

Aus der Urologischen Universitätsklinik Bern

Direktor: Prof. Dr. med. U. E. Studer

Arbeit unter der Leitung von Dr. med. W. W. Hochreiter

Einfluss der Antibiotischen Behandlung auf das
Prostata-spezifische Antigen bei Patienten mit einer
asymptomatischen entzündlichen Prostatitis

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Humanmedizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von

Wolfensberger Patrick Rudolf

von Wetzikon (Zürich)

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Bern auf Antrag der
Dissertationskommission als Dissertation genehmigt.

Promotionsdatum:

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung
 - 1.1. Aufbau und Funktion der Prostata
 - 1.2. Entzündung der Prostata (Prostatitis)
 - 1.2.1. Die akute bakterielle Prostatitis ist eine akute Infektion der Prostata
 - 1.2.2. Die chronische bakterielle Prostatitis ist eine häufig wiederkehrende Infektion der Prostata
 - 1.2.3. Die chronische nicht-bakterielle Prostatitis bzw. das chronische Beckenbodenschmerzsyndrom (CPPS)
 - 1.2.3.1. Entzündliches chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom
 - 1.2.3.2. Nicht-entzündliches chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom
 - 1.2.4. Asymptomatische entzündliche Prostatitis (AIP)
 - 1.3. Prostatakrebs
 - 1.4. Prostataspezifisches Antigen (PSA)
2. Einfluss der Antibiotischen Behandlung auf das Prostataspezifische Antigen bei Patienten mit einer asymptomatischen entzündlichen Prostatitis
 - 2.1. Übersicht
 - 2.1.1. Patienten und Methoden
 - 2.1.2. Resultate
 - 2.1.3. Zusammenfassung
 - 2.2. Einleitung
 - 2.3. Patienten und Methoden
 - 2.4. Resultate

2.4.1. Schematische Darstellung der Untersuchungsergebnisse

2.5. Diskussion

2.6. Zusammenfassung

3. Verzeichnis

3.1. Referenzen

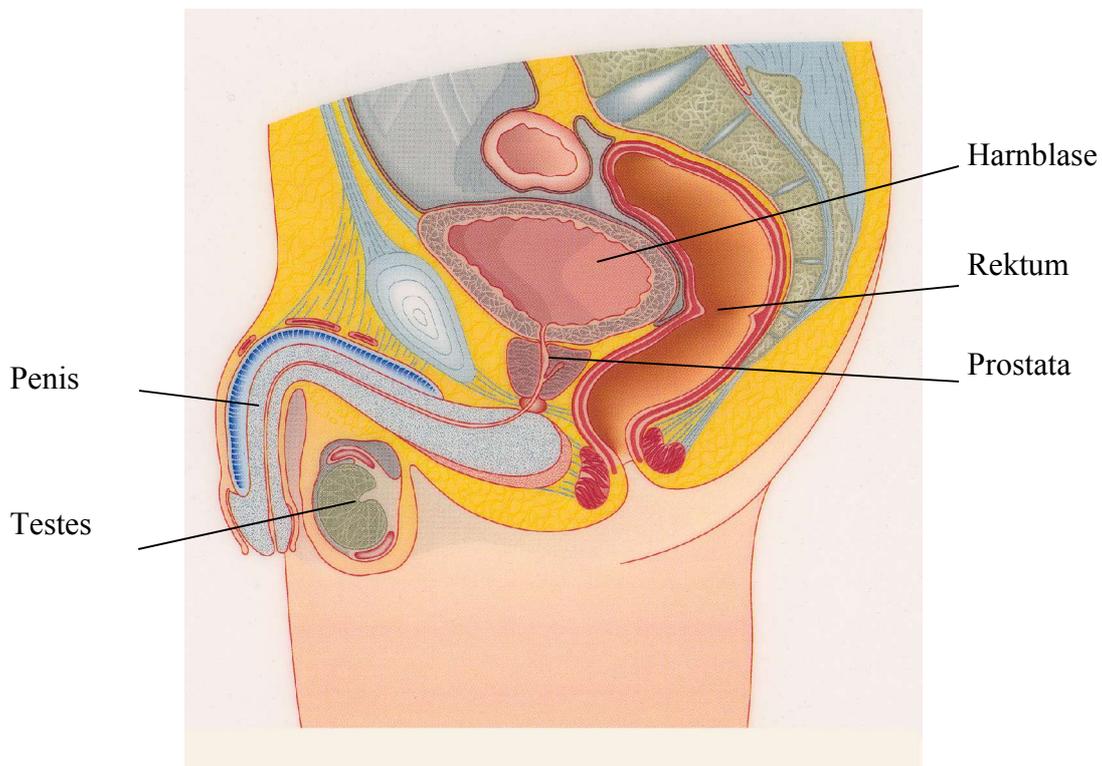
3.2. Literaturverzeichnis

Einfluss der Antibiotischen Behandlung auf das Prostata-spezifische Antigen bei Patienten mit einer asymptomatischen entzündlichen Prostatitis

1. Einleitung

1.1. Aufbau und Funktion der Prostata

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist ein Organ, das sich beim Mann zwischen der Harnblase und der Beckenbodenmuskulatur befindet. Als eine der Geschlechtsdrüsen zählt sie zu den inneren männlichen Geschlechtsorganen. Sie umschließt ringförmig den Anfangsteil der männlichen Harnröhre, der als prostatistische Harnröhre bezeichnet wird. Die Prostata besteht aus 30 – 50 Drüsen, die von Bindegewebe und glatten Muskelzellen umgeben sind. Das ganze Organ wird von einer Kapsel (Fascia prostaticae) ummantelt. Des Weiteren wird ein Lobus dexter und sinister unterschieden.



Die Hauptausführungsgänge der einzelnen Drüsen münden zusammen mit den Spritzgängen der Samenblasen (Ductus ejaculatorius) im Bereich des Samenhügels (Colliculus seminalis) in den unteren Teil der prostatistischen Harnröhre. Dort wird auch die Samenflüssigkeit in die Harnröhre ausgestossen.

