

Neue Medikamente bei BPH-assoziierten Harnwegsbeschwerden

In einem Review mit Metaanalyse kamen amerikanische Wissenschaftler zu dem Ergebnis, dass neuere Medikamente zur Behandlung BPH-assoziiertes Harnwegsbeschwerden nicht wirksamer sind als ältere Alphablocker. Zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Medikamente lag keine ausreichende Evidenz vor.

European Urology

Alphablocker (AB) und 5-Alpha-Reduktase-Hemmer (5-ARI) sind etablierte Medikamente zur Behandlung von Beschwerden der unteren Harnwege (lower urinary tract symptoms, LUTS) im Zusammenhang mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Mittlerweile wurden aber auch neue AB und Wirkstoffe anderer Klassen zur Therapie dieser Symptomatik zugelassen. In einem systematischen Review mit Metaanalyse evaluierten Philipp Dahm von der University of Minnesota in Minneapolis (USA) und seine Arbeitsgruppe die relative Wirksamkeit und Sicherheit neuer LUTS-Medikamente. Als neue Medikamente definierten die Autoren Wirkstoffe, die nach 2008 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung BPH-assoziiertes LUTS zugelassen wur-

den, sowie Substanzen, die seit 2008 in Studien in diesem Zusammenhang untersucht wurden. Dabei handelte es sich um den AB Silodosin, die Antimuskarinika Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipium, den Beta-3-Rezeptor-Agonisten Mirabegron und die Phosphodiesterase-5-(PDE-5-)Hemmer Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil. Zu den älteