteilt, die länger als zehn Jahre in der EU genutzt wurden und deren Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen wurden. Demgegenüber werden „*traditional use*“-Präparate bzw. -Extrakte lediglich auf der Basis ausreichender Sicherheitsdaten und plausibler Wirksamkeit registriert. Sie müssen länger als 30 Jahre und davon mindestens 15 Jahre in der EU verwendet worden sein [379].

Monopräparate

Die meisten, qualitativ hochwertigsten, klinischen, Placebo-kontrollierten und randomisierten Studien wurden mit Sabal- (*Serenoa repens*-) Präparaten durchgeführt, wie z. B. die *Saw Palmetto Treatment for Enlarged Prostates* (STEP)- [368] und *Complementary and Alternative Medicine for Urological Symptoms* (CAMUS)-Studie [380]. Jedoch konnte weder in der STEP-Studie noch in der CAMUS-Studie ein Unterschied im Abfall des IPSS, Verbesserung des Q_{max} , Reduktion der Restharnmenge, des Prostatavolumens, Verbesserung der Lebensqualität und Abfall des PSA-Wertes im Vergleich zur Placebo-Gruppe nachgewiesen werden. Insgesamt sind Nebenwirkungen der Behandlung mit Sabal-Extrakten selten bzw. mild [381, 382].

In einer Studie wurde der Effekt eskalierender Dosen eines mittels Ethanol gewonnenen Sabal-Extraktes, beginnend mit der Standarddosis von 320 mg Extrakt/Tag, über 24 Wochen untersucht. Die Dosis wurde dann zunächst verdoppelt und nach weiteren 24 Wochen auf 960 mg/Tag erhöht. Die

Auswertung nach 72 Wochen zeigte, dass sogar eine Dosiserhöhung des verwendeten Extraktes bis zur dreifachen Standarddosis dem verabreichten Placebo bezüglich des *American Urological Association* (AUA)-Symptomenscore unterlegen war und andere Parameter (unter anderem der Bother-Score, Nykturiefrequenz, Q_{\max} , die Restharmengen und sexuelle Funktionsparameter den Werten der Placebo-Gruppe nicht überlegen waren [380]. In einem Update der Cochrane Collaboration zu den Sabal-Extrakten lautete die Schlussfolgerung abermals, dass Sabal-Extrakte LUTS, gemessen unter anderem am Symptomenscore und Q_{\max} , nicht mehr verbesserten als Placebo [367].

In einer multizentrischen, randomisierten und doppelblinden Studie mit 354 Patienten aus dem Jahr 2019 [383] konnten dagegen statistisch signifikante Verbesserungen des Q_{\max} , des IPSS, der Scores für Speicher- und Entleerungssymptome, für Lebensqualität, für die männliche Sexualfunktion und des Internationalen Index der erektilen Funktion (IIEF) in der Serenoa-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p < 0,05$) nachgewiesen werden.

Die Herstellung der Pflanzenextrakte erfolgt hauptsächlich mittels Hexans und ethanolischen Lösungen, seltener mit Verwendung von superkritischem CO_2 . Als wirksame Substanzen werden in erster Linie die freien Fettsäuren angesehen, die nach Analysen in den verschiedenen Präparaten zwischen 40 und 81% der Lipid-Gesamtmenge betragen.

Die Extraktion mit Hexan wird vorwiegend in Frankreich verwendet, während Deutschland meist 90-96%iges Ethanol benutzt wird. Mit dem französischen mit Hexan hergestellten Extrakt wurden in großen BPS-Studien bessere Ergebnisse beschrieben als mit Placebo und vergleichbare Verbesserungen wie mit einem 5-Alpha-Reduktase-Hemmer bzw. α -Antagonisten [384, 385]. Bisher hat die EMA nur einem französischen Serenoa-Extrakt für die Behandlung des BPS/symptomatischer BPH die Bezeichnung „*well-established medical use product*“ zuerkannt, während die mittels ethanolischem Extraktionsverfahren hergestellten Produkte (die meisten in Deutschland verfügbaren Produkte) die Kennzeichnung „*traditional use*“-Präparate erhielten. Das französische Präparat (mit Hexan-Extraktion) wird in Deutschland nicht angeboten [360, 386].

In der letzten Beurteilung zu *Serenoa repens* (W. Bartram) der EMA findet sich die Anmerkung: „*The available data do not support the ethanolic extracts as well-established medicinal products*“ [386].

Eine definitive Klärung der Gleichwertigkeit der Extraktion mit Hexan bzw. Ethanol wäre nur durch die Durchführung einer prospektiven, randomisierten verblindeten und Placebo-kontrollierten Studie möglich.

Phytosterolextrakte wurden nur in wenigen Studien untersucht [387, 388]. Die dort als signifikant bewerteten Verbesserungen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf den Q_{\max} und den IPSS müssen jedoch mit Vorsicht bewertet werden, da trotz guter Ergebnisse in der Initialphase der Studien in der Langzeit-

Nachbeobachtungszeit keine Unterschiede mehr im Vergleich zum Placebo nachweisbar waren [389]. Widersprüchliche Ergebnisse wurden auch bei Studien mit Brennnesselwurzextrakten beobachtet. Während in einer Placebo-kontrollierten Studie mit 226 Patienten [390] nach zwölf Monaten lediglich eine Verbesserung um einen Punkt beim IPSS nachweisbar waren ($p=0,0233$) bei gleichzeitig fehlender Wirkung auf Q_{\max} , zeigten sich in einer anderen Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten sowohl für den IPSS (Brennnessel: von 19,8 zu 11,8; Placebo: von 19,2 zu 17,7 ($p=0,002$)) als auch für Q_{\max} (Brennnessel: 8,2 ml/s; Placebo: 3,4 ml/s ($p<0,05$)) deutliche Vorteile für das Brennnesselpräparat [391]. Beide Studien wurden mit dem gleichen Präparat durchgeführt. In seiner Schlussfolgerung betonte Safarinejad: „*Further clinical trials should be conducted to confirm these results before concluding that *Urtica dioica* is effective*“.

Die Inkonsistenz der Studienergebnisse mit den Phytosterolextrakten, insbesondere in Bezug auf Q_{\max} und der die Stärke der Wirksamkeit belegen den unklaren Stellenwert der Therapie mit *Urtica dioica* Extrakten.

Auch für die Bewertung von Pollenextrakten liegen nur wenige, vor allem ältere Daten vor [392]. In der einzigen Placebo-kontrollierten Studie mit 60 Patienten, welche über einen Zeitraum von sechs Monaten durchgeführt wurde, wurde eine subjektive und objektive Beurteilung der Wirksamkeit vorgenommen [393]. Die subjektive Beurteilung wurde mit der Boyarsky-Skala [394] erstellt. Mit dieser wurde eine subjektive Verbesserung von 69% mit dem Phytopräparat gegenüber 30% bei dem Placebo-Präparat nachgewiesen. Bei den objektiven Parametern konnte nur ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Restharns festgestellt werden. Die Bewertung der Wirksamkeit erscheint auf Basis dieser kleinen Studie nicht ausreichend belegt.

Schwer zu bewerten ist ebenfalls die Studienlage beim Einsatz von Kürbiskernextrakten. So konnte zwar in einer prospektiven doppelblind-randomisierten Studie ($n=476$ Männer) zur Bewertung eines ethanolischen Kürbiskernextraktes [374] ein gerade signifikanter Abfall des IPSS gegenüber Placebo nach zwölf Monaten nachgewiesen werden. Bei den sekundären Prüfparametern (Q_{\max} , Restharn, Prostatavolumen, PSA, Lebensqualität) fanden sich nach zwölf Monaten aber keine Unterschiede zwischen Kürbissamenextrakt und Placebo. Zudem konnte in der 12-monatigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten GRANU-Studie [395] mit 1.431 Männern eine signifikante Verbesserung des IPSS bei Gabe von zweimal täglich 5 g Kürbissamen gegenüber Placebo verzeichnet werden, nicht jedoch bei Gabe von zweimal täglich 500 mg Kürbissamen-Extrakt in Kapselform.

Es gibt nur wenige Studien mit dem Rinden-Extrakt des Afrikanischen Pflaumenbaums. Zwar konnte in einer kleinen Studie gezeigt werden, dass *Pygeum africanum*-Extrakt mit 50 mg zweimal täglich oder 100 mg einmal täglich nach zwei Monaten als gleich wirksam und sicher gelten. Ein Vergleich mit einer Placebo-Gruppe wurde jedoch nicht durchgeführt [396].

Kombinationspräparate

Einige Studien zur Wirksamkeit von Phytopharmaka bei der Therapie des BPS wurden mit Kombinationspräparaten u. a. bestehend aus Extrakten von *Serenoa repens* und *Urtica dioica* durchgeführt, wobei hiermit bessere Ergebnisse im Vergleich zu Placebo beschrieben wurden [397]. Bei in Moskau durchgeführten Studien konnten mit einer *Sabal-Urtica*-Kombination im Vergleich zu Placebo Vorteile hinsichtlich Verbesserung des IPSS (medianer IPSS-Ausgangswert 17, Abfall 6 IPSS-Punkte in der *Sabal-Urtica*-Gruppe, bzw. von 4 IPSS-Punkten in der Placebo-Gruppe), eine Reduktion von Miktionsfrequenz und Harndrang sowie eine Verbesserung der Lebensqualität mit anhaltender Wirksamkeit in einer Langzeitanwendung gezeigt werden [398, 399].

Bei einer Analyse von vier anderen Studien konnte mit der *Sabal-Urtica*-Kombination eine signifikant höhere Reduktion nächtlicher Miktionen im Vergleich zu einem Placebo festgestellt werden. Die Nykturie-Reduktion bei den mit der Kombination aus *Serenoa repens*- und Brennnessel-Extrakt behandelten Patienten war vergleichbar mit der in den Tamsulosin- oder Finasterid-Gruppen [400].

10.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse bzw. der fraglichen Überlegenheit gegenüber Placebo und der Monotherapie mit chemisch definierten Substanzen können Phytotherapeutika zur Therapie des benignen Prostatasyndroms nicht allgemein empfohlen werden, wenngleich bei der Phytotherapie weniger Nebenwirkungen angegeben werden als bei synthetischen Produkten.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [367, 380, 381, 401-403]

10.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Phytopräparate (als Mono- oder Kombinationspräparate), zeigen in einigen Studien Vorteile gegenüber einem Placebo und teilweise keine Unterlegenheit gegenüber der Monotherapie mit synthetischen Arzneimitteln. Wenn chemisch-synthetische Produkte für die Behandlung des benignen Prostatasyndroms abgelehnt werden, kann für Patienten mit leichter bis mittelschwerer benigner Prostatasyndrom-Symptomatik aufgrund geringerer Nebenwirkungen der Einsatz von Phytotherapeutika in Erwägung gezogen werden.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [392, 402-407]

10.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wird seitens des Patienten ein Phytopräparat gewünscht, soll der Arzt den Patienten bei der Auswahl des Phytopräparates auf Grundlage der Herkunft, Zusammensetzung und aktuellen Studienlage beraten.
10.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad A	Phytotherapeutika haben keinen Einfluss auf das Prostataavolumen sowie eine Blasenauslassobstruktion und sollen bei Patienten mit deutlich obstruktiven Symptomen / Befunden nicht eingesetzt werden.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [252, 408]

Hintergrundinformationen zu 10.1.

Während einige Studien eine deutliche Unterlegenheit der Phytotherapeutika gegenüber der Monotherapie mit chemisch definierten Substanzen zeigen [367, 401, 403, 408], kommen andere zu dem Schluss, dass eine vergleichbare Wirkung von Pflanzenpräparaten gegenüber der Monotherapie mit chemisch definierten Substanzen nachweisbar ist [384, 385, 392, 402, 405]. Ein Vergleich der Studien untereinander ist aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns, der verwendeten Präparate und deren Zusammensetzung jedoch nicht möglich und erlaubt daher keine allgemein gültige Empfehlung zur therapeutischen Anwendung bei einem BPS [409].

Hintergrundinformationen zu 10.2. bis 10.3.

Eine vergleichbare Effektivität von Phytotherapeutika zur Behandlung von BPS-assoziierten Beschwerden im Vergleich zur Therapie mit chemisch definierten Substanzen wurde in einigen Studien beschrieben. Dieses gilt insbesondere für Extrakte aus den Früchten von *Serenoa repens* [365, 384, 385, 410-412]. In einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse konnte eine vergleichbare Effektivität von *Serenoa repens* zu Tamsulosin in Bezug auf den IPSS (MD 0,63; 95% KI -0,33, 1,59; p=0,20), Lebensqualität (MD 1,51; 95% KI -1,51, 4,52; p=0,33), Q_{max} (MD 0,27; 95% KI -0,15, 0,68; p=0,21), Restharn (MD -4,23; 95% KI -22,97, 14,44; p=0,65) und den PSA-Wert (MD 0,46; 95% KI -0,06, 0,97; p=0,08) gezeigt werden. Lediglich beim Prostataavolumen zeigte *Serenoa repens* eine geringere Effektivität als Tamsulosin (MD -0,29; 95% KI -0,41, -0,17; p<0,0001) [405]. Auch Novara et al. [402] und Vela-Navarette et al. [404] bestätigten in zwei weiteren Metaanalysen ähnliche Verbesserungen durch *Serenoa repens* im Vergleich zu Tamsulosin beim IPSS (MD 1,15; 95% KI

-1,11 bis 3,40; $p=0,32$ bzw. gewichteter MD 0,57; 95% KI -0,27 bis 1,42; $p=0,18$) und einen vergleichbaren Anstieg von Q_{\max} (MD -0,16; 95% KI -0,60 bis 0,28; $p=0,48$ bzw. gewichteter MD -0,02; 95% KI -0,71 bis 0,66; $p=0,95$). Gleiche Muster zeigten sich auch im Vergleich zu einer Kurzzeittherapie mit Finasterid [384]. Die mit dem IPSS bewertete Wirksamkeit war nach 6-monatiger Behandlung zwischen den hexanischen *Serenoa repens*-Extrakt- und 5-ARIs ähnlich [404].

Vorteile von Sägepalmenextrakten gegenüber Placebos wurden auch in einer Reduktion der Anzahl nächtlicher Miktionen und einem Anstieg in Q_{\max} dokumentiert [400, 402, 404, 406], auch wenn andere Studien diesen Trend nicht belegen [403]. In den meisten Studien wurden Extrakte der Sägepalme (*Serenoa repens*) im Vergleich mit einem Placebo untersucht. So belegte eine Metaanalyse von Vela-Navarette [404] eine Reduktion an nächtlichen Miktionen um 0,64 (95% KI -0,91 bis -0,31, $p=0,001$) und einen Anstieg von Q_{\max} um 2,75 ml/s (95% KI 0,57 bis 4,93, $p=0,01$) in der *Serenoa* - vs. der Placebo-Gruppe. Vergleichbare Daten liefert auch Novara et al. [402] mit einer mittleren Verbesserung von 0,31 Miktionen/Nacht ($p=0,03$) und einen mittleren Anstieg im Q_{\max} von 3,37 ml/s ($p<0,0001$). Untersuchungen mit anderen pflanzlichen Präparaten deuten zwar auch auf eine Reduktion der Anzahl nächtlicher Miktionen hin (z. B. oral verabreichte Pollenextrakte [392] oder Extrakte aus der Rinde des Afrikanischen Pflaumenbaums [406]), basieren aber häufig auf Selbstbewertungen in der Symptomatikverbesserung und müssen daher mit Vorsicht bewertet werden.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil bei Phytotherapeutika ist sehr gering, insbesondere in Bezug auf eine Beeinträchtigung der Sexualität. In einer Metaanalyse von Cai et al. [405] wurde eine gute Verträglichkeit von *Serenoa repens* im Vergleich zu Tamsulosin bezüglich Ejakulationsstörungen (OR=12,5; 95% KI 3,83, 41,18; $p<0,0001$) und verminderter Libido (OR=5,40; 95% KI 1,17, 24,87; $p=0,03$) nachgewiesen. Auch Novara et al. [402] konnte ein günstiges Sicherheitsprofil bei einem *Serenoa Repens*-Extrakt nachweisen. In dieser Metaanalyse zeigte sich ein sehr begrenzter Einfluss auf die ejakulatorische Dysfunktion im Vergleich zu Tamsulosin (0,5% gegenüber 4%; $p=0,007$) und auf die verminderte Libido und Impotenz im Vergleich zu kurzfristigem Finasterid (2,2% vs. 1,5% bzw. 3% vs. 2,8%).

Hintergrundinformationen zu 10.4./Wirksamkeit auf die BOO

Die Veränderung der BOO durch verschiedene Phytotherapie-Präparate wurde in 4 Studien (Kadow and Abrams 1986, Gerber, Kim et al. 1996, Al-Shukri, Deschaseaux et al. 2000, Yamanishi, Yasuda et al. 2004) (davon zwei RCTs [413, 414]) mit 141 (13 - 46) eingeschlossenen Patienten mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,9 (1,2-6) Monaten untersucht. Die zu vernachlässigende Reduktion des Pdetqmax betrug -1,3 (-10,2 bis 11) cmH₂O (-1,6%), der Anstieg des Q_{\max} ebenfalls nur 0,35 (-0,7 - 0,9) ml/s (3,2%) [250, 252]. Ein langfristiger Einfluss auf Progressionsfaktoren des BPS ist unklar.

10.1.2. α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten/ α -Blocker

10.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	α -Blocker als Monotherapie können zur Reduktion von benignen Prostatasyndrom-Symptomen sowie zur Abschwächung der (zum Teil über Symptomverschlechterung definierten) Progression des benignen Prostatasyndroms eingesetzt werden. Bei längerfristiger Anwendung (≥ 2 Jahre) reduzieren α -Blocker weder das Operationsrisiko noch das Auftreten von Harnverhalten.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [415-418]

Hintergrundinformationen zu 10.5.

α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten (α -Blocker) sind seit mehr als 30 Jahren Teil der Behandlung des BPS. Obwohl das Konzept der Verwendung dieser Wirkstoffklasse ursprünglich auf Daten mit Prazosin und dem irreversiblen Hemmstoff Phenoxybenzamin beruhte, liegen zu diesen beiden Wirkstoffen nur sehr begrenzte klinische Daten vor, die unzureichend für eine Empfehlung sind. Alfuzosin, Doxazosin, Silodosin, Tamsulosin und Terazosin sind in Europa für die Behandlung des BPS zugelassen. Mehrere dieser Wirkstoffe sind parallel in multiplen Formulierungen verfügbar, die sich in ihrem klinischen Profil aber nur wenig unterscheiden. Außerhalb des deutschen Sprachraums werden auch weitere α -Blocker wie z. B. Naftopidil eingesetzt. Die klinisch verfügbaren α -Blocker unterscheiden sich in ihren pharmakodynamischen (α_{1A} -Selektivität von Silodosin und Tamsulosin) sowie ihren pharmakokinetischen Eigenschaften (Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung), woraus sich unterschiedliche Dosierungen und Anwendungsintervalle [419], Anwendungsbeschränkungen (z. B. bei renalen oder hepatischen Funktionseinschränkungen oder Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme) und Arzneimittelinteraktionen ergeben. Diese Unterschiede können teilweise auch zwischen den Formulierungen eines Arzneistoffs bestehen. Dies bedingt auch, dass manche Formulierungen einiger α -Blocker bei Behandlungsbeginn oder nach längerer Therapiepause einschleichend dosiert werden müssen. Einige α -Blocker sind in mehreren Dosierungen verfügbar: Alfuzosin immediate release 3x2 mg, sustained release 2x5 mg, prolonged release 1x10 mg; Doxazosin in immediate release und PP Formulierung jeweils 2-8 mg; Tamsulosin in beiden verfügbaren Formulierungen in Europa nur in der Dosis von 0,4 mg/Tag, in einigen asiatischen Ländern vor allem 0,2 mg/Tag, in den USA aber auch bis zu 0,8 mg/Tag; Terazosin 5-10 mg [419]. Berichtete Wirksamkeitsdaten unterschiedlicher Dosierungen können nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden.

Es wird angenommen, dass α -Blocker wirken, indem sie die α_1 -Adrenozeptoren in der Prostata hemmen, was zu einer Relaxation des glatten Muskels und damit

zu einer Verminderung des Blasenauflasswiderstands führt. Diese Annahme ist aber strittig, da Druck-Fluss Messungen nur inkonsistent eine Reduktion des Auflasswiderstands gefunden haben (s. u.).

Alle zugelassenen α -Blocker wurden in multiplen, Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-II- und Phase-III-Doppelblindstudien untersucht. Ein gemeinsames Charakteristikum dieser Zulassungs-Studien war, dass vor der Randomisierung eine einfach verblindete Placebo-Run-In-Phase erfolgte. Während dieser Run-In-Phase erfolgte typischerweise bereits eine Verbesserung der Symptome, die aber in die berichtete Verbesserung relativ zu den Basalwerten nicht einging. Diese methodische Besonderheit erklärt, warum die berichteten Verbesserungen gegenüber den Basalwerten, insbesondere bezüglich der Symptomenscores, geringer ausfielen als in manchen späteren Studien (insbesondere solchen, die mehrere aktive Behandlungen untersuchten) oder in Beobachtungs-Studien [420]. Die meisten Phase-III-Studien hatten eine Beobachtungsdauer von ca. zwölf Wochen ab dem Zeitpunkt der Randomisierung, während die Beobachtungszeiträume vieler Phase-IV-Studien kürzer oder länger waren. Während ältere Zulassungs-Studien die Symptome teilweise mit dem Boyarski-Score erfassten, haben neuere Studien den AUA-Symptomenscore bzw. den IPSS verwendet. Wegen dieser Unterschiede sind indirekte Vergleiche über die Substanzen hinweg nur bedingt möglich.

Die primären Endpunkte der Placebo-kontrollierten Studien waren meist die Veränderung von Symptomen-Scores und der Harnflussrate. Die Ergebnisse dieser Studien wurden in verschiedenen systematischen Übersichtsarbeiten [415, 416], teilweise unter zusätzlicher Verwendung von Netzwerk-Metaanalysen analysiert [417, 418]. Die Netzwerk-Metaanalysen bezogen dabei auch Studien mit anderen Wirkstoffklassen ein sowie solche, bei denen keine Placebo-Gruppe, sondern eine Kontrollgruppe, welche mit einem anderen Wirkstoff behandelt wurde, als Vergleich diente. Andererseits haben die Netzwerk-Metaanalysen teilweise Studien ignoriert, die andere Symptomen-Scores als den IPSS verwendeten, machten keine Unterschiede zwischen verwendeten Dosierungen und schlossen Studien mit sehr unterschiedlicher Behandlungsdauer ein. Trotz eines hohen Evidenzniveaus können die Ergebnisse dieser Netzwerk-Metaanalysen deshalb nur bedingt interpretiert werden. Die letzten systematischen Übersichtsarbeiten zu Wirkungen von α -Blockern vs. Placebo [415, 416] haben Daten zu Silodosin [421, 422] noch nicht berücksichtigt und beinhalteten keine Metaanalysen. Trotz zahlreicher Studien sind quantitative Aussagen zur Wirksamkeit von α -Blockern im Vergleich zu Placebo deshalb schwierig.

Alle α -Blocker verbesserten die Symptomen-Scores gegenüber Placebo. Basierend auf Daten mit Terazosin ist die Verbesserung der Symptomenscores bei Patienten mit einem Prostatavolumen <20 mL und >60 mL ähnlich [423]. Allerdings wurde die Gesamtverbesserung relativ zu den Basalwerten in der Regel zu mindestens 50% auch in der Placebo-Gruppe beobachtet [415, 416]. Phase-III-Studien ohne Placebo-Run-In-Phase [424] und Beobachtungsstudien [425, 426] legen nahe, dass unter Praxisbedingungen mit einer Verbesserung

des IPSS um ca. 9-10 Punkte gerechnet werden kann. Die Wirksamkeit scheint bei allen α -Blockern ähnlich zu sein [416], wenn maximal wirksame Dosierungen [419] verglichen werden, insbesondere in direkt vergleichenden Studien [427]. Netzwerk-Metaanalysen kamen zu abweichenden Ergebnissen, hatten aber asiatische Studien einbezogen, die eine submaximal wirksame Dosis von Tamsulosin (0,2 mg) verwendeten und damit die wahrgenommene Wirksamkeit verzerrten [418]. Ob α -Blocker die Progression des BPS hemmen, hängt von der Definition der Progression, der Prostatagröße und der Behandlungsdauer ab, was zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen führt. Deutlich ist aber, dass α -Blocker bei Männern mit deutlich vergrößerter Prostata in der Langzeitbehandlung (≥ 2 Jahre) weniger wirksam als 5-ARI für die Prävention des akuten Harnverhalts oder der Entwicklung einer OP-Bedürftigkeit sind [428].

In randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien mit Placebo-Run-In-Phase verbesserten α -Blocker die maximale Harnflussrate typischerweise um ca. 2 ml/s [415, 416], während dies in Phase-III-Studien ohne Run-In-Phase [424] oder in Beobachtungsstudien [425, 426] typischerweise 4-5 ml/s waren.

Der Wirkeintritt, insbesondere bei α -Blockern die keine Dosis-Titration erfordern, wird innerhalb weniger Stunden bis Tage beobachtet, eine nahezu maximale Wirkung kann innerhalb von zwei bis vier Wochen erwartet werden. Die Wirksamkeit der α -Blocker auf die Symptomen-Scores scheint über mehrere Jahre hinweg erhalten zu bleiben [425, 426].

Die Verträglichkeit der α -Blocker ist im Allgemeinen gut, Schwindel, Kopfschmerzen, Rhinitis-artige Beschwerden und Asthenie sind aber häufig [415, 416, 418]. Blutdrucksenkungen scheinen unter den auch als Anti-Hypertensiva eingesetzten Substanzen Doxazosin und Terazosin ausgeprägter zu sein, aber können prinzipiell bei allen α -Blockern auftreten [429].

Seltenere aber potenziell relevante Nebenwirkungen lassen sich aus den Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien nur schlecht beurteilen. Ein vermindertes Ejakulationsvolumen kann unter allen α -Blockern beobachtet werden, scheint aber bei den Substanzen mit Selektivität für α_{1A} -Adrenozeptoren (Silodosin, Tamsulosin) häufiger zu sein als bei anderen, auch wenn diese Unterschiede in direkten Vergleichsstudien nicht nachweisbar waren [430, 431]. Während und nach Behandlung mit α -Blockern kann es zu Komplikationen während Katarakt-/Glaukomoperationen kommen, dem sogenannten intraoperativen Floppy Iris Syndrom (IFIS). IFIS kann das Risiko von Augenkomplikationen während und nach der Operation erhöhen. Auch durch das Absetzen von Tamsulosin über einen längeren Zeitraum vor der Operation kann ein IFIS nicht gänzlich vermieden werden [432, 433]. Eine Tamsulosin-Behandlung sollte daher bei Patienten, bei denen eine Katarakt-oder Glaukomoperation geplant ist, nicht begonnen werden. Dies scheint bei Tamsulosin häufiger zu sein als bei anderen α -Blockern [429]. Schließlich wurde vor kurzem berichtet, dass es unter Behandlung mit Tamsulosin zu einer vermehrten Diagnose von Demenz kommen kann; andere Untersucher konnten

dies aber nicht bestätigen und eine mechanistische Plausibilität liegt nicht vor [434].

Wirksamkeit auf die BOO

Der Einfluss der α -Blockern auf die BOO ist insgesamt als vergleichsweise gering einzustufen und führt nicht zu deren Beseitigung [408, 435]. Veränderungen des Blasenauflasswiderstands sind anscheinend mit einer Veränderung des IPSS nicht in klinisch relevantem Maße assoziiert [435]. Das Prostatavolumen wird nicht verändert [436].

10.1.3. 5 α -Reduktasehemmer

10.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	5 α -Reduktase-Inhibitoren können als Monotherapie zur Reduktion von benignen Prostatasyndrom-Symptomen für die Langzeitbehandlung (≥ 6 Monate) bei Männern mit einer vergrößerten Prostata ($\geq 40 \text{ cm}^3$) eingesetzt werden. Sie schwächen Progressionsendpunkte wie akuter Harnverhalt oder Wechsel zu operativer Behandlung ab.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [215, 418, 428, 437, 438]

Hintergrundinformationen zu 10.6.

Dihydrotestosteron ist ein wichtiger Regulator des Prostatawachstums, weshalb die 5 α -Reduktase durch die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron eine wichtige Rolle für das Prostatawachstum spielt. Hemmstoffe der 5-ARI wie Dutasterid und Finasterid werden seit langem in der Behandlung des BPS eingesetzt. Es existieren zwei Isoformen der 5 α -Reduktase, Typ 1 und Typ 2. Während Dutasteride beide Isoformen hemmt, ist Finasterid selektiv für Typ 2. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes bleibt unklar, da beide 5-ARI sich in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht in klinisch relevantem Umfang unterscheiden [439]. Die 5-ARI wirken durch eine Induktion von Epithelzellen in der Prostata, was zu einer Größenreduktion von 18-28% sowie zu einer Halbierung der Serum-PSA-Werte nach einer Behandlungsdauer von 6-12 Monaten führt [436].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dutasterid und Finasterid wurde in zahlreichen Studien untersucht, die in verschiedenen systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurden, z. B. für Dutasterid [440, 441] und für Finasterid [442]. Im Vergleich zu den α_1 -Blockern zeigen sich drei grundsätzliche Unterschiede, die bei der Interpretation der Studiendaten berücksichtigt werden müssen. Erstens lässt sich eine Wirkung im Vergleich zu Placebo bei den 5-ARI erst nach mehreren Monaten nachweisen, während dies bei den α_1 -Blockern bereits innerhalb von Stunden oder Tagen nach Erreichen der Zieldosis beobachtet wird. Die Ergebnisse von Vergleichen zwischen 5-ARI

und anderen Medikamenten sind deshalb von der Behandlungsdauer abhängig. Zweitens ist die Wirksamkeit abhängig von der Prostatagröße vor Therapiebeginn, was bei α_1 -Blockern nicht der Fall ist. Untersuchungen zu Finasterid haben gezeigt, dass eine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo erst bei einem Prostatavolumen von mindestens 40 cm³ gefunden wird [437]. Vergleiche zwischen Studien mit unterschiedlichen Prostatagrößen sind deshalb kritisch. Drittens reduzieren 5-ARI das Prostatavolumen und das PSA, was bei α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten und anderen BPS-Medikamenten nicht der Fall ist [436]. Aus diesen Unterschieden ergeben sich für 5-ARI Wirkprofile, die sich von denen anderen BPS-Medikamente unterscheiden, was einen Einfluss auf die Auswahl der Patienten hat, bei denen 5-ARI sinnvoll eingesetzt werden können.

Da indirekte Vergleiche für 5-ARI mit und zwischen Studien aus den o. g. Gründen schwierig sind, wurden mehrere direkt vergleichende Studien mit Dutasterid und Finasterid mit zusammen mehr als 2000 Patienten in systematischen Übersichten mit Metaanalysen zusammengefasst [439, 443]. Dabei wurden die Metaanalysen durch eine Studie dominiert [444], die deutlich mehr Patienten enthielt als alle anderen Studien zusammen. Diese Daten zeigten eine vergleichbare Reduktion von Symptomen-Scores und Prostatagröße sowie Erhöhungen des Q_{max} zwischen den beiden Präparaten sowie eine vergleichbare Inzidenz von Nebenwirkungen. Auch für Indikatoren der BPS-Progression wie Auftreten eines akuten Harnverhalts oder Notwendigkeit einer operativen Behandlung hatten beide Behandlungen eine ähnliche Wirksamkeit. Dutasterid (0,5 mg) und Finasterid (5 mg) sind deshalb als klinisch gleichwertig zu beurteilen. Mehrere direkte Vergleichsstudien zeigen, dass bei einer Beobachtungsdauer von bis zu einem Jahr, ein 5-ARI einem α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten bezüglich Verbesserung des Symptomen-Scores deutlich unterlegen ist [215, 445-447]. Ausnahme ist eine mehrjährige Studie zum Vergleich von Dutasterid und Tamsulosin bei Männern mit einem deutlich erhöhten Prostatavolumen >50 cm³ [428]. Auch Netzwerk-Metaanalysen zeigen, dass 5-ARI gegenüber α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten für die Verbesserung der Symptomen-Scores unterlegen sind, was aber nicht für die Verbesserung der Harnflussrate gilt [417, 418].

Die Wirksamkeit von Finasterid als Monotherapie im Vergleich zu Placebo auf die Progression des BPS innerhalb eines Beobachtungszeitraums von mindestens vier Jahren in der MTOPS-Studie untersucht. Sie verglich Monotherapie mit Doxazosin oder Finasterid, Kombinationstherapie und Placebo. Sie hatte kein auf dem Prostatavolumen basierendes Einschlusskriterium (mittleres Volumen ca. 36 cm³) und definierte die Progression über einen kombinierten primären Endpunkt aus Verschlechterung des Symptomen-Scores um ≥ 4 Punkte, Auftreten eines akuten Harnverhalts, Notwendigkeit einer operativen BPS-Behandlung oder Auftreten einer Niereninsuffizienz [215]. Unter diesen Bedingungen verlangsamten sowohl Finasterid wie auch Doxazosin im Vergleich zu Placebo die Progression des BPS deutlich und die Kombination zeigte einen ungefähr additiven Effekt. Allerdings begann der positive Effekt des Finasterid sich erst nach einer Behandlungsdauer von ca. einem Jahr abzuzeichnen, während der von Doxazosin bereits nach ca.

drei Monaten einsetzte. Die Wirkung auf die Progression wurde bei Finasterid wesentlich von der auf den Harnverhalt und die invasive Behandlung getragen, bei Doxazosin wesentlich von der auf die Symptomenverschlechterung.