Unmittelbar unter dem Samenhügel befindet sich der äussere Schliessmuskel (externer Sphinkter), der aus Fasern der gestreiften Beckenbodenmuskulatur gebildet wird. Er wird willkürlich innerviert und ist hauptsächlich für die Kontinenz verantwortlich. Der obere Teil der prostatistischen Harnröhre wird im Bereich des Blasenhalses von glatten Muskelfasern umgeben, die den inneren Schliessmuskel (interner Sphinkter) bilden. Die reflexartige Kontraktion des inneren Schliessmuskels beim Samenerguss verhindert den Eintritt von Samenflüssigkeit in die Blase (retrograde Ejakulation).

Die Prostata produziert ein eiweissreiches Sekret, das zahlreiche Ionen und Enzyme enthält, die für die Aktivität der Spermien und somit für die Befruchtung wichtig sind. Das Prostatasekret bildet etwas 2/3 der Samenflüssigkeit und wird zusammen mit der Samenblasenflüssigkeit und den Samenzellen bei der Ejakulation durch die Harnröhre ausgestossen.

1.2. Entzündungen der Prostata (Prostatitis)

Eine Entzündung der Prostata wird als Prostatitis bezeichnet.

Es lassen sich verschiedene Prostatitisformen unterscheiden:

1.2.1. „Die akute bakterielle Prostatitis ist eine akute Infektion der Prostata.

1.2.2. Die chronische bakterielle Prostatitis ist eine häufig wiederkehrende Infektion der Prostata.

1.2.3. Die chronische nicht-bakterielle Prostatitis bzw. das chronische Beckenbodenschmerzsyndrom (CPPS = chronic pelvic pain syndrom) bedeutet, dass man keine Infektion nachweisen kann.

Untergruppen in dieser Klasse sind:

1.2.3.1. Entzündliches chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom, bei dem weisse Blutkörperchen im Sperma, im Prostatasekret (EPS = expressed prostatic secretions) oder im Urin nach Prostatamassage (3. Glas) gefunden werden.

1.2.3.2. Nicht-entzündliches chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom, bei dem keine weissen Blutkörperchen im Sperma, EPS und im 3. Glas gefunden werden.

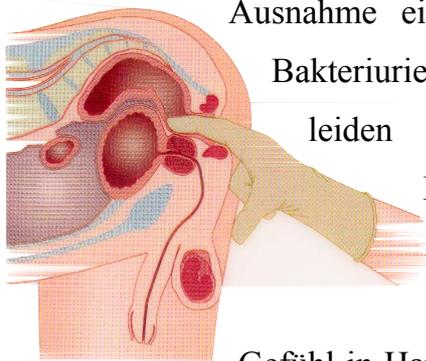
1.2.4. Asymptomatische entzündliche Prostatitis (AIP), bei der keine subjektiven Symptome wahrgenommen werden, aber weisse Blutkörperchen im Prostatasekret oder im Prostatagewebe im Rahmen der Untersuchung anderer Beschwerden entdeckt werden.¹

Die akute bakterielle Prostatitis wird häufig durch Staphylokokken, Enterokokken oder E. coli verursacht. Die Prostata ist dann vergrössert, aufgelockert und extrem druckdolent. Im Urin lassen sich Erreger und Leukozyten nachweisen.

Ein eventuell auftretender Sekretstau kann zur Bildung kleiner, lamellär geschichteten, braunschwarzen Körperchen, den Corpora amylacea, führen. Sie sind eigentlich ungefährlich, können aber als Fremdkörper den Entzündungsprozess chronifizieren.

“Das Spektrum von Symptomen der chronischen bakteriellen Prostatitis ist variabel. Eindeutiges Kennzeichen sind wiederkehrende Harnwegsinfekte durch dieselben Keime, die im Prostataexprimat nachweisbar sind. Einige Patienten bleiben, mit

¹ Vgl. Prostatitis Website – NIH 1998 New Definition, Workshop zum Thema Behandlungsstrategien der chronischen Prostatitis; Neuer Konsens der Definition der Prostatitis