Eine weitere Wirkung von 5-ARI ist, dass eine präoperative Behandlung den intraoperativen Blutverlust bei Operationen an der Prostata reduzieren kann. Eine systematische Übersicht fand dies für Finasterid, aber nicht für Dutasterid [448]. Die Autoren merkten aber an, dass wegen geringen Fallzahlen und moderater Qualität der Studien weitere qualitativ hochwertige Studien erforderlich sind, um robuste Aussagen für einen möglichen Unterschied zwischen den beiden 5-ARI treffen zu können.

Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen der 5-ARI beziehen sich auf die Sexualfunktion und beinhalten eine erektile Dysfunktion, gestörte Ejakulation und verminderte Libido. Das Risiko für Störungen der Sexualfunktion erhöht sich weiter, wenn eine Kombinationsbehandlung mit einem α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten erfolgt [449-452].

Nach Einnahme von 5-ARI kann es zu einem sogenannten „Post-Finasterid-Syndrom“ kommen, dass korrekterweise „post-5-ARI-Syndrom“ heißen sollte, da es unter Dutasterid und Finasterid ähnlich häufig beobachtet wird [453]. Dies umfasst Änderungen der Sexualfunktion, Psyche und Kognition. Es gibt Hinweise auf ein Auftreten von Depressionen, suizidalen Ideen und Demenz, die aber in anderen Studien nicht bestätigt wurden. In den USA wurde im Sommer 2022 ein Hinweis in die Fachinformation der 1 mg Dosis von Finasterid (Indikation Alopezie) aufgenommen, dass es zu suizidalen Gedanken und Taten kommen kann. In die Fachinformation für die 5 mg Dosis zur Behandlung des BPS wurde dies nicht aufgenommen. Daten aus zwei populationsbasierten Kohortenstudien weisen darauf hin, dass es unter Einsatz von 5-ARI häufiger zur Neu-Diagnose eines Typ 2 Diabetes kommt [454].

Wirksamkeit auf die BOO

Die Wirkung von 5-ARI auf die BOO zeigte in einer Metaanalyse bei 269 Patienten einen Abfall des $P_{det.Qmax}$ von 9,6 cm H₂O (95% CI: -91,23, 0,00). Ähnlich der α -Blocker ist der Einfluss der ARI auf die BOO insgesamt als vergleichsweise gering einzustufen, die nicht zur Beseitigung der BOO führt [408].

10.1.4. Muskarinrezeptorantagonisten

Muskarinrezeptor-Antagonisten (Antimuskarinika)

10.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad	Antimuskarinika können bei Männern mit mittelschweren bis schweren Symptomen der unteren Harnwege mit vorherrschenden Speichersymptomen in Betracht gezogen werden.

10.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
0	
Evidenzlevel	
1++	Quellen: [417, 418, 455]

10.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad	Bei Männern mit benigner Prostataobstruktion sollten Antimuskarinika nicht zur Anwendung kommen.
B	
Evidenzlevel	
1-	Quellen: [417]

Hintergrundinformationen zu 10.7. und 10.8.

Muskarinrezeptor-Antagonisten, synonym auch als m-Cholinozeptor-Antagonisten oder Antimuskarinika bezeichnet, gehören zur Gruppe der Parasympatholytika. Der ebenso benutzte Begriff „Anticholinergikum“ sollte wegen fehlender Spezifität auf muskarinische Rezeptoren vermieden werden. Sie sind in Deutschland primär zur Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase zugelassen (OAB, *overactive bladder*). Man versteht darunter einen Symptomkomplex bestehend aus imperativem Harndrang, gehäufte Miktions am Tag und während der Nacht, ggf. in Kombination mit Dranginkontinenz ohne Nachweis einer zugrundeliegenden anderen Pathologie. Bei Patienten mit BPS bestehen neben Blasenentleerungssymptomen („obstruktive Symptome“) auch häufig Blasenspeichersymptome („irritative Symptome“), weshalb in den vergangenen Jahrzehnten Untersuchungen auch zum Einsatz der Muskarinrezeptor-Antagonisten bei symptomatischen Patienten mit BPS durchgeführt wurden [456].

In Deutschland stehen mehrere Muskarinrezeptor-Antagonisten als orale Medikation zur Behandlung der OAB bzw. bei Blasenspeichersymptomen in verschiedenen Dosierungen und galenischen Zubereitungen zur Verfügung. Zugelassen für die Behandlung von BPS-Beschwerden sind: Darifenacinhydrobromid (Darifenacin), Fesoterodinfumarat (Fesoterodin), Oxybutyninhydrochlorid (Oxybutynin), Propiverinhydrochlorid (Propiverin), Solifenacinsuccinat (Solifenacin), Tolterodintartrat (Tolterodin) und

Tropiumchlorid. Als transdermales Pflaster ist der Wirkstoff Oxybutynin seit 2004 in der Europäischen Union zugelassen [457]. Die verwendeten Dosierungen der einzelnen Substanzen entsprechen denen bei der Therapie der überaktiven Blase. Kombinationstherapien aus α -1-Blocker und Antimuskarinika sowie Antimuskarinika und β 3-Agonisten werden gesondert besprochen (siehe [Kapitel 10.2.2. \$\alpha\$ -1-Blocker & Muskarinrezeptorantagonisten](#) und [10.2.6. Antimuskarinika & beta3-Agonisten](#)).

Insgesamt werden fünf verschiedene Muskarinrezeptor-Subtypen im menschlichen Körper unterschieden (M1-M5), die in unterschiedlicher Verteilung und Konzentration in verschiedenen Organen (z. B. Gehirn, Herz, Gefäße, Auge, Speicheldrüsen, Darm und Haut) vorliegen. In der menschlichen Harnblase wurden überwiegend M2- und M3-Rezeptoren nachgewiesen [458, 459]. Insbesondere der M3-Rezeptor scheint eine dominante funktionelle Bedeutung für die Detrusorkontraktion zu haben [459]. Aber auch das Sensorium (Urothel und Afferenzen) der Blase weist muskarinische Rezeptoren auf. Im Urothel sind alle muskarinischen Rezeptorsubtypen (M1-M5) zu finden [460], wobei von blasenspezifischen Afferenzen nur M2-Rezeptoren bis M4-Rezeptoren exprimiert werden [461]. Die pharmakologische Inhibition der muskarinischen Rezeptoren, insbesondere M3-Rezeptoren auf Detrusorzellen, kann zu einer Reduktion spontaner, unkoordinierter lokaler Detrusorkontraktionen beitragen [462, 463] und somit das „afferente Hintergrundrauschen“ (*afferent noise*) vermindern [464]. Ferner wirken Antimuskarinika am afferenten Schenkel des Miktionsreflexes und können so die Blasensensorik beeinflussen.

Antimuskarinika wurden in der Vergangenheit hauptsächlich an Frauen getestet, da angenommen wurde, dass LUTS bei Männern durch die Prostata verursacht werde und folglich mit prostataspezifischen Medikamenten behandelt werden sollte. Eine Teilanalyse einer offenen Post-Marketing-Studie mit Tolderodin 4 mg retardiert in Deutschland im Jahr 2006 mit männlichen und weiblichen OAB-Patienten zeigte, dass Alter aber nicht das Geschlecht einen Einfluss auf Drang, Häufigkeit oder Dranginkontinenz hatte [465].

Die Wirksamkeit von Antimuskarinika (Tolderodin retardiert, Fesoterodin, Solifenacin, Propiverin) als Einzelwirkstoffe bei Männern mit LUTS oder BPS wurde in mehreren Studien untersucht [455, 466-472]. Als Parameter der Therapiewirkung wurden verschiedene Konstanten verwendet:

Wirksamkeit in Bezug auf den IPSS-Gesamtscore bzw. auf IPPS-Subscores:

Yuan et al. 2015 und Wang et al. 2014 kamen in ihren systematischen Übersichtsarbeiten, die als Netzwerk-Metaanalysen erarbeitet wurden zu übereinstimmenden Ergebnissen, dass Antimuskarinika – hier Solifenacin und Tolderodin als Monotherapie im Vergleich zu Placebo keine Verbesserung des IPSS bewirken [417, 418]. In der Betrachtung des IPSS-Subscores für Speicherbeschwerden wurden 32 Studien analysiert und eingeschlossen [417]. Es zeigte sich, dass nur die Kombinationstherapien von α -Blocker plus PDE5-Inhibitoren und Alpha-1-Blocker plus Antimuskarinika einen signifikanten Effekt im Vergleich zu Placebo mit einer MD von -2,20 (95% KI, -3,90 bis -0,52) bzw.

-1,33 (95% KI, -2,14 bis -0,50) hatten. In einer nicht-verblindeten Studie mit therapierefraktären Männern, die auf α -Blocker keine Verbesserung ihrer Beschwerden sahen, ergab sich nach einer Beobachtungszeit von 12 Wochen ein verbesserter IPSS-Score unter Tolterodin-*extended-release*-Behandlung von einem Ausgangswert von $17,2 \pm 5,5$ (mittlere \pm Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD)) auf $9,9 \pm 4,6$, mit einer Veränderung von $-7,3 \pm 5,2$ ($p < 0,0001$). Der IPSS-Lebensqualität-Score verbesserte sich von $3,9 \pm 1,0$ zu Studienbeginn auf $1,9 \pm 1,1$ nach zwölf Wochen, mit einer Veränderung von $-2,1 \pm 1,4$ ($p < 0,0001$) [455].

Wirksamkeit in Bezug auf Q_{\max} :

In einer Analyse von 55 Studien in der Übersichtsarbeit von Wang [417] werden die Antimuskarinika bezüglich einer Verbesserung des Q_{\max} gegenüber Placebo als nicht wirksam gesehen ($p = 0,73$).

Wirksamkeit auf die BOO

Die Wirkung von Antimuskarinika als Monotherapie ist nur in einem RCT Tolterodin vs. Placebo untersucht worden. Der Abfall des $P_{\det.Q_{\max}}$ von 8 cmH₂O unter Tolterodin wird nur unvollständig ohne Angabe von statistischer Signifikanz angegeben [473]. Inwieweit es sich dabei um eine echte Senkung der BOO oder um eine mögliche Verminderung der Detrusorkontraktilität handelt, bleibt wegen fehlender Daten unklar.

Studiendauer: Die meisten Studien dauerten nur zwölf Wochen. Darunter sind vier post-hoc-Analysen, die aus Zulassungsstudien zur Behandlung von OAB bei Frauen und Männern ohne vermutete BOO die Wirkung bei Männern analysierten [467, 468, 471]. In einer gepoolten Analyse die Männer und Frauen einbezog, zeigte Fesoterodin 8 mg bei Männern eine bessere Wirkung als Tolterodin 4 mg retardiert in Bezug auf eine Reduktion von Drangepisoden/24 Stunden und dem OAB-q *Symptom Bother Score* in Woche zwölf, die Rate mit Harnverhalten lag bei etwa 2% [474]. Eine 12-wöchige Dosisfindungsstudie (SATURN) verglich u. a. Solifenacin 3 (n=43), 6 (n=43) oder 9 mg (n=44) Dosen täglich mit Placebo (n=92) bei Männern mit LUTS- und OAB-Symptomen. Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre und der mittlere IPSS-Ausgangswert lag bei 19. Die Studie wurde von der Industrie gesponsert. Das Risiko eines Bias wird allerdings als moderat beschrieben. Die IPSS-Werte (MD=-0,30) zeigten keine Verbesserung unter Solifenacin 6 mg-Dosierung gegenüber Placebo. Bei einem Teilnehmer der Solifenacin 9 mg als Maximaldosis erhalten hatte wurde ein Harnverhalt berichtet, der eine Katheterisierung erforderte. Mundtrockenheit wurde häufiger unter Solifenacin (6%) im Vergleich zu Placebo (0%) berichtet [472]. Unter Fesoterodin verbesserte sich in zwei Phase-III-Studien die Miktionshäufigkeit, die Drangepisoden und Dranginkontinenzepisoden [467]. Eine weitere Analyse zeigte, dass Männer mit PSA-Werten von $< 1,3$ ng / ml mehr von Antimuskarinika profitieren könnten [475]. Zwei weitere kleineren Studien mit Tolterodin (n=39) und Propiverin (n=66; Proviverin n=23) fanden eine positive Wirkung bei den Miktionen/24 Stunden [470, 476]. In einem kleinen RCT ohne Placebo verbesserte Propiverin die Frequenz und Drangepisoden [476].

Nebenwirkungen

Studien mit Antimuskarinika zeigen im Allgemeinen ein geringes Risiko für akuten Harnverhalt, akute Harnwegsinfektionen oder erhöhtes Restharnvolumen (*postvoid residual urine volume*, PVR). Therapieabbrüche werden auf Placeboniveau beobachtet. Zu den arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen gehören Mundtrockenheit, Verstopfung, Miktionschwierigkeiten, Nasopharyngitis und Schwindel. Erhöhtes PVR bei Männern ohne BOO sind minimal und ähnlich wie bei Placebo. Dennoch zeigten Männer mit Fesoterodin 8 mg höhere PVRs (+20,2 ml) als Placebo (-0,6 ml) oder Fesoterodin 4 mg (+9,6 ml) [467]. Mit Fesoterodin wurde ein Fall mit Harnverhalt bei Männern ohne BOO gesehen. Dies entsprach Placeboniveau (0-1,3% vs. 0-1,4%). Mit Fesoterodin 8 mg, hatten 5,3% Symptome, was häufiger war als Placebo oder Fesoterodin 4 mg (beide 0,8%). Diese Symptome traten in den ersten zwei Behandlungswochen auf und betrafen hauptsächlich Männer im Alter von 66 Jahren oder älter [467]. Eine 12-wöchige Sicherheitsstudie an Männern mit leichtem bis mittelschwerem BOO zeigte, dass Tolterodin das PVR erhöhte (49 ml vs. 16 ml), aber nicht akuten Harnverhalt (3% in beiden Armen) [473].

Praktische Überlegungen: Nicht alle Antimuskarinika wurden bei älteren Männern getestet, und Langzeitstudien zur Wirksamkeit von Muskarinrezeptorantagonisten nur bei Männern jeden Alters mit LUTS sind noch nicht verfügbar. Bei Kollektiven, die auch Frauen mit OAB-Beschwerden einschlossen, wurden neben den bekannten Nebenwirkungen der Antimuskarinika auch Langzeitwirkungen auf die Kognition gesehen [477]. Eine systematische Übersichtsarbeit von Vouri et al beschreibt bei der Analyse von 16 Studien, die Antimuskarinika bei der Behandlung der OAB erstmalig einsetzten 80 Nebenwirkungen und 27-mal einen Therapieabbruch [478]. In der Analyse traten unerwünschte Ereignisse bei den mit Antimuskarinika Behandelten häufiger auf (53,8%) im Vergleich zum Placeboarm (41,7%). Darüber hinaus war die Abbruchrate auch in der Gruppe mit Antimuskarinikatherapie (7,1%) höher als unter Placebo (5,0%), was auf die höheren Raten von Nebenwirkungen zurückgeführt werden kann. Die Gesamtraten von Obstipation und Mundtrockenheit in den Antimuskarinaarmen dieser Studien betrugen 10% bzw. 25%. Probanden in den Armen mit Darifenacin (18,0%) und Solifenacin (15,4%) hatten die höchsten Raten von Obstipation. Die Raten von Mundtrockenheit waren in den Armen mit Fesoterodin (29,4%), Solifenacin (26,0%) und Darifenacin (23,8%) am höchsten. Im Vergleich zu Tolterodin-*extended-release* (14,7%) gab es einen zweifachen Anstieg bei dem Symptom Mundtrockenheit bei Probanden, die Fesoterodin erhielten (31,3%), was auf einen möglichen Unterschied in der Rate der unerwünschten Ergebnisse zwischen zwei Antimuskarinika bei älteren Erwachsenen hindeutet. Schwindel war das häufigste Symptom in Bezug auf zentralnervöse Effekte mit 1,1% im Behandlungsarm [478]. Bei Dubeau et al. 2014 und bei Paquette et al. 2011 wurden ähnliche, niedrige Raten mit Schwindel bei den untersuchten Antimuskarinika mit Ausnahme von Oxybutynin (3,0%) und Propiverin (3,2%) gefunden [479, 480]. Antimuskarinika sind daher nur mit Vorsicht zu verschreiben; auch eine regelmäßige Neubewertung von IPSS und PVR wird

empfohlen. Männern ist zu raten, dass die Medikation abgesetzt wird, wenn nach Beginn der Therapie eine Verschlechterung der LUTS oder des Harnblasenvolumens festgestellt wird.

10.1.5. Phosphodiesterase-Inhibitoren

10.9.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Phosphodiesterase-Inhibitoren als Monotherapie sind bei vergleichbarer Effektivität wie α -Blocker zur Reduktion von benignen Prostatasyndrom-Symptomen indiziert. Hinweise auf geringere Wirksamkeit in Bezug auf das Restharnvolumen sind inkonsistent.
	Quellen: [418, 438, 481, 482]

10.10.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Phosphodiesterase-Inhibitoren als Monotherapie zeigen gegenüber α -Blockern einen Vorteil bei einer erektilen Dysfunktion koinzident mit einem benignen Prostatasyndrom (gemessen am Internationalen Index der erektilen Funktion).
	Quellen: [438, 483]

Hintergrundinformationen zu 10.9. und 10.10.

Phosphodiesterase-Inhibitoren, auch als PDE-5-Hemmer oder PDE-5Is bezeichnet, sind eine Gruppe von Wirkstoffen, deren Wirksamkeit auf einer vasodilatatorischen Reaktion durch die Inhibition des Enzyms Phosphodiesterase 5, welches in den glatten Muskelzellen der Gefäße vorhanden ist, basiert. Strukturell ähneln PDE5-Is dem zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP). Dieser, durch Stickstoffmonoxid stimulierter zellulärer Botenstoff kann durch Aktivierung von Proteinkinasen, Ionenkanälen und cGMP-gebundenen Phosphodiesterasen eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur, z. B. im Bereich des unteren Harntraktes, bewirken [484, 485]. Indem PDE5-Is den Abbau von cGMP in der glatten Gefäßmuskulatur durch die Phosphodiesterase verhindern bzw. reduzieren, sorgt die Phosphorylierung verschiedener nachgeschalteter Effektormoleküle zu einer vermehrten Dilatation der Blutgefäße. Infolgedessen wirken sich eine Verringerung des Tonus in der glatten Muskulatur in Prostata und Blase [486], eine verbesserte Durchblutung und Sauerstoffversorgung [487], eine modulatorische Wirkung auf die afferenten Nerven des Miktionsreflexes [488, 489], eine proliferationshemmende Wirkung auf Blase und Prostata [490, 491] sowie eine antiinflammatorische Wirkung [492], positiv auf die BPS-Symptomatik aus [485].

Aktuell sind in Europa mit Vardenafil, Sildenafil und Tadalafil drei verschiedene PDE5-Inhibitoren zugelassen. Vardenafil, zugelassen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, wurde 2003 auf den Markt gebracht. Sildenafil, auch unter dem Handelsnamen Viagra bekannt, ist ursprünglich zur Behandlung von Bluthochdruck entwickelt worden, wird aufgrund seiner erektionsfördernden Wirkung heute insbesondere zur Therapie von erektiler Dysfunktion, auch im Zusammenhang mit BPS, verschrieben. Ferner ist es zur Behandlung der idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertonie und der pulmonalen Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit zugelassen. Tadalafil als Potenzmittel wurde Ende 2002 in Deutschland auf den Markt gebracht; Zulassungen zur Behandlung pulmonal-arterieller Hypertonie und Behandlung des benignen Prostatasyndroms folgten 2010 und 2012. Alle drei Arzneimittel sind für die orale Verabreichung verfügbar. Tadalafil ist somit der einzige PDE5-Inhibitor, der zur Behandlung des BPS zugelassen ist.

Die Wirksamkeit der aktuell zugelassenen Präparate auf den IPSS wurde in mehreren Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen. In einer 12-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierte Studie mit Sildenafil bei Männern ab 45 wurde eine Verbesserung des IPSS um 6,32 Punkte in der Sildenafil-Gruppe gegenüber Placebo mit 1,93 Punkten ($p < 0,0001$) erzielt [493]. Es zeigt sich eine stärkere Verbesserung der Symptomatik bei Männern mit schweren (-8,6 vs. -2,4, $p < 0,0001$) gegenüber mäßigen (-3,6 vs. -1,7, $p = 0,06$) Beschwerden, unabhängig vom *Body-Mass-Index* (adipös, -8,9 vs. -5,4; übergewichtig, -7,3 vs. -3,2; normalgewichtig, -7,1 vs. -0,84, [494]). In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie untersuchten Stief et al. [495] die Wirksamkeit von 10 mg Vardenafil bei LUTS/BPH-Patienten mit oder ohne begleitende erektile Dysfunktion. Nach 8-wöchiger Therapie wurde in der Vardenafil-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Verbesserung des IPSS-Gesamtscores (Vardenafil vs. Placebo: -5,9 vs. -3,6, $p < 0,05$) erreicht. In einer randomisierten, doppelblinden, parallelen, placebo- und tamsulosin-kontrollierten Phase-III-Studie mit 909 Patienten zeigte sich nach zwölf Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung des IPSS in der Tadalafil-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe (-5,49 bzw. -4,08; $p < 0,001$, [496]).

Angaben zur Vergleichbarkeit mit anderen medikamentösen Therapieoptionen sind überwiegend auf Vergleiche mit α -Blockern beschränkt. In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Parallel-Gruppen-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tadalafil gegenüber dem α -Blocker Silodosin zeigt einen signifikanten Vorteil des α -Blockers gegenüber dem PDE5-I (Reduktion des IPSS um -10,1 vs. -8,0, $p = 0,0277$) [497]. Andere Studien dagegen zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Tadalafil 5 mg und Tamsulosin 0,4 mg [498, 499]. Insgesamt ist die Wirkung der PDE5-Is auf den IPSS-Gesamtscore vergleichbar mit der von α -Blockern, was übereinstimmend durch mehrere systematische Übersichtsarbeiten und Netzwerk-Metaanalysen, aufgezeigt werden konnte [418, 438, 481].

Angaben zur Wirksamkeit auf urodynamische Parameter sind nur in wenigen Studien verfügbar und zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Während eine kleinere Metaanalyse mit acht Studien keinen signifikanten Einfluss von Tadalafil auf Q_{\max} nachweisen kann, wenn die Daten über unterschiedliche Dosen (2,5; 5; 10 und 20 mg) gepoolt werden ($MD = +0,26$ ml/s, $p = 0,14$), zeigt sich eine leichte, aber signifikante Erhöhung von Q_{\max} bei alleiniger Auswertung von 5 mg Tadalafil

(MD=+0,63 ml/s, $p=0,04$, [500]). Auch im Vergleich mit anderen BPS-Medikamenten finden sich widersprüchliche Angaben zur Wirksamkeit von PDE5-Is auf urodynamische Parameter. Während eine Metaanalyse mit sieben Studien (1601 Patienten) keine Unterschiede in Q_{\max} und PVR im Vergleich von Tadalafil vs. Tamsulosin nachweisen konnten [483], zeigen mehreren systematischen Übersichtsarbeiten und Netzwerk-Metaanalysen vollkommen unterschiedliche Ergebnisse auf. Sun et al. [482] konnte einen Vorteil der PDE5-Is gegenüber α -Blocker bezüglich des PVR aufzeigen (MD, 9,09, 95% KI: 5,37-12,82, $p<0,0001$), Wang et al. [438] dagegen sieht bei α -Blockern einen tendenziellen Vorteil bezüglich Q_{\max} und einen deutlichen signifikanten Vorteil beim PVR gegenüber PDE5-Is (MD=3,67, 95% KI 1,56–5,77, $p=0,0006$).

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse mit 184 Artikeln (davon 179 randomisiert-kontrolliert, 50.620 Patienten) zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der PDE5-Is gegenüber Placebo. Sildenafil 25 mg war bei der Verbesserung des IIEF allen Interventionen statistisch überlegen (mit einer Wahrscheinlichkeit von 98%, dass es die wirksamste Behandlung war), gefolgt von Sildenafil 50 mg (80% Wahrscheinlichkeit). Tadalafil 10 mg und 20 mg wiesen ebenfalls gute Profile auf (73% bzw. 76%, [501]). Eine weitere systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse (14 Studien mit 3.221 Patienten) zeigte eine signifikant erhöhte Gesamtzufriedenheit bezüglich erektiler Funktion bei Vardenafil gegenüber Placebo (gewichtete mittlere Differenz (*weighted mean difference*, WMD) 3,37, 95% KI 2,02-4,71, [502]). Insgesamt ist die Wirkung der PDE5-Is auf den IIEF-Score gegenüber α -Blockern überlegen, was durch mehrere systematische Übersichtsarbeiten und Netzwerk-Metaanalysen, aufgezeigt werden konnte [438, 483].

Nebenwirkungen

Die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen kann bei der Einnahme von PDE5-Is erhöht sein (RR 1,42, 95% KI 1,21 bis 1,67; $n=4386$; [481]). Eine große, evidenzbasierte Analyse mit 15 randomisierten klinischen Studien ergab aber keinen signifikanten Unterschied beim Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen Tadalafil 5 mg/1x täglich und Placebo (RRs: 1,27, 95% KI: 0,80-2,01; $p=0,31$ [503]). Ergebnisse aus 72 Phase-II-IV-Studien, die von Patienten mit BPS und einer kombinierten Einnahme von Tadalafil plus blutdrucksenkenden Arzneimitteln gewonnen wurden, zeigen eine Inzidenz hypotensionsbedingter, behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (*treatment-emergent adverse events*, TEAS) und schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (*major adverse cardiovascular events*, MACEs) über alle Indikationen hinweg zwischen 0,6-1,5% bzw. 0,0-1,0%. Somit gibt es auch keine Hinweise, dass die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln das Risiko für hypotensionsbedingte TEAs oder MACEs im Vergleich zu blutdrucksenkenden Arzneimitteln allein erhöht [504]. Insgesamt zeigte eine große Metaanalyse zur Sicherheitsbewertung, einschließlich der Abbruchquote aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen (13 RTCs mit insgesamt 3973 Patienten) eine gute Verträglichkeit von PDE5-Is (OR=1,79, 95% KI 1,12-2,85, $p=0,01$, [505]), mit Kopf- und Rückenschmerzen, Schwindel und gastrointestinale Störungen als die am häufigsten erwähnten Nebenwirkungen [418, 497].

Wirksamkeit auf die BOO

Die Wirkung auf die BOO ergab für Tadalafil in einer RCT vs. Placebo über drei Monate eine nicht signifikante Reduktion des $P_{det.Qmax}$ um 2,1 cmH₂O [506], während in unverblindeten Untersuchungen nach drei bzw. zwölf Monaten Reduktionen des Wertes um 9,8 bzw. 10,9 cm H₂O veröffentlicht wurden [507]. Insgesamt ist eine Beeinflussung der BOO nicht nachweisbar oder vergleichsweise marginal.

10.1.6. β_3 -Agonisten

10.11. Konsensbasiertes Statement

EK

Es kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, da Wirksamkeitsstudien in einer klar definierten benignen Prostatasyndrom-Population nicht vorliegen.

Hintergrundinformationen zu 10.11.

β_3 -Adrenozeptor-Agonisten sind in der Indikation OAB eine in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit gut untersuchte und in Leitlinien empfohlene Therapieoption [508]. Der bisher einzige in Deutschland verfügbare Repräsentant dieser Wirkstoffgruppe ist Mirabegron. Vibegron wurde außerhalb Europas in der Indikation OAB zugelassen. Zu beiden Substanzen liegen keine BPS-spezifischen Daten vor.

In der Indikation OAB existieren umfangreiche Studien zu Mirabegron, und die Substanz scheint bei Männern im Vergleich zu Placebo wirksam zu sein [509]. Eine mechanistische Plausibilität für eine Wirksamkeit von β_3 -Adrenozeptor-Agonisten bei BPS wurde zunächst durch Befunde unterstützt, nach denen Mirabegron *in vitro* isolierte Prostatastreifen von Menschen oder Kaninchen relaxieren kann [510]. Inzwischen hat sich aber gezeigt, dass dies ein nicht über β_3 -Adrenozeptoren vermittelter Effekt ist [511].

In der post-hoc-Analyse einer Beobachtungsstudie von Männern und Frauen mit OAB, die für zwölf Wochen mit Mirabegron behandelt worden waren, wurden Männer ohne BPS-Diagnose, mit BPS-Diagnose und mit und ohne sonstige BPS-Behandlung verglichen [512]. Eine standardisierte Diagnose eines BPS wurde nicht berichtet. In der qualitativen Beurteilung durch den behandelnden Arzt war Mirabegron in allen drei Gruppen ähnlich wirksam. Eine Verminderung des Overactive Bladder Symptom Score (-3,1 bis -3,5 Punkte) und Anstieg der im IPSS erfassten Lebensqualität (-1,6 bis -1,9 Punkte) waren ähnlich in allen drei Gruppen. Die Interpretation der Befunde wird erschwert, weil die Gruppen der Männer mit BPS-Diagnose im Mittel nahezu vier Jahre älter als die ohne BPS Diagnose waren (74,7 vs. 71,0 Jahre).

Mehrere nicht-kontrollierte und nicht-verblindete Studien mit geringen Patientenzahlen (≤ 50) haben die Wirkung von Mirabegron bei Männern untersucht, die unter Behandlung mit einem α -Blocker oder α -Reduktase-Inhibitoren weiterhin OAB-Symptome aufwiesen [509]. Relativ zu den Ausgangswerten verbesserte Mirabegron die Symptomatik, aber in

Ermangelung einer Kontroll-Gruppe bleibt unklar, ob diese Wirkung über einen Placebo-Effekt hinausging und ob sich diese Wirkung nur auf eine Kombinationsbehandlung beschränkt oder auch auf eine Monotherapie extrapoliert werden kann. Außerdem bleibt unklar, ob Mirabegron in diesen Studien auf ein BPS wirkte oder lediglich auf eine gleichzeitig bestehende OAB.

In der einzigen großen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie, in der Männern mit unzureichender Symptomkontrolle unter bestehender Tamsulosinbehandlung Mirabegron oder Placebo verabreicht wurde, verbesserten sich unter Mirabegron relativ zu Placebo Miktionsfrequenz und Anzahl der Drangepisoden, nicht aber der IPSS [513]. Diese Daten legen nahe, dass Mirabegron die BPS-Komponente männlicher LUTS nicht wesentlich beeinflusst.

Wirksamkeit auf die BOO

Zur Wirkung von Mirabegron auf die BOO wurde nur eine RCT mit Mirabegron 50 bzw. 100 mg vs. Placebo über zwölf Wochen bei jeweils 64 bzw. 58 BPS-Patienten mit Druck-Fluss Messungen publiziert. Für beide Dosierungen konnten keine Veränderungen der BOO ($P_{det.Q_{max}}$ bzw. Q_{max}) gegenüber Placebo festgestellt werden [514].

10.2. Kombinationstherapie

10.2.1. α -Blocker & 5 α -Reduktasehemmer

10.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Eine Langzeitbehandlung (≥ 2 Jahre) mit einer Kombination aus α -Blocker und 5 α -Reduktase-Inhibitoren kann zur Abschwächung der Progression des benignen Prostatasyndroms bei Männern mit hohem Progressionsrisiko bei einem Prostatavolumen ab 40 cm ³ verabreicht werden.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [215, 428, 515]

Hintergrundinformationen zu 10.12.

Fünf große Studien (s.u.) haben die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus α -Blocker und 5-ARI untersucht. Diese unterschieden sich in ihren Zielsetzungen und darauf basierend in ihren Designs. Die wichtigsten Unterschiede waren dabei die Wirksamkeit bezüglich Symptome vs. Progression, die Einschlusskriterien (Prostatagröße) und die Studiendauer (6 Monate bis ca. 4,5 Jahre). Dabei wurden als Kombinationspartner verschiedene α -Blocker (Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin und Terazosin) und 5-ARI untersucht (Dutasterid und Finasterid).

Die ersten Studien (s.u.) verglichen die Wirksamkeit der Kombination mit den Monotherapien, verwendeten dazu primär den IPSS (bzw. AUA-Symptomenscore) und Q_{\max} und hatten Beobachtungszeiträume von 6-12 Monaten; die Prostatagröße war kein Einschlusskriterium. In der Terazosin/Finasterid-Studie waren über den gesamten Studienzeitraum von zwölf Monaten die Wirkungen auf den Symptomenscore in den Placebo- und Finasterid-Gruppen sehr ähnlich. Während die Wirkung in den Terazosin- und Kombinationsgruppen untereinander ebenfalls sehr ähnlich war, aber im Vergleich zu Placebo sich bereits ab der zweiten Woche ein deutlicher Unterschied zeigte (ca. 3-4 Punkte) zugunsten der Interventionen zeigte [445]. Für den Q_{\max} waren die Ergebnisse ähnlich, wobei Finasterid gegenüber Placebo und Kombination gegenüber Terazosin geringe Vorteile aufwiesen (<1 ml/s). Eine andere Studie verglich Alfuzosin- *sustained-release* mit Finasterid und der Kombination. Sie hatte keinen Placebo-Arm und eine Beobachtungsdauer von sechs Monaten [446]. Die Ergebnisse waren aber denen der Terazosin/Finasterid-Studie ähnlich, d. h. Alfuzosin und die Kombination waren ähnlich wirksam und beide deutlich wirksamer als Finasterid allein. Die dritte Studie verglich Placebo, Doxazosin, Finasterid und die Kombination über zwölf Monate [447]. Auch hier war der 5-ARI dem Placebo gegenüber nur geringfügig überlegen, während der α -Blocker und die Kombination untereinander ähnliche Ergebnisse für IPSS und Q_{\max} hatten und sowohl dem Placebo also auch dem 5-ARI gegenüber überlegen waren.

Zwei andere Studien zur Kombinationsbehandlung hatten als primäres Studienziel nicht die Symptomverbesserung, sondern die Progression des BPS. Aus Gründen der statistischen Power hatten sie deshalb längere Beobachtungszeiträume (ca. 4-4,5 Jahre) und untersuchten deutlich größere Kohorten. In der ersten der beiden Studien, MTOPS, war wie in den obigen kürzeren Studien die Prostatagröße kein Einschlusskriterium, und es wurden Placebo, Doxazosin, Finasterid und deren Kombination verglichen. Der primäre Endpunkt war die klinisch definierte Progression, was eine Verschlechterung des IPSS um mindestens vier Punkte einschloss [215]. Für diesen kombinierten Endpunkt waren alle drei aktiven Behandlungen dem Placebo und die Kombination den Monotherapien gegenüber überlegen. Dabei zeigte sich die Überlegenheit des Finasterid gegenüber Placebo erst nach ca. acht Monaten, während die des Doxazosin bereits beim ersten Messpunkt nach drei Monaten erkennbar war. Eine Gleichwertigkeit von Doxazosin und Finasterid fand sich erst nach mehr als vier Jahren, und zu allen früheren Zeitpunkten war Finasterid dem Doxazosin numerisch unterlegen. Eine numerische Überlegenheit der Kombination gegenüber Finasterid zeichnete sich bereits nach drei Monaten ab, gegenüber dem Doxazosin erst nach sechs Monaten. Die Wirkungen der Behandlungen auf den kombinierten Progressionsendpunkt wurden bei Doxazosin v. a. durch den AUA-Symptomenscore getrieben. Bei Finasterid und der Kombination wurden sie v. a. durch den Harnverhalt bzw. die Notwendigkeit einer operativen Behandlung getrieben. Allerdings zeigte sich eine numerische Überlegenheit des Finasterid gegenüber dem Doxazosin für den Harnverhalt und die Notwendigkeit einer operativen Behandlung erst nach ca. 2,5-3 Jahren.

Die zweite der beiden Studien, CombAT, hatten im Gegensatz zu den vier anderen eine Prostatagröße von $\geq 30 \text{ cm}^3$ als Einschlusskriterium, und es wurden Tamsulosin, Dutasterid und deren Kombination verglichen. Der primäre Endpunkt war ebenfalls die Progression des BPS, welche aber nur über das Auftreten eines Harnverhalts bzw. die Notwendigkeit einer operativen Behandlung definiert wurde [428]. Dies führte dazu, dass das mittlere Prostatavolumen in CombAT deutlich größer als in MTOPS war (ca. 49 vs. 36 cm^3). Unter diesen Bedingungen war die Kombination den Monotherapien für den primären Endpunkt statistisch signifikant überlegen, wobei der Vorteil gegenüber dem Tamsulosin deutlich größer als gegenüber dem Dutasterid war (Inzidenz: Kombination 4,2%, Dutasterid 5,2%, Tamsulosin 11,9%). Wurde eine Definition ähnlich wie in MTOPS angewendet, war die Reihung der drei Behandlungen ähnlich, aber der Abstand von Kombination vs. Monotherapie mit Dutasterid vergrößerte sich deutlich (Inzidenz: Kombination 12,6%, Dutasterid 17,8%, Tamsulosin 21,5%). Modellierung basierend auf Daten verschiedener Dutasterid-Studien weisen darauf hin, dass wenn eine Kombinationsbehandlung indiziert ist, ihr langfristiger Erfolg bezüglich verschiedener Progressionsendpunkte umso größer ist, je früher die Kombinationsbehandlung einsetzt [516, 517].

Eine Meta-Analyse dieser fünf Studien [515] fand, dass die Kombination von α -Blocker und ARI relativ zur Monotherapie mit dem α -Blocker die Häufigkeit des akuten Harnverhalts (OR 0,286 [0,199; 0,412]) und der Notwendigkeit einer operativen Behandlung senkte (OR 0,277 [0,200; 0,384]), das Prostatavolumen stärker reduziert (-7,4 ml [-13,0; -1,8]) und den Q_{\max} stärker steigerte (+0,5 ml [0,5; 1,3]); die Kombination bot keine Vorteile für die Verbesserung des IPSS (-0,1 [-0,2; 0,1]) [515]. Allerdings zeigte keine der Einzelstudien einen Vorteil zu einem Zeitpunkt von weniger als 1 Jahr.

Nebenwirkungen

In allen fünf Studien entsprach die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Kombinationsbehandlung ungefähr der Summe derer in den beiden Monotherapien. Für Ejakulationsstörungen war die Häufigkeit in den meisten Studien unter Kombination größer als es aus der Summe der Monotherapien zu erwarten wäre.

Wirksamkeit auf die BOO

Zur Wirkung auf die BOO wurde in nur zwei Untersuchungen eines Autors bei insgesamt 82 Patienten 24 Wochen nach einer add-on Therapie mit Dutasterid nach unbefriedigender Therapie mit verschiedenen α -Blockern veröffentlicht [518, 519].

Im Mittel wurde eine Reduktion des $P_{\det.Q_{\max}}$ um 14,6 cmH_2O beschrieben, die ähnlich der Wirkung der Monosubstanzen ist.

Diese Daten zeigen, dass eine Kombinationsbehandlung von α -Blocker und 5-ARI gegenüber einer Monotherapie mit dem α -Blocker für die Verbesserung der Symptome erst nach einer Behandlungsdauer von mehreren Jahren einen

Wirksamkeitsvorteil bietet. Für Verminderung des Progressionsrisikos zeigt sich eine bessere Wirkung gegenüber einer der beiden Monotherapien frühestens nach einem Jahr. Vorteile der Kombination gegenüber dem 5-ARI scheinen sich v. a. bei Männern mit kleineren Prostatae und einer Progressionsdefinition zu zeigen, die die Symptome beinhaltet. Vorteile gegenüber dem α -Blocker v. a. bei Männern mit größeren Prostatae und einer Progressionsdefinition, die die Symptome nicht beinhaltet. Basierend auf diesen Daten wird eine Kombinationsbehandlung nicht empfohlen, wenn das Ziel eine Symptomverbesserung ist. Eine Kombinationsbehandlung kann empfohlen werden, wenn das Ziel eine Progressionshemmung ist und primär von einer mehrjährigen Behandlung ausgegangen werden kann.

10.2.2. α -Blocker & Muskarinrezeptorantagonisten

10.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Eine Kombinationstherapie aus α -Blocker und Muskarinrezeptorantagonisten kann bei Patienten nach Versagen oder unzureichender Wirkung der Monotherapie mit α -Blocker verabreicht werden, wenn die Speichersymptome im Vordergrund stehen.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [520-522]

10.14.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Eine Kombinationstherapie aus α -Blocker und Muskarinrezeptorantagonisten zeigt gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der benignen Prostatasyndrom-Symptomatik, bei überschaubaren Nebenwirkungen.
	Quellen: [520, 521, 523, 524]

Hintergrundinformationen zu 10.13. und 10.14.

Muskarinrezeptorantagonisten als Medikamente primär zur Behandlung von Symptomen der OAB können aufgrund eines vollkommen anderen Wirkmechanismus als α -Blocker (siehe [Kapitel 10.1.2. \$\alpha_1\$ -Adrenozeptor-Antagonisten/ \$\alpha\$ -Blocker](#) und [10.1.4. Muskarinrezeptor-antagonisten](#)) - insbesondere bei Versagen der Monotherapie oder unter persistierenden bzw. vorherrschenden Speichersymptomen - sinnvoll in Form einer Kombinationstherapie eingesetzt werden. Studien zu entsprechenden Kombinationen sind in mehreren größeren Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

sowohl im Vergleich zum Placebo als auch gegenüber der Monotherapie zusammengefasst.

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie gegenüber Placebo wurde in insgesamt drei evidenzbasierten Übersichtsarbeiten untersucht [417, 521, 523]. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse mit insgesamt fünf inkludierten Studien und 2.369 randomisierten Teilnehmern zeigte sich eine signifikante Verbesserung der urologischen Symptomatik (gemessen am IPSS) gegenüber Placebo (MD -2,73, 95% KI: -5,55 bis 0,08) bei gleichzeitig unsicherem Einfluss auf die Lebensqualität (Lebensqualität: MD -0,97, 95% KI: -2,11 bis 0,16, [521]). Brasure et al. [523] führte in seiner Übersichtsarbeit insgesamt vier 12-wöchige Studien zum Vergleich der Kombinationstherapie α -Blocker mit Placebo (1x Tolterodin/ α -Blocker vs. Placebo, 3x Solifenacin/ α -Blocker vs. Placebo) auf. Die Patienten in der 12-wöchigen Studie mit der Kombination aus Tolterodin 4 mg und Tamsulosin 0,4 mg täglich (n=225) vs. Placebo (n=222) waren im Durchschnitt 61 Jahre alt, und der mittlere IPSS-Score lag bei 20. Unter der Kombinationstherapie verbesserte sich der IPSS (MD = -1,80) und der IPSS-Lebensqualität-Subscore stärker als Placebo [469]. Die Teilnehmer der drei 12-wöchigen Studien mit der Solifenacin/Tamsulosin-Kombination (n=1857, [472, 525, 526]) waren im Schnitt 66 Jahre alt und der IPSS-Ausgangswert lag bei 18. Nach 3-monatiger Therapie zeigte sich eine stärkere Verbesserung des IPSS unter der Kombinationstherapie (- 7,3 Punkte) im Vergleich zu Placebo (-5,7 Punkte), anders als bei der Tolterodin/Tamsulosin-Kombination aber kein Unterschied bei der Verbesserung des IPSS-Lebensqualität [523]. Auch die Ergebnisse der dritten großen Metaanalyse (55 RCTs, vier davon zur α 1-Blocker/Muskarinrezeptor-Kombinationstherapie) bestätigen die signifikante Verbesserung des IPSS unter der Kombinationstherapie gegenüber Placebo (MD 2,47, 95% KI: 1,83 bis 3,18, $p < 0,01$). Zudem ergab sich ein signifikanter Effekt auf die Verringerung der Speichersymptomatik (MD 1,33, 95% KI: 0,50 bis 2,14, $p < 0,01$) bei gleichzeitiger Verbesserung des Q_{\max} (MD -0,92, 95% KI: -1,95 bis -0,18, $p = 0,01$) im Vergleich zu Placebo [417].

Neben Wirksamkeitsstudien zum Vergleich der Kombinationstherapie vs. Placebo wurden auch eine Vielzahl an Studien zum Vergleich der Kombinationstherapie vs. Monotherapie der Einzelsubstanzen durchgeführt. Insgesamt sieben große Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen haben die Ergebnisse der Studien zusammengefasst. Pang et al. [521] konnte aus den insgesamt 22 Studien mit 4904 randomisierten Teilnehmern, die in seiner Metaanalyse inkludiert waren, eine signifikante Verbesserung der urologischen Symptomatik (gemessen am IPSS) in der Kombinationsgruppe vs. der α -Blocker Monotherapie nachweisen (MD -2,04, 95% KI: -3,56 bis -0,52). Die Vorteile der Kombinationstherapie zeigten sich auch sehr deutlich in einer weiteren Metaanalyse mit 18 RCTs. Mit Ausnahme von Q_{\max} (MD 0,05; 95% KI: 0,27 bis 0,17, $p = 0,64$), Gesamt-IPSS (MD 0,88; 95% KI: 1,64 bis 0,12, $p = 0,02$), und Miktionsbeschwerden-IPSS (MD 0,40; 95% KI: 0,34 bis 1,15, $p = 0,29$) konnte die Kombination klare Vorteile beim IPSS (MD 1,51; 95% KI: 2,10 bis 0,91, $p < 0,001$), Lebensqualitätsscore (MD 0,53; 95% KI: 0,89 bis 0,17, $p = 0,004$),

bei der Anzahl der Miktionen pro 24 Stunden (MD 1,14; 95% KI: 1,84 bis 0,45, $p=0,001$) und der Anzahl an Drang-Episoden pro 24 Stunden (MD 0,99; 95% KI: 1,46 bis 0,51, $p<0,01$) aufweisen [520]. Die Vorteile der Kombinationstherapie insbesondere bei Speichersymptomatik (IPSS-Speichersymptome-Subscore (WMD = - 0,82, 95% KI: -1,10 bis -0,53, $p<0,01$) zeigten sich auch bei Xin et al. [522].

Andere Übersichtsarbeiten dagegen konnten nur einen geringen Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Einzeltherapie feststellen, mit Verbesserungen des IPSS um -0,03 (95% KI: -0,14 bis -0,08), der Lebensqualität, Q_{\max} und PVR um -0,29 (95% KI: -0,50 bis -0,07), 0,00 (95% KI: -0,08 bis 0,08) und 0,56 (95% KI: 0,23 bis 0,89) in der Arbeit von Kim et al. [524]), oder einer stärkeren Verringerung der maximalen Harnflussrate (MD 0,59 ml pro Sekunde, 95% KI: -1,04 bis 0,14) und eine Zunahme des Restharnvolumens nach dem Urinieren (MD 11,60 ml, 95% KI: 8,50 bis 14,70) mit der Kombinationstherapie [527]. Letztendlich zeigte sich noch in einer umfangreichen vergleichenden Wirksamkeitsüberprüfung der einzelnen zur Verfügung stehenden Präparate, dass mögliche Vorteile, die eine Kombinationstherapie mit sich bringen kann, unter Berücksichtigung der einzelnen Substanzen nicht zutreffen oder von zu geringer Evidenz sind [523]. So konnten unter den Kombinationen Tolterodine/ α -Blocker (Tamsulosin, Doxazosin oder Alfuzosin, vier RCTs), Fesoterodine/ α -Blocker (kombiniert mit Tamsulosin 0,4 mg, zwei RCTs), Darifenacin/ α -Blocker (Darifenacin 7,5 mg kombiniert mit Doxazosin 4 mg oder Tamsulosin 0,4 mg, zwei RCTs), Trospium 45mg / α -Blocker (ein RCT) und Solifenacin/ α -Blocker-Kombinationstherapie (Solifenacin 5 oder 6 mg plus Tamsulosin 0,2 oder 0,4 mg, vier RCTs) keine ausreichenden Belege für einen signifikanten Vorteil gegenüber der α -Blocker-Monotherapie nachgewiesen werden. Lediglich in einer 12-wöchige Studie mit 420 Patienten und einem Ausgang-IPSS-Score von 20 kann die Kombination Oxybutynin 10 mg mit Tamsulosin 0,4 mg einen signifikanten Vorteil gegenüber der Tamsulosin-Monotherapie (WMD = -1.70) verzeichnen [523].

Nebenwirkungen

Gegenüber Placebo erhöht die Kombinationstherapie wahrscheinlich die Zahl der unerwünschten Ereignisse (RR 1,24, 95% KI: 1,04 bis 1,47; [521]). Daten zu einer erhöhten Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Wirkungen bei Patienten der Kombinationstherapie gegenüber Placebo sind dagegen inkonsistent und erlauben keine entsprechende Schlussfolgerung [523]. Gegenüber der Monotherapie führt die Kombinationstherapie möglicherweise zu einem geringen oder gar keinem Unterschied bei der Rate unerwünschter Ereignisse (RR 1,10, 95% KI: 0,90 bis 1,34 [521]. Bei der Häufigkeit von Miktionsbeschwerden und akutem Harnverhalt konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p=0,230$, $p=0,325$ bzw. $p=1,000$). Dagegen zeigten sich in der Kombinationsgruppe höhere Inzidenzraten bei Verstopfung, Mundtrockenheit und Dyspepsie ($p<0,001$, $p<0,001$ bzw. $p=0,001$) [524]. Aufgrund eines leicht erhöhten PVR-Restvolumen (MD 6,53; 95% CI: 3,06-10,00, $p<0,0002$) sollten Patienten mit erhöhtem Risiko für einen akuten Harnverhalt sorgfältig überwacht werden

[520]. Als Hauptgründe für den Abbruch der Behandlung wurde von Patienten der Tadalafil/ α -Blocker-Gruppe Magenbeschwerden oder Übelkeit sowie Schwindel und Benommenheit genannt, in der Silifenacin-Gruppe waren dagegen Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Verstopfung die Hauptgründe für den Abbruch der Behandlung [528].

Wirksamkeit auf die BOO

Zur Wirkung der Kombinationstherapie auf die Obstruktion sind eine RCT (Tolterodin/Tamsulosin vs Tolterodin allein) bei 25 Patienten über drei Monate [529] und eine RCT Silodosin/Propiverin vs Silodosin über drei und zwölf Monate publiziert worden [530]. Es konnte für eine Reduktion des $P_{det.Qmax}$ für Tolterodin/Tamsulosin von 8,2 cm H₂O und für Silodosin/Propiverin zwölf Monate 15,1 cmH₂O nachgewiesen werden. Die Veränderungen sind ähnlich der α -Blocker Monotherapie.

10.2.3. α_1 -Blocker & Phosphodiesterase-Inhibitoren

10.15.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Die Kombination aus α -Blocker und Phosphodiesterase-Hemmer ist der Monotherapie mit einem α -Blocker bezüglich der Reduktion von benignen Prostatasyndrom-Symptomen moderat, jedoch klinisch nicht relevant überlegen.
	Quellen: [482, 531]

Hintergrundinformationen zu 10.15.

Die Kombination eines α -Blockers mit einem PDE5-I wurde in mehreren Studien untersucht, die in zwei Metaanalysen zusammengefasst wurden. Eine der beiden Metaanalysen erfasste 18 RCT und eine retrospektive Studie [482], während die andere 25 RCT erfasste [531]. Jede der beiden Metaanalyse beinhaltete Studien, die nur in einer auftauchten, sodass insgesamt von mindestens 31 RCT ausgegangen werden kann. Bezüglich des Nutzens einer Kombinationsbehandlung ist dabei zu unterscheiden, ob eine Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit einem α -Blocker oder gegenüber einem PDE5-I besteht.

Für den IPSS kamen beide Metaanalysen zu dem Schluss, dass die Kombination der Monotherapie mit einem α -Blocker überlegen sei, wenn auch mit unterschiedlichen Effektschätzern (Sun: -0,68 [-1,21, -0,15], Kallidonis: -1,46 [-0,49; -2,44] nach zwölf Wochen, -1,41 [-0,42; -2,41] bei Studienende (bis zu sechs Monate)). Eine der beiden Metaanalysen verglich die Kombination auch mit Monotherapie mit einem PDE5-I und fand, dass die Kombination der Monotherapie für die Verbesserung des IPSS überlegen war (-1,30 [-1,39; -1,20]) [482]. Betrachtung der Einzelstudien bezogen auf die Dosierung des jeweiligen PDE5-Is wies darauf hin, dass der Nutzen der Kombination vorwiegend in Studien mit einer niedrigen Dosis (Sildenafil 25 mg, Tadalafil 5

mg), und weniger oder gar nicht bei höheren Dosen beobachtet wurde (Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10-20 mg) [531]. Die Kombination aus α -Blocker und PDE5-I war somit beiden Monotherapien für die Senkung des IPSS statistisch signifikant überlegen. Einschränkend muss aber erwogen werden, dass dies anscheinend vor allem für die niedrigeren Dosen der PDE5-I gilt und dass das Ausmaß der Überlegenheit quantitativ nur moderat ist.

Beide Metaanalysen verglichen auch die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Während eine der beiden fand, dass diese unter Kombinationsbehandlung höher war als unter Monotherapie mit einem α -Blocker (RR 2,25 [1,40; 3,64]), während der Unterschied im Vergleich zur Monotherapie mit einem PDE5-I quantitativ geringer war und keine statistische Signifikanz erreichte (RR 1,29 [0,88; 1,88] [482]. Die andere Metaanalyse berichtete, dass das relative Risiko für eine unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Monotherapie mit einem α -Blocker niedriger war als unter Kombinationsbehandlung (0,61 [0,4; 0,86]) und für die Kombination im Vergleich mit der Monotherapie mit einem PDE5-I höher (1,87 [1,24; 2,81] [Kallidonis, 2020 #537]. Beide berichteten also konsistent, dass die Kombinationsbehandlung mit einem höheren Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen einhergeht als beiden Monotherapie, auch wenn dies für den Vergleich mit PDE5-I alleine in einem der beiden Fälle keine statistische Signifikanz erreichte und die Effektschätzer unterschiedlich waren. Insofern lässt sich das Ausmaß eines zusätzlichen Risikos für unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Kombinationsbehandlung nicht sicher quantifizieren.

Wirksamkeit auf die BOO

In einer RCT fand der Vergleich zwischen Tamsulosin/Tadalafil vs. Tamsulosin/Placebo bei je 20 Patienten über einem Monat eine Reduktion des $P_{det.Qmax}$ von 13,0 cm H₂O untersucht [532].

10.2.4. 5 α -Reduktasehemmer & Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

10.16.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Die Kombination eines 5 α -Reduktasehemmers mit einem Phosphodiesterase-Inhibitor zur Behandlung eines benignen Prostatasyndroms hat einen moderat positiven, aber klinisch nicht relevanten Zusatzeffekt auf die Symptomatik, führt aber zu einer deutlichen Verbesserung der erektilen Funktion. Die Kombinationstherapie kann deshalb zu einer Abmilderung der durch die 5 α -Reduktasehemmer verursachten Nebenwirkung einer erektilen Dysfunktion führen.
	Quellen: [481, 533]

Hintergrundinformationen zu 10.16.

Zur Kombinationstherapie von 5 α -Reduktasehemmern und Phosphodiesterase-Inhibitoren findet sich in der Literatur eine nur begrenzte Evidenz. Auch ist diese Evidenz nicht aktuell, sondern erfolgte im Sinne einer randomisiert, Placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie bereits im Zeitraum November 2010 bis September 2012, veröffentlicht 2014 [533]. Eingeschlossen wurden insgesamt 695 Männer >45 Jahre, mit einer BPS im Sinne eines IPSS-Scores ≥ 13 und einem Prostatavolumen ≥ 30 cm³. Randomisiert auf zwei Untersuchungsgruppen erhielten verblindet 350 Patienten Finasterid 5 mg/tgl. + Placebo und 345 Patienten Finasterid 5 mg/tgl. + Tadalafil 5 mg/tgl., über einen Zeitraum von 26 Wochen. Die Verbesserungen der LUTS wurden mittels des IPSS und die Verbesserungen der erektilen Funktion für sexuell aktive Männer mittels des IIEF-5 bewertet. Das primäre Ziel der Studie war es festzustellen, ob die 12-wöchige Kombinationstherapie gegenüber dem Placebo überlegen ist. Im Ergebnis sank der IPSS-Score nach 4, 12 und 26 Wochen für die Finasterid-Monotherapie um durchschnittlich 2,3, 3,8 und 4,5 Punkte und für die Kombinationstherapie um 4,0 ($p < 0,001$), 5,2 ($p = 0,001$) und 5,5 ($p = 0,022$) Punkte. Im Vergleich erwies sich die Verbesserung des IPSS-Scores in der Kombinationstherapiegruppe klinisch moderat, aber signifikant besser. Vor allem führt die Kombinationstherapie aus Finasterid und Tadalafil zu einer schnelleren Linderung der LUTS als unter Finasterid allein. Darüber hinaus zeigt die Sekundäranalyse eine Verbesserung der erektilen Funktion. So veränderte sich der Punktwert des IIEF-5 nach 4, 12 und 26 Wochen für die Placebogruppe um durchschnittlich -1,1, 0,6 und -0,0 Punkte und für die Kombinationstherapie um 3,7 ($p < 0,001$), 4,7 ($p < 0,001$) und 4,7 ($p < 0,001$). Dieser signifikante Unterschied in der erektilen Funktion blieb während der gesamten Studiendauer gleich. Interessanterweise zeigten auch Männer ohne eine vorherige erektile Dysfunktion in der Kombinationstherapie eine Verbesserung des sexuellen Verlangens, der erektilen Funktion sowie des Orgasmusempfindens, was auf die spezifische Wirkweise von Tadalafil zurückgeht. Dies führt zur Einschränkung der Interpretation der Studienergebnisse, da die Analyse insgesamt und die Sekundäranalyse im Speziellen nicht darauf ausgelegt war, Änderungen des IIEF-Scores zu detektieren.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen wurden in der Kombinationstherapiegruppe häufiger beobachtet (RR 1,07, 95% KI 0,84 bis 1,36), wobei dies auf Tadalafil zurückgeführt wurde [481]. So berichteten Casabé et al. [533] bei 1,7%, 3,4%, 0,6% und 2,3% der Männer unter Finasterid Monotherapie, jedoch bei 4,6%, 3,5%, 2,3% und 2,3% der Männer unter Kombinationstherapie über Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Dyspepsie sowie grippeähnlichen Symptomen, was damit dem Nebenwirkungsspektrum der PDE5-Is entspricht [533].

Wirksamkeit auf die BOO

Die Beeinflussung der BOO durch die Kombination 5 α -Reduktasehemmer/Phosphodiesterase-Inhibitoren ist nicht untersucht.

10.2.5. α -Blocker & β_3 -Agonisten

10.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Eine Kombinationstherapie aus Mirabegron und α -Blocker kann Patienten mit persistierenden Blasenspeichersymptomen unter α -Blocker Monotherapie angeboten werden. Dieser therapeutische Ansatz verbessert verschiedene Aspekte der Blasenspeichersymptome, eine klinisch signifikante Verbesserung des Internationalen Prostata-Symptomenscores wird nicht erreicht.
Evidenzlevel 1+	Quellen: [513, 534-536]

Hintergrundinformationen zu 10.17.

Der spezifische Wirkmechanismus von β_3 -Adrenorezeptor Agonisten im Vergleich zu den anderen Präparaten in der medikamentösen Therapie des BPS macht diese Substanzgruppe zu einem interessanten Präparat für eine Kombinationstherapie. Der bisher einzige in Deutschland verfügbare Repräsentant dieser Wirkstoffgruppe ist Mirabegron (siehe Kapitel 10.1.6. β_3 -Agonisten). Studien liegen derzeit nur für die Kombination mit einem α -Blocker (Tamsulosin) vor. In dieser Indikation sind mehrere prospektiv-randomisierte Studien sowie eine Metaanalyse publiziert worden. Alle Studien haben eine relativ kurze Studiendauer von nur drei Monaten und waren als add-on Strategie bei persistierenden OAB-Symptomen unter α_1 -Blockern angelegt.

Die größte Kombinationsstudie aus α -Blocker und Mirabegron ist die PLUS-Studie [513]. In diese prospektiv-randomisierte Phase-IV Studie wurden 676 Männer randomisiert. Inkludiert wurden Patienten mit persistierenden Drangsymptomen nach einer zumindest 8-wöchigen Tamsulosin-Monotherapie. Nach einer vierwöchigen Placebo-run in-Phase wurden die Patienten in einen Placebo- und Mirabegron-Arm randomisiert, beide Arme erhielten Tamsulosin 0,4 mg weiter. Mirabegron wurde initial mit 25 mg/Tag gegeben und konnte nach vier Wochen auf 50 mg/Tag erhöht werden. Der Kombinationsarm war hinsichtlich der Reduktion der Anzahl der Miktionen innerhalb von 24 Stunden (=primärer Studienendpunkt) der Monotherapie überlegen (-2,00 vs -1,62; adjustierte Differenz -0,39; 95% KI -0,76, -0,02). Eine Überlegenheit der Kombinationstherapie war auch für diverse sekundäre Endpunkte wie Miktionsvolumen, Drangepisoden/Tag, Drangscore etc. nachweisbar. Ein Unterschied im IPSS war nachweisbar. Ein klinisch relevanter Unterschied für die maximale Harnflussrate und den Restharn bestand zwischen den beiden Studienarmen nicht. Die Rate an Harnverhaltung waren im Kombinationsarm etwas höher (1,7% vs 0,3%), ebenso die Rate an Nebenwirkungen, die der Medikation zugeschrieben wurde (11,9% versus 5,9%). Für diese Studie liegt eine separate Publikation verschiedener Sicherheitsaspekte (u. a. Blutdruck-, Elektrokardiogramm-Veränderungen) vor, welche die Sicherheit dieser Kombinationstherapie bestätigt [537].

In eine weitere große add-on Studie (MATCH) wurden insgesamt 568 Männern mit persistierenden OAB-Symptomen unter Tamsulosin in einen Placebo oder Mirabegron 50 mg-Arm randomisiert (Tamsulosin wurde wie in der o. a. Studie ebenfalls weitergegeben), die Studiendauer betrug drei Monate [535]. Dabei zeigte sich, dass Mirabegron gegenüber dem Placebo hinsichtlich des primären Endpunktes (Reduktion der Miktionen in 24 Stunden: durchschnittliche Differenz [95% KI vs. Placebo -0,52 [-0,82 to -0,21]) und den verschiedenen sekundären Endpunkten (durchschnittliches Miktionsvolumen, OAB-Symptomen-Score, IPSS-Score, IPSS-Drangscore, Lebensqualität-Score etc.) überlegen war. Die Unterschiede hinsichtlich Harndrang, Dranginkontinenz und Nykturie waren statistisch nicht signifikant. Die Verträglichkeit der Kombinationstherapie war gut.

Die Ergebnisse dieser beiden großen Studien entsprechen auch einer kleineren japanischen randomisierten Studie zur Kombination mit Mirabegron, in der Tamsulosin (in der im asiatischen Raum gebräuchlichen Dosis von 0,2 mg/Tag) gegeben wurde [534]. Eine Metaanalyse, die auf Ichihara et al. und Kaplan et al. beruht, kam zum Schluss, dass eine Kombinationstherapie einen geringen Effekt auf den IPSS hat (durchschnittlicher Unterschied -0,16; 95% KC], -0,98 – 0,66; zwei Studien; 747 Teilnehmer), jedoch verschiedene Aspekte der überaktiven Harnblase verbessern kann [536].

Wirksamkeit auf die BOO

Urodynamische Untersuchungen zum Einfluss von Mirabegron auf die BOO finden sich nur in einer Publikation. In dieser Arbeit konnte keine Veränderungen der BOO nachgewiesen werden [514]. In einer Untersuchung zu Mirabegron 25 mg zeigte sich, dass nur bei Patienten ohne BOO ein signifikant verbesserter IPSS und OAB-Symptomscore nachgewiesen werden konnte [538].

Schlussfolgernd demonstriert die Datenlage, dass die Kombination aus α -Blocker und Mirabegron für Patienten mit persistierenden Drangsymptomen unter α -Blocker Monotherapie eine valide Therapieoption darstellt. In dieser Indikation konkurriert Mirabegron allerdings mit der Anwendung von Anticholinergika, randomisierte Vergleiche existieren bisher nicht. Klinisch relevante Verbesserungen waren konsistent nur für verschiedene OAB-Aspekte nachweisbar. Der IPSS zeigte insgesamt unter dieser Kombination konsistent keine klinisch relevante Verbesserung. Insofern muss kritisch festgehalten werden, dass das BPS im engeren Sinne nicht positiv beeinflusst wird. Diese Kombination scheint sicher, die Rate an Harnverhaltung ist (marginal) höher als unter Monotherapie mit Tamsulosin. Patienten mit ausgeprägter kardiovaskulärer Co-Morbidität (insbesondere mit schlecht eingestellter Hypertonie) sollte diese Kombination nicht angeboten werden. Kritisch zu bemerken ist die kurze Studiendauer von nur drei Monaten und dass kein randomisierter Vergleich zu Antimuskarinika vorliegt. Darüber hinaus wurden alle Studien ausschließlich mit Tamsulosin durchgeführt.

10.2.6. Antimuskarinika & β_3 -Agonisten

10.18. Konsensbasiertes Statement

EK

Eine Kombinationstherapie aus Antimuskarinika und β_3 -Agonisten kann aufgrund der derzeitigen Datenlage und fehlenden Evidenz bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom nicht empfohlen werden.

Hintergrundinformationen zu 10.18.

Bisher muss die Datenlage zu einer Kombinationstherapie aus Antimuskarinika und β_3 -Agonisten im Zusammenhang mit einer BPS-Erkrankung als sehr schlecht bezeichnet werden. Studien hierzu sind bisher nur auf Patienten mit dem Krankheitsbild der überaktiven Blase beschränkt, im Zusammenhang mit einer reinen BPS-Erkrankung gibt es keine Studienergebnisse.

11. Instrumentelle/operative Verfahren

11.1. Transurethrale Verfahren

11.1.1. Verfahren mit direkter/sofortiger Ablation von Gewebe

11.1.1.1. Resektion

11.1.1.1.1. Energiequelle: elektrischer Strom

Transurethrale monopolare Resektion der Prostata (mTURP)

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	<p>Die monopolare transurethrale Resektion der Prostata gilt aufgrund der nachgewiesenen Langzeiteffektivität und der hohen Anwendungszahl als Referenzverfahren in der interventionellen Therapie des benignen Prostatasyndroms.</p> <p>Die monopolare transurethrale Resektion der Prostata kann bei Prostatae mit einem Volumen bis 80 cm³ daher uneingeschränkt zur Therapie der benignen Prostataobstruktion empfohlen werden.</p>
Evidenzlevel 1++	Quellen: [539]

11.2.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	<p>Die monopolare transurethrale Resektion der Prostata reduziert sowohl Symptome des unteren Harntrakts der Patienten als auch die Blasenauflastobstruktion nachhaltig und verbessert die Lebensqualität.</p>
	Quellen: [85, 252, 540]

11.3.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	<p>Die Morbidität der monopolaren transurethrale Resektion der Prostata ist begrenzt, ist aber hinsichtlich der Blutung, der postoperativen Katheterverweildauer und des Krankenhausaufenthaltes höher als bei bipolarer transurethraler Resektion der Prostata und den modernen LaserTechniken (Holmium-, Thulium-, Greenlightlaser). Die Komplikationshäufigkeit steigt mit zunehmendem Prostatavolumen an.</p>

11.3.	Evidenzbasiertes Statement
	Quellen: [539, 541]
11.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Grenze für die Durchführung einer monopolaren transurethralen Resektion der Prostata scheint (in Abhängigkeit von der operativen Erfahrung) bei einem Prostatavolumen von 80 cm ³ zu liegen.