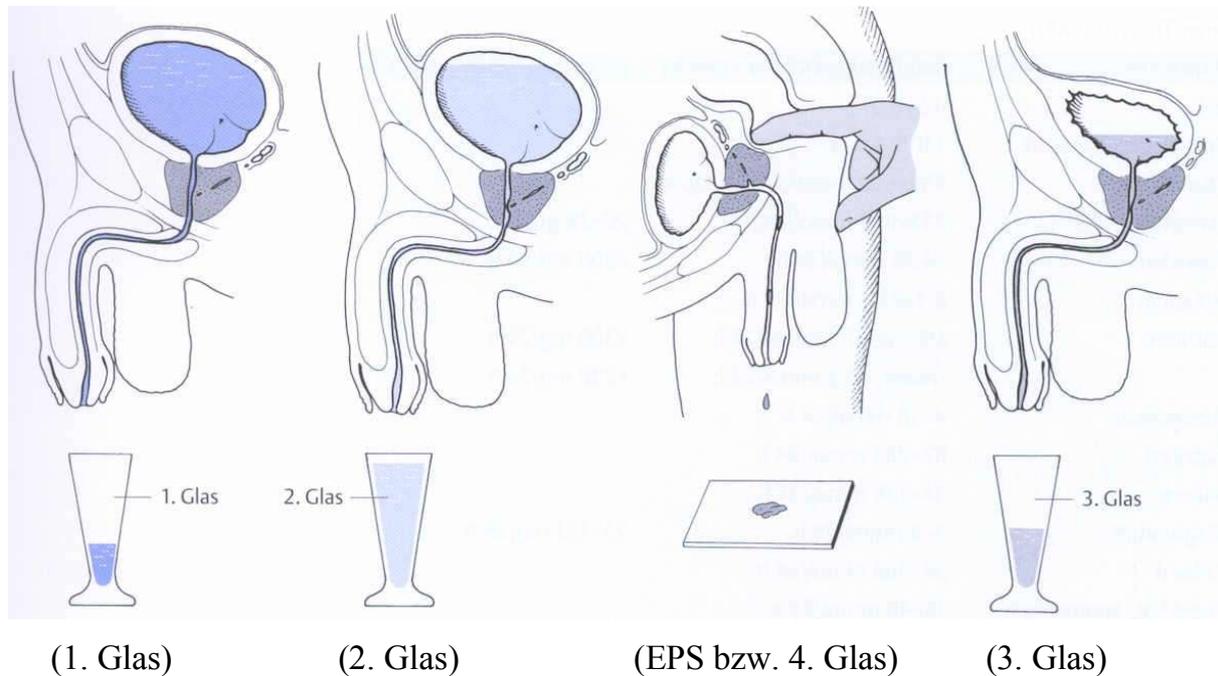


Ausnahme einer zwischen den Therapiephasen wiederkehrenden Bakteriurie, weitgehend asymptomatisch. Die meisten Patienten leiden jedoch unter Lumbal- und Perinealschmerzen, Harndrang, gesteigerter Miktionsfrequenz und Dysurie. Häufig besteht auch ein Druckgefühl oder stechender Schmerz im Skrotalbereich oder auch ein brennendes Gefühl in Harnröhre oder Penis. Die rektale Prostatapalpation ergibt meistens keine spezifischen Befunde. Die Prostata kann jedoch mässig empfindlich und unregelmässig konfiguriert sein. Häufig werden grosse Mengen Sekret produziert. Zahlreiche Leukozyten, die oft in grossen Klumpen vorliegen und Makrophagen mit Fettvakuolen (ovale Fettkörper) können identifiziert werden, aber ihr Nachweis lässt keine Differenzierung zwischen einer bakteriellen und einer nicht-bakteriellen Prostatitis zu.²

Die exakte Diagnosestellung einer chronischen Prostatitis ist durch Lokalisationskulturen (3-, bzw. 4-Gläser-Probe nach Meares/Stamey) möglich [7]. Dieser Test wird wie folgt durchgeführt: Der Patient muss eine volle Blase haben, die Vorhaut wird vollständig zurückgezogen, um zu verhindern, dass die Proben durch Spülungen des Präputiums verunreinigt werden. Die Glans penis wird mit einer antiseptischen Lösung gereinigt. Der Patient entleert Urin, von dem die ersten 10 ml für eine Urethrakultur verwendet werden (1. Glas). Die folgenden 200 ml Mittelstrahlurin werden kultiviert, um Aussagen über die Blase zu gewinnen (2. Glas). Dann beugt sich der Patient nach vorne und zieht die Vorhaut weiterhin zurück. Der Arzt massiert die Prostata und sammelt das aus der Urethra auslaufende Prostatasekret (EPS respektive 4. Glas) für die mikrobiologische Untersuchung. Anschliessend entleert der Patient wieder Urin, von dem die ersten 10 ml nach Prostatamassage ebenfalls mikrobiologisch untersucht werden (3. Glas). Die Proben werden sofort gekühlt, kultiviert und die quantitativen Bakterienkolonienzahlen der vier Proben miteinander verglichen. Das EPS kann nicht immer gewonnen werden, da die Prostata sehr schmerzhaft ist und deshalb eine suffiziente Massage verunmöglicht wird.

² Vgl. MSD-Manual, 5. Auflage, 1993, S. 2762

4-Gläser-Urinprobe:



Sollte die Bakterienzahl der Urethralprobe (1. Glas) signifikant über den Werten der anderen Gläser liegen, heisst die Diagnose bakterielle Urethritis. Liegt die Bakterienzahl der Prostatakulturen (EPS) über denen von Blase und Urethra, besteht eine bakterielle Prostatitis. Findet man signifikante Keimkonzentrationen ($\geq 10E4$ / ml) in allen 3 Gläsern, liegt eine Zystitis vor.

Lokalisationsdiagnostik anhand der Leukozyturie:

	1. Glas	2. Glas	EPS	3. Glas
Urethritis	+	-	-	-
Prostatitis	-	-	+	+
Zystitis	+	+	-	+

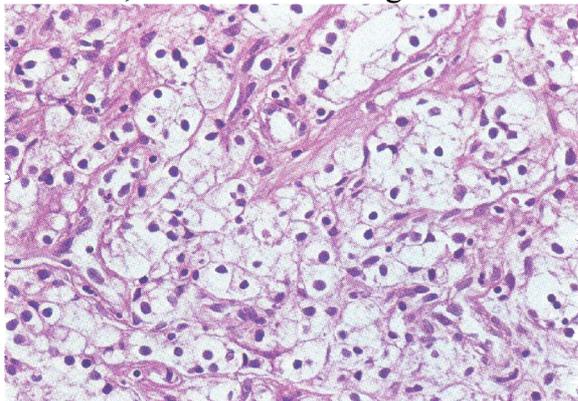
Neben der bakteriellen Prostatitis unterscheidet man noch die granulomatöse Prostatitis. Es scheint sich dabei um eine unspezifische Autoaggressionserkrankung gegen Bestandteile des Prostatasekrets zu handeln. Sie tritt v.a. bei älteren Männern

nach mechanischen Eingriffen (z.B. Probeentnahme) auf. Pathogenetisch ist möglicherweise der Übertritt von Prostatasekret in das Interstitium verantwortlich. Die Prostata ist häufig verhärtet und grob-höckerig und kann palpatorisch nicht von einem Prostatakarzinom unterschieden werden.

Die akute bakterielle Prostatitis muss mindestens 2 Wochen resistenzgerecht antibiotisch behandelt werden. Zur Symptomlinderung kann die Behandlung mit Analgetika, warmen Sitzbädern und mit Laxantien ergänzt werden. Bei der chronischen bakteriellen Prostatitis ist eine resistenzgerechte Langzeitbehandlung über 8 – 12 Wochen indiziert.