Wirkprinzip

Die monopolare TURP beruht auf dem Prinzip, mit einer stromführenden Schlinge obstruierendes Adenomgewebe unter endoskopischer Kontrolle aus der Prostataloge herauszuschneiden und wird in der klassischen monopolaren Technik seit über 80 Jahren zur instrumentellen Therapie des BPS angewandt. Durch den Stromfluss wird nicht nur der schneidende Effekt der Schlinge erzielt, sondern gleichzeitig eine Koagulation der Schnittfläche erreicht. Bei der monopolaren Technik wird, im Unterschied zur bipolaren, eine sich am Körper des Patienten befindliche neutrale Elektrode verwendet. Um den Stromfluss von der Resektionsschlinge zur Neutralelektrode zu gewährleisten, muss elektrolytfreie Spüllösung verwendet werden. Bei einer vermehrten Einschwemmung dieser Lösung kann es zu einer hypoosmolaren Hyperhydration, dem TUR-Syndrom, kommen.

Hintergrundinformationen zu 11.1. und 11.2.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Die monopolare TURP führt zu einer sofortigen und langanhaltenden Verbesserung der subjektiven Beschwerden und der Lebensqualität. Nachsorgeergebnisse von bis zu 22 Jahren sind publiziert [97, 542]. In einer Metaanalyse von Madersbacher und Marberger wurden 29 prospektiv-randomisierte Studien ausgewertet und nahezu 1.500 TURP-Patienten zusammengefasst. Hierbei finden die Autoren eine mittlere Reduktion der Symptomenscores von 70,6% (66,4-75,5%) [543]. In absoluten Zahlen finden sich in prospektiv-randomisierten Studie eine IPSS-Reduktion von 9,35-18,7 Punkten nach einem Jahr [544, 545]. Analog zum IPSS führt die monopolare TURP zu einer deutlichen und langanhaltenden Verbesserung der Lebensqualität um 2,5 bis 3,9 Punkte im Vergleich zum Anfangswert [546-548].

Einfluss auf objektive Parameter

Die monopolare TURP führt zu einer deutlichen Besserung der Miktionsparameter. In der bereits erwähnten Metaanalyse von Madersbacher und Marberger wurden Verbesserung des Q_{max} von 2,8–20,8 ml/s erreicht [543]. Diese Spannweiten wurden auch von aktuelleren Studien bestätigt [549, 550]. Die monopolare TURP hat einen starken Einfluss auf die Reduktion der BOO [85, 252, 540]. Für die TURP wurden die meisten Studien mit Druck-Fluss Messung zur Analyse der Wirkung der TURP auf die BOO veröffentlicht [252]. Die

monopolare TURP wird somit auch hier seinem Status als Referenzverfahren gerecht (siehe **Kapitel 6.4. Druck-Fluss Messung**). Der Restharn wird durch die TURP relevant beeinflusst und im Mittel um 60,5% (48-71%) reduziert [543].

Hintergrundinformationen zu 11.3. und 11.4.

Sicherheit und Nebenwirkungen

Die perioperative Mortalität spielt heutzutage fast keine Rolle mehr. Reich et al. konnten bereits 2008 in einer multizentrischen Studie mit 10.654 Männern eine Mortalität von 0,1% zeigen [551]. Trotz der ständigen technischen Verbesserungen bleibt die monopolare TURP im Vergleich zu neueren interventionellen Methoden jedoch mit einer gewissen Morbidität behaftet [551-558]. Das TUR-Syndrom tritt in 0-1,4% der Fälle auf [549, 551, 559] und ist in seiner Häufigkeit ebenso vom ansteigenden Prostatavolumen abhängig wie die Transfusionsraten [551]. Während Gesamttransfusionsraten von 2,0 bis 8,6% in Metaanalysen und multizentrischen Studien berichtet werden [543, 551], konnte ein Anstieg mit zunehmenden Prostatavolumen nachgewiesen werden [560]. Hierbei lagen die Transfusionsraten bei Resektionsgewichten bis 30 g bei 2%, bei 30-60 g bei 3,4% und über 60 g Resektionsgewichten bei 9,5% [551]. Eine retrograde Ejakulation tritt in 50-90% der Fälle nach TURP auf, Mittelwerte liegen bei 65,4% [543]. Die Reinterventionsraten nach einer TURP liegen durchschnittlich bei 2,6% (0,5-4,7%) pro Jahr [543]. Die Empfehlung zur Begrenzung des Prostatavolumens ergibt sich aus der ansteigenden Morbidität der TURP mit zunehmendem Prostatavolumen. Die Grenze von 80 cm³ entspricht der klinischen Erfahrung, ist allerdings variabel und von der Erfahrung des Operateurs abhängig.

Transurethrale bipolare Resektion der Prostata (bTURP)

11.5.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Die bipolare transurethrale Resektion der Prostata führt zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität der Patienten und ist in den Ergebnissen mit denen der monopolaren transurethrale Resektion der Prostata vergleichbar.
	Quellen: [561]
11.6.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Die bipolare transurethrale Resektion der Prostata weist perioperativ eine geringere Morbidität auf als die monopolare transurethrale Resektion der Prostata.
	Quellen: [561]

Hintergrundinformation zu 11.5. und 11.6.

Wirkprinzip

Die bipolare TURP erfüllt das gleiche operative Prinzip wie die monopolare TURP, indem es mit einer stromleitenden Drahtschlinge das Adenomgewebe der Prostata reseziert und koaguliert. Als technische Modifikation der monopolaren TURP wird der bipolare Stromkreis allerdings in diesem Fall über die Platzierung der Neutralelektrode am Resektoskopschaft bzw. dem Arbeitselement lokal erzeugt. Damit ist man auf die Verwendung einer isotonen Spüllösung nicht mehr angewiesen, die Entwicklung eines klassischen TUR-Syndroms ist somit unwahrscheinlich [562, 563]. Es ist zu beachten, dass allerdings durch vermehrte Einschwemmung der isotonen Spüllösung eine klinisch relevante isotone Hyperhydratation resultieren kann, insbesondere bei multimorbiden Patienten [563].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Der klinische Nutzen der bipolaren TURP ist in prospektiv-randomisierten Studien und Metaanalysen belegt. In der aktuellsten Cochrane-Metaanalyse wurden 59 prospektiv-randomisierten Studien mit insgesamt 8.924 Studienteilnehmern eingeschlossen. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur monopolaren TURP hinsichtlich Verbesserungen im IPSS nach zwölf Monaten Beobachtungszeit festgestellt werden (mittlerer Unterschied -0,24; 95% KI -0,39 bis -0,09; Teilnehmer=2.531; RCTs=16; $I^2=0\%$) [561]. Dies wurde ebenfalls für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach zwölf Monaten bestätigt (mittlerer Unterschied -0,12; 95% Konfidenzintervall -0,25 bis 0,02; Teilnehmer=2004; RCTs=11; $I^2=53\%$). Die Nachbeobachtung von bis zu 60 Monaten in RCTs bestätigt die vergleichbare Wirksamkeit der bipolaren TURP auf die klinische Symptomatik im Langzeitverlauf [561].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil der bipolaren TURP im perioperativen Setting erweist sich in Metaanalysen als günstiger im Vergleich zur monopolaren TURP. Dies umfasst eine geringere Transfusionsrate (OR: 0,49; $p=0,0009$), geringerer Blutverlust (mittlerer Hämoglobinabfall: 0,43; $p<0,00001$), weniger Blasentamponaden (OR: 0,47; $p=0,0002$) und eine geringere Revisionsrate im kurzfristigen postoperativen Verlauf (OR: 0,43; $p=0,02$) [561]. Methodisch bedingt ist das Vorkommen eines klassischen TUR-Syndroms fast ausgeschlossen (RR: 0,17; 95% KI -0,25 bis 0,02; Teilnehmer=6.745; RCTs = 44; $I^2=0\%$) [561]. Hinsichtlich des Auftretens einer Harnröhrenstriktur oder Blasenhalssklerose konnten keine Unterschiede zur monopolaren TURP im kurzfristigen und langfristigen Verlauf (bis 60 Monaten) festgestellt werden [564-571]. Diesbezüglich sind in einzelnen RCTs auch konträre Strikturraten berichtet worden zu Gunsten der monopolaren TURP [572, 573]. Die allgemeine Re-Interventionsrate und das Vorkommen einer Harninkontinenz zwölf Monate nach Behandlung der bipolaren TURP zeigen keinen Unterschied zur monopolaren TURP [561]. Der Einfluss auf die erektile und ejakulatorische Funktion zwölf Monate nach Behandlung ist vergleichbar [570, 574, 575].

Veränderung der BOO

Es liegen keine expliziten Daten zur Beseitigung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor. Von einem vergleichbaren Effekt wie für die monopolare TURP ist auszugehen

11.1.1.1.2. Energiequelle: Laser

Holmiumlaser-Resektion der Prostata (HoLRP)

11.7.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die transurethrale Holmiumlaser-Resektion der Prostata stellt grundsätzlich eine Alternative zur transurethrale Resektion der Prostata dar.
	Quellen: [545, 576, 577]

Hintergrundinformation zu 11.7.

Wirkprinzip

Die meiste klinische Erfahrung und Evidenz in der BPS-Behandlung liegt für den Holmium:YAG-Laser (Wellenlänge 2140 nm) vor. Die Energieabgabe erfolgt im gepulsten Modus. Die Energie wird stark von Wasser als Zielchromophor absorbiert und bedingt eine geringe Eindringtiefe im Gewebe von 0,4 mm [578]. Der Holmium:YAG Laser erlaubt es somit aufgrund der Wellenlänge und kurzen Laserpulsen mit hoher Pulsspitzenleistung eine hohe Energiedichte im Zielgewebe zu applizieren. Es wurden mit Einführung des Holmium:YAG-Lasers drei ablativ Modi evaluiert (Vaporisation, Resektion, Enukleation), wobei sich die Holmium-Laser Enukleation der Prostata (HoLEP) klar klinisch durchgesetzt hat. Die Holmiumlaser-Resektion der Prostata (HoLRP) nutzt die schneidenden Eigenschaften und reseziert kleinere Gewebeschips aus dem Adenom.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität; Nebenwirkungen

Die in der letzten Leitlinienfassung präsentierte Evidenzgrundlage lässt sich durch keine weiteren klinischen RCTs ergänzen. Seit 2004 sind keine klinischen Studien zur HoLRP veröffentlicht worden [545, 576, 577]. Die HoLRP als Laserbasierte Resektionstechnik hat keinen relevanten Stellenwert in der operativen Therapie des BPS.

Veränderung der BOO

Die HoLRP besitzt einen deutlichen Einfluss auf die Absenkung der BOO [579].

11.1.1.1.3. Energiequelle: Wasserstrahl

Wasserstrahlablation der Prostata

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Die Wasserstrahlablation der Prostata sollte bei Patienten mit einer Prostatagröße mit 30 bis 80 cm ³ in erfahrenen Zentren als Alternative zur transurethrale Resektion der Prostata angeboten werden.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
B	Die Wasserstrahlablation zeigt im mittelfristigen Verlauf (bis drei Jahre postoperativ) bei Patienten mit einem Prostatavolumen von 30-80 cm ³ subjektiv und objektiv gleichwertige Resultate wie die transurethrale Resektion der Prostata.
Evidenzlevel	
1+	Quellen: [580, 581]

11.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Insbesondere bei großem Prostatavolumen (>80 cm ³) sollen Patienten über ein erhöhtes Blutungsrisiko nach Wasserstrahlablation aufgeklärt werden.

Hintergrundinformationen zu 11.8. und 11.9.

Bei der Wasserstrahlablation (Aquablation, Aquabeam®) erfolgt unter sonografischer Echtzeitkontrolle eine Roboter-assistierte Hochdruck-Hydrodissektion von Prostataparenchym.

Die erste klinische Studie zu dieser Technik wurde 2016 publiziert [582]. Eine Operationskonsole ist dabei mit einer TRUS-Sonde und einem Handstück verbunden. Beide werden nach optimaler Einstellung mittels Haltearmen fixiert. Mit dem TRUS wird die Prostata in zwei Ebenen erfasst. Hierauf basierend erfolgt das Einzeichnen des abzutragenden Volumens, einschließlich zu schonender Areale (Protektion des Gewebes um das Verumontanum zum Ejakulationserhalt). Das Handstück wird transurethral eingeführt und enthält den Hochdruckwasserstrahl-Applikator und eine Optik. Die Gewebeabtragung erfolgt dann automatisiert mittels athermischem, oszillierendem Hochdruckwasserstrahl. Der Operateur überwacht dabei das Ausmaß der Gewebeablation mittels TRUS und kann die Eindringtiefe bei Bedarf anpassen.

Der Verzicht auf Hitze und das Aussparen von Gewebe um das Verumontanum sollen den Erhalt der Ejakulation begünstigen. Prostataparenchym wird besser abgetragen als Kollagen, was zu einer Schonung von Blutgefäßen und der chirurgischen Kapsel führen soll. Dennoch auftretende Blutungen aus dem Resektionstrichter können mittels Zugs auf den Ballon des postoperativ eingelegten Katheters behandelt werden. Empfohlene und gängige Praxis ist es unterdessen jedoch, nach der Wasserstrahlablation eine Zystoskopie mit selektiver Koagulation blutender Gefäße, insbesondere im Bereich des

Blasenhalbes, und ggf. Abtragung von hierbei störendem Restgewebe durchzuführen [583-585].

Evidenzlage

Für Prostatavolumina von 30-80 cm³ existiert eine randomisiert-kontrollierte, verblindete Studie [580] mit insgesamt 181 Männern und postoperativen Verlaufskontrollen bis aktuell drei Jahren [581]. Die Behandlung größerer Prostatavolumina (80-150 cm³) wurde im Rahmen einer prospektiven Fallserie mit 101 Patienten untersucht [586, 587]. Aus beiden resultierten verschiedene post-hoc-Analysen mit Subgruppen-Analysen und indirekten Vergleichen mit anderen Studien. Daneben wurden einige weitere Fallserien publiziert, die bislang größte mit 178 Patienten [588]. Die publizierten Arbeiten wurden in einer Übersichtsarbeit von Cochrane systematisch analysiert [589].

Wirksamkeit

In der randomisiert-kontrollierten, verblindeten Studie mit 181 Männern mit Prostatavolumina von 30-80 cm³ wurde die Wasserstrahlablation mit der TURP verglichen [580]. Als primäre Endpunkte wurden IPSS-Reduktion und Komplikationsraten (Clavien-Dindo \geq Grad 2 oder Grad 1 persistierend) nach sechs Monaten verglichen. Sowohl für die IPSS-Reduktion als auch für Komplikationen wurden die vordefinierten Kriterien einer Nicht-Unterlegenheit erreicht. So betrug die IPSS-Reduktion nach Wasserstrahlablation 16,9 Punkte, nach TURP 15,1 Punkte (p für Nicht-Unterlegenheit $<0,001$). Q_{\max} nahm nach Wasserstrahlablation von $9,4 \pm 3,0$ ml/s auf $20,3 \pm 10,9$ ml/s und nach TURP von $9,1 \pm 2,7$ ml/s auf $18 \pm 7,5$ ml/s zu ($p=0,1$). Auch für die IPSS-assoziierte Lebensqualität und den Restharn fanden sich keine signifikanten Unterschiede [580].

Beide Verfahren hatten eine ähnliche Operationszeit (33 vs. 36 min, $p=0,28$), wobei die reine Resektionsdauer bei der Wasserstrahlablation deutlich kürzer war (4 vs. 27 min, $p<0,0001$) [580].

In einer Subgruppen-Analyse wurden urodynamische Untersuchungen bei 46% der Patienten nach sechs Monaten durchgeführt und zeigten nach Wasserstrahlablation eine deutliche Reduktion der BOO ähnlich der TURP (keine Unterschiede zwischen beiden Verfahren bei der postoperativen Reduktion von $P_{\det.Q_{\max}}$ (Abnahme um 35 vs. 34 cmH₂O, $p=0,89$) und der Desobstruktion gemäß BOOI), wobei lediglich 43 Patienten nach Wasserstrahlablation und 23 nach TURP untersucht wurden [590].

Auch drei Jahre nach Therapie fanden sich stabile Therapieeffekte ohne signifikante Unterschiede zwischen Wasserstrahlablation und TURP. So betrug die IPSS-Reduktion 14,4 und 13,9 Punkte ($p=0,68$) und die Zunahme von Q_{\max} 11,6 und 8,2 ml/s ($p=0,84$). Die Reinterventionsraten betrugen zu diesem Zeitpunkt 4,3% nach AquabeamTM und 1,5% nach TURP ($p=0,42$) [581].

Eine Untersuchung der Methode bei größerem Prostatavolumen (80–150 cm³) erfolgte im Rahmen einer Fallserie mit 101 Patienten [586]. Nach drei Monaten

hatte der IPSS von $23,2 \pm 6,3$ auf $6,7 \pm 5,1$ Punkte ($p < 0,001$) abgenommen, während Q_{\max} nach sechs Monaten von 8,7 auf 18,8 ml/s angestiegen war ($p < 0,001$) [586]. Zwei Jahre postoperativ zeigten sich alle untersuchten Parameter stabil [587]. Bei 2% der Patienten war zu diesem Zeitpunkt eine Reintervention nötig geworden [587].

Eine post-hoc-Analyse der beiden Studien fand keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit des Verfahrens bei Prostatavolumina zwischen 30-80 cm³ und 80-150 cm³ [591].

Die beschriebenen Resultate konnten in weiteren Fallserien bestätigt werden [588, 592].

Sicherheit und Nebenwirkungen

In der genannten randomisierten Studie [580] wurde die Nicht-Unterlegenheit der Wasserstrahlablation im Vergleich zur TURP für den definierten Sicherheitsendpunkt (Anteil der Patienten mit Komplikationen mit einem Clavien-Dindo \geq Grad 2 oder Grad 1 persistierend bis drei Monate postoperativ) klar erreicht (Komplikationen bei 26% vs. 42%, $p = 0,01$). Komplikationen mit einem Clavien-Dindo \geq Grad 2 fanden sich in beiden Gruppen etwa gleich häufig (20% vs. 23%, $p = 0,30$). Während sich für die erektile Funktion gemessen am IIEF-15 überwiegend keine signifikanten Unterschiede ergaben (Ausnahme «Gesamtzufriedenheit»), kam es nach Wasserstrahlablation bei sexuell aktiven Männern seltener zum Auftreten einer Anejakulation (10% vs. 36%). Der Hämoglobinabfall war nach Aquabeam® etwas höher, wobei nur ein Patient eine Bluttransfusion benötigte [580].

Bei der einarmigen Studie bei Patienten mit Prostatavolumen von 80–150 cm³ [586] traten Komplikationen Clavien-Dindo \geq Grad 2 oder Grad 1 persistierend bei 45,5% der Männer auf, womit die Studie ihren vordefiniertes Sicherheitsziel erfüllte. Zu Ejakulationsstörungen kam es bei 19% der sexuell aktiven Männer. Zu Blutungskomplikationen kam es bei 13,9% der Männer, wobei bei 7,9% aller Patienten Bluttransfusionen, bei 3% eine operative Blutstillung und bei 2% beides notwendig wurde.

Veränderung der BOO

Es liegen keine belastbaren Daten zum Einfluss auf eine urodynamisch verifizierte Obstruktion vor.

11.1.1.2. Vaporisation

11.1.1.2.1.1. Energiequelle: elektrischer Strom

Transurethrale Elektrovaporisation der Prostata (TUEVP)

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Die transurethrale bipolare Elektrovaporisation der Prostata und die monopolare Resektion der Prostata haben im kurzfristigen Nachbeobachtungsintervall bis zu

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
0	zwölf Monate eine ähnliche Wirksamkeit. Für die Beurteilung eines längeren Nachbeobachtungszeitraumes findet sich jedoch keine ausreichende Evidenz. Die transurethrale bipolare E-Vaporisation der Prostata kann bis zu einer Prostatagröße von 80 cm ³ als Alternative zur monopolaren Resektion angeboten werden.
Evidenzlevel	Quellen: [593-596]
1-	
11.11.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Elektrovaporisation hat, bedingt durch ihre effiziente Hämostase, ein günstiges perioperatives Sicherheitsprofil.

Hintergrundinformationen zu 11.10. und 11.11.

Die transurethrale Elektrovaporisation der Prostata (TUEVP) (übersetzt: Verdampfung) von Gewebe erfolgt plasmakinetisch mittels einer bipolaren Elektrode in Kochsalzmedium (B-TUEVP). Die in der technischen Weiterentwicklung mittlerweile pilz- oder auch knopfförmige, bipolare Elektrode erzeugt dabei eine dünne Schicht hochionisierter Partikel (sogenannte Plasmafeld oder Plasmacorona), sodass es möglich wird, über das Prostatagewebe zu gleiten und dieses hierdurch zu verdampfen („*hovering technique*“) [597, 598]. Die Elektrovaporisation wirkt mit nur minimalem, direkten Gewebekontakt und wenig Wärmeentwicklung, wodurch es möglich ist, eine sehr dünne Schicht von Prostatagewebe (<2 mm) zu verdampfen, ohne das darunterliegende Gewebe zu beeinträchtigen. Folglich erreicht die Elektrovaporisation eine grundsätzlich gute Hämostase [599]. Es erfolgt jedoch keine Gewebeasservation. Dennoch verbleibt am Ende der Vaporisation eine TURP-ähnliche Wundhöhle [593]. Eine Weiterentwicklung der Elektrovaporisation ist die Kombination mit der bipolaren Resektion [600].

Wirksamkeit

Die transurethrale Elektrovaporisation wurde als Alternative zur monopolaren TURP in bisher zwölf randomisierten kontrollierten Studien überprüft. Hierbei wurden Patienten mit mittelschweren bis schweren LUTS und einer Prostatagröße bis zu 80 cm³ inkludiert [567, 594, 601-610]. Die Ergebnisse wurden in fünf systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zusammengefasst [593, 595, 596, 611, 612]. Die Nachbeobachtungszeit beträgt in den meisten RCTs jedoch nur zwölf Monate [567, 601, 602, 605-608, 610], längstens 36 Monate [594]. Nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen TUEVP und TURP im Symptomenscore und Harnflussrate [595]. Mittelfristig wird dieses Ergebnis

jedoch durch zum Beispiel höhere Reinterventionsrate nach Elektrovaporisation beeinträchtigt. Jedoch wurde kritisch angemerkt, dass die Daten nicht konsistent und die RCTs im Allgemeinen zu heterogen sind, sodass dies die Metaanalyse einschränkt [593]. Größere RCTs mit auch längerer Nachbeobachtungszeit sind diesbezüglich erforderlich [593, 594]. Eine systematische Übersichtsarbeit aus sieben RCTs kam zu dem Schluss, dass sich die funktionellen Ergebnisse nach Elektrovaporisation und monopolarer TURP nicht unterscheiden, jedoch wurde auch hier die schlechte Qualität der enthaltenen RCTs sowie die Tatsache, dass die meisten Daten von einer einzelnen Institution stammen, kritisch hervorgehoben [612].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Betreffs der Sicherheit des Verfahrens sowie eventueller Komplikationen zeigen die Metaanalysen im kurzfristigen Nachbeobachtungsintervall nach der Operation keine signifikanten Unterschiede zwischen plasmakinetischer B-TUEVP und monopolarer TURP, wobei jedoch die Plasma B-TUEVP weniger perioperative Komplikationen aufweist [593]. Ursächlich hierfür scheint die effizientere Hämostase zu sein, was zu einer kürzeren Katheterverweildauer (42,5 vs. 77,5 Stunden, $p < 0,05$) sowie Hospitalisierungszeit (3,1 vs. 4,4 Tage, $p < 0,05$) führt [612]. Jedoch wurde in den Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten auch diesbezüglich hervorgehoben, dass es nicht genügend konsistente Daten gibt und dass die Heterogenität der RCTs, die nicht standardisierten Operationstechniken und methodischen Einschränkungen letztlich eine abschließende Empfehlung erschweren [593, 612].

Veränderung der BOO

Die Wirkung der Elektrovaporisation auf die BOO wurde in fünf kontrollierten Studien bei insgesamt 119 Patienten und zwei RCTs bei insgesamt 103 Patienten untersucht und ergab eine Reduktion des $P_{det.Qmax}$ um 42.4 cm H₂O [95% KI: 32,3; 52,5] [604, 613-618].

11.1.1.2.2. Energiequelle: Laser

Greenlightlaser-Vaporisation der Prostata/Photoselektive Vaporisation der Prostata (PVP)

11.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die photoselektive Vaporisation der Prostata kann Patienten mit einem Prostatavolumen zwischen 30 und 80 cm ³ in erfahrenen Zentren als Alternative zur transurethralen Resektion der Prostata angeboten werden.
11.13.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel	Die Greenlightlaser-Vaporisation führt zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome und der Miktionsparameter. Diese scheinen im kurz- und

11.13.	Evidenzbasiertes Statement
1++	mittelfristigen postoperativen Intervall mit der transurethralen Resektion der Prostata vergleichbar.
	Quellen: [555, 619-621]

11.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Greenlightlaser-Vaporisation kann nach sorgfältiger Risikoabwägung bei Patienten mit nicht pausierbarer oraler Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt werden.

Wirkprinzip

Bei der Greenlightlaser-Vaporisation wird eine Faser verwendet, bei der die Energie an der Seite der Faser austritt. Der Effekt der Operation beruht ausschließlich auf einer Vaporisation des Gewebes. Zielsetzung ist das Schaffen einer mit der TURP zu vergleichenden Kavität.

Hintergrundinformationen zu 11.12. und 11.14.

Der Greenlightlaser gewinnt seine Energie aus einem Nd:YAG-Laser, dessen Laserlicht, bauartabhängig durch einen Kaliumtitanylphosphat (KTP, 80 Watt Greenlightlaser)- oder Lithiumtriborat-Kristall (LBO, 120 und 180 Watt Greenlightlaser) gesandt wird. Dadurch wird die Wellenlänge auf 532 nm halbiert. Bei dieser Wellenlänge wird die Energie im Hämoglobin absorbiert und führt dort bei flacher Penetration ins Gewebe zu einer hohen Energiedichte mit schnellem Erreichen des Vaporisationspunktes des bestrahlten Prostatagewebes (PVP). Seit Einführung hat der Greenlightlaser relevante Änderungen seiner Laserleistung und des Faserdesigns erfahren [622].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Prospektiv randomisierte Studien sowie systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zum Vergleich von mono- und bipolarer TURP und PVP liegen insbesondere für den 80 W Laser sowie den 120 W Laser vor [619]. Eine Metaanalyse von randomisierten Studien und prospektiven Studien über alle drei Generationen des Greenlightlasers, in welche insgesamt 22 Arbeiten mit 2.665 Patienten eingeschlossen wurden, zeigte, dass beim Vergleich von PVP und TURP kein signifikanter Unterschied bezüglich IPSS, der Lebensqualität sowie des IIEF zum Zeitpunkt 3, 24, 36 und 60 Monate identifiziert werden konnte [555]. Die 2-Jahres-Ergebnisse der bisher einzigen prospektiv randomisierten Studie zwischen mono- und bipolarer TURP und PVP mit dem 180 W Laser bei Patienten mit einem Prostatavolumen bis 80 cm³ zeigte eine Nicht-Unterlegenheit der PVP mit dem 180 W Laser in Bezug auf die IPSS-Reduktion [620]. Eine prospektiv randomisierte Studie verglich PVP mit HoLEP

bei Patienten mit einem Prostatavolumen $>60 \text{ cm}^3$ [623]. Es zeigte sich im Verlauf von einem Jahr kein signifikanter Unterschied in der Verbesserung von IPSS und Lebensqualität zwischen HoLEP und PVP [623]. Vergleicht man verschiedene Technologien in Metaanalysen so zeigt sich zwischen HoLEP und PVP eine vergleichbare Verbesserung von IPSS und Lebensqualität [622].

Einfluss auf objektive Parameter

Eine Metaanalyse von neun verfügbaren prospektiv randomisierten Studien zeigte keinen Unterschied bezüglich Q_{\max} zwischen der 80-120 W PVP und der TURP [619]. Allerdings hatten in dieser Analyse nur drei Studien suffiziente zwölf Monatsdaten, um in der Metaanalyse eingeschlossen zu werden. In einer weiteren Metaanalyse von vier RCTs zwischen der 120 W PVP und der TURP mit insgesamt 559 Patienten waren die funktionellen Resultate zwischen beiden Techniken im Verlauf von zwei Jahren vergleichbar [621]. Eine Metaanalyse von randomisierten Studien und prospektiven Studien über alle drei Generationen des Greenlightlasers zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich Q_{\max} und Restharn zum Zeitpunkt 3, 24, 36 und 60 Monate zwischen PVP und TURP [555]. Die 2-Jahres-Ergebnisse der prospektiv randomisierten Studie zwischen mono- und bipolarer TURP und PVP mit dem 180 W Laser zeigte eine vergleichbare Verbesserung der maximalen Harnstrahlstärke, der Reduktion des Restharns, der Reduktion des Prostatavolumens sowie des PSA-Wert-Abfalls [620]. In der prospektiv randomisierten Studie zum Vergleich von HoLEP und PVP war ein Jahr postoperativ ein signifikanter Unterschied bei Harnstrahlstärke, Restharnvolumen sowie PSA-Wert-Abfall zugunsten der HoLEP-Gruppe festzustellen [623]. In einer Metaanalyse fiel beim Vergleich von PVP und HoLEP eine signifikant ausgeprägte Verbesserung der Harnstrahlstärke bis sechs Monate postoperativ auf [622], während im weiteren Verlauf bis drei Jahren postoperativ kein signifikanter Unterschied zu detektieren war [624].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Metaanalysen, welche die 80 W sowie 120 W PVP mit TURP verglichen haben, zeigten eine signifikant längere Operationsdauer, jedoch eine kürzere Katheterisierungsdauer und eine kürzere Hospitalisationsdauer nach PVP [593]. Des Weiteren war die Rate an Bluttransfusionen (0,3% nach PVP im Vergleich zu 7,7% nach TURP) nach PVP signifikant geringer [593]. In einer weiteren Metaanalyse von vier randomisierten Studien zwischen der 120 W PVP und der TURP zeigte sich die PVP der TURP bei geringerer Transfusionsrate, einer kürzeren Katheterisierungsdauer sowie einer kürzeren Hospitalisationsdauer überlegen [621]. Die prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich von 180 W PVP und TURP zeigt eine Überlegenheit der PVP bezüglich Katheterisierungsdauer sowie Hospitalisationsdauer [620]. Es besteht eine geringe Reinterventionsrate innerhalb der ersten 30 Tage nach PVP (2,8%) im Vergleich zur TURP (9,8%) [625], während die Reinterventionsrate nach einem Jahr vergleichbar war. Die 2-Jahres-Reoperationsrate im 180 W-Arm sowie im TURP-Arm betrug 9,0% und 7,6% [620]. Hinsichtlich Langzeitkomplikationen zeigt eine rezente Metaanalyse, dass die Rate an Blasenhalssklerosen, retrograder Ejakulation und Urethrastrikturen keinen signifikanten Unterschied zwischen PVP und TURP zeigt. Allerdings zeigt sich nach PVP ein signifikant

höheres Risiko für eine Reintervention mit einem relativen Risiko von 1,81 [555]. Hinsichtlich des Auftretens einer postoperativen Reduktion des IIEF-5 zeigte sich in einer Netzwerk-Metaanalyse von allen untersuchten Techniken lediglich bei der PVP eine signifikante Reduktion im kurzfristigen postoperativen Verlauf von zwölf Monaten [626]. Bezüglich des Auftretens einer postoperativen Dysurie bzw. Harnblasenspeichersymptomatik zeigt sich in einer RCT zwischen 180 W PVP und TURP bezüglich der Fragebogen OABq-SF symptoms, OABq-SF health sowie ICIQ-UI signifikant höhere Werte im PVP-Arm der Studie nach sechs und zwölf Monaten, während nach 24 Monaten kein Unterschied bestand [620].

Bisher fehlen Daten zur Sicherheit der PVP bei Patienten mit oraler Antikoagulation (OAK) oder Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) aus prospektiven randomisierten Studien. Hinsichtlich der Sicherheit der PVP in dieser Patientenpopulation liegen Daten einer Metaanalyse und mehrerer Fallserien vor [627-629]. Eine Metaanalyse aus elf Studien konnte lediglich bei der Dauer der Katheterisierung eine Reduktion von 0,54 Tagen bei Patienten ohne OAK/TAH im Vergleich zu jenen mit OAK/TAH zeigen [630]. Bezüglich anderer untersuchter Parameter wie Operationsdauer, Bluttransfusionen, Reoperationsrate oder der Rate an postoperativer Dysurie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne OAK/TAH [630] (siehe [Kapitel 12. Therapie des benignen Prostatasyndroms unter Antikoagulation](#)).

Veränderung der BOO

Urodynamische Untersuchungen zur Wirkung des Greenlightlasers auf die BOO sind für den 80 W- [631] und den 120 W- Greenlightlasers [632] publiziert worden. Die mittlere Senkung des $P_{det.Qmax}$ wurde in einer systematischen Literaturrecherche mit 38,2 cm H₂O angegeben [540]. Hinsichtlich urodynamischer Parameter zeigte eine prospektiv randomisierte Studie mit dem 120 W Laser und einem maximalen Verlauf von 24 Monaten ähnliche Verbesserungen der urodynamischen Parameter zwischen PVP und mono- und bipolarer TURP [632].