1.3. Prostatakarzinom

„Krebs bedeutet unkontrolliertes und die Umgebung zerstörendes Wachstum von Gewebezellen. Der Prostatakrebs, bzw. das Prostatakarzinom, entsteht meist im äusseren, dem Darm zugewandten Bereich der Prostata. Karzinomverdächtige



Veränderungen können deshalb vom Mastdarm ertastet werden. Im frühen Stadium ist das Wachstum auf die Prostata beschränkt. Bei fortschreitendem Wachstum kann das Prostatakarzinom in die Lymphknoten und die Knochen metastasieren.

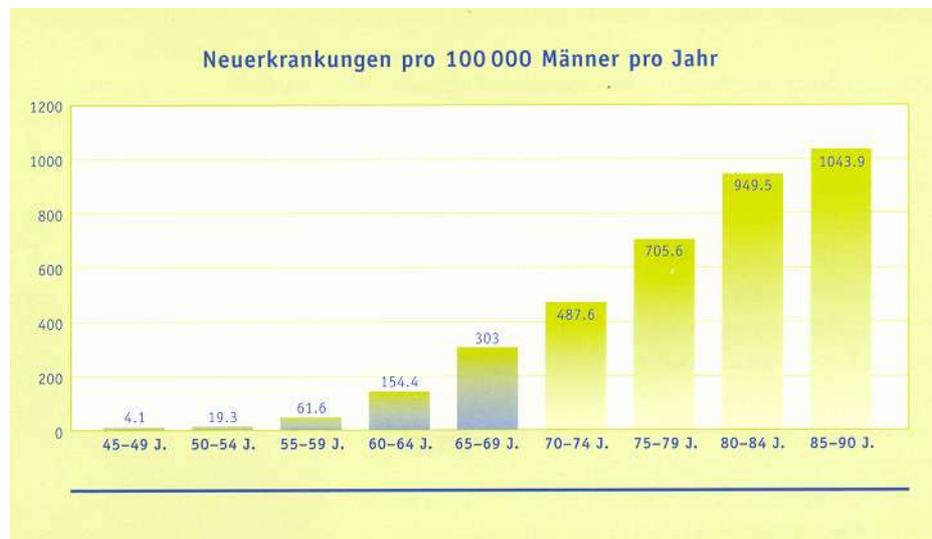
(Histologisches Bild, Prostatakarzinom)

Die gutartige Erkrankung der Prostata, die benigne Prostatahyperplasie, ist keine Vorstufe des Karzinoms und entsteht völlig unabhängig von diesem. Das bösartige

Prostatakarzinom und die gutartige Prostatahyperplasie können zusammen auftreten, wachsen jedoch unabhängig voneinander. ³

„Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsform des Mannes und die zweithäufigste Krebstodesursache des Mannes. Jeder zehnte Mann erkrankt im Laufe seines Lebens an einem Prostatakarzinom und jeder 30. stirbt an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Als Risikofaktoren gelten zunehmendes Alter („Krebs des alternden Mannes“), ein funktionierender Testosteron-Haushalt (Eunuchen erkranken nicht am Prostatakrebs), sowie eine familiäre (genetische) Belastung. So steigt das Risiko bei einem betroffenen Verwandten 1. oder 2. Grades um das 2 bis 3fache, bei zwei betroffenen Verwandten um das 6 bis 10fache.

Grafische Darstellung der Neuerkrankungen an Prostatakrebs in verschiedenen Altersgruppen:



Huland H., 2nd Prostate Disease Update, Wien 1999

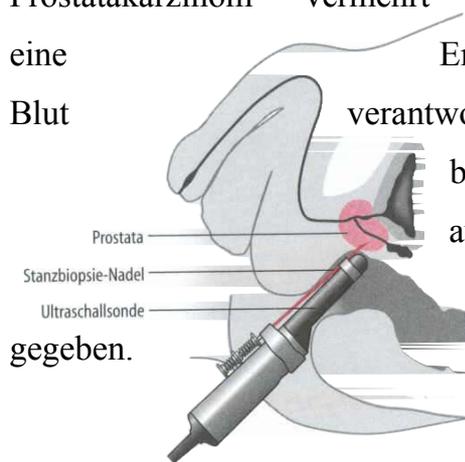
Die geographische Verteilung zeigt ein Nord-Süd sowie ein West-Ost Gefälle. Asiaten erkranken viel seltener an einem Prostatakarzinom. Interessant ist, dass Asiaten, welche z.B. in die USA emigrieren, nach einigen Jahren die gleiche

³ Prostata; Kleine Drüse – grosse Bedeutung; Informationsschrift der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie; 2003

Karzinomhäufigkeit wie die Einheimischen aufweisen. Dies spricht für eine Beeinflussung durch Umweltfaktoren, wie z.B. die Ernährung.

Normalerweise verursacht ein Prostatakarzinom im Anfangsstadium keine Beschwerden. Treten Symptome auf, können sich diese durch allgemeine Krankheitssymptome, wie Blut im Harn, Probleme beim Wasserlassen, Knochenschmerzen, Anämie oder Beeinträchtigung der Nierenfunktion äussern.

Zur Abklärung eines Prostatakarzinoms gehören unter anderem das Abtasten der Prostata durch den Enddarm und der Bluttest zur Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA). Das PSA kommt in der Prostata vor, gelangt aber beim Prostatakarzinom vermehrt ins Blut. Es können aber auch andere Ursachen, z.B. eine Entzündung, für eine Erhöhung des PSA-Wertes im Blut verantwortlich sein. Sind diese Ursachen ausgeschlossen oder behandelt und bleibt der PSA-Wert erhöht, oder ist ein auffälliger Tastbefund vorhanden, so ist die Indikation für eine Gewebeentnahme aus der Prostata (Biopsie) gegeben.



Diese wird mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls durchgeführt.

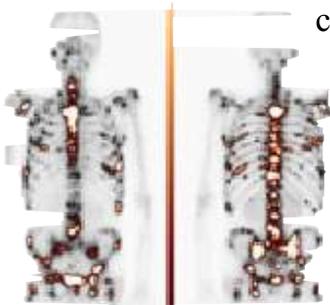
Beim Nachweis eines Karzinoms in der Biopsie muss eine Standortbestimmung mittels Computertomographie des Beckens und eine Skelettszintigraphie zur Beurteilung, ob Lymphknoten- oder Knochenmetastasen vorliegen, durchgeführt werden. Liegt ein lokal begrenztes Prostatakarzinom vor, stehen als therapeutische Möglichkeiten die chirurgische Entfernung der Prostata mitsamt den Samenblasen und den umliegenden Lymphknoten (radikale Prostatektomie und pelvine Lymphadenektomie) zur Verfügung.

Der Erfolg hängt vom Tumorstadium ab. Rund 90% der Patienten leben nach diesem Eingriff länger als 10 Jahre. Als mögliche Konsequenz dieses Eingriffs muss in 1 bis 10% der Fälle mit einer leichten, meist nur tropfweisen (selten mehr) Harninkontinenz gerechnet werden. Das Risiko einer postoperativen Impotenz beträgt rund 60 bis 80%.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz besteht in der Radiotherapie. Bei lokal begrenzten Tumoren wird die perkutane Strahlentherapie oder die interstitielle Hochdosisbrachytherapie (HDR-Brachytherapie) angeboten. Bei letzterer werden in Anästhesie unter Ultraschallkontrolle über den Damm Hohlnadeln (Applikatoren) in die Prostata eingebracht, über welche eine radioaktive Sonde computergesteuert die in die Prostata eingeführten Applikatoren nacheinander abfährt. Eine Kombination von perkutaner Strahlentherapie und HDR-Brachytherapie ist möglich und erlaubt die Erhöhung der biologisch wirksamen Strahlendosis in der Prostata.

Die sogenannte ‚wait-and-watch‘ Strategie, bei der keine Therapie erfolgt, wird in der Regel nur bei Männern mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren und einem wenig aggressiven Karzinom empfohlen.

Ist das Karzinom metastasiert, d.h. liegen Ableger vor, kommt die hormonablative Behandlung im Sinne eines Androgenentzuges in Frage. Dies kann entweder durch die



chirurgische Entfernung des hormon-produzierenden Hodengewebes (subkapsuläre Orchiektomie) oder medikamentös mit LHRH-Analoga erfolgen. Ist der Effekt der Hormontherapie ungenügend, kann je nach Fall eine Chemotherapie oder eine Strahlentherapie schmerzhafter Knochenmetastasen eingesetzt werden. (PET,

Prostatametastasen)

Es wird immer die Frage nach einer möglichen Vorbeugung aufgeworfen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann eine faserreiche (mit verschiedenen Kohllarten, Sojaprodukten und gekochten Tomaten) Kost mit Meidung von tierischen Fetten und rotem Fleisch empfohlen werden. Die Wirksamkeit der Vitamin- und Spurenelementergänzung ist noch in Untersuchung.⁴

⁴ Prostata – Kleine Drüse mit grosser Bedeutung; Inselbote 1/2003, Urologische Klinik, Inselspital Bern, Dr. W. Hochreiter, PD Dr. G. Thalmann, Prof. U. Studer

1.4. Prostataspezifisches Antigen

„Das prostataspezifische Antigen (PSA) wurde erstmals im Jahre 1970 von Ablin als ‚precipitating antigens of the normal human prostate‘ bezeichnet und 1971 konnte es erstmals von Hara in Samenflüssigkeit nachgewiesen werden. 1979 gelang es Wang, das PSA vom Prostatagewebe zu trennen bzw. zu reinigen und seit 1980 kann man das PSA im Blutserum messen. Seit 1988 wird es zum Prostatakarzinom-Screening verwendet und wurde zum meist gebrauchten Marker für die Diagnose und den Behandlungsverlauf des Prostatakarzinoms.“⁵

PSA ist ein Serumeiweiss, welches von gutartigen wie auch von bösartigen Prostataepithelzellen produziert wird. Seit dem Jahre 1987 wird das PSA für alle Aspekte im Management des Prostatakarzinoms eingesetzt (Screening, Diagnose, Staging, Behandlungsverlauf).

„Heute ist das PSA immer noch der mit Abstand wichtigste Parameter für die Früherkennung des Prostatakarzinoms, für die Beurteilung dessen Aktivität und der Erkennung eines Rezidives nach der Behandlung.“

PSA-Grenzwerte (laborabhängig):

Normwerte:	< 4,0 ng/ml (< 4µg/l)
„Graubereich“:	4,0 – 10,0 ng/ml
Karzinomverdächtig:	> 10,0 ng/ml

⁵ Vgl. The journal of urology, Vol. 152, 1358-1368, Nov. 1994, The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994

PSA-Werte, die über den laborspezifischen Normwerten liegen, sind abklärungsbedürftig, sofern sich daraus dann auch therapeutische Konsequenzen ergeben. Differentialdiagnostisch müssen die Prostatahyperplasie, die Prostatitis und transurethrale Manipulationen berücksichtigt werden, die alle eine PSA-Erhöhung verursachen können.

Bei der Beurteilung der PSA-Werte muss man sich bewusst sein, dass das PSA organspezifisch nicht aber karzinomspezifisch ist. Der PSA-Test ist also kein eigentlicher Krebstest bzw. -marker.“⁶

2. Einfluss der Antibiotischen Behandlung auf das Prostataspezifische Antigen bei Patienten mit einer asymptomatischen entzündlichen Prostatitis

2.1. Zusammenfassung

⁶ Vgl. Basiswissen Urologie, Rutishauser, Gasser, 2. Auflage, 2002, S. 81

2.1.1. Einleitung

Prostatitis kann einer der Gründe für erhöhtes PSA bei Patienten mit normaler digitaler Rektaluntersuchung sein. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war abzuklären, ob eine antibiotische Behandlung das PSA auf normale Werte senkt, um so eventuell die Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung vermeiden zu können.