Holmiumlaser-Ablation der Prostata (HoLAP)

11.15.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1+	Die Holmiumlaser-Ablation der Prostata führt bei Prostatae bis zu 40 ml Volumen zur Verbesserung der Miktionsparameter und der Symptome.
	Quellen: [633, 634]

Wirkprinzip

Bei der Holmiumlaser-Ablation der Prostata (HoLAP) wird eine Faser verwendet, bei der die Energie entweder über eine seitlich abstrahlende Faser (Side-Fire)

oder über eine geradeaus strahlende (bare-ended front-firing) Faser auf das Gewebe übertragen werden. Der Effekt der Operation beruht ausschließlich auf einer Vaporisation des Gewebes. Eine histopathologische Untersuchung ist damit nicht möglich. Zielsetzung ist das Schaffen einer mit der TURP zu vergleichenden Kavität.

Hintergrundinformationen zu 11.15.

Der Holmium:YAG-Laser (HO:YAG) emittiert die Laserenergie auf einer Wellenlänge von 2.140 nm. Die Energie wird gepulst abgegeben und aufgrund der Wellenlänge stark von Wasser absorbiert. Dies garantiert eine geringe Eindringtiefe ins Gewebe von nur 0,4 mm und eine hohe Energiedichte im bestrahlten Zielgewebe [635, 636].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Zur HoLAP existieren wenige Daten aus randomisierten Studien. Mottet et al. konnte an einer sehr kleinen Patientenzahl von 17 Patienten, welche mittels HoLAP behandelt wurden, signifikante Patientenzahl Verbesserungen im IPSS von 15 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie zeigen [634]. In einer weiteren prospektiv randomisierten Studie wurde HoLAP mit einer PVP (80 W KTP-Laser) verglichen. Das durchschnittliche Prostatavolumen in dieser Studie betrug im HoLAP-Arm 33 cm³. Der IPSS wurde im HoLAP-Arm nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 71,3 Monaten um 12 Punkte reduziert. Die Lebensqualität verbesserte sich um 2,1 Punkte [633]. In einer retrospektiven Analyse von 144 Patienten mit einem medianen Prostatavolumen von 40 cm³ zeigte sich eine signifikante Verbesserung von IPSS (präoperativ: 18,1±6,9; ≥36 mo postoperativ: 7,7±5,4) und Lebensqualität (präoperativ: 4; ≥36 mo postoperativ: 2) [637].

Einfluss auf objektive Parameter

Daten aus der prospektiv randomisierten Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 71,3 Monaten zeigen nach initialem Anstieg des Q_{max} 13 ml/s eine Reduktion der Verbesserung nach sieben Jahren auf 8 ml/sek [638]. In einer retrospektiven Analyse von 144 Patienten mit einem medianen Prostatavolumen von 40 ml zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Q_{max} von 10,6 ml/s auf 17,8 ml/s zwölf Monate postoperativ. Das Restharnvolumen zeigte ebenfalls eine Reduktion von 80 ml auf 0 ml nach einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten 25% [637].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Die Rate an intraoperativen Komplikationen wird bei HoLAP als gering angegeben. In Abhängigkeit der Studie, wird eine eingeschränkte Sicht in Folge von Blutung in bis zu 6,6% der Fälle beschrieben. In einer retrospektiven Analyse von 144 Patienten war im frühen postoperativen Verlauf bei 2,1% der Patienten wegen persistierender Hämaturie eine transurethrale Koagulation erforderlich. Des Weiteren erfolgte bei 2,8% der Fälle eine Wiedervorstellung wegen Hämaturie. Transiente Dysurie innerhalb der ersten drei postoperativen Monate wurde in 19,4% der Patienten berichtet. Die Reoperationsrate betrug bei Patienten mit einem Verlauf von mehr als 36 Monaten 17,4%, wobei in der

Gruppe der Patienten mit einem Prostatavolumen von mehr als 40 cm³ die Rate 25% betrug [637]. Langzeitdaten der prospektiv randomisierten Studie zeigen eine Reoperationsrate von 19,2% wegen Blasenhalssklerose (7%), Urethrastriktor (5,3%) sowie Adenomrezidiv (7%) nach sieben Jahren [638]. Eine weitere Studie zu Langzeitdaten zeigte eine Reoperationsrate von 15% nach sieben Jahren [639].

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beeinflussung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

Thuliumlaser-Ablation der Prostata (TmLAP)

11.16.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Thuliumlaser-Ablation führt zur Verbesserung der Miktionsparameter und der Symptome.

Wirkprinzip

Bei der Thuliumlaser-Ablation der Prostata (TmLAP) wurde zumeist eine Faser verwendet, bei der die Energie an der Seite der Faser austritt. Der Effekt der Operation beruht ausschließlich auf einer Vaporisation des Gewebes. Zielsetzung ist das Schaffen einer mit der TURP zu vergleichenden Kavität [640].

Hintergrundinformationen zu 11.16.

Der Thulium:YAG-Laser emittiert die Energie auf einer Wellenlänge von 2.013 nm und damit nah am Absorptionsmaximum von Wasser und in vergleichbaren Regionen wie der Ho:YAG-Laser. Der Unterschied zum bekannten Ho:YAG-Laser liegt in der kontinuierlichen Energieabgabe, die zu einem höheren Vaporisationsanteil bei diesem Laser führt. Durch Bewegung der eingesetzten geradeaus abstrahlenden Laserfaser kann ein schneidender Effekt erzielt werden, der allerdings immer in Kombination mit einem relevanten Vaporisationsanteil auftritt [641].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Zur TmLAP existieren keine Daten aus randomisierten Studien. Es liegen lediglich Daten zu Studien mit kurzer Beobachtungsdauer vor. In einer Studie mit 68 Männern und einem Beobachtungszeitraum von drei Monaten zeigte sich eine Reduktion des IPSS um elf Punkte sowie eine Verbesserung der Lebensqualität um zwei Punkte [642]. In einer Studie mit 55 Männern und einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten wurde eine Verbesserung des IPSS um 17 Punkte berichtet [640]. Vergleichbare Daten mit einer Reduktion um 17 Punkte wurden von einer retrospektiven Studie nach zwölf Monaten publiziert [643].

Einfluss auf objektive Parameter

Die TmLAP führt zu einer Verbesserung des Q_{\max} um 9 ml/s sowie eine Reduktion des Restharnvolumens um 175 ml nach drei Monaten [642]. Nach sechs Monaten wurde eine Verbesserung des Q_{\max} um 9,3 ml/s beobachtet [640].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Die Rate an postoperativem Harnverhalt innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage betrug 10%, wobei 5% mit einer Hämaturie assoziiert und 5% unabhängig von Hämaturie waren [642]. In einer Studie mit einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten trat innerhalb der ersten Tage ein akuter Harnverhalt bei 1,8%, eine Hämaturie bei 3,6% sowie ein Harnwegsinfekt bei 3,6% der Patienten auf. Eine Therapie mit Antimuskarinergika war bei 13,5% der Patienten notwendig. Im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten erfolgte eine Blasenhalssinzision bei Blasenhalssklerose (1,9%) [640].

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beeinflussung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

Diodenlaser-Vaporisation der Prostata

11.17.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1-	Die Diodenlaser-Vaporisation der Prostata führt im frühen postoperativen Verlauf bis zu sechs Monaten zur Verbesserung der Miktionsparameter und der Symptome.
	Quellen: [557, 644]

Wirkprinzip

Bei der Diodenlaser-Ablation der Prostata wird eine Faser verwendet, bei der die Energie meist an der Seite der Faser austritt. Die Gewebeablation beruht ausschließlich auf einer Vaporisation des Gewebes. Gewebe wird nicht asserviert. Zielsetzung ist das Schaffen einer mit der TURP zu vergleichenden Kavität.

Hintergrundinformationen zu 11.17.

Diodenlaser emittieren Energie verschiedener Wellenlängen von z. B. 980, 1318 oder 1.470 nm [645]. Der Ausdruck «Diodenlaser» bezeichnet also kein klar definiertes Energiespektrum. Daher müssen die klinischen Ergebnisse immer in Bezug auf Wellenlänge und Leistung beurteilt werden. Dies erschwert eine abschließende grundsätzliche Beurteilung [646-648].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Zur Diodenlaser-Vaporisation der Prostata liegen Daten aus wenigen randomisierten Studien vor [644, 647]. Es liegen lediglich Daten zu Studien mit relativ kurzer Beobachtungsdauer bis 24 Monaten vor. Die Diodenlaser-Vaporisation (980 nm) der Prostata führt nach bis zu sechs Monaten gegenüber

der TURP zu einer vergleichbaren Verbesserung des IPSS. Bei einer längeren Nachbeobachtungszeit bis zu 24 Monaten war die Diodenlaser-Vaporisation jedoch weniger effizient als die TURP [644]. In einer Metaanalyse wurde der Diodenlaser-Vaporisation eine IPSS Verbesserung zugeschrieben, welche anderen transurethralen Techniken signifikant überlegen war [557].

Einfluss auf objektive Parameter

In der einzigen bisher publizierten kontrolliert randomisierten Studie zum Vergleich der Diodenlaser-Vaporisation (980 nm) der Prostata und der TURP wurden zwischen 2010 und 2012 115 Patienten rekrutiert. Beide Therapien führten in dieser Studie zu einer vergleichbaren Verbesserung von Q_{\max} sowie Restharn, allerdings nur bis nach sechs Monaten. Die Nachbeobachtung nach zwölf und 24 Monaten zeigte hier Vorteile für die TURP [644].

Sicherheit und Nebenwirkungen

In einer Vergleichsstudie mit dem 120 W KTP-Laser-Vaporisation der Prostata zeigte sich für die 200 W Diodenlaser-Vaporisation mit 980 nm in einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie mit 117 Patienten ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil bei Anwendung des Diodenlasers. Die Reoperationsrate der Prostata lag nach sechs Monaten bei 18% [649].

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beseitigung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

11.1.1.3. Vapo-Resektion

11.1.1.3.1. Energiequelle: elektrischer Strom

Transurethrale Vaporesektion der Prostata (TUVRP)

11.18.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die transurethrale Vaporesektion der Prostata und die transurethrale Resektion der Prostata haben im kurzfristigen Nachbeobachtungsintervall bis zu fünf Jahren eine ähnliche Wirksamkeit.
	Quellen: [593, 598, 650]

Wirkprinzip

Durch dieses physikalische Prinzip wird eine stärkere Koagulation und damit bessere Hämostase in vivo postuliert [598, 600, 651]. Im Gegensatz zur reinen Elektrovaporisation (siehe [Kapitel 11.1.2.2. Vaporisation](#)) erfolgt eine Gewebeasservation.

Hintergrundinformationen zu 11.18.

Die transurethrale Vaporesektion der Prostata (TUVRP) erfolgt mittels einer geänderten, größerflächigen Elektrodengeometrie. Aufgrund des längeren Kontaktes zwischen Elektrode und Gewebe bei gleicher Geschwindigkeit erfolgt

bei höheren Leistungseinstellungen eine prozentual größere Vaporisation (Verdampfung) des Gewebes.

Wirksamkeit

Die transurethrale Vaporesektion der Prostata (TUVRP) wurde als Alternative zur monopolaren TURP in wenigen randomisiert, kontrollierten Studien überprüft. Hierbei wurden Patienten mit mittelschweren bis schweren LUTS und einer Prostatagröße bis $>100 \text{ cm}^3$ inkludiert [609, 650, 652, 653]. Die Ergebnisse wurden teils in systematischen Übersichtsarbeiten [593, 598] zusammengefasst. Die Nachbeobachtungszeit beträgt in den meisten RCTs jedoch nur zwölf, längstens 24 Monate [653]. Anhand der Ergebnisse wurde gefolgert, dass zwischen TUVRP und konventioneller TURP in der kurzfristigen Wirksamkeit (IPSS-Score, Lebensqualität, Q_{\max} und Restharn) keine signifikanten Unterschiede bestehen [653].

Sicherheit und Nebenwirkungen

In Bezug auf die Sicherheit des Verfahrens sowie eventueller Komplikationen zeigten sich im kurzfristigen Nachbeobachtungsintervall bis 24 Monate nach der Operation keine signifikanten Unterschiede zwischen TUVRP und TURP [653].

Zusammenfassend hat die TUVRP im Vergleich zur TURP in der kurzfristigen Nachbeobachtung eine ähnliche Wirksamkeit sowie in der mittelfristigen Nachbeobachtung ein zumindest ähnliches Sicherheitsprofil. Die TUVRP scheint, bedingt durch die effizientere Hämostase, ein günstigeres perioperatives Sicherheitsprofil aufzuweisen. Größere, multizentrische RCTs von hoher Qualität und mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen sind zur abschließenden Beurteilung erforderlich [653].

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beseitigung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

11.1.1.3.2. Energiequelle: Laser

Thuliumlaser-Vaporesektion der Prostata (TmVRP)

11.19.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Thuliumlaser-Vaporesektion der Prostata und die transurethrale Resektion der Prostata haben im kurzfristigen Nachbeobachtungsintervall bis zu zwölf Monaten eine ähnliche Wirksamkeit. Für die Beurteilung eines längeren Nachbeobachtungszeitraumes findet sich jedoch keine ausreichende Evidenz.
	Quellen: [654]

Wirkprinzip

Bei der Thuliumlaser-Vaporesektion ist eine Sonderform der Thuliumlaser-Ablation der Prostata. Der Effekt der Operation beruht auf einer Kombination

von Resektion und Vaporisation des Gewebes. Zielsetzung ist das Schaffen einer mit der TURP zu vergleichenden Kavität.

Hintergrundinformationen zu 11.19.

Der Thulium:YAG-Laser emittiert die Energie auf einer Wellenlänge von 2013 nm und damit nah am Absorptionsmaximum von Wasser. Der Unterschied in der Funktionsweise zum bekannteren Ho:YAG-Laser liegt in einer üblicherweise kontinuierlichen Energieabgabe, die zu einem höheren Vaporisationsanteil bei diesem Laser führt. Durch Bewegung der eingesetzten geradeaus abstrahlenden Laserfaser kann ein schneidender Effekt erzielt werden, der allerdings immer in Kombination mit einem relevanten Vaporisationsanteil auftritt.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Zur Thuliumlaser-Vaporesektion der Prostata existieren aktuelle Daten aus einer randomisierten, verblindeten Studie im Vergleich zur konventionellen TURP [654]. In der Studie wurden zwischen 2014 und 2016 für jede Gruppe 205 Männer rekrutiert. Hierbei zeigten sich die beiden Methoden in ihren 12-Monats-Ergebnissen vergleichbar, wobei die TURP einen signifikant besseren Q_{\max} erzielte. Die erwarteten Vorteile für die Anwendung des Thuliumlasers in Bezug auf die Krankenhausaufenthaltsdauer und Komplikationen zeigten sich nicht [654].

Es liegt eine nicht vergleichende, nicht randomisierte Arbeit mit 68 Männern zu 5-Jahres-Ergebnissen zur Thuliumlaser-Vaporesektion der Prostata vor. Hierbei zeigte sich am Ende der Beobachtungszeit, dass Q_{\max} , PVR, IPSS und Lebensqualität sich signifikant zum Ausgangswert verbessert hatten [642]. Für eine abschließende Beurteilung der Nachhaltigkeit wären größere, multizentrische RCTs mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen erforderlich.

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beseitigung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

11.1.1.4. Enukleation

11.1.1.4.1. Energiequelle: elektrischer Strom

Transurethrale Elektroenukleation der Prostata

11.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad A	Die transurethrale Elektroenukleation soll als Verfahren zur operativen Behandlung des benignen Prostatasyndroms in erfahrenen Zentren angeboten werden. Sie ist der monopolaren transurethralen Resektion der Prostata in Wirksamkeit und Sicherheit überlegen.

11.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Evidenzlevel 1++	Quellen: [539, 557, 626, 655, 656]

11.21.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Die transurethrale Elektroenukleation zeichnet sich als mindestens gleichwertiges effektives Verfahren im Vergleich zu alternativen Enukleationstechniken aus. Sie weist gegenüber anderen Enukleationsverfahren eine geringere Morbidität auf und birgt das geringste Risiko für eine Blasentamponade, Re-Katheterisierung oder Re-Intervention.
	Quellen: [539, 557, 626, 655, 656]

Hintergrundinformationen zu 11.20. und 11.21.

Wirkprinzip

Die transurethrale Elektroenukleation der Prostata setzt grundsätzlich als Enukleationstechnik das operative Prinzip der anatomischen Enukleation um, nutzt allerdings im Unterschied zu etablierten Lasertechniken eine stromleitende Elektrode, um das Adenomgewebe von der Pseudokapsel zu mobilisieren. Die Erstbeschreibung einer transurethralen Elektroenukleation wurde mit einem monopolaren Instrument 1983 lange vor der Laserenukleation veröffentlicht [655]. Die Technik wird gegenwärtig überwiegend durch eine Vielzahl von bipolaren Systemen auf dem Markt praktiziert. Als bipolare oder plasmakinetische Enukleation stehen je nach Hersteller besonders geformte Resektionsschlingen und pilzförmige oder knopfartige Elektroden zur Verfügung, um die Abtragung des Adenoms zu erleichtern. Nach der Enukleation des Adenoms wird dieses entweder morcelliert oder zu Gewebespänen reseziert.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Der klinische Nutzen der bipolaren Elektroenukleation wurde in mehreren Metaanalysen bestätigt. Huang et al. schlossen 109 klinische Studien ein mit insgesamt 13.676 Patienten und konnten allgemein einen klaren Vorteil der Enukleationsverfahren gegenüber der monopolaren TURP feststellen [539]. Dabei verbesserte die bipolare Elektroenukleation nach zwölf Monaten gemäß Veränderung im IPSS mit einem mittleren Unterschied von 0,87 Punkten (95% KI: -1,80 bis 0,07) die Symptomatik nach der Diodenlaserenukleation als zweitbestes Verfahren. Q_{\max} stieg nach einem Jahr unter allen Verfahren am stärksten durch die bipolare Elektroenukleation mit einem mittleren Unterschied zu diesen von 2,42 ml/s (95% KI: 1,11 bis 3,73). Hingegen untersuchte die Metaanalyse von Xiao und Koautoren 451 Patienten aus vier randomisierten Studien mit direktem Vergleich von Diodenlaserenukleation und

bipolarer Elektroenukleation und konnte keinen signifikanten Unterschied für die Wirksamkeit anhand Verbesserungen im IPSS, Q_{\max} , Lebensqualität oder postmiktionalen Restharn herausarbeiten [656]. In einer Netzwerk-Metaanalyse von 88 RCTs mit 11.187 Patienten zur Evaluierung der effektivsten und sichersten transurethralen Verfahren schnitt die bipolare Elektroenukleation im Vergleich zu Laserenukleationen schwächer ab, wenn die Verbesserungen in IPSS, Q_{\max} , Lebensqualität oder postmiktionalen Restharn verglichen wurden [557].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil der bipolare Elektroenukleation im perioperativen Setting erweist sich in Metaanalysen als günstiger im Vergleich zur monopolaren TURP [539]. Dies umfassten die Katheterisierungsdauer, den postoperativen Hämoglobinabfall und die Transfusionsrate. Das Risiko für eine Blasentamponade oder Re-Katheterisierung scheint unter weiteren Enukleationsverfahren und Laser-basierten Techniken am niedrigsten zu sein. Die Re-Interventionsrate ist in der größten Metaanalyse nach bipolarer Elektroenukleation am geringsten. Die irritative Folgesymptomatik scheint im direkten Vergleich mit der Diodenlaserenukleation stärker auszufallen (OR 0,31; 95% KI: 0,14 bis 0,67; $p=0,003$) [656]. Für die postoperative erektile Funktion konnte die Netzwerk-Metaanalyse von Li und Koautoren in 18 RCTs mit 2.433 Patienten einen erektionsverbessernden Effekt gemessen am IIEF-5 für die bipolare Elektroenukleation und die HoLEP finden [626].

Veränderung der BOO

Zur Wirkung auf die BOO sind keine Daten veröffentlicht worden. Es ist allerdings anzunehmen, dass der deobstruierende Effekt dem anderer Enukleationstechniken entspricht.

11.1.1.4.2. Energiequelle: Laser

Holmiumlaser-Enukleation der Prostata (HoLEP)

11.22.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Die Holmiumlaser-Enukleation der Prostata führt Prostatavolumen-unabhängig zu einer deutlichen Verbesserung der Symptome und der objektiven Parameter. Die Verbesserungen nach transurethraler Resektion der Prostata, offener Adomenukleation und anderen Enukleationsverfahren sind annähernd identisch und lang anhaltend.
	Quellen: [539, 541, 557, 626]
11.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad	Die Holmiumlaser-Enukleation der Prostata gilt als ein Standardverfahren der invasiven Therapie des benignen Prostatasyndroms und soll bei Verfügbarkeit und Erfahrung im jeweiligen Zentrum unabhängig vom Prostatavolumen als

11.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
A	Alternative zur transurethralen Resektion der Prostata oder offenen Adenomenukleation empfohlen werden.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [539, 541, 557, 626]

11.24.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Die Holmiumlaser-Enukleation der Prostata hat im Vergleich zu den Referenzverfahren (transurethrale Resektion der Prostata, offene Adenomenukleation) ein geringeres Blutungsrisiko, eine kürzere Katheterverweildauer sowie Hospitalisierungszeit.
	Quellen: [539, 541, 557, 626]

Wirkprinzip

Der Holmium:YAG-Laser emittiert die Laserenergie auf einer Wellenlänge von 2.140 nm. Die Energie wird gepulst abgegeben und aufgrund der Wellenlänge stark von Wasser absorbiert. Die Eindringtiefe beträgt nur 0,4 mm. Unter kontinuierlicher Spülung der Blase wird dann unter Sicht die Operation in Ein-Lappen-, Zwei-Lappen- oder Drei-Lappen-Technik durchgeführt. Die enukleierten Anteile der Prostata werden dann mit einem Morcellator in einem zweiten Schritt in der Blase morcelliert und abgesaugt [635].

Hintergrundinformation zu 11.22. bis 11.24.

Die HoLEP ist das zur Zeit am besten untersuchte Lasertherapieverfahren bei BPS.

Es liegen eine Reihe prospektiv-randomisierte Studien gegen die TURP, die offene Adenomenukleation und andere minimal-invasive Verfahren (vor allem andere Laser- und Enukleationstechniken) vor, welche in zahlreichen systematischen Übersichtsarbeiten aufgearbeitet wurden [539, 557, 558, 593, 626, 657, 658]. In einer systematischen Übersichtsarbeit mit einer Netzwerk-Metaanalyse gingen 109 RCTs (bipolare Resektion, Enukleations- und Vaporisationstechniken) mit insgesamt 13.676 Patienten ein [539]. Die Effektivität der HoLEP ist vom Prostatavolumen unabhängig und unter laufender Antikoagulation durchführbar. Aktuelle Daten aus Deutschland zeigen allerdings eine nach wie vor relativ geringe Verbreitung, die Verteilung TURP:Laserenukleation lag bei etwa 30:1 [659].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Die HoLEP führt zu einer signifikanten und langfristigen Verbesserung der LUTS und der Lebensqualität [539, 557, 558, 593, 626, 657, 658]. Die Verbesserung des IPSS liegt nach einem Jahr bei -11,7 bis -21,4 Punkte und die Verbesserung des IPSS bezüglich der Lebensqualität bei 2,4 bis 3,3 Punkten [660, 661]. Die Verbesserung des IPSS ist bereits vier Wochen nach dem Eingriff nachweisbar und die Verbesserung der LUTS und Lebensqualität persistieren fünf bis zehn Jahre postoperativ. Die Symptomenreduktion nach HoLEP entspricht im Wesentlichen denen nach TURP und offener Adenomenukleation [539, 557, 558, 593, 626, 657, 658].

Einfluss auf objektive Parameter

Der Q_{\max} verbessert sich signifikant zum Ausgangswert und lag nach zwölf Monaten zwischen 21,8 und 27,9 ml/s [593]. Die Verbesserungen des Q_{\max} durch HoLEP scheinen der TURP überlegen zu sein und mit jenen nach offener Adenomenukleation vergleichbar [539, 557, 558, 593, 626, 657, 658]. Die Reduktion des Restharns beträgt nach einem Jahr >80% [636]. Die Langzeiteffizienz ist - was die Verbesserung der objektiven Parameter betrifft - für fünf bis zehn Jahre gut belegt [662].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Die HoLEP ist gegenüber der TURP und der offenen Adenomenukleation hinsichtlich Katheter- (17,7–31,0 h) und Krankenhausverweildauer sowie Blutverlust (Transfusionsrate 0–4%) überlegen [539, 541, 557, 558, 593, 626, 657, 658]. Die Reoperationsrate aufgrund von Blasenhalssklerose oder Harnröhrenstriktur liegt bei 0–7,2% [549, 661]. Prostataadenomrezidive spielen wie bei der offenen Adenomenukleation keine Rolle [539, 541, 557, 558, 593, 626, 657, 658]. Eine retrograde Ejakulation tritt bei etwa 75% der Patienten auf. Mittels einer modifizierten Operationstechnik (parakolikulärer Gewebeerhalt) kann die Ejakulation bei etwa der Hälfte der Patienten antegrad erhalten bleiben [663].

Veränderung der BOO

Rigatti et al. verglichen in einer prospektiv randomisierten Studie den urodynamischen Effekt nach TURP (n=48) zur HoLEP (n=52) [664]. Die urodynamische Untersuchung wurde präoperativ und nach zwölf Monaten durchgeführt. Dabei zeigte sich ein identischer Effekt beider Methoden auf den $P_{\det.Q_{\max}}$, die zystometrische Blasenkapazität, die Compliance und den Obstruktionsgrad nach Schäfer: Dieser sank in der HoLEP-Gruppe von 3,4 auf 0,9 und in der TURP-Gruppe von 3,5 auf 1,2 ($p=0,55$ zwischen beiden Studienarmen). Im ICS-nomogramm waren zwölf Monate nach HoLEP 95% der Patienten nicht obstruktiv und 5% in der intermediären Gruppe, die entsprechenden Werte nach TURP betrugen 93% und 7%. Diese randomisierte Studie belegt, dass die HoLEP nach zwölf Monaten einen vergleichbaren Effekt auf die BOO hat wie die TURP [664]. Daneben existieren mehrere nicht-randomisierte Studien, die alle einen deutlichen Effekt auf die BOO nachweisen [665, 666].

Thuliumlaser-Enukleation der Prostata (TmLEP)

11.25.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Die Thuliumlaser-Enukleation der Prostata führt zur signifikanten Verbesserung der Miktionsparameter (maximale Harnflussrate und Restharn) und der Symptome des unteren Harntrakts. Die Ergebnisse sind im kurz- und mittelfristigen Intervall mit denen der transurethralen Resektion der Prostata und anderen Enukleationsverfahren vergleichbar.
	Quellen: [539, 541, 557, 667]

11.26.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Die Thuliumlaser-Enukleation der Prostata hat im Vergleich zur transurethrale Resektion der Prostata ein geringeres Blutungsrisiko sowie eine kürzere Katheterverweildauer sowie Hospitalisierungszeit.
	Quellen: [539, 541, 557]

11.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad A	Die Thuliumlaser-Enukleation der Prostata gilt als ein Standardverfahren der invasiven Therapie des benignen Prostatasyndroms und soll bei Verfügbarkeit und Erfahrung im jeweiligen Zentrum unabhängig vom Prostatavolumen als Alternative zur transurethralen Resektion der Prostata oder offenen Adenomenukleation empfohlen werden.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [539, 541, 557]

Wirkprinzip

Der Thulium:YAG-Laser emittiert die Laserenergie auf einer Wellenlänge zwischen 1.940-2.013 nm in der Regel kontinuierlich, was zu einem höheren Vaporisationsanteil führt. Die Eindringtiefe des Thulium:YAG-Lasers beträgt 0,2 mm und ermöglicht damit eine rasche Gewebsvaporisation. Die eigentliche Operationstechnik entspricht prinzipiell derjenigen der HoLEP (siehe oben). Unter kontinuierlicher Spülung wird unter Sicht die Operation in Ein-Lappen-, Zwei-Lappen- oder Drei-Lappen-Technik durchgeführt. Die enukleierten Anteile der Prostata werden dann mit einem Morcellator in einem zweiten Schritt in der Blase morcelliert und abgesaugt [668].

Hintergrundinformationen zu 11.25 bis 11.27.

Neben HoLEP und Elektroenukleation ist die Thuliumlaser-Enukleation (TmLEP) das dritthäufigste Verfahren zur transurethralen Enukleation bei BPS. Im Vergleich zu den anderen beiden Verfahren ist die Datenlage weniger umfangreich, obgleich prospektiv-randomisierte Studien gegen verschiedene endoskopische Verfahren (TURP, HoLEP) vorliegen, welche in systematischen Übersichtsarbeiten und Netzwerk-Metaanalysen aufgearbeitet wurden [539, 557, 658, 668-670]. Es fehlen allerdings für die TmLEP Langzeitstudien (vor allem auf der Basis randomisierter Studien) sowie Studien zum Effekt auf die infravesikale Obstruktion mittels Druck-Fluss-Studien. Die vorliegende Evidenz zeigt zusammenfassend eine ähnliche Effizienz wie die für die TURP oder andere Enukleationsverfahren [539, 557, 658, 668-670]. Die TmLEP kann – wie die anderen Enukleationsverfahren – unabhängig vom Prostatavolumen und unter laufender Antikoagulation durchgeführt werden [669]. Aktuelle Daten aus Deutschland zeigen allerdings eine nach wie vor relativ geringe Verbreitung der Laserenukleation, die Verteilung TURP:Laserenukleation lag bei 30:1. Verlässliche Daten zur Verteilung HoLEP vs. TmLEP aus Deutschland liegen nicht vor [659].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

In allen nicht-randomisierten und randomisierten klinischen Studien konnten eine signifikante und nachhaltige Verbesserung des IPSS und der Lebensqualität nachgewiesen werden [539, 557, 658, 668, 669]. Die Thulium:YAG-Vaporesektion führt zur IPSS-Reduktion von 11,6–19,4 Punkten und Verbesserungen der Lebensqualität von 3,0–3,7 Punkten [539, 557, 658, 668, 669]. Diese Verbesserung entsprechen im Wesentlichen der nach TURP, HoLEP oder der elektrokirurgischen Enukleation, wobei der Nachbeobachtungszeitraum in den randomisierten Studien meist nur zwölf bis 18 Monate beträgt [539, 541, 557, 667]. Die in manchen RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten berichteten diskreten Vorteile für die TmLEP (z. B. hinsichtlich des IPSS gegenüber HoLEP) sind klinisch kaum relevant [658].

Einfluss auf objektive Parameter

Die TmLEP führt zur signifikanten Verbesserung des Q_{\max} von +14,1 ml/s bis +19,8 ml/s [671, 672] und des Restharns von –72,4% bis –90,8% [671, 673]. Die Prostatavolumenreduktion lag in der Regel >80%. Der Effekt auf die objektiven Parameter entspricht dem anderer Enukleationsverfahren [539, 541, 557, 667]. Die TmLEP kann unabhängig vom Prostatavolumen sicher und effektiv zur Therapie des BPS eingesetzt werden [673, 674] und scheint auch unter Antikoagulation durchführbar [675].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Blutungsbedingte Komplikationen sind selten, die Transfusionsraten liegen zwischen 0% und 2,3% [539, 557, 658, 668-670]. Die Blutungsrate nach TmLEP ist geringer als nach plasmakinetischer Resektion der Prostata (PKRP; Veränderung des Hämoglobin PKRP: 3,0 g/l, TmLEP: 1,5 g/l, $p < 0,05$) und ähnlich wie nach HoLEP [676]. Im Vergleich zur TURP bestehen darüber hinaus Vorteile hinsichtlich der Katheterisierungs- und Hospitalisierungszeit. Das

Auftreten einer postoperativen Harnröhrenstriktur bzw. Blasenhalssklerose wird in 1,1–5,3% der Fälle beobachtet, eine frühe Reoperation aufgrund einer Adenompersistenz in 2,2–3,5% der Fälle [539, 557, 658, 668-670]. Der Effekt auf die *vita-sexualis* entspricht dem der anderen Enukleationsverfahren (siehe **Kapitel 11.1.2.4.2. Holiumlaser-Enukleation der Prostata (HoLEP)**) [669].

Veränderung der BOO

Zum Effekt der TmLEP auf die BOO liegen keine Daten vor.

Diodenlaser-Enukleation der Prostata

11.28.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Diodenlaser-Enukleation mit dem 980 nm, 1318 nm oder 1470 nm Laser zeigt im kurzfristigen (bis 12 Monate) postoperativen Verlauf keinen signifikanten Unterschied zur bipolaren transurethralen Resektion der Prostata oder zur bipolaren Enukleation und ist somit eine mögliche Alternative zu diesen Techniken.

Die Diodenlaser-Enukleation mit dem 980 nm, 1.318 nm oder 1.470 nm Laser zeigt im kurzfristigen (bis zwölf Monate) postoperativen Verlauf keinen signifikanten Unterschied zu bipolarer TURP oder bipolarer Enukleation und ist somit eine mögliche Alternative zu diesen Techniken. In Deutschland hat der Diodenlaser wenig Verbreitung gefunden [677-679].

Wirkprinzip

Für die Diodenlaser-Enukleation der Prostata (DiLEP) stehen Laser mit einer Wellenlänge von 980, 1.318 und 1.470 nm zur Verfügung. In Abhängigkeit der Wellenlänge unterscheiden sich die physikalischen Eigenschaften des Lasers.