2.1.2. Patienten und Methoden

Insgesamt wurden 35 Patienten mit erhöhtem PSA von $> 4\text{ng/ml}$ (Medianwert $6,9\text{ng/ml}$, range $4,4\text{ng/ml}$ bis $21,8\text{ng/ml}$) und nicht auf Prostatakarzinom verdächtige Rektaluntersuchungen in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren (range 51 – 75). Die Diagnose asymptomatische Prostatitis (NIH Kategorie IV) basierte auf einer signifikanten (≥ 10 Leukozyten / Gesichtsfeld) Leukozyturie nach Prostatamassage. Alle Patienten erhielten eine antibiotische Behandlung für 4 Wochen. Nach der Therapie wurde das PSA neu bestimmt.

2.1.3. Resultate

Der mittlere Zeitabstand zwischen den beiden PSA-Messungen betrug 7 Wochen (range 4-24 Wochen). Es wurden drei Gruppen mit initial erhöhtem PSA ermittelt:

Gruppe I: Das PSA senkte sich auf normale Werte $< 4\text{ }\mu\text{g/l}$ (3 Patienten, 9%)

Gruppe II: Das PSA senkte sich, blieb aber erhöht $\geq 4\text{ }\mu\text{g/l}$ (22 Patienten, 63%)

Gruppe III: Das PSA erhöhte sich (10 Patienten, 28%).

Die 32 Patienten von den Gruppen II und III erhielten anschliessend 1 – 4 Prostatabiopsien. Bei 8 von diesen 32 Patienten wurde zusätzlich eine transurethrale Prostataresektion (TUR-P) wegen erheblicher benigner Prostatahyperplasie (BPH) durchgeführt. Die Biopsien deckten bei einem Mann einen Prostatakrebs auf. Alle weiteren Biopsien und TUR-Probestücke waren auf Karzinom negativ. Jedoch hatten 22 dieser Patienten (71%) in der histologischen Untersuchung Zeichen einer Prostatitis.

2.1.4. Schlussfolgerung

Bei Patienten mit erhöhtem Serum-PSA, nicht-karzinomverdächtiger digital rektaler Untersuchung und histologisch bewiesener Prostatitis konnten die PSA-Werte mit einer Antibiotikabehandlung gesenkt werden. Jedoch geht der PSA-Wert bei den meisten Patienten nicht auf normale Werte zurück, weshalb auf weitere bioptische Abklärung nicht verzichtet werden kann.

2.2. Einleitung

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) wird zusammen mit der digital rektalen Untersuchung (DRU) als Hilfsmittel zur Früherkennung des Prostatakarzinoms verwendet. Jedoch haben die Proben für die Gesamt-PSA-Messung eine falsch-positive Rate von 65%. [1-4]. Bei nicht bösartigen Umständen, wie der gutartigen Prostatahyperplasie (BPH) [1] und der akuten Prostatitis [5, 6] konnte nachgewiesen werden, dass diese zu erhöhten PSA-Werten beitragen können.

Es ist relativ wenig über die Auswirkung der chronischen Prostatitis auf das Serum-PSA bekannt, vor allem, wenn die Prostataentzündung nicht mit Symptomen wie einem Beckenschmerz oder irritativen Miktionsbeschwerden verbunden ist.

Wir untersuchten Patienten mit erhöhtem PSA und nicht tumorverdächtiger digital rektaler Untersuchung, bei denen eine asymptomatische entzündliche Prostatitis (Kategorie IV entsprechend dem National Institute of Health) diagnostiziert wurde. Wir überprüften den Effekt der antibiotischen Behandlung an Hand von postchemotherapeutisch durchgeführten PSA-Messungen und den Resultaten der nachfolgenden Prostatabiopsien.

2.3. Patienten und Methoden

In einer retrospektiven Untersuchung wurden 117 Männern, welche initial ein Serum-PSA von grösser als 4 ng/ml hatten, evaluiert. Routinemässig unterzogen sich alle Patienten einer 3-Gläser-Probe nach Meares und Stamey [7]. Die Diagnose der chronischen Prostatitis wurde gestellt, wenn mehr als 10 Leukozyten pro Gesichtsfeld (Lc/GF, x400) im 3. Glas nach Prostatamassage gefunden wurden und im 1. und 2. Glas keine pathologischen Leukozytenzahlen (<10 Lc/GF) festgestellt werden konnten. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, welche <10 Lc/GF im 3. Glas aufwiesen, welche nicht an unserem Institut ein Verlaufs-PSA erhielten und/oder die eine tumorverdächtige DRU hatten. Die restlichen 35 Patienten hatten keine Symptome, die auf eine chronische Prostatitis verdächtig waren, insbesondere keine Beckenschmerzen. Bei allen Patienten wurden mikrobiologische Kulturen der drei Urinproben durchgeführt. Die nachfolgende antibiotische Behandlung erfolgte mit Doxycyclin (20 Patienten) oder Fluorchinolon (15 Patienten) für 4 Wochen, wonach die Bestimmung des Serum-PSA wiederholt wurde. Bei Patienten, bei welchen sich das PSA auf normale Werte, <4 ng/ml, senkte, wurden keine weiteren Abklärungen

bezüglich Prostatakarzinom durchgeführt. Alle anderen Patienten erhielten eine Doppelsextantenstanzbiopsie unter Ultraschallkontrolle.

2.4. Resultate

Die 35 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, hatten ein mittleres Alter von 65 Jahren (range 51 bis 75) und ihr mittleres PSA betrug 6.9 ng/ml (range 4.4 bis 21.8). Die digital rektalen Untersuchungen waren nicht auf Prostatakarzinom verdächtig. Alle Patienten hatten in der 3-Gläser-Urinprobe negative Kulturen und >10 Lc/GF im Postmassageurin. Bei allen Männern wurde eine 4-wöchige antibiotische Behandlung durchgeführt, wobei der mittlere Zeitabstand zwischen den 2 PSA-Werten 7 Wochen betrug (range 4 bis 24 Wochen). Die PSA-Werte, welche nach der Behandlung ermittelt wurden, wurden mit den Ausgangswerten verglichen. Dabei liessen sich 3 Gruppen ermitteln:

- Gruppe I: Der PSA-Wert liess sich nach der antibiotischen Behandlung auf normale Werte unter 4 ng/ml senken (3 Patienten, 9%).
- Gruppe II: Das PSA konnte unter antibiotischer Behandlung gesenkt werden, der Wert blieb jedoch immer noch im pathologischen Bereich über 4 ng/ml (22 Patienten, 63%).
- Gruppe III: Der PSA-Wert stieg während der Behandlung sogar noch an (10 Patienten, 28%).

Bei den 3 Patienten aus der Gruppe I, bei welchen sich das PSA nach der Behandlung wieder auf normale Werte gesenkt hatte, war keine Indikation für eine Biopsie gegeben. Bei den 32 Patienten aus den Gruppen II und III wurden anschliessend 1 bis 4 transrektale ultraschallgesteuerte Doppelsextantenbiopsien der Prostata durchgeführt. Keiner der Patienten hatte nach der Biopsie eine infektiöse Komplikation. Bei 1 Patient mit steigendem PSA von 19.1 ng/ml auf 22.7 ng/ml konnte in der zweiten Biopsie nach der antibiotischen Behandlung ein Prostatakarzinom festgestellt werden. Die restlichen

31 Patienten zeigten nur gutartiges Prostatagewebe, eine Infiltration von Entzündungszellen, eine Kombination von beidem oder keine pathologischen Zeichen.

2.4.1. Schematische Darstellung der Untersuchungsergebnisse

	Gruppe II (PSA gesenkt, aber blieb > 4 ng/ml)	Gruppe III (PSA angestiegen)
Prostatakarrebs	-	1 Patient (3%)
Gutartiges Prostatagewebe + chronische Entzündung	2 Patienten (6%)	6 Patienten (19%)

Nur Gutartiges Prostatagewebe	6 Patienten (19%)	-
Nur chronische Entzündung	11 Patienten (35%)	3 Patienten (9%)
keine pathologischen Auffälligkeiten	3 Patienten (9%)	-

Nach dem bioptischen Ausschluss eines Prostatakarzinoms erhielten 8 Patienten eine TUR-P wegen einer signifikanten BPH. Die histologische Untersuchung dieser Gewebestücke zeigte das Vorliegen von Entzündungszeichen in allen Proben, indessen konnten weder ein Prostatakarzinom noch eine Prostatistische Intraepitheliale Neoplasie (PIN) aufgedeckt werden. Insgesamt hatten 22 Patienten aus den Gruppen II und III den histologischen Nachweis einer Prostatitis.

2.5. Diskussion

Das Prostatakarzinom, die benigne Prostatahyperplasie und die akute Prostatitis sind bekannte Ursachen für die PSA-Erhöhung [8,9]. Allerdings konnte auch nachgewiesen werden, dass die chronische Prostatitis zur PSA-Erhöhung beitragen kann.

Hasui et al. beschreibt eine positive Korrelation zwischen PSA-Werten und dem Ausmass der akuten bzw. der chronisch aktiven Prostatitis bei Patienten ohne klinische Symptome der Prostatitis, die einer TUR-P auf Grund einer BPH unterzogen wurden [10]. Diese Ergebnisse zeigen, dass subklinische Entzündungen der Prostata zur PSA-Erhöhung beitragen können, ohne dass dahinter ein Prostatakarzinom verborgen sein muss.

Nadler et al. untersuchte Patienten, welche eine auf Prostatakrebs auffällige digitalrektale Untersuchung zeigten. Eine Gruppe von 148 Patienten mit einem PSA > 4 ng/ml wurde mit einer Gruppe von 64 Patienten mit einem PSA < 4ng/ml verglichen. Eine höhere Prävalenz der akuten und chronisch aktiven Prostatitis konnte bei den Patienten mit erhöhtem PSA nachgewiesen werden [8].

Der Einfluss der Entzündung und der benignen Prostatahyperplasie auf das Serum-PSA wurde von Morote et al. untersucht. Werte über 4 ng/ml wurden bei 284 Patienten gefunden, ohne dass sich in der anschliessenden Prostatabiopsie ein Karzinom nachweisen liess. Gutartiges Gewebe ohne Entzündung wurde in 23.2% der Patienten gefunden, während es in 68.3% mit einer chronischen Prostatitis und in 8,4% mit einer akuten Prostatitis verbunden war.

Angesichts dieser Befunde stellt sich die Frage, wie man die subklinische Prostatitis managen soll: Können Biopsien bei Patienten mit erhöhtem PSA, einer asymptomatischen Prostataentzündung und einer nicht karzinomverdächtigen digitalen rektalen Untersuchung vermieden werden? Dieser Punkt wurde kürzlich von Bozeman

et al. angesprochen, der 95 solche Männer untersuchte. Bei 46% dieser Patienten konnte das PSA mit einer antibiotischen Behandlung auf Werte < 4 ng/ml gesenkt werden [11].

Ähnliche Entdeckungen sind von Potts bei 51 Patienten mit erhöhtem PSA und mit Laborzeichen der Prostatitis [12] berichtet worden. Diese Autorin stellte fest, dass die Behandlung der Prostataentzündung die Notwendigkeit einer Biopsie in einem beträchtlichen Masse reduziert.