Hintergrundinformationen zu 11.28.

Siehe Kapitel Diodenlaser-Vaporisation (S. 125).

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Eine Metaanalyse von zwei randomisierten Studien zeigte für den Zeitpunkt sechs Monate postoperativ keinen signifikanten Unterschied zwischen DiLEP und bipolarer TURP bezüglich IPSS-Verbesserung [539]. In einer randomisierten Studie zwischen 980 nm DiLEP und HoLEP zeigten sich drei, sechs und zwölf Monate postoperativ keine signifikanten Unterschiede bezüglich IPSS und Lebensqualität [677]. Eine randomisierte Studie, welche die 1.318 nm DiLEP mit der bipolaren TURP bei Patienten mit einem Prostatavolumen von weniger als 80 cm³ verglich zeigte nach sechs Monaten Verlauf keinen signifikanten Unterschied bezüglich IPSS und Lebensqualität [678]. Eine weitere randomisierte Studie zum Vergleich von 1.470 nm DiLEP und bipolarer TURP bei Patienten mit einem Prostatavolumen <80 cm³ berichtete zwölf Monate postoperativ ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich IPSS und Lebensqualität [679]. Drei weitere prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich einer 980 nm DiLEP und plasmakinetischer Enukleation der Prostata

bei Patienten mit einem Prostatavolumen $<80 \text{ cm}^3$ [680, 681] oder $>80 \text{ cm}^3$ [682] zeigten zum Zeitpunkt zwölf Monate postoperativ ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich IPSS und Lebensqualität.

Einfluss auf objektive Parameter

Eine Metaanalyse von zwei randomisierten Studien zeigte für den Zeitpunkt sechs Monate postoperativ keinen signifikanten Unterschied zwischen DiLEP und bipolarer TURP bezüglich Q_{\max} Verbesserung [539]. In einer randomisierten Studie zwischen 980 nm DiLEP und HoLEP zeigten sich drei, sechs und zwölf Monate postoperativ keine signifikanten Unterschiede bezüglich Q_{\max} und Restharnvolumen [677]. Die randomisierte Studie, welche die 1.318 nm DiLEP mit der bipolare TURP bei Patienten mit einem Prostatavolumen von weniger als 80 cm^3 verglich zeigte nach sechs Monaten Verlauf keinen signifikanten Unterschied bezüglich Q_{\max} und Restharnvolumen [678]. Eine weitere randomisierte Studie zum Vergleich von 1.470 nm DiLEP und bipolarer TURP bei Patienten mit einem Prostatavolumen $<80 \text{ cm}^3$ berichtete zwölf Monate postoperativ ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Q_{\max} und Restharnvolumen [679]. Drei weitere prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich einer 980 nm DiLEP und plasmakinetischer Enukleation der Prostata bei Patienten mit einem Prostatavolumen $<80 \text{ cm}^3$ [680, 681] oder $>80 \text{ cm}^3$ [682] zeigten zum Zeitpunkt zwölf Monate postoperativ ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich maximaler Harnstrahlstärke und Restharnvolumen.

Sicherheit und Nebenwirkungen

Eine Metaanalyse von zwei randomisierten Studien zwischen DiLEP und bipolarer TURP berichtete einen geringer Hämoglobinabfall nach DiLEP [539]. Ebenfalls zeigte sich in dieser Arbeit beim Vergleich von drei randomisierten Studien zwischen DiLEP und bipolarer Enukleation eine kürzere Katheterisierungsdauer und einen geringeren Hämoglobinabfall nach DiLEP, bei vergleichbaren Raten an retrograder Ejakulation, akutem Harnverhalt, Inzidenz der Urethrastrikturen sowie der Rate an Harninkontinenz [539]. Desweiteren berichten die drei randomisierten Studien zum Vergleich von 980 nm DiLEP und bipolarer Enukleation keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Transfusionsrate und postoperativer Komplikationen [680-682]. In einer randomisierten Studie zwischen 980 nm DiLEP und HoLEP zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich perioperativer Morbidität, Katheterverweildauer sowie Hospitalisationszeit während der Hämoglobinverlust nach DiLEP geringer war [677]. Die randomisierte Studie, welche die 1.318 nm DiLEP mit der bipolaren TURP bei Patienten mit einem Prostatavolumen von weniger als 80 cm^3 verglich zeigte eine längere Operationsdauer für DiLEP, jedoch eine kürzere Katheterisierungsdauer und Hospitalisationsdauer sowie einen geringeren Blutverlust, wobei keine Unterschiede hinsichtlich der Transfusionsraten auffielen [678]. Zwischen beiden Studienarmen wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Komplikationen berichtet [678]. Vergleichbare Komplikationsraten bei geringerer Katheterisierungsdauer sowie Hospitalisationsdauer wurde auch in den randomisierten Studien zwischen 1.470 nm DiLEP und bipolarer TURP berichtet [679].

Veränderung der BOO

Zum Effekt der DiLEP auf die BOO liegen keine Daten vor.

Greenlightlaser-Enukleation der Prostata (GreenLEP)

11.29.	Konsensbasiertes Statement
EK	Aktuell fehlen randomisierte Studien zur Greenlightlaser-Enukleation, sodass aktuell keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der Technik existieren.

Wirkprinzip

Bei der Greenlightlaser-Enukleation wird eine Faser verwendet, bei der die Energie an der Seite der Faser austritt [683]. Das Gewebe wird entweder einer anatomischen Enukleation entsprechend enukleiert und dann morcelliert (Greenlightlaser-Enukleation) oder mit dem Laser inzidiert und dann vaporisiert (Greenlightlaser-Vapoenukleation) [683].

Hintergrundinformationen

Es existieren zwei operative Konzepte der Enukleation mit dem Greenlightlaser. Greenlightlaser-Enukleation ist eine anatomische Enukleation, bei welcher mit dem Schaft das stumpfe Enukleieren erfolgt und die Energie des Lasers zur Inzision des Gewebes genutzt wird [684]. Das operative Konzept ist hierbei mit der Thuliumlaser-Enukleation vergleichbar [685]. Im Gegensatz dazu existiert auch eine Vapoenukleation, bei der das Gewebe mit dem Laser inzidiert und dann einzelne Anteile des Gewebes exzidiert werden [686]. Zur Greenlightlaser-Enukleation existieren bisher keine Daten aus randomisierten Studien.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Eine randomisierte Studie zum Vergleich von 180-WXPS Greenlight Vapoenukleation, HoLEP und bipolarer TURP bei Patienten mit einem Prostatavolumen von $<80 \text{ cm}^3$ zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen IPSS und QoL nach 36 Monaten [687].

Einfluss auf objektive Parameter

Eine randomisierte Studie zum Vergleich von 180-WXPS Greenlight Vapoenukleation, HoLEP und bipolarer TURP bei Patienten mit einem Prostatavolumen von $<80 \text{ cm}^3$ zeigte keinen signifikanten Unterschied beim Q_{\max} nach 36 Monaten [687].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Im Vergleich zur bipolaren TURP und HoLEP trat nach Greenlight-Vapoenukleation eine vergleichbare Rate an perioperativen Komplikationen auf. Nach bipolarer TURP sind die Katheterverweildauer sowie die Hospitalisation im Vergleich zur Greenlight-Vapoenukleation signifikant länger. Im Vergleich zur HoLEP war nach drei Jahren nach Greenlight-Vapoenukleation eine höhere Rate an Rezidivadenomen (6,7%) im Vergleich zur HoLEP (0%) aufgefallen [687].

Veränderung der BOO

Aktuell fehlen Daten zur Analyse des Einflusses der Greenlight Laserenukleation auf die BOO.

11.1.2. Verfahren mit indirekter/verzögerter Ablation von Gewebe

11.1.2.1. Energiequelle: Wasserdampf konvektive Wasserdampfablation (WAVE; Rezum™)

11.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Das Rezum™-Verfahren kann eine Therapieoption des benignen Prostatasyndroms bei Patienten mit Wunsch nach Ejakulationserhalt sein.
Evidenzlevel 2+	Quellen: [688, 689]

Wirkprinzip

Der Wasserdampf verteilt sich in der Prostata interstitiell in den Gewebezwischenräumen. Durch die Kondensation des Wasserdampfes wird thermale Wasserdampfenergie auf die Zellen übertragen. Die thermische Energie führt zur Denaturierung der Zellmembran. Das nekrotische Gewebe wird mit der Zeit vom Körper resorbiert und zum Teil auch abgestoßen und durch den Harntrakt ausgeschieden [690].

Hintergrundinformationen zu 11.30.

Bei der Rezum™-Therapie wird durch einen speziellen Handgriff während einer Zystoskopie eine Nadel in die Prostata eingestochen. Über einen Generator wird 103° C heißer Wasserdampf in der Menge von 0,42 ml über neun Sekunden in die Transitionalzone eingebracht. Der Durchmesser der induzierten Nekrose liegt im Schnitt bei 1,8 cm. Thermale Schäden treten nicht außerhalb der Prostata auf [690]. Durch die Wasserdampfinjektion kommt es initial zur Schwellung der Prostata, sodass vorübergehend eine Katheterableitung von mindestens zwei Tagen notwendig ist. Nach sechs Monaten reduziert sich das Prostatavolumen im Sinne einer sekundären Ablation um 28,9% [690].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

In der prospektiv randomisierten Studie (n=188) von McVary et al. 2019 (Rezum vs. Zystoskopie) konnten Langzeitergebnisse nach vier Jahren nachgewiesen werden. Der IPSS verbesserte sich um 46,7% (-10,1 Punkte) [691]. Die Ergebnisse entsprachen auch der Pilotstudie von Dixon et al. 2016

(n=65) mit einer IPSS-Reduktion von 12,1 Punkten (-44,2%) nach zwei Jahren [692]. Die IPSS-assoziierte Lebensqualität verbesserte sich um 49,9% auf 2,1 Punkte nach zwei Jahren in der Studie von McVary et al. 2019 [691] und um 40,9% auf 2,6 Punkte im gleichen Zeitraum in der Studie von Dixon et al. 2016 [692]. Johnston et al. 2020 berichteten über ihre ersten 210 Prozeduren, von denen 89% der therapierten Männer die Zufriedenheit mit der Rezum™-Therapie mit gut oder sehr gut bewerteten [693]. Gupta et al. 2018 und McVary et al. 2018 verglichen in einer komparativen Analyse Patienten der MTOPS-Studie (Doxazosin, Finasterid, Kombinationstherapie) mit Patienten der amerikanischen Zulassungsstudie für die Rezum™-Therapie (drei Jahresergebnisse) [215, 688, 689, 694]. Das Prostatavolumen der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 30 und 80 cm³ und der IPSS lag über 13. Im Gegensatz zu den Patienten der MTOPS-Studie wiesen die Patienten nach einer Rezum™-Therapie keine sexuellen Funktionsstörungen auf. Im Langzeitverlauf war die Reduktion im IPSS äquivalent zur Kombinationstherapie (Doxazosin und Finasterid), jedoch stärker gegenüber der Einzeltherapie [688, 689].

Einfluss auf objektive Parameter

Der maximale Harnstrahl verbesserte sich in der Studie von McVary et al. 2019 um 49,5% (+4,2 ml/s) gemessen nach vier Jahren [691]. Einer weiteren BPS-Therapie bedurften 10,7% der Patienten, darunter 4,7% einer operativen Intervention und 6% einer medikamentösen Therapie [695]. Im Vergleich zur medikamentösen Therapie war in einer Studie das Progressionsrisiko drei Jahre nach Wasserdampfablation 5-fach niedriger [689]. An einer kleinen Kohorte von 38 Patienten mit Katheterversorgung, aufgrund von rezidivierenden Harnverhalten, wurde retrospektiv eine Auslassquote nach Rezum™-Therapie von 70,3% festgestellt. Teils wiesen die Patienten auch eine hochgradige Obstruktion mit Harnstauungsniere oder Urosepsis auf [696]. In der retrospektiven Studie von Bole et al. 2020 und in der prospektiven Registerstudie von Johnston et al. 2020 lag die Katheterfreiheitsrate über 80%, unabhängig von der Größe der Prostata [693, 697]. Die randomisierte Zulassungsstudie untersuchte Prostatagrößen bis 80 cm³ [698]. Jedoch scheint die Rezum™-Therapie auch eine Option für große Prostatagrößen zu sein [697, 699]. In der Studie von Garden et al. 2021 wies die Gruppe der großen Prostatadrüsen eine mittlere Größe von 107 cm³ (SD 37,6 ml) auf [699].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Rezum™-Therapie wurden als mild oder moderat beschrieben. In der Studie von McVary et al. 2016 kam es in den ersten drei Monaten nach der Therapie häufig zu Dysurie (16,9%), Hämaturie (11,8%), Hämatospermie (7,4%), Pollakisurie und imperativem Harndrang (5,9%) [698]. Ein Patient hatte eine Blasenhalssklerose [691]. Über 30% der Patienten in der Studie von Garden et al. 2021 hatten imperativen Harndrang und/oder eine Pollakisurie [699]. In der Studie von Johnston et al. 2020 hatten zwei Patienten eine Clavien-Dindo Grad IIIB Komplikation aufgrund einer Makrohämaturie und 2,8% (n=6) wiesen eine *de novo* Anejakulation auf. Dies steht im Gegensatz zu

den anderen bisherigen Studienergebnissen, welche nicht über eine Anejakulation berichteten [692, 700].

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beeinflussung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

11.1.2.2. Energiequelle: Ultraschall MRT-gesteuerte transurethrale Ultraschallablation

11.31.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die gezielte Mitbehandlung des benignen Prostatasyndroms bei der fokalen Therapie des coexistierenden Prostatakarzinoms mit der Magnetresonanztomographie-gesteuerten transurethralen Ultraschall-Ablation der Prostata ist möglich. Eine Volumenreduktion der benignen Prostatahyperplasie und Besserung der Symptome des unteren Harntrakts werden erreicht.
11.32.	Konsensbasiertes Statement
EK	Aufgrund der aktuell begrenzten Datenlage kann der Nutzen der Magnetresonanztomographie-gesteuerten transurethralen Ultraschall-Ablation der Prostata bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom ohne coexistierendes Prostatakarzinom nicht bewertet werden.

Hintergrundinformationen zu 11.31. und 11.32.

Das Therapieprinzip der MRT-gesteuerten transurethralen Ultraschall-Ablation der Prostata (MRTg-TU-US bzw. TULSA) ist die Erzeugung einer großvolumigen thermisch-induzierten Nekrose mit sekundärer Ablation. Analog zum hochintensiv fokussierten Ultraschall (HIFU) wird das vom Behandler mithilfe der behandlungsbegleitenden MRT-Bildgebung vorgewählte Zielgewebe mittels hochenergetischen Ultraschalls erhitzt bzw. nekrotisiert. Im Gegensatz zur HIFU liegt der MRTg-TU-US das Konzept zugrunde, das BPH-Gewebe vollständig zu nekrotisieren, einschränkend ggf. ejakulationsprotektiv unter Verzicht auf die Behandlung der parakolikulären Bereiche. Die Applikation des Ultraschalls erfolgt mittels eines transurethral platzierten Transducer-Arrays, die Planung und Überwachung der Therapie MRT-gesteuert mit zusätzlich simultaner MRT-bildgestützter Temperaturmessung [701, 702].

Ursprünglich für die fokale Therapie lokal begrenzter Prostatakarzinome konzipiert, wurden die ersten Therapien der BPH simultan bei co-existierendem BPS durchgeführt. Mit der MRTg-TU-US wird im Median eine Volumenreduktion der Prostata von 88% erreicht [703]. In einer Subgruppenanalyse von 30 Patienten mit simultan behandelter BPH und einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten [704] kam es bei Patienten mit schwerer/moderater Symptomatik (IPSS ≥ 12) zu einer Besserung des IPSS von $16,1 \pm 3,8$ auf

6,3±5,0 (p=0,003); der Lebensqualität von 2,8±1,1 auf 0,8±1,0 (p=0,007) und des Q_{\max} von 14,5±4,1 ml/s auf 21,9±12,7 ml/s (p=0,126). Bei gering/moderat symptomatischen Patienten (IPSS <12) waren die Änderungen des IPSS von 6,0±2,8 auf 6,5±5,4 und des Q_{\max} von 14,2±6,2 auf 15,8±9,4 ml/s deutlich geringer und nicht statistisch signifikant. Das Prostatavolumen nahm in dieser Studie um 70% von 54,0±23,2 cm³ auf 23,9±7,8 cm³ (p=0,003) ab. Die postoperative Katheterverweildauer betrug 3,1±1,8 Wochen. Es traten keine Strikturen, keine Inkontinenz und keine erektile Dysfunktion auf [704]. Auch in einer anderen Subgruppenanalyse von 24 Patienten mit Prostatakarzinom, deren co-existierendes BPS simultan behandelt wurde, konnte während eines medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten bei 83% eine Besserung der Symptomatik erreicht werden, bei 17% blieb diese unverändert. Die Katheterverweildauer betrug 14 Tage. Ein Patient benötigte im Verlauf eine TURP. Es trat keine Inkontinenz und keine Impotenz auf. Eine retrograde Ejakulation wurde im Gesamtkollektiv bei 6,7% Patienten beobachtet [705].

In einer Pilotstudie [706] wurden bisher zehn Patienten mit BPH mit der MRTg-TU-US behandelt, mit einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten. Nach drei bzw. zwölf Monaten besserte sich der IPSS von 17,5 (15,3-23) auf 4,0 (2,8-8,5) bzw. 4,0 (2,3-6,3), der Lebensqualitätsindex von 4 (2,8-5,3) auf 1 (0,0-2,3) bzw. 0,5 (0,0-1,0) und Q_{\max} von 12,4 ml/s (8,8-17,6) auf 24,9 ml/s (20,0-33,0) bzw. 21,8 ml/s (17,6-26,5); das Prostatavolumen nahm von 53 ml (45-66) auf 37 ml (30-40) bzw. 32,5 ml (31-40) ab. Bei drei Patienten traten vier unerwünschte Ereignisse auf, Grad IIIb n=1 (abszedierende Epididymitis), Grad II n=1 (Harnwegsinfektion), Grad 1 n=2 (Harnverhaltung). Fünf von sechs Männern, die vor der Therapie eine normale Ejakulation aufwiesen, berichteten über den Erhalt der prograden Ejakulation.

Die MRTg-TU-US ist ein neueres Verfahren, zu dem aktuell wenige Studien vorliegen. Die bisherigen Ergebnisse deuten an, dass im Hinblick auf Kontinenz und erektile Funktion kein relevantes Risiko besteht. Auch konnte bei einem hohen Prozentsatz (80-90%) die Ejakulation erhalten werden. Die Katheterverweildauer ist wie bei anderen sekundär-abladierenden Verfahren lang, dabei wird eine effektive Ablation und Volumenreduktion erreicht [703-706].

Besserung der Symptomatik und Lebensqualität

Die publizierten Studien, sowohl die Subgruppenanalysen bei Patienten mit coexistierendem Prostatakarzinom, als auch nur mit BPS zeigen bei einem Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten eine anhaltende Besserung der LUTS und Lebensqualität. Eine Bewertung der Therapie des BPS mit der MRT-gesteuerten Transurethralen Ultraschall-Ablation der Prostata ist aufgrund der aktuell verfügbaren Daten nicht möglich.

Veränderung der BOO

Es liegen bisher keine Daten zur Beeinflussung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

11.1.2.3. Energiequelle: keine Intraprostatische Injektionstechniken

11.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Studien zur Vergleichbarkeit der intraprostatischen Injektion mit Fexapotide und Topsalysin mit medikamentöser Therapie oder transurethrale Resektion der Prostata fehlen. Das Verfahren soll deshalb nicht außerhalb randomisierter Placebo-kontrollierter Studien durchgeführt werden.
	Quellen: [71]

Die intraprostatische Injektionstherapie stellt ein minimal-invasives, sekundär-ablatives Verfahren zur Behandlung des BPS dar. Grundlage der erwarteten Wirksamkeit basiert auf der Aktivierung apoptotischer Prozesse im überschüssigen Prostatagewebe, mit resultierender Reduktion des Prostatagewebes. Dieses deutlich risikoärmere Verfahren könnte insbesondere bei zunehmend älteren und komorbiden Patienten eine Therapiealternative zu den klassischen Prostataoperationen sein. Als Applikationssubstanzen sind derzeit nur Fexapotide (NX-1207) und Topsalysin (PRX302) von Bedeutung. Für keine der Substanzen besteht eine entsprechende Zulassung zur intraprostatischen Injektion („off-label use“). Die Applikation erfolgt transurethral, transperineal oder transrektal unter transrektaler Ultraschallkontrolle in die Prostata [707].

Fexapotide (NX-1207) **Funktionsweise**

Fexapotide (NX-1207) ist ein neues therapeutisches Protein zur intraprostatischen Injektion von proprietärer Zusammensetzung mit selektiven proapoptotischen Eigenschaften. Cysteinproteasen, sogenannte Caspasen, sind für das apoptotische Programm von entscheidender Bedeutung. Annexin V hat eine hohe Affinität zu diesen Proteinen und kann daher als apoptotischer Marker verwendet werden. Sowohl eine Caspase-Aktivierung als auch Annexin V wurden in mit NX1207 behandelten Zellen *in vivo* und *in vitro* verifiziert [708]. Die Induktion des programmierten Zelltods basiert auf einen Verlust der Zellmembranintegrität, einem mitochondrialen Stoffwechselstillstand, einen Abbau der RNA, eine DNA-Lyse und -Aggregation. Diese Vorgänge zeigen sich hochselektiv bis zu einem nahezu vollständigen Verlust des Drüsenepithels, ohne dass nachteilige mikroskopische Auswirkungen auf benachbarte periprostatische Nerven, Gefäßelemente und Stroma auftreten [709]. Letztendlich führt dies zu einem fokalen Zellverlust und somit zu einer Schrumpfung des Prostatagewebes mit daraus resultierender kurz- und langfristiger symptomatischer Besserung [710].

Studienlage und Wirksamkeit

Daten von früheren Phase-II-Studien in den USA liegen nur als Kongress-Abstract vor (beschrieben in [708]). In der ersten, multizentrischen und randomisierten Studie in den USA wurden insgesamt 85 Patienten entweder mit

NX-1207 mit Dosierungen von 1,25 mg bzw. 2,5 mg oder Finasterid (Vergleichsarm) randomisiert. NX-1207 zeigt sich nach 90 Tagen gegenüber Finasterid nicht unterlegen hinsichtlich der Symptomreduktion bei einer Dosierung von 2,5 mg. Auch die Volumenreduktion mit einer mittleren Abnahme von 7,51 g war Finasterid gleichwertig. Die zweite multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit insgesamt 175 Männern untersuchte insgesamt drei verschiedene Dosen von NX-1207 (2,5 mg, 5 mg und 10 mg) gegenüber Placebo. Lediglich für eine Dosis von 2,5 mg zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei der Symptomreduktion gegenüber Placebo. Zudem wurde eine statistisch signifikante mittlere Abnahme des Prostatavolumens von 6,8 cm³ gegenüber Placebo festgestellt [708].

Stabilere Daten liefern zwei Placebo-kontrollierte, doppelblinde randomisierte Parallelgruppen Phase-III-Studien mit 995 BPS-Patienten inklusive offener Fexapotide-Crossover-Reinjektion und einer Langzeit-Nachbeobachtungszeit von 2-6,75 Jahre (Mittelwert 3,58 Jahre, Median 3,67 Jahre; Fexapotide-Wiederinjektions-cross over-Mittelwert 4,27 Jahre, Median 4,42 Jahre [711]). Die Veränderung des Langzeit-IPSS gegenüber dem Ausgangswert war bei Fexapotide-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo signifikant höher (-5,2 gegenüber Placebo -3,0, $p < 0,0001$). Auch die Inzidenz von erneuten BPS-Interventionen in der Langzeitzeit-Nachbeobachtung war im Vergleich zu Patienten mit oralen BPH-Medikamenten reduziert (8,08% gegenüber 27,85% nach drei Jahren, $p < 0,0001$).

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beeinflussung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

Sicherheit und Nebenwirkungen

Präklinische Tier-Toxikologie- und Sicherheitsstudien geben keine Hinweise auf Toxizität oder andere Sicherheitsbedenken für NX-1207 [710]. Auch in der Phase-III-Studie konnten keine signifikanten Unterschiede von Fexapotide-Injektionen gegenüber Placebo bezüglich unerwünschter Ereignisse aufgezeigt werden [711]. Darüber hinaus wurde kein Fall einer beeinträchtigten sexuellen Funktion durch die Injektion von NX1207 beschrieben [708].

Topsalysin (PRX302)

Funktionsweise

PRX302 (Topsalysin) ist ein modifiziertes rekombinantes Proaerolysin, einem hochtoxischen bakteriellen Protoxin, welches an die Glycosylphosphatidylinositol-verankerten Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Prostatazellen bindet [712]. Durch genetische Modifikation wurde die native Furinprotease-Aktivierungsstelle entfernt und durch eine PSA-erkennende Sequenz ersetzt [713]. Nach Bindung von PSA an die Aktivierungsstelle oligomerisiert PRX302 spontan und bildet eine stabile heptamere Transmembranpore, die letztendlich zum Zelltod und infolgedessen zur einer Verringerung des Prostatavolumens führt [713]. PRX302 bleibt in Abwesenheit

von enzymatisch aktivem PSA *in vitro* und *in vivo* inaktiv und wird, aufgrund der Hemmung durch Serumproteaseinhibitoren, nicht außerhalb der Prostata durch PSA im Kreislauf aktiviert.

Studienlage und Wirksamkeit

Wie bei Fexapotide (NX-1207) ist die Studienlage für Topsalysin (PRX302) noch sehr gering. Lediglich zwei kleine Phase-I- (n=15) und Phase II-Studien (n=18, [714]) und eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte und multizentrische Phase-IIb-Studie (n=92, [715]) untersuchten bisher die Wirkung von PRX302. Nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit in der Phase-I-Studie zeigte der mittlere IPSS ($12,7 \pm 1,2$; $p < 0,01$) eine durchschnittliche Abnahme von 6,4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. 60% der Männer zeigten hier eine Verbesserung von $\geq 30\%$. Die Mehrheit der Probanden (56%) zeigte zudem eine Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 33% und eine Abnahme des Prostatavolumens um ca. 20%. Eine Veränderung im Q_{\max} wurde dagegen nicht beobachtet [714]. Ähnlich zeigten sich auch die Ergebnisse der Phase-II-Studie. Hier zeigte der mittlere IPSS ($10,5 \pm 7,2$; $p < 0,01$) eine durchschnittliche Abnahme von 9,7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert mit einer Verbesserung von $\geq 30\%$ bei 63% der Männer. Eine Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 33% und eine Abnahme des Prostatavolumens um ca. 20% zeigte sich bei 56% bzw. 67% der behandelten Patienten. In der Phase-II-Studie konnte zudem eine durchschnittliche Verbesserung des Q_{\max} von 2,8 ml/s nachgewiesen werden, wobei elf Probanden (61%) eine Verbesserung von ≥ 3 ml/s zeigten. Letztendlich konnte die Konsistenz der Ergebnisse auch in der multizentrischen Phase-IIb-Studie bekräftigt werden mit einer nachgewiesenen durchschnittlichen Reduktion des IPSS um neun Punkte und einer Erhöhung des maximalen Urinflusses um 3 ml/s nach zwölf Monaten, statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zum Vehikel [715].

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beeinflussung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

Sicherheit und Nebenwirkungen

Für PRX302 wurden keine dosislimitierende Toxizität berichtet [714], auftretende Nebenwirkungen waren überwiegend mild, vorübergehend und beschränkten sich auf lokale Beschwerden/Schmerzen und reizende Harnsymptome wie Dysurie, Pollakisurie, Drangsymptomatik, perineale Schmerzen und Unwohlsein in den ersten Tagen. Über eine mögliche Beeinträchtigung der sexuellen Funktion und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nicht berichtet [715].

Hintergrundinformation zu 11.33.

Weder für Fexapotide (NX-1207) noch für Topsalysin (PRX302) gibt es Studien, die die Wirksamkeit mit TURP oder einer oral-medikamentösen Therapie vergleichen. Zudem zeigen sich für beide Substanzen sehr inkonsistente Ergebnisse. Auch die Aktualität der Studien lässt eine Aussage bezüglich einer

möglichen Empfehlung nicht zu, da es in den letzten Jahren kaum neue Studien gab (z. B. [711, 716]). Dennoch sind die bisher vorhandenen Studienergebnisse insbesondere für Topsalysin (PRX302) und Fexapotide (NX-1207) vielversprechend. Beide Substanzen werden, anders als dehydriertes Ethanol, zudem weiterhin in der EAU-Guideline mit dem Hinweis auf die Notwendigkeit weiterer Studien, genannt [71].

11.1.3. Verfahren ohne Ablation von Gewebe

11.1.3.1. Transurethrale Inzision der Prostata (TUIP)

11.34.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Bei jungen, sexuell aktiven Männern mit kleinem Prostatavolumen ($\leq 30 \text{ cm}^3$) kann die transurethrale Inzision der Prostata zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms empfohlen werden, da sie zu einer deutlichen Verbesserung der Miktionsparameter und der Symptome führt.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [717]
11.35.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 2++	Die transurethrale Inzision der Prostata reduziert die Blasenauslassobstruktion geringer als die transurethrale Resektion der Prostata.
	Quellen: [252, 547, 718-722]
11.36.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad 0	Die antegrade Ejakulation kann bei 79% der Patienten durch die transurethrale Inzision der Prostata erhalten werden.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [550, 723]

Hintergrundinformationen zu 11.34. bis 11.36.

Operationsprinzip

Die transurethrale Inzision der Prostata (TUIP) wird bei jüngeren sexuell aktiven Männern mit kleinvolumiger Prostata ($\leq 30 \text{ cm}^3$) angewandt [550]. Durch Inzision des Blasenhalses und der Prostata soll eine Reduktion der Obstruktion mit gleichzeitig reduzierter Morbidität, insbesondere der Vermeidung einer retrograden Ejakulation, erreicht werden. In der Mehrzahl der Studien lag das Prostatavolumen für die TUIP hierbei bei maximal 30 ml [550, 717].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Der Erfolg der TUIP wurde in prospektiv-randomisierten Studien [544, 547, 720, 722, 724-726] bei Patienten mit kleinvolumigen Prostatae und mit einer Nachbeobachtung von bis zu 60 Monaten überprüft. Anhand der Metaanalyse von Lourenco et al. 2010 konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Symptomverbesserung infolge einer TURP oder TUIP bei Patienten mit milder oder moderater Prostatavergrößerung festgestellt werden [727]. Die TUIP führt zur signifikanten Reduktion der Symptomatik mit einer IPSS-Reduktion im Bereich von 9,4–15 Punkten nach zwölf Monaten [544, 725] sowie Verbesserungen der Lebensqualität um 2,5 Punkte nach 24 Monaten [547]. Diese Verbesserungen persistieren bis zu 60 Monaten und sind mit denen der TURP vergleichbar [721].

Einfluss auf objektive Parameter

Durch TUIP kann eine deutliche Verbesserung der Miktionsparameter erreicht werden. Die absoluten Verbesserungen des Q_{\max} nach zwölf Monaten liegen zwischen 4 und 11,6 ml/s [720, 722].

Veränderung der BOO

Zum Einfluss der TUIP auf die BOO wurden insgesamt vier Studien mit insgesamt 127 (11-50) Patienten veröffentlicht, die im Mittel nach 18,7 (1,5-96) Monaten nachuntersucht wurden [547, 718, 719, 721]. Die Reduktion des $P_{\det.Q_{\max}}$ betrug -22,5 (-40-0) cmH₂O (-35,5%) und der Anstieg des Uroflows 6,4 (3-9,3) ml/s (86,5%) [252].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Aufgrund des minimal-invasiven Operationscharakters der TUIP sind die mit der Methode einhergehenden Nebenwirkungen im Vergleich zur TURP deutlich reduziert. Die Gabe von Bluttransfusionen ist in der Regel nicht notwendig. Sieben RCTs zeigten, dass die Notwendigkeit einer Bluttransfusion nach TUIP mit 11% (3/266) gegenüber TURP mit 28% (77/272) (RR=0,06, 95% KI 0,03–0,16, $p<0,00001$) deutlich geringer war [727]. Die antegrade Ejakulation kann mittels TUIP bei 79% der Patienten erhalten werden, wobei Raten an retrograder Ejakulation zwischen 5,2 und 34,8% (Durchschnitt 21%) der Patienten berichtet werden, die damit vergleichsweise deutlich unter denen der TURP liegen [550, 723, 724, 726]. Die geringere Zahl an Nebenwirkungen und der Erhalt der antegraden Ejakulation spiegelt sich allerdings in der deutlich höheren Rate an Reoperationen wieder, die in einer Metaanalyse von sechs Studien eine Rate von

18,4% nach TUIP (36/196) gegenüber 7,2% nach TURP (14/195) (RR 2,40, 95% KI 1,37–4,21, p=0,01) ergab [727].