Die Resultate unserer retrospektiven Studie sind im Widerspruch zu den Resultaten von Bozeman und Potts. Wir fanden, dass nur bei 9% der Patienten mit erhöhtem PSA, einer asymptomatischen Prostatitis und einer nicht karzinomverdächtigen digitalen rektalen Untersuchung das PSA durch eine antibiotische Behandlung auf normale Werte gesenkt werden konnten. Somit konnte nach antibiotischer Standardtherapie in 91% der Fälle ein Prostatakarzinom nicht ausgeschlossen werden und es musste eine Biopsie durchgeführt werden. Überraschend wurde dabei nur bei einem Patienten ein Prostatakarzinom diagnostiziert, obschon bei einem relativ hohen Prozentsatz der antibiotisch behandelten Patienten das PSA weiter anstieg. Wir berücksichtigen auch die Möglichkeit des verpassten Karzinoms. Jedoch wurden bei den Patienten mit steigendem PSA mindestens 3 aufeinanderfolgende Biopsien durchgeführt und bei 5 Patienten wurde zusätzlich nach einer TUR-P das Gewebe histologisch untersucht. Somit kann vermutet werden, dass die Wahrscheinlichkeit ein Karzinom verpasst zu haben, doch relativ klein sein muss.

Unsere Resultate werfen die Frage auf, weshalb eine antibiotische Behandlung durchgeführt werden sollte, wenn in 91% der Fälle auf Grund des persistierend erhöhten PSA doch eine Biopsie durchgeführt werden muss. Trotz einer bedeutenden Anzahl an Leukozyten im Massage-Urin, hatten alle Patienten negative Kulturen im 3. Glas. Dies ist aber nicht völlig unerwartet, weil umfangreiche Prostatitisforschungen eine negative Kulturrate von über 90% gezeigt hat [13]. Mit empfindlicheren Methoden wie PCR, sind bakterielle Genome bei 77% der Patienten mit chronischer

Prostatitis [14] ermittelt worden. Eine andere Studie zeigte, dass bei Fehlen einer prostatichen Entzündung nur 27% der Prostataprobe PCR-positiv waren, während bei erwiesener Prostatitis 100% PCR-positiv waren [15]. Diese Untersuchungen lassen darauf schliessen, dass eine Prostatitis ein Vorhandensein von Bakterien wahrscheinlich macht.

Aus et al. hat gezeigt, dass bei 16% der Patienten, welche in der Anamnese eine Prostatitis hatten, als Komplikation der Biopsie eine Infektion auftrat, nachdem ihnen eine eintägige antibiotische Prophylaxe verabreicht wurde. Diese Rate konnte auf 3,3% gesenkt werden, als man die Prophylaxe auf 1 Woche ausdehnte [16]. Es ist eine allgemeine Richtlinie, dass im Falle einer akuten bakteriellen Entzündung der Prostata keine Manipulationen, insonderheit keine Prostatamassage, keine Biopsie und auch keine transurethrale Manipulationen durchgeführt werden sollten, bis die antibiotische Behandlung die Infektion beseitigt hat. Da das Vorhandensein eines möglicherweise pathogenen Bakteriums in der asymptomatischen entzündlichen Prostata nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine antibiotische Therapie im Vorfeld gerechtfertigt, um infektiöse Komplikationen zu vermeiden. In diesem Kontext scheint die Behandlungsdauer von einer Woche ausreichend zu sein. Da jedoch die antibiotische Therapie ebenfalls eine Normalisierung des PSA anstrebt, wird eine antibiotische Behandlung von 4 Wochen [17,18] empfohlen.

2.6. Schlussfolgerung

Eine asymptomatische entzündliche Prostatitis kann bei Patienten mit nicht karzinomverdächtiger Rektaluntersuchung für eine PSA-Erhöhung verantwortlich sein. Eine 4 wöchige antibiotische Behandlung führt bei vielen Patienten zu einer Senkung des PSA. Wenn jedoch der PSA-Wert nach der antibiotischen Behandlung nicht auf Normalwerte unter 4 ng/ml zurückkehrt, wird eine biopsische Abklärung notwendig.

Dies war der häufigste Fall in der vorliegenden Untersuchung. Dennoch sollten Patienten mit erhöhtem PSA und einer palpatorisch unauffälligen Prostata mittels der 3- bzw. 4-Gläser-Urinprobe auf das Vorhandensein einer Prostataentzündung untersucht werden. Wenn eine entzündliche Prostatitis gefunden wird, kann eine 4 wöchige Antibiotikakur vor der nächsten PSA-Bestimmung empfohlen werden. Dieses Management gibt dem Patienten nicht nur die Chance weitere invasive Untersuchungen zu vermeiden, sondern kann auch eine infektiöse Komplikation verhindern, falls eine Biopsie dennoch nötig würde.

3. Verzeichnis

3.1. Referenzen

1. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317(15):909-16.

2. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145(5):907-23.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324(17): 1156-61.
4. Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI, Caldwell GW, Larsen FL. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem* 1993; 39(12):2483-91.
5. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989; 33(6):465.
6. Neal DE, Jr., Clejan S, Sarma D, Moon TD. Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate* 1992; 20(2):105-11.
7. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5(5):492-518.
8. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 1):407-13.
9. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):283-291.

10. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, Ide H, Nishi S, Osada Y. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1994; 25(2):91-6.
11. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002; 167(4):1723-6.
12. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000; 164(5):1550-3.
13. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology* 1997; 49(6):809-21.
14. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34(12):3120-8.
15. Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J Urol* 2000; 163(1):127-30.
16. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate--risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996; 77(6):851-5.
17. Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J, et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998; 34(6):457-66.
18. Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, et al. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003; 2(Suppl 2):1-4

3.2. Literaturverzeichnis

- Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, de Gruyter, Berlin – New York 1994
- MSD-Manual, 5. Auflage, Urban & Schwarzenberg München – Wien – Baltimore 1993
- Basiswissen Urologie, Rutishauser, Gasser, 2. Auflage, Springer Berlin – Heidelberg – New York 2002
- Prostatitis Website – NIH 1998 New Definition, Workshop zum Thema Behandlungsstrategien der chronischen Prostatitis; Neuer Konsens der Definition der Prostatitis
- Prostata; Kleine Drüse – grosse Bedeutung; Informationsschrift der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie; 2003
- Prostata – Kleine Drüse mit grosser Bedeutung; Inselbote 1/2003, Urologische Klinik, Inselspital Bern, Dr. W. Hochreiter, PD Dr. G. Thalmann, Prof. U. Studer