11.1.3.2. Dilatative Verfahren

11.1.3.2.1. Prostata-Harnröhren-Lifting-Verfahren (PUL, Urolift®)

11.37.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Das Prostata-Harnröhren-Lifting-Verfahren verbessert den Internationalen Prostata-Symptomenscore, die maximale Harnflussrate und die Lebensqualität. Diese Verbesserungen sind jedoch der transurethralen Resektion der Prostata unterlegen.
	Quellen: [728]

11.38.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Die permanente Prostatakompensation hat keine negativen Auswirkungen auf die sexuelle Funktion. Daher sollte das Verfahren bei Patienten mit einer Prostatagröße bis 80 cm ³ und nicht vergrößertem Mittellappen in erfahrenen Zentren als ejakulationsschonende Alternative zur transurethralen Resektion der Prostata in Erwägung gezogen werden.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [728]

Wirkprinzip

Bei der permanenten Prostatakompensation mittels Prostata-Harnröhren-Lifting-Verfahren (*Prostatic Urethral Lift* PUL, Urolift®) handelt es sich um ein minimalinvasives Verfahren, welches in Vollnarkose oder auch Lokalanästhesie durchgeführt werden kann. Zur Kompensation beider Prostataseitenlappen werden hierbei mittels eines speziellen Einführungsinstrumentes permanente Anker mittels Nahtmaterial in der prostatistischen Urethra platziert. Es resultiert eine Öffnung („Lifting“) der Urethra [728]. Ein vergrößerter Mittellappen kann mit diesem Verfahren technisch formal nicht behandelt werden. In den RCTs war ein vergrößerter Mittellappen daher stets ein Ausschlusskriterium. Dennoch gibt es u. a. mit der „Medlift Study“ (prospektiv, nicht randomisierte Studie mit n=45 Patienten) Hinweise darauf, dass mittels PUL auch ein obstruierender Mittellappen behandelt werden kann [729].

Hintergrundinformationen zu 11.37. und 11.38.

Im Allgemeinen erzielt das PUL eine signifikante Verbesserung des IPSS-Scores (-39% bis -52%), des Q_{max} (+32% bis +59%) sowie der Lebensqualität (-48% bis -53%) in einer Nachbeobachtung von einem Jahr [730-735]. Das Verfahren

wurde mit einer Nachbeobachtungszeit von einem [733], drei [736] und fünf [737] Jahren bewertet. Dabei wurde der primäre Endpunkt, mit einer 50%igen Reduktion des IPSS-Scores, bereits nach drei Monaten erreicht. Zusätzlich stieg der Q_{\max} nach drei Monaten im Vergleich zur Baseline signifikant von 8,1 auf 12,4 ml/s an [733]. Dieses Ergebnis wurde nach zwölf Monaten bestätigt und war mit Verbesserungsraten von 36%, 50% sowie 44% für den IPSS-Score, die Lebensqualität sowie den Q_{\max} auch dauerhaft über fünf Jahre. Jedoch zeigte sich keine relevante Beeinflussung auf das Restharnvolumen. Auch betrug die Reinterventionsrate 13,6% über fünf Jahre. In einer aktuellen Metaanalyse von Miller et al. zeigten die Autoren eine Reinterventionsrate nach PUL von durchschnittlich 6% pro Jahr (95% KI 3,0-8,9), wobei die sieben inkludierten RCTs starke Heterogenitäten aufwiesen und die chirurgische Reinterventionsrate zwischen den RCTs signifikant variierte ($p < 0,001$) [738]. Eine *de novo* erektile oder ejakulatorische Dysfunktion wurde nicht beobachtet [737]. Die RCT von Sonksen et al. [739] verglich erstmals das PUL-Verfahren mit der monopolaren TURP und fand nach einer Beobachtungszeit von zwölf Monaten für die monopolare TURP eine größere Verbesserung des IPSS-Scores (monopolare TURP: 15,4 Punkte versus PUL-Verfahren: 11,4 Punkte, $p = 0,02$). Auch zeigte sich für die Gruppe der monopolaren TURP eine größere Verbesserung des Q_{\max} . Die Verbesserung des IPSS-Scores und des Q_{\max} war auch nach zwei Jahren im TURP-Arm dem PUL-Arm überlegen. In der Gruppe der PUL zeigte sich derweil keine Einschränkung der erektilen Funktion bzw. Ejakulation, während bei 34% der TURP-Patienten eine retrograde Ejakulation resultierte [740]. Diese Ergebnisse wurden im Cochrane Review (zwei RCTs, $n = 297$ Männer) erneut beurteilt und bestätigt [728]. Das PUL-Verfahren ist im Vergleich zur monopolaren TURP bezüglich der Behandlung der LUTS weniger effizient, bezüglich der Lebensqualität vom Ergebnis her ähnlich und bezüglich des Erhalts der sexuellen Funktion der monopolaren TURP überlegen. Dennoch gab die Übersichtsarbeit von Cochrane kritisch die Heterogenität der inkludierten klinischen Daten zu bedenken [728]. Die aktuelle Metaanalyse von Roehrborn et al. [741] schließt wiederum vier Studien ein (zwei RCTs, eine Cross-over Studie, eine einarmige Studie), welche das PUL-Verfahren (durchschnittliches Patientenalter PUL: 64,6 Jahre, durchschnittliches Prostatavolumen PUL: 44,3 cm³) mit der medikamentösen Therapie der BPS vergleichen. Ziel dieser Metaanalyse war es, die langfristigen Auswirkungen auf die sexuelle Gesundheit unter beiden Therapien zu vergleichen. Im direkten Vergleich zwischen PUL-Verfahren ($n = 188$) versus Doxazosin 4-8mg ($n = 223$) versus Finasterid 5mg ($n = 211$) versus einer Kombinationstherapie aus beiden Medikamenten ($n = 221$) fand sich eine Überlegenheit des PUL-Verfahrens gegenüber den medikamentösen Therapien in der Erhaltung der erektilen und ejakulatorischen Funktion (Vergleich PUL vs. Doxazosin $p = 0,02$, Vergleich PUL vs. Finasterid 5mg $p = 0,02$, Vergleich PUL vs. Kombinationstherapie $p = 0,008$).

Sicherheit und Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten postoperativen Komplikationen des PUL-Verfahrens waren Hämaturie (16-75%), Dysurie (25-53%), Beckenschmerzen (3,7-19,3%), vermehrter Harndrang (7,8-10%), eine vorübergehende Inkontinenz (1,9-16%) sowie Harnwegsinfektionen (3,2-10%) [732]. Die

meisten Symptome waren leicht bis mittelschwer und dauerten nur zwei bis vier Wochen [533, 736, 737].

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beeinflussung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

11.1.3.2.2. Temporär implantierbares Körbchen aus Nitinol (iTIND)

11.39.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das temporär implantierbares Körbchen aus Nitinol kann eine Therapiealternative des benignen Prostatasyndroms bei Prostaten mit einem Volumen von maximal 75 cm ³ und ohne endovesikalen Mittellappen sein.
	Quellen: [694, 742]

11.40.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Therapie mit einem temporär implantierten Körbchen aus Nitinol kann insbesondere bei Patienten mit Wunsch nach Ejakulationserhalt angeboten werden.
	Quellen: [694, 742]

Wirkprinzip

Das temporär implantierbare Körbchen aus Nitinol (2. Generation iTIND) hat drei Spangen, welche während der Liegezeit auf 5, 7 und 12 Uhr in der Prostata eine Drucknekrose erzeugen. Eine Ankerlippe, welche vor dem Kollikel auf 6 Uhr platziert ist, hält das Körbchen am Ort und verhindert die Dislokation in die Harnblase [694].

Hintergrundinformationen zu 11.39. und 11.40.

Das temporär implantierbare Körbchen aus Nitinol wird unter zystoskopischer Kontrolle in die prostatistische Harnröhre eingelegt. Dort verbleibt das Körbchen fünf bis sieben Tage. Über einen Faden, welcher am Körbchen befestigt ist und aus der Harnröhre ragt, kann mit einem Katheter das Körbchen zusammengefaltet und entfernt werden. Die Prozedur kann in Lokalanästhesie, Sedoanalgesie oder Narkose durchgeführt werden. Das aktuelle iTIND Körbchen stellt die 2. Generation dar [694].

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Zum iTIND der 2. Generation existieren eine randomisierte Studie (iTIND vs. Sham) mit einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten (n=175) [742] und

zwei Fallserien (n=81 [694] und n=70 [743]) mit einer maximalen Nachbeobachtungszeit von drei Jahren.

LUTS, gemessen am IPSS, reduzierten sich nach zwölf Monaten um 9,3-11,2 Punkte. Relativ betrachtet, verbesserten sich die LUTS um 49,9-58,6%. Die Lebensqualität verbesserte sich um 1,9-2,1 Punkte und lag nach der Prozedur bei 1,9-2,5 Punkten [694, 742]. Die Ergebnisse blieben nach drei Jahren stabil [694]. Die Studie von De Nunzio et al. 2020 zeigte nach sechs Monaten ähnliche Ergebnisse [743].

Einfluss auf objektive Parameter

Der maximale Harnstrahl verbesserte sich nach zwölf Monaten um 3,5-6 ml/s auf 11,9-13,3 ml/s. Der Restharn reduzierte sich um 0,2-27,7 ml auf 51-58,7 ml [694, 742]. Die Studie von De Nunzio et al. 2020 zeigte nach sechs Monaten ähnliche Ergebnisse [743], schloss jedoch nur Patienten mit einem Restharn unter 120 ml ein [743]. In den anderen beiden Studien nahmen Patienten mit einem Restharn von bis zu 250 ml teil [694, 742]. Auch die objektiven Parameter veränderten sich in der Studie von Amparore et al. 2020 nach drei Jahren nicht wesentlich.

Sicherheit und Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen wurden als mild oder moderat beschrieben. Nebenwirkungen traten vorwiegend in der Implantationszeit auf und waren schnell nach der Explantation rückläufig. Darunter fallen häufig Hämaturie, Dysurie, Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen und Harnverhalte als Clavien-Dindo Grad I Komplikation [694, 742, 743]. In 8,4% der Fälle wurde eine vorübergehende Inkontinenz während der Liegedauer des Körbchens beschrieben [743]. Als Clavien-Dindo Grad 3 Komplikationen traten Harnverhalte (4,2-9,9%) und Makrohämaturie während der Implantation mit der Notwendigkeit einer operativen Blutstillung (1,4%) auf [694, 742, 743]. Die Rate der Patienten, welche eine orale BPS-Medikation benötigten, lag nach drei Jahren bei 6,2%. Zudem bedurften 8,6% der Patienten im gleichen Zeitraum eine operative Therapie. Vor allem das Vorhandensein eines Mittellappens stellte ein Risikofaktor dar [694]. Eine *de novo* retrograde Ejakulation oder Erektionsstörung wurde in keiner der Studien beobachtet.

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beseitigung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

11.1.3.2.3. Permanente und temporäre Prostatastents

11.41.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Wegen häufiger Komplikationen und hoher Rate sekundärer Stententfernungen sollte die Platzierung permanenter Stents bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom auf Hochrisikopatienten (ASA ≥ 3) mit begrenzter Lebenserwartung beschränkt bleiben.
Evidenzlevel 3	Quellen: [744]

Wirkprinzip

Stents werden transurethral mit Hilfe eines speziellen Applikationssystems oder über ein Urethrozystoskop in die prostatistische Harnröhre eingelegt. Die Applikation erfolgt meist in Lokalanästhesie oder Sedoanalgesie.

Hintergrundinformationen zu 11.41.

Stents sind metallische oder Kunststoff-Implantate, die in der Regel ohne Narkose vorübergehend oder permanent in die prostatistische Harnröhre eingelegt werden. Stents wurden bzw. werden in verschiedenen Designs von zahlreichen Herstellern angeboten. Am gebräuchlichsten sind selbst-expandierende Stents aus sogenanntem thermolabilen Memory-Metall. Mit minimal-invasivem Therapieansatz werden Stents mit dem Ziel der relevanten Desobstruktion ohne Gewebeablation verwendet. Die prostatistische Harnröhre wird durch den Stent mit moderatem Druck andauernd offengehalten. Stents werden als permanente oder temporäre Lösung eingesetzt. Stents werden nicht als Alternative zu einer gewebeablativen desobstruierenden Therapie betrachtet. Sie werden z. B. bei Hochrisikopatienten (ASA >3) mit begrenzter Lebenserwartung eingesetzt [744]. Der Vorteil des Einsatzes temporärer Stents gegenüber der Katheterableitung ist nicht gesichert, da RCTs fehlen.

Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität

Für Stents liegen keine RCTs vor. Die meisten Stent-Modelle wurden in Fallserien oder Kohortenstudien geprüft, auch mit Langzeitverlaufskontrollen bis zwölf Jahren [745-749]. Die Patientenkollektive, die in den verschiedenen Studien untersucht worden sind, sind inhomogen und untereinander kaum vergleichbar, so wurden z. B. in multizentrischen Kohortenstudien sowohl Hochrisikopatienten, als auch Patienten mit Harnverhalt gemeinsam ausgewertet. Eine Quantifizierung des Einflusses von Stents auf Symptomatik und Lebensqualität ist somit kaum möglich [750].

Für die Erfassung der Symptomverbesserung wurden teils alte, heute nicht mehr gebräuchliche Scores verwendet. In einer Langzeitstudie mit dem Urolume™Wallstent bei 179 Patienten verblieben nach elf Jahren 24

auswertbare Patienten. Bei diesen verbesserte sich der Madsen-Iversen-Score von 11,3 auf drei Punkte [751]. Eine systematische Übersichtsarbeit zum Urolume™Wallstent erfasste 20 Fallserien mit insgesamt 990 Patienten. Insgesamt konnten 84% der Patienten mit einem Harnverhalt wieder spontan miktionieren. Der IPSS Score reduzierte sich um 10 Punkte auf 12,4 Punkte. Bei 16% der Patienten musste der Stent innerhalb des ersten Jahres explantiert werden [745].

Bei einer Studie mit dem Titan-Stent, welche 144 Patienten inkludierte, besserte sich der Madsen-Iversen-Score nach 24 Monaten von 16,3 auf 6,2 Punkte. Allerdings musste bei acht (5,5%) Patienten die Stentposition korrigiert und bei 28 (19,4%) eine Stentexplantation durchgeführt werden [752]. In einer Studie mit 123 Patienten mit einem mittleren Alter von 77,6 Jahren konnten 62,6% präoperativ noch spontan miktionieren, 22% wiesen eine Detrusoratonie und 37,4% einen Harnverhalt auf. Nach Versorgung mit dem Memotherm®-Stent waren nach einem, zwei und vier Jahren 52, 26 und 4 Patienten auswertbar. 44 Patienten waren ohne Bezug zur Stenteinlage verstorben, elf immobil und mit einem Katheter versorgt worden. Der IPSS verbesserte sich nach einem, zwei, und vier Jahren von 24 Punkten auf 8,8, 7,6 und 5,7 Punkte [748].

Eine systematische Übersichtsarbeit zum Memokath™-Stent schloss 14 Fallserien mit 839 Männern ein [750]. Der IPSS-Score verbesserte sich in fünf Studien im Bereich von 11-19 Punkte.

Stents wurden initial bei Hochrisikopatienten mit schwerwiegender Miktionsymptomatik und mit Harnverhalt eingesetzt und zeigten eine gute Wirkung auf Symptomatik und Lebensqualität [744], daraufhin wurden Studien mit bis zu zwei Jahren Verlaufskontrolle – ebenfalls mit gutem Effekt auf obstruktive, weniger gut auf irritative Symptome – auch bei ansonsten gesunden Patienten mit BPS durchgeführt [746, 747].

Studien, die unterschiedliche Stents vergleichen, existieren nicht, sodass keine Aussage bezüglich der Über- oder Unterlegenheit eines einzelnen Stenttyps möglich ist.

Einfluss auf objektive Parameter

Eine Bewertung ist bei der Vielzahl verschiedener Stenttypen mit unzureichender Evidenz nicht möglich. Multizentrische Kohortenstudien wurden bei Hochrisikopatienten und Patienten mit Harnverhalt, meist in einer gemeinsamen Kohorte, durchgeführt [744, 750]. In der oben genannten Studie mit 123 Patienten verbesserte sich nach Einlage des Memotherm®-Stents nach einem, zwei und vier Jahren der Q_{\max} von 7,4 ml/s auf 13,0; 16,4 und 14,8 ml/s [748]. In einer Langzeitstudie mit dem Urolume®-Stent lag der Q_{\max} bei 24 Patienten nach elf Jahren bei 20,8 ml/s kommend von einem präoperativen Wert von 9,5 ml/s [751]. Bei einer Studie mit dem Titan-Stent bei 144 Patienten verbesserte sich nach 24 Monaten der Q_{\max} von 5 auf 12 ml/s [752].

Eine Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von sieben Jahren untersuchte bei 144 Patienten den Memokath™-Stent [66]. Der Einfluss auf die Lebensqualität und Symptomatik wurden nicht erfasst. Das Durchschnittsalter lag bei 80 Jahren. Von den 144 Patienten hatten 57% einen Harnverhalt und 43% eine BOO. Bei 90 (62,5%) Patienten konnte der Memokath™-Stent erfolgreich eingelegt werden. Unter den Patienten mit einem Harnverhalt konnten 79,2% wieder miktionieren. Die höhergradige Komplikationsrate (Clavien-Dindo Grad III) lag insgesamt bei 35,3%. Häufige Komplikationen waren Harnverhalt, Stentmigration und Stentokklusion. Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte eine Verbesserung des maximalen Harnstrahls von 3 auf 11 ml/s. Die Rate an Stentexplantationen lag bei 20% [750]. Der Spanner™ Stent ist ein temporärer Stent für vier Wochen. In einer Kohortenstudie mit 56 Patienten, welche einen Harnverhalt hatten, nutzten 32 Patienten den Stent mehr als einmal. Symptomatische Harnwegsinfekte gab es in 2,8% der 214 Stentnutzungen [753].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Anzahl und Intensität unerwünschter Nebenwirkungen nach Stenteinlage variieren für unterschiedliche Stenttypen. Die publizierten Daten erlauben auch diesbezüglich keine vergleichende Bewertung. Beschriebene Komplikationen beinhalten nicht exakt an die individuelle Situation angepasste Stentlänge und Stentform, initiale Fehlplatzierung und sekundäre Dislokation, ausbleibende bzw. unvollständige Epithelialisierung, Inkrustation und irritative Symptome mit persistierender Drangsymptomatik und/oder Dranginkontinenz [745, 751]. Blasenspeicherstörungen können in der Phase der Epithelialisierung (etwa vier Wochen) trotz Verbesserung der Miktionsparameter bestehen bleiben [752]. Derartige Komplikationen sind häufig und nehmen mit der Verweilzeit des Stents zu. Daher besteht oft (ca. 10–20% im Kurz- und Langzeitverlauf) die Notwendigkeit, den Stent wieder zu entfernen [750, 751]. Nur wenige Langzeitdaten wurden publiziert.

Veränderung der BOO

Es liegen keine Daten zur Beseitigung einer urodynamisch verifizierten Obstruktion vor.

11.2. Suprapubische Verfahren

Adenomenukleation

11.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlung sgrad 0	Die offene Adenomenukleation gilt, trotz hoher Invasivität, aufgrund der maximalen Gewebsreduktion mit langanhaltender Verbesserung von Miktionsparametern und Symptomatik als wichtiges Operationsverfahren und kann bei sehr großen Prostatavolumina angeboten werden. Die Adenomenukleation ist insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung von großen oder zahlreichen Blasensteinen und/oder Blasen(pseudo)divertikeln sinnvoll.
Evidenzlevel	Quellen: [754, 755]

11.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
2-	
11.43.	Konsensbasiertes Statement
EK	Durch den Einsatz moderner Operationsverfahren auf Basis der Endoskopie und Laparoskopie mit/ohne Roboterassistenz kann, trotz längerer Operationsdauer, das Risiko auftretender Komplikationen wie erhöhter Blutverlust oder eine längere Krankenhausverweildauer bei gleichbleibender Effektivität reduziert werden.

Die offene Adenomentfernung/-enukleation (im Englischen auch als „*simple prostatectomy*“ bezeichnet) ist das älteste Operationsverfahren zur Therapie des obstruktiven BPS und ermöglicht durch eine Adenomausschälung mit dem Finger in der Bindegewebsschicht zwischen Adenom und peripherer Zone (chirurgische Kapsel) eine vollständige Entfernung des obstruktiven Prostataadenoms. Zugänge zum Operationsfeld erfolgen klassischerweise entweder suprapubisch durch die Blase mittels vesiko (-kapsulären) Schnitt (Verfahren nach Freyer [756, 757]) oder retropubisch ohne Eröffnung der Harnblase mittels extravesikal-transkapsulärem Schnitt im Bereich der vorderen Prostatakapsel (Verfahren nach Millin [758]). Obwohl diese Techniken aufgrund der größeren Invasivität gegenüber transurethralen Verfahren an Stellenwert verloren haben, stellt die offene Adenomenukleation insbesondere bei sehr großen Prostatavolumina, bei denen eine Ausschabung durch die Harnröhre nicht erfolgversprechend ist bzw. wenn zusätzliche Maßnahmen im kleinen Becken wie die Resektion von Blasendivertikel, Blasensteineextraktion oder inguinale Herniotomie erforderlich sind, weiterhin eine wichtige Therapieoption dar. Alternativ zum offenen Bauchschnitt gewinnen in den letzten Jahren mehr und mehr die laparoskopischen beziehungsweise die robotergestützten Techniken als eine minimalinvasive Alternative zur offenen Adenomenukleation an Stellenwert [759-761]. Inzwischen sind hierzu eine Vielzahl an Modifikationen des Verfahrens wie beispielsweise ein extraperitonealer Zugang [762], eine transkapsuläre Adenom-Dissektion [763], Anpassungen in Bezug auf eine posteriore Rekonstruktion und urethro-vesikale Anastomose [764], eine intrafasziale roboterassistierte Adenomenukleation mit Entfernung des gesamten Prostatagewebes [765, 766] sowie die Durchführbarkeit und Sicherheit des da Vinci Single Port-Ansatzes [767, 768] beschrieben.

Hintergrundinformation zu 11.42.

In einer Übersichtsarbeit mit Metaanalyse mit sieben RCTs und 735 Patienten zur Bewertung der Gesamtwirksamkeit und Sicherheit der endoskopischen Enukleation der Prostata im Vergleich zur offenen Adenomenukleation bei großen Prostatavolumina konnten bei 3-, 6- und 12-monatigen Nachuntersuchungen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den IPSS,

Q_{\max} , QoL und dem PVR zwischen den beiden Verfahren nachgewiesen werden. Während die Kathetherisierungszeit und der Krankenhausaufenthalt bei der endoskopischen Enukleation kürzer waren (WMD: 3,80 Tage, 95% KI: -5,11 bis -2,48 bzw. WMD: 4,93 Tage, 95% KI: -5,96 bis -3,89, $p < 0,00001$) zeigte sich gleichzeitig eine längere Operationszeit (WMD: 16,21 min, 95% KI: 3,72 bis 28,70, $p = 0,01$) und ein geringeres Gewicht des resezierten Gewebes (WMD: -9,63 g, 95% KI: -14,46 bis -4,81, $p < 0,0001$) als bei der offenen Adenomenukleation [769]. In einer weiteren Übersichtsarbeit zum Vergleich der minimal-invasiven offenen Adenomenukleation (MISP: *minimal-invasive simple prostatectomy*) mit der offenen Adenomenukleation (OSP: *open simple prostatectomy*) zeigte die Metaanalyse mit 27 inkludierten Studien (vier davon zum Vergleich MISP vs. OSP) ebenfalls keine Unterschiede bei der Verbesserung von Q_{\max} , IPSS und perioperativen Komplikationen zwischen beiden Verfahren, lediglich der Krankenhausaufenthalt (WMD -1,6 Tage, $p = 0,02$), die Dauer des Kathetereinsatzes (WMD -1,3 Tage, $p = 0,04$) und der geschätzte Blutverlust (WMD -187 ml, $p = 0,015$) waren signifikant niedriger in der MISP-Gruppe bei gleichzeitig längerer Dauer der Operation in der OSP-Gruppe (WMD 37,8 min, $p < 0,0001$) [755].

Auch eine Meta-Analyse von Li, Cao et al. [754] mit 995 Patienten aus 10 Studien bestätigte, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen einer MISP und einer OSP in Bezug auf den IPSS, der Lebensqualität, Q_{\max} , PVR und der Irrigationszeit (IT) gibt. Die MISP weist einen geringeren geschätzten Blutverlust (WMD = -292,22, $p < 0,001$), eine kürzere Katheterliegezeit (WMD = -1,89, $p < 0,0001$), einen kürzeren Krankenhausaufenthalt (WMD = -2,52, $p < 0,001$), eine geringere Transfusionsrate (Odds Ratio [OR] = 0,21, $p < 0,001$) und weniger Komplikationen (OR = 0,49, $p < 0,001$) auf, dafür ist aber die Operationszeit länger als bei einer OSP (WMD = 43,07, $p < 0,001$)

Hintergrundinformation zu 11.43.

Den hervorragenden funktionellen Ergebnissen der Adenomenukleation und einer zu vernachlässigenden Re-Operationsrate aufgrund eines BPS-Rezidivs [770, 771] stehen aufgrund der Invasivität des Verfahrens insgesamt höhere Raten an unerwünschten Nebenwirkungen wie erhöhter Blutverlust und höhere Transfusionsraten, verlängerte Krankenhausverweildauer und eine erhöhte Rate an Komplikationen im Vergleich zu anderen operativen Verfahren gegenüber [660, 772-776]. Vergleicht man jedoch die offene mit der laparoskopischen bzw. roboterassistierten Adenomenukleation zeigt sich hierbei, trotz längerer Operationszeiten (88-138 min vs. 134-185 min, [777-781]) ein deutlich verbessertes Sicherheits- und Komplikationsrisiko bei gleichbleibender Effizienz [779-783]. Die roboterassistierte Adenomenukleation kann den Blutverlust um 49,1-63,6% [778, 780, 781], den Hb-Abfall um 39,9-42,0% [777, 779] und die postoperative Transfusionsrate von 29% auf 8% [778] reduzieren. Zudem zeigen sich postoperativ bei der roboterassistierten Adenomenukleation geringere CRP-Werte an Tag 5 (52 vs. 104 mg/l, $p \leq 0,01$ [777]), eine um etwa zwei Tage kürzere Katheter- und eine bis zu 2,8 Tage verkürzte Krankenhausverweildauer [778, 782]. Während nach der offenen Adenomenukleation bei etwa 79% der sexuell aktiven Patienten eine retrograde Ejakulation auftritt [784], kann mittels einer harnröhrenschonenden

Operationstechnik in 81% der Fälle eine anterograde Ejakulation beibehalten werden [785]. Auch der Clavien-Dindo Score postoperativ liegt bei einer roboterassistierten Adenomenukleation signifikant niedriger (0,44 vs. 1,23 [777]), schwerwiegende Komplikationen (\geq Grad III) liegen bei allen Verfahren insgesamt niedrig bei etwa 2% [786].

Die Adenomenukleation führt unabhängig vom Operationsverfahren (offen, laparoskopisch, roboterassistiert) zu einer signifikanten Verbesserung der Miktions symptomatik und zu einer Steigerung der Lebensqualität [754, 755, 779, 782, 787, 788]. Sowohl in nicht-randomisierten als auch randomisierten klinischen Studien und Metaanalysen lassen sich signifikante Verbesserungen im IPPS prä- vs. postoperativ zwischen 11,5 und 21 Punkten nachweisen [755, 776, 779, 789-791]. Zwei retrospektiv-vergleichende Studien mit insgesamt 176 Patienten können eine Verbesserung der Lebensqualität zwischen 2,6 und 3,7 Punkten aufzeigen [779, 787]. Zwei Metaanalysen mit insgesamt 440 Patienten haben die Gleichwertigkeit in Bezug auf die postoperative Lebensqualität zwischen offener und laparoskopisch bzw. roboterassistierter Adenomenukleation bestätigt [754, 782]. Langzeitstudien über mindestens drei bis fünf Jahre belegen eine anhaltende Symptomreduktion [770, 792-794].

Einfluss auf objektive Parameter

Sowohl die offene als auch die minimal-invasiv laparoskopische und roboterassistierte Adenomenukleation wirken sich in gleicher Weise signifikant verbessernd auf unterschiedliche Miktionsparameter aus [754, 755, 776, 793, 795, 796]. Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen konnten Anstiege des Q_{\max} zwischen 11,8-22,9 mL/sec in Zeiträumen zwischen drei und 36 Monaten dokumentieren [755, 771, 776, 793, 796]. Eine vergleichende Studie mit 73 Patienten konnte einen signifikanten Vorteil in Hinblick auf eine Verbesserung des Q_{\max} für die laparoskopische gegenüber der offenen Adenomenukleation aufzeigen [787]. Das Restharnvolumen wird signifikant um 72-98% gesenkt [776, 793, 796, 797], die PSA-Werte reduzieren sich um 63-93% [793, 796, 797].

Veränderung der BOO

Zum Einfluss der offenen Adenomenukleation auf die BOO wurden zwei Studien durchgeführt, die übereinstimmend einen starken Effekt auf die BOO zeigten. Die Reduktion des $P_{\det}Q_{\max}$ lag bei Meyhoff et al bei 45 cmH₂O (95% KI 31,88, 58,12) [798] bzw. Tubaro et al bei 43 cmH₂O (95% KI 33,37, 52,63) [186].

11.3. Embolisation

Prostata-Arterien-Embolisation (PAE)

11.44.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 1++	Wirksamkeit und Sicherheit wurden für die Prostata-Arterien-Embolisation im kurz- und mittelfristigen Verlauf gezeigt. Bei der Verbesserung von Miktionsparametern ist sie der transurethralen Resektion der Prostata

11.44.	Evidenzbasiertes Statement
	signifikant unterlegen, geht jedoch mit signifikant weniger Komplikationen einher.
	Quellen: [554, 799, 800]

11.45.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad B	Die Prostata-Arterien-Embolisation sollte bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom in Erwägung gezogen werden, welche für diese minimal-invasive Therapie geeignet und bereit sind, eine unterlegene Verbesserung von objektiven Miktionsparametern zu akzeptieren.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [554, 799, 800]

11.46.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Prostata-Arterien-Embolisation soll nur im interdisziplinären Konsens durchgeführt werden. Die Indikation zum Eingriff soll nur nach urologischer Abklärung gestellt und der Eingriff durch einen spezialisierten interventionellen Radiologen durchgeführt werden.

11.47.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Weitere Studien sollten insbesondere den Langzeiteffekt und die optimale Patientenselektion für die Prostata-Arterien-Embolisation untersuchen.

Hintergrundinformationen zu 11.44. bis 11.47.

Die Prostata-Arterien-Embolisation (PAE) ist ein interventionell-radiologisches Verfahren bei dem in Lokalanästhesie über Punktion einer Femoral- oder Radialarterie unter angiographischer Kontrolle Mikrokatheter in die Prostata-Arterien eingeführt werden [801]. Hier erfolgt die Applikation von Mikropartikeln, was zu Nekrose, Apoptose und Sklerosierung vor allem der Transitionalzone der Prostata führt [802]. Hierdurch kommt es zu einer Volumenreduktion und zum Untergang neuronaler Strukturen in der Prostata, was zu einer Reduktion von BOO und LUTS führen soll.

Der Therapieansatz der PAE unterscheidet sich deutlich von dem anderer minimal-invasiver Verfahren (endovaskulär statt transurethral). Hieraus

ergeben sich Vor- und Nachteile, welche es bei der Patientenselektion zu berücksichtigen gilt:

Das Verfahren ist auf die Applikation von Kontrastmittel angewiesen. Ausgeprägte degenerative Gefäßveränderungen können die Durchführung erheblich erschweren und können vor Intervention mittels MRT oder CT ausgeschlossen werden [803]. Als weiterer Nachteil sind das schlechtere Ansprechen bei kleinem Prostatavolumen [804] und die eingeschränkte Verfügbarkeit spezialisierter interventionell-radiologischer Einrichtungen zu berücksichtigen.

Auf der anderen Seite stellt die Durchführung in Lokalanästhesie unter routinemäßiger Fortführung sämtlicher antikoagulativer Medikamente einen Vorteil dar. Zudem besteht kein oberes Limit für das Prostatavolumen, womit die PAE gerade bei Risikopatienten mit sehr großer Prostata eine sinnvolle Therapiealternative darstellen kann. Gegenüber der TURP bestehen klare Vorteile bezüglich Blutverlust, Hospitalisations- und Katheterisierungsdauer [799, 800].

Evidenzlage

Zur PAE existieren bislang sieben randomisiert kontrollierte Studien. Sechs dieser Studien waren unverblindet und verglichen die PAE mit der TURP (gesamt 408 Patienten, Spannweite 30–114) [805-810]. Eine weitere verblindete Studie [811] (n=80) verglich die PAE mit einer Schein-Intervention (Angiografie ohne Applikation von Embolisationspartikeln). Der maximale Nachkontrollzeitraum der randomisierten Studien beträgt bislang zwei Jahre. Längere Verläufe wurden bislang nur retrospektiv beschrieben (bis 6,5 Jahre Nachbeobachtungszeit bei 630 Patienten) [812]. Daneben existieren weitere nicht-randomisierte vergleichende Studien. Die Literatursuche ergab sieben systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen welche die Wirksamkeit der PAE im Vergleich zur TURP untersuchten [554, 799, 800, 813-816]. Die oben genannten randomisierten Studien weisen ein deutlich variierendes Verzerrungspotenzial auf [799].

Wirksamkeit

Die vorhandenen Studien haben überwiegend einen kurzen (bis 24 Monate) Nachbeobachtungszeitraum. Die Reduktion von Symptomen, gemessen am IPSS, reicht dabei nach PAE gemäß vorhandenen Metaanalysen nahe an die nach TURP heran. Zwar finden sich in den randomisierten Studien überwiegend statistisch signifikante Vorteile für die TURP, diese sind jedoch in der Regel von fraglicher klinischer Relevanz und waren in einer Cochrane Metaanalyse nicht statistisch signifikant (mittlerer Unterschied im Symptomenscore von 1,55 Punkten (95% KI, -0,4 bis 3,5, p=0,12) [799]. Exemplarisch betrug in einer randomisierten Studie [805] die Reduktion des IPSS drei Monate nach PAE 9,23 Punkte, nach TURP 10,77 Punkte (p=0,31).

Hierzu passend finden sich in den Metaanalysen auch keine statistisch signifikanten Unterschiede oder Unterschiede mit nur sehr kleiner Effektgröße

für die IPSS-assoziierte Lebensqualität zwischen PAE und TURP (z. B. mittlerer Unterschied von 0,16 Punkten (95% KI, -0,37 bis 0,68, $p=0,56$) [799].

Im Gegensatz hierzu finden sich in allen Metaanalysen deutliche und statistisch signifikante Vorteile der TURP gegenüber der PAE für objektive Endpunkte. So fanden sich z. B. bei Zumstein et al. statistisch signifikante Vorteile der TURP bezüglich Q_{\max} , Restharn, Prostatavolumen und PSA-Reduktion bei der Auswertung von fünf Studien (zwei Kohortenstudien, drei RCTs) [800].

Exemplarisch [805] betrug drei Monate nach PAE (vs. TURP) die Zunahme von Q_{\max} 5,19 ml/s (vs. 15,34 ml/s, $p<0,001$), die Reduktion des Restharns 86,36 ml (vs. 199,98 ml, $p=0,003$), die des Prostatavolumens 12,17 cm³ (vs. 30,27 cm³, $p<0,001$) und die des PSA 2,00 µg/L (vs. 3,11 µg/L, $p=0,07$).

Bislang beinhalten lediglich zwei randomisierte Studien mittelfristige Verlaufskontrollen (von jeweils zwei Jahren). Während sich in einer der Studien [807] gleichbleibend gute Resultate für die PAE ohne statistisch signifikante Unterschiede zur TURP bezüglich IPSS und Q_{\max} nach 24 Monaten zeigten, finden sich in der anderen Studie [817] zunehmende und statistisch signifikante Vorteile der TURP für IPSS-Reduktion (Unterschied von 2,88 (95% KI 0,04 bis 5,72)), die IPSS-assoziierte Lebensqualität (Unterschied von 0,99 (95% KI 0,29 bis 1,69)), Q_{\max} (Unterschied von 6,33 ml/s (95% KI 2,54 bis 10,12 ml/s)), Verringerung der Prostatagröße (Unterschied von 19,54 cm³ (95% KI 7,7 bis 31,38 cm³)) und Restharn (Unterschied von 141,91 ml (95% KI 43,43 bis 240,51 ml)).

In einer verblindeten Studie [811], welche die PAE mit einer Schein-Intervention verglich (Angiografie ohne Embolisation) konnte gezeigt werden, dass der Effekt der PAE dem Sham-Effekt deutlich überlegen ist. So fanden sich nach sechs Monaten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der PAE für die IPSS-Reduktion (Unterschied von 13,2 Punkten, 95% KI 10,2 – 16,2, $p<0,001$) und die Verbesserung von Q_{\max} (Unterschied von 4,22 ml/s, 95% KI 0,86 – 7,58, $p=0,005$). Zu diesem Zeitpunkt nahmen 91,9% der Patienten in der Sham-Gruppe und 5,13% der Patienten nach PAE wieder Tamsulosin ein.

In den vergleichenden Studien wurden chirurgische Wiederbehandlungsraten von 5,1% innerhalb des ersten Jahres [818] bzw. 9,4% [807] und 21% [817] jeweils innerhalb von zwei Jahren berichtet. In einer retrospektiven Studie mit 630 Teilnehmern [812] wurden 4–6,5 Jahre nach PAE 23,7% der Patienten neuerlich aufgrund von LUTS behandelt (überwiegend minimal-invasiv oder medikamentös).

Sicherheit und Nebenwirkungen

Bezüglich des Auftretens von Komplikationen existieren divergierende Ergebnisse, welche am ehesten einer inkonsistenten Erfassung und Klassifizierung in den verschiedenen Studien geschuldet sind [799]. In den meisten vergleichenden Studien zeigte die PAE jedoch ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil. So fanden sich in einer Metaanalyse nach PAE 123

Komplikationen in 396 Patienten (31,1%) und 166 Komplikationen in 260 Patienten (63,8%) in der Kontrollgruppe (TURP bzw. offene Adenomenukleation) ($p < 0,001$), wobei sich das Auftreten schwerwiegender Komplikationen (Clavien ≥ 3) nicht signifikant unterschied. Als leichte Komplikationen wurden in den Studien am häufigsten LUTS, Hämaturie und Infektionen der Harnwege beschrieben [800].

Veränderung der BOO

Zum Einfluss der PAE auf die BOO sind ein RCT PAE vs. TURP von Abt et al. nach drei [805] bzw. 24 Monaten [817] und eine Pilot-Studie bei 11 Patienten mit akutem Harnverhalt nach 12 Monaten von Antunes et al [819] publiziert worden. In der RCT betrug die Reduktion des $P_{det}Q_{max}$ nach PAE 14,90 cmH₂O (95% KI 2,07, 27,73) (3 Monate) bzw. 15,70 cmH₂O (95% KI -0,32, 31,72) (21 Monate) und unterlag erwartungsgemäß der TURP (drei Monate: 40,90 cmH₂O, 21 Monate 31,8 cmH₂O) [817]. Der Bericht von Antunes über eine der TURP nahezu vergleichbare Reduktion des $P_{det}Q_{max}$ durch PAE von 34,20 cmH₂O (95% KI 9,90, 58,50) erscheint zweifelhaft al [819].

In den vergleichenden Studien fanden sich klare Vorteile der PAE hinsichtlich der postoperativen erektilen Funktion gemessen am IIEF-5 (Unterschied von 2,56 Punkten, $p < 0,001$) [800], wie auch für die Erhaltung der Ejakulation [799]. Während sich Ejakulationsstörungen in den meisten Studien nach PAE nicht fanden, berichteten zwei Studien von Einschränkungen bei 24,1% [818] und 56% [805] der Patienten, wobei es sich hierbei überwiegend um eine Reduktion der Ejakulatmenge handelte.

Die Strahlenexposition durch die PAE wurde intensiv diskutiert. Eine systematische Übersichtsarbeit fand für die PAE eine mittleres Dosisflächenprodukt von 181,6 Gy cm² entsprechend einer effektiven Dosis von 28,3 mSv [800]. Dies entspräche in etwa der effektiven Referenzdosis von drei abdomino-pelvinen Computertomographien [820], wobei die Strahlenexposition erheblichen Schwankungen unterliegt und in erfahrenen Zentren auch deutlich niedrigere Dosisflächenprodukte erreicht werden können (um ca. 50 – 75 Gy cm²). Die Strahlenexposition sollte insbesondere bei der Aufklärung jüngerer Patienten berücksichtigt werden.

11.4. Historische Verfahren

In diesem Kapitel werden Verfahren kurz vorgestellt, welche heute – zumindest im deutschsprachigen Raum – nicht bzw. kaum mehr zum Einsatz kommen. Für alle Verfahren gilt, dass die z. T. initial vielversprechenden Ergebnisse in weiteren, größeren Untersuchungen nicht verifiziert werden konnten, z. T. trotz guter Evidenz vom Markt genommen wurden oder von Innovationen verdrängt und deshalb heute nicht mehr angewendet werden.

Temperatur-basierte Verfahren

Wasserinduzierte Thermotherapie (WIT)

Dieses System basiert auf einer extrakorporalen Hitzequelle und einem speziellen transurethralen Katheter. Wasser wird auf 60° C erhitzt und induziert

– kombiniert mit einer Ballondilatation und damit Kompression des periurethralen Gewebes – eine Thermonekrose. Nicht-randomisierte Kohortenstudien zeigten eine Verbesserung des Q_{\max} um 80-90% sowie eine Reduktion des IPSS um 50%. Die Behandlung wurde insgesamt gut toleriert. Aussagekräftige randomisierte Studien oder Langzeitdaten liegen keine vor [821]. In den letzten 15 Jahren wurden keine relevanten Studien mit dieser Technik veröffentlicht.

Transurethrale Nadelablation der Prostata (TUNA)

Bei der transurethrale Nadelablation der Prostata (TUNA)-Therapie werden über ein spezielles Endoskop Nadeln intraprostatisch appliziert, welche dann mittels Radiofrequenzwellen erhitzt werden und zu einer intraprostatischen Thermonekrose führen. Diese Technik wird weltweit seit über 20 Jahren eingesetzt, im deutschsprachigen Raum allerdings kaum mehr. TUNA verbessert Symptome und den Q_{\max} nach zwei Jahren deutlich weniger als eine TURP (Differenz IPSS 4,7 Punkte, Q_{\max} : 7,9 ml/s) [822]. Die Langzeiteffizienz liegt deutlich unter der TURP. In einer Studie mit einem Nachbeobachtungsraum von zehn Jahren war in 26,4% eine Reintervention erforderlich. Neuere Publikationen zeigen, dass diese Technik weiterhin eingesetzt wird [823].

Transurethrale Mikrowellenthermotherapie (TUMT)

Bei der transurethralen Mikrowellenthermotherapie (TUMT) wird über einen transurethralen Katheter unter urethraler Kühlung mittels Mikrowellen eine intraprostatische Thermonekrose induziert. Man unterscheidet je nach intraprostatischer Temperatur eine Niedrigenergie (LE-TUMT)- und Hochenergie (HE-TUMT)-Mikrowellenthermotherapie. Die TUMT induziert therapeutische Temperaturen über 45° C, wobei diese bei der HE-TUMT deutlich ausgeprägter sind. Auch diese Technik wird seit über 20 Jahren und weltweit heute noch – jedoch nicht im deutschsprachigen Raum – eingesetzt. Jedoch hat sich nur die HE-TUMT durchgesetzt. Sowohl für LE- als auch HE-TUMT liegen Kohorten- und prospektiv-randomisierte Studien gegen die TURP und Scheinbehandlungen vor, welche Effizienz und Sicherheit nachweisen. Die HE-TUMT führt zu einer 50-70% Verbesserung des Q_{\max} und eine 65%-ige Verbesserung des IPSS. Die Langzeiteffizienz liegt deutlich unter der TURP [824, 825].

Fokussierter Ultraschall (HIFU)

Durch die Bündelung hochenergetischer Ultraschallwellen - generiert in einem transrektalen Ultraschallkopf - werden im fokussierten Ultraschall Temperaturen von 80-100 Grad erzeugt und damit eine Thermonekrose induziert. Ermutigende Ergebnisse von Phase-II-Studien konnten bei mittel- und langfristiger Nachbeobachtung nicht bestätigt werden. Nach vier Jahren benötigten in einer Studie mit 80 Patienten über 43,8% der behandelten Patienten eine Reintervention. Es wurde dann in der Regel eine TURP durchgeführt [826].

Interstitielle Laserkoagulation (ILC)

Mittels eines Dioden- oder Neodym-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat (Nd:YAG)-Lasers wird durch direkten Kontakt der Laserfaser mit dem

Prostatagewebe eine Koagulationsnekrose induziert, wobei die Laserfasern von transurethral direkt in das Prostatagewebe gestochen werden [827].

Visuelle Laserablation (VLAP)

Bei der visuellen Laserablation wird eine Gewebse Nekrose durch einen Nd:YAG-Laser kontaktfrei induziert [828].

Kontakt-Laser-Ablation (CLAP)

Bei dieser Technik wird durch den Einsatz verschiedener Laserenergien durch direkten Kontakt mit dem Prostatagewebe eine Gewebse Nekrose induziert [829].

Transurethrale ultraschallgeführte laserinduzierte Prostatektomie (TULIP)

Dieses System kombiniert einen transurethralen Ultraschall mit einem Nd:YAG-Laser in einer 22F-Harnröhrensonde und induziert eine Koagulationsnekrose [830].

Für alle Verfahren liegen Kohorten- und vereinzelt auch prospektiv-randomisierte Studien gegen die TURP vor, welche Effizienz und Sicherheit nachweisen [828, 830, 831]. Die mittelfristigen Ergebnisse waren ausreichend, wenngleich durch hohe Abbrecherraten oftmals ein großes Verzerrungsrisiko vorlag. Aussagekräftige Langzeitdaten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf bis zehn Jahren liegen nicht vor.

Die kontinuierliche Entwicklung in der Laserenergie gestützten Therapie des BPS, vor allem aber die Etablierung des Einsatzes von Greenlight-, Holmium- bzw. Thuliumlaser-Verfahren, führten zur weitgehenden Abkehr der oben angegebenen Lasertechniken.

Intraprostatistische Injektionstechniken

Ethanol

Der Wirkmechanismus von dehydriertem Ethanol wurde überwiegend in präklinischen Studien an Hunden untersucht [832, 833]. Aufgrund von vollständiger Zellablation, Zellmembranlyse, Verlust der normalen Zellarchitektur und Gefäßverschluss durch intraprostatistische Injektion von Ethanol entstehen gut abgrenzbare hämorrhagische und ischämische Koagulationsnekrosen [834]. Es kommt zur Bildung von mit Epithel ausgekleideten Zysten (intraprostatistische Kavitäten), die von Fibroblasten, einer unterschiedlichen Menge an Kollagen und spärlichen Makrophagen umgeben sind.

Daten aus größeren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien bzw. aus aussagekräftigen Langzeitbeobachtungen fehlen. Die meisten Studien sind mehr als 20 Jahre alt, die Auswahl aktuellerer Studien ist sehr begrenzt [716, 835]. Insgesamt zeigen sich die Ergebnisse aus den Studien als sehr inkonsistent und variabel. Verbesserungen des IPSS von durchschnittlich 48-55% [716, 836], aber auch ausbleibende Wirkungen bei 13-23% der Patienten [837, 838], eine Reduktion des Prostatavolumens um 20-35% [716, 837] oder die Abnahme des

Restharns um 47,5-98,6% [716, 836, 837, 839-844] nach bis zu vier Jahren unterstreichen die große Variabilität und Inkonsistenz der Studienergebnisse.

Botulinumtoxin A

Der genaue Wirkmechanismus von intraprostatisch injiziertem BoNT/A auf die BPS-Symptomatik ist noch nicht vollständig geklärt. Aufgrund einer Hemmung der Acetylcholin-Freisetzung durch die Gabe von BoNT/A wird eine Modulation der autonomen Nervenfunktion als mögliche Erklärung angenommen. Auch eine vorübergehende Chemodenervierung mit Relaxation des *Musculus detrusor vesicae* und eine Beeinflussung des afferenten Schenkels des Miktionsreflexes mit zentraler Desensibilisierung werden diskutiert [839, 845].

Zur intraprostatischen Injektion von Botulinumtoxin A gibt es eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie über 72 Wochen speziell an BPS-Patienten [846]. In dieser Dosisfindungsstudie konnte eine Verringerung der LUTS/BPH-Symptome in allen Gruppen, einschließlich der Placebogruppe, beobachtet werden, was auf einen großen Placeboeffekt hindeutet. Weitere klinischen Studien, sowie Daten aus randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-II- [847] und Phase-III-Studien [848] wie auch prospektiv-vergleichende Studien [849] sind nicht speziell an BPS-Patienten ausgerichtet gewesen, sondern zur Behandlung idiopathischer DÜA. Wie auch bei der intraprostatischen Injektion von Ethanol zeigen sich hier jedoch erhebliche Variation und eine Inkonsistenz in den Ergebnissen. Für Veränderungen der IPSS werden Bereiche zwischen -39 bis -79% beschrieben [850], aber auch ausbleibende Unterschiede zu Placebo-Behandlungen [846, 849]. Ergebnisse zu Verbesserungen von Q_{max} zeigen vergleichbare Muster mit Bereichen zwischen 33% [851, 852] bis über 68% [853], sowie nicht-signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo [847, 854]. Letztendlich gilt die Inkonsistenz der Daten auch für Veränderungen des Restharns mit berichteten Verbesserungen von bis zu 83% [855], aber auch von fehlender Signifikanz gegenüber Placebo [846] oder einem kompletten Ausbleiben einer therapeutischen Wirkung durch BoNT/A-Injektion [856].

12. Interventionelle Therapie des benignen Prostatasyndroms unter Antikoagulation

Vorab wird über die vorliegende Leitlinie hinaus auf die DEGAM S1-Handlungsempfehlung zum Thema Bridging verwiesen:
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/053-027.html>

12.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor jeder interventionellen Therapie des benignen Prostatasyndroms bei Patienten unter Antikoagulation/Thrombozytenaggregation soll das individuelle Risiko einer Blutung gegen das Risiko thromboembolischer Ereignisse abgewogen werden.
12.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko, zu denen auch transurethrale Resektionen zählen, richtet sich das perioperative Vorgehen entsprechend der Kategorisierung des American College of Chest Physicians nach der Zugehörigkeit zu den drei Risikogruppen mit einem niedrigen, moderaten oder hohen Risiko für eine Thromboembolie.
12.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Falls ein vorübergehendes Absetzen der Antikoagulation oder ein Bridging möglich ist, können alle interventionellen Verfahren angewendet werden.
12.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	Hinsichtlich des Absetzens oder Bridgings stellt lediglich Acetylsalicylsäure eine Ausnahme dar, da Acetylsalicylsäure nicht pausiert werden muss und keine Beeinflussung des Blutungsrisikos zeigt.
12.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Kann eine Antikoagulation/Thrombozytenaggregation nicht pausiert werden oder muss mit niedermolekularem Heparin oder Heparinperfusor gebrückt werden, sollten Operationstechniken mit geringem Blutungsrisiko zur Anwendung kommen.

12.6.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Evidenz zu operativen Therapien bei benignem Prostatasyndrom bei antikoagulierten Patienten ist insgesamt noch nicht ausreichend, um eine abschließende Empfehlung geben zu können.
12.7.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die offen-chirurgische Adenomektomie beinhaltet das höchste Blutungsrisiko. Bezüglich der transurethralen Techniken ist die bipolare der monopolareren transurethralen Resektion der Prostata betreffs der Hämostase überlegen.
12.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorhandensein von Antikoagulation/Thrombozytenaggregation sollten bevorzugt transurethrale Lasertechniken zur Anwendung kommen.

Hintergrundinformationen zu 12.1. bis 12.8.

Die demographische Entwicklung führt zu einer zunehmenden Zahl an Patienten mit BPS und zu einer zunehmenden Zahl an Patienten, die einer interventionellen bzw. operativen Therapie bedürfen. Gleichzeitig nimmt die Zahl der Patienten zu, die wegen kardiovaskulärer Erkrankungen oder Risiken mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) in Mono- oder Kombinationstherapie oder mit Antikoagulantien (AK) behandelt werden. Die Koinzidenz dieser Tendenzen erfordert sehr häufig die Abwägung zwischen den Risiken thromboembolischer Ereignisse und perioperativer Blutung. Das perioperative Management dieser Patienten ist in der klinischen Praxis jedoch noch immer mit enormen Unsicherheiten behaftet [857]. Für Patienten mit TAH/AK muss dem mit dem Pausieren der Medikation bzw. dem Bridging verbundenen erhöhten Thromboembolie- bzw. Blutungsrisiko ein angemessener therapeutischer Nutzen gegenüberstehen.

Die Berechnung des thromboembolischen Risikos für Patienten mit chronischem Vorhofflimmern erfolgt mittels des CHA₂DS₂-VASc-Scores (Tabelle 7). Bei einem Score von ≥ 1 besteht die Indikation zur lebenslangen oralen AK [858]. Die Entscheidung für das perioperative Management der oralen AK hängt also vom individuellen thromboembolischen Risiko des Patienten ab und beruht beispielhaft für Patienten mit chronischem Vorhofflimmern auf der Höhe des CHA₂DS₂-VASc-Scores. Bei entsprechend niedrigem Risiko kann die AK bis zu sieben Tagen pausiert werden. Bei hohem Risiko hat ein Bridging zu erfolgen [857, 859, 860].

Tabelle 7: CHA₂DS₂-VASc-Score [858].

Akronym	Risikofaktoren	Vorhanden?	Punkte	Punkte-Score	Risiko für thrombo-embolische Ereignisse %/Jahr [857]
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	<input type="checkbox"/> Ja	1	1	1,3
H	Hypertonie	<input type="checkbox"/> Ja	1	2	2,2
A ₂	Alter ≥75 Jahre	<input type="checkbox"/> Ja	2	3	3,2
D	Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Ja	1	4	4,0
S ₂	Schlaganfall/Transitorisch ischämische Attacke (TIA)/Thromboembolie	<input type="checkbox"/> Ja	2	5	6,7
V	Vaskuläre Vorerkrankung	<input type="checkbox"/> Ja	1	6	9,8
A	Alter 65–74 Jahre	<input type="checkbox"/> Ja	1	7	9,6
S	Weibliches Geschlecht	<input type="checkbox"/> Ja	1	8	6,7
				9	15,2

Entsprechend der Kategorisierung des American College of Chest Physicians (ACCP) wird das thromboembolische Risiko eines Patienten im Allgemeinen in drei Kategorien eingeteilt. Diese Kategorisierung beruht auf dem geschätzten jährlichen Risiko für eine arterielle oder venöse Thromboembolie und wird nach Hauptindikationen weiter unterschieden (niedrig <5%, moderat 5-10%, hoch >10%) [861]. Diese Einteilung ist zwar im perioperativen Setting nicht prospektiv validiert, gilt jedoch allgemein hin als akzeptiert und praktikabel (Tabelle 8).

Tabelle 8: Risikostratifikation des perioperativen thromboembolischen Risikos nach ACCP [861]; Abkürzungen: MKE - Mitralklappenersatz, AKE - Aortenklappenersatz.

Thromboembolie-Risiko	Chronisches Vorhofflimmern	Thrombose/Lungenembolie	Herzklappenersatz
Hoch	Schlaganfall/TIA <3 Mo. CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 5-6 Punkte Rheumatische Herzklappenerkrankung	- Thrombose/Lungenembolie <3 Mo. - Schwere Thrombophilie: • Protein C/S und Antithrombin-Mangel • Antiphospholipid-Syndrom	Alle mechanischen MKE Ältere (AKE)-Modelle Schlaganfall/TIA <6 Mo.
Moderat	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 3-4 Punkte	- Thrombose/Lungenembolie 3-12 Mo.	Moderne AKE + ≥1 Risikofaktor:

		<ul style="list-style-type: none"> - Akute Krebserkrankung - Leichte Thrombophilie: <ul style="list-style-type: none"> • Heterozygoter Faktor V-Leiden • Prothrombin-Mutation 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhofflimmern • Diabetes mellitus • TIA/Schlaganfall • Hypertonie • Herzinsuffizienz • Alter >75
Niedrig	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 0-2 Punkte	Thrombose/Lungenembolie >12 Mo.	Moderne AKE ohne Vorhofflimmern und ohne andere Risikofaktoren

Das Pendant für die Einschätzung des Blutungsrisikos für Patienten mit Vorhofflimmern unter AK ist der HAS-BLED-Score (Tabelle 9). Ab einem Score von 3 (bei einem Score von maximal 9) ist von einem erhöhten Blutungsrisiko durch die AK auszugehen [862]. Auch das Blutungsrisiko ist in die Überlegung zum perioperativen Management einzubeziehen.

Tabelle 9: HAS-BLED-Score [862]; CAVE: Ab einem Score von 6 liegen keine Daten für die Blutungsraten vor.

Akronym	Kriterium	Vorhanden?	Punkte	Punkte-Score	Blutungsrate % /Jahr
H	Hypertonie	<input type="checkbox"/> Ja	1	0	1,13
A	Nierenfunktionsstörung	<input type="checkbox"/> Ja	1	1	1,02
	Leberfunktionsstörung	<input type="checkbox"/> Ja	1	2	1,88
S	Schlaganfall	<input type="checkbox"/> Ja	1	3	3,74
B	Blutungsneigung (z. B. bekannte Hämophilie)	<input type="checkbox"/> Ja	1	4	8,7
L	Labile INR-Werte (unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonist)	<input type="checkbox"/> Ja	1	5	12,5
E	Alter >65 Jahre	<input type="checkbox"/> Ja	1		
D	Medikamente: Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, NSAR	<input type="checkbox"/> Ja	1		
	Alkoholabusus	<input type="checkbox"/> Ja	1		

Das perioperative Management ist für die einzelnen Substanzklassen unterschiedlich. Da die Elimination speziell der DOAKs (direkte orale Antikoagulantien) sowie der niedermolekularen Heparine zum Großteil renal erfolgt, ist bei diesen Präparaten auch die renale Funktion zu berücksichtigen. Hieraus resultiert die Empfehlung zum perioperativen Management der DOAKs

im Sinne eines Pausierens in Abhängigkeit von der renalen Funktion sowie dem Blutungsrisiko des operativen Eingriffes (Tabelle 10), wobei transurethrale Operationen mit einem hohen Blutungsrisiko eingestuft sind [857]. Ein perioperatives Bridging ist für die DOAKs nicht erforderlich. Ein solches erhöht das Blutungsrisiko sogar [863].

Tabelle 10: Zeitpunkt der letzten DOAK-Einnahme in Abhängigkeit des Blutungsrisiko des Eingriffes und der Nierenfunktion des Patienten [864].

GFR [614]	Dabigatran		Apixaban – Endoxaban – Rivaroxaban	
Blutungsrisiko des Eingriffes	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) >80	>24h	>48h	>24h	>48h
GFR 50-79	>36h	>72h	>24h	>48h
GFR 30-49	>48h	>96h	>24h	>48h
GFR 15-29	Kontraindiziert		>36h	>48h
GFR <15	Keine offizielle Zulassung			
Kein Bridging mit niedermolekularem oder unfractioniertem Heparin				

Vor einer geplanten chirurgischen Therapie des BPS ist bei Patienten mit AK/TAH zu prüfen, ob diese perioperativ pausiert werden können. Ist dies der Fall, können die operativen Standardtechniken ohne Einschränkung angewendet werden. In der Regel sind AK und TAH hierbei präoperativ ersatzlos abzusetzen und nach ca. vier Tagen postoperativ wieder aufzunehmen, sofern nicht die tatsächlich beobachtete postoperative Blutung ein längeres Pausieren der AK/TAH erzwingt. Eine Ausnahme bilden unaufschiebbare Eingriffe bei Risiko-Patienten, so zum Beispiel <6 Monate nach Drug-Eluting-Stent-Implantation, <6 Wochen nach Bare-Metal-Stent-Implantation und bis zu 30 Tage nach TIA. In diesen Konstellationen wird die AK/TAH fortgeführt [865]. Bei dem in der Regel elektiven Charakter der chirurgischen Therapie des BPS ist die Terminierung des operativen Eingriffes risikovermeidend zu wählen. Ein Bridging mit niedermolekularem Heparin bzw. mittels Heparinperfusor wird lediglich bei Patienten mit schwerer Thrombophilie bzw. mechanischen Herzklappen durchgeführt [866]. Kann eine AK/TAH nicht pausiert werden oder muss mit niedermolekularem Heparin oder Heparinperfusor gebridgt werden, sind Operationstechniken mit niedrigem Blutungsrisiko anzuwenden. Die verschiedenen Operationstechniken unterscheiden sich hinsichtlich ihres Blutungsrisikos; auch ist das Blutungsrisiko abhängig vom Operateur. Die nachfolgende Tabelle gibt einen beispielhaften Überblick zum jeweiligen Blutungsrisiko der diesbezüglich untersuchten Operationstechniken (Tabelle 11).

Tabelle 11: Blutungsrisiko einzelner Operationstechniken in der Behandlung des benignen Prostatasyndroms.

Untersuchte Operationstechnik	Patienten mit AK/TAH als Subgruppe in Studien untersucht?	Genannte Blutungs-komplikation(en) in %
Offen-chirurgische Adenomenukleation [867, 868]	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Bluttransfusion: 7,5-27%
Roboter-assistierte Adenomenukleation [797]	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Bluttransfusion: 0-87,5%
Monopolare TURP [628, 869]	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Bluttransfusion: 2,6-4,37% Harnblasentamponade: 15% Durchschnittlicher Hb-Abfall: 1,21 ± 0,92 mg/dl
Bipolare TURP [870]	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Bluttransfusion: 1% Harnblasentamponade: 13% Durchschnittlicher Hb-Abfall: 1,29 ± 0,99 mg/dl
Bipolare plasmakinetische Vapoenukleation [871]	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Bluttransfusion: 2,2% Harnblasentamponade: 2,2% Durchschnittlicher Hb-Abfall: 0,74 g/dl
Bipolare Enukleation [872]	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Geringerer Hb-Abfall (p=0,03) im Vgl. zur bipolaren TURP
Holmiumlaser-Enukleation [873]	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Bluttransfusion: 2,7%
Greenlightlaser-Vaporisation [874, 875]	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Keine postoperative Bluttransfusion Keine Harnblasentamponaden
Thuliumlaser-Enukleation [675]	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Hämaturie: 12,8% Harnblasentamponade: 2,6% Medianer Hb-Abfall 1,2 g/l
iTIND [876]	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Keine perioperative Hämaturie
PUL, Urolift® [737]	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hämaturie: 4%
WAVE, Rezum™ [877]	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hämaturie: 11,3%
AqAP, Aquabeam® [586]	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Nachblutung: 13,8% Bluttransfusion: 2% Harnblasentamponade: 7,9% Operative Revision: 3%
PAE [805]	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Geringerer Blutverlust (p= 0,001) im Vgl. zur monopolen TURP

Die offene Adenomenukleation weist das höchste Blutungsrisiko auf [867, 868]. Bei der transurethralen Resektion ist bezüglich des Blutungsrisikos und der konsekutiven Transfusionsrate die bipolare der monopolen TURP überlegen

[551, 593, 870, 878]. Bei Vorhandensein von AK/TAH können transurethrale Lasertechniken zur Anwendung kommen [675, 865, 873-875] (siehe [Kapitel 11.1.1.2.2. Greenlightlaser-Vaporisation](#), [11.1.1.4.2. Holmiumlaser-Enukleation, Thuliumlaser-Enukleation](#)), die mit niedrigen Blutungsrisiken und Transfusionsraten einhergehen. Weiterhin scheint es, dass auch neuere minimal-invasive Operationstechniken angewendet werden können, z. B. iTIND [876] (siehe [Kapitel 11.1.3.2.2. iTIND](#)), PUL (Urolift®) [737] (siehe [Kapitel 11.1.3.3. Dilatative Verfahren](#)) und WAVE (Rezüm™) [877] (siehe [Kapitel 11.1.2.1. Energiequelle: Wasserdampf](#)). Die Evidenz hierzu ist jedoch noch unzureichend. In den meisten Studien wurden Patienten mit AK/TAH ausgeschlossen [737, 876, 877]. Lediglich bei der PAE [805] wurden Patienten mit AK/TAH inkludiert, jedoch nicht separat ausgewertet. Die Aquablation [586] weist ein relativ hohes Nachblutungsrisiko auf und scheint deshalb für Patienten unter AK/TAH eher weniger geeignet zu sein (siehe [Kapitel 1.1.1.1.3. Energiequelle: Wasserstrahl](#)).

13. Flowchart

Abbildung 2: Flowchart I: Diagnostisch-therapeutisches Vorgehen

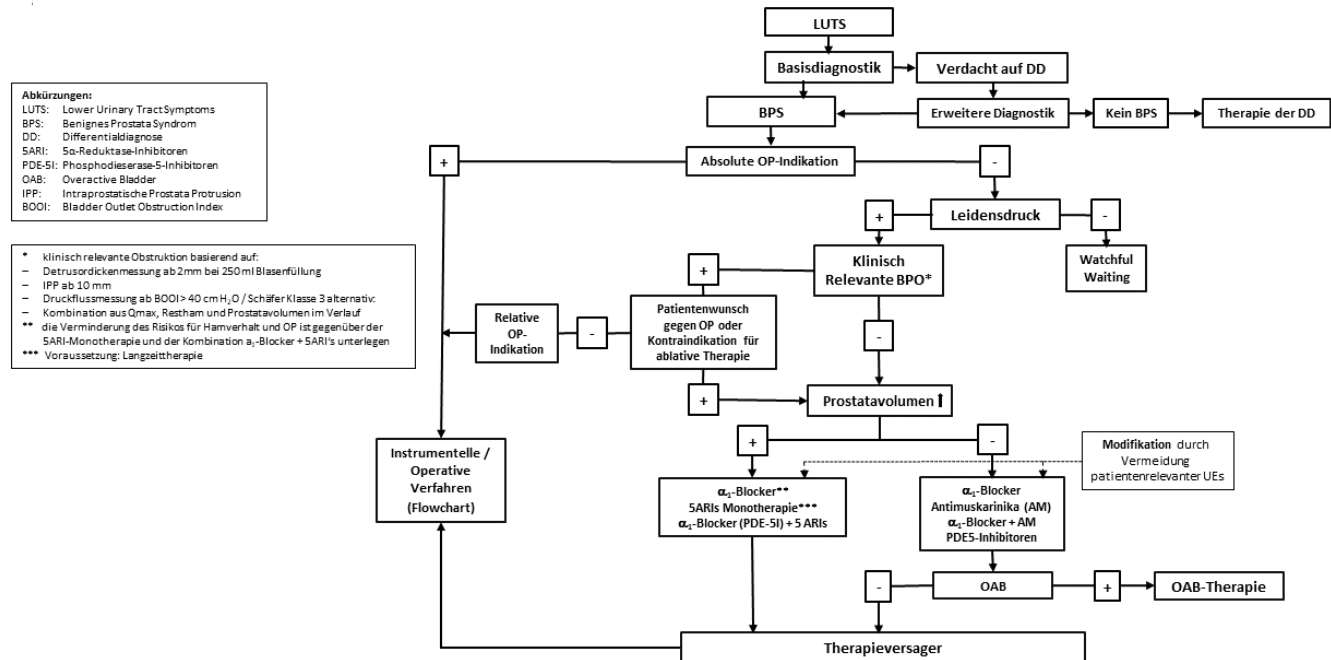


Abbildung 3: Flowchart II: Differenzierte interventionelle Therapie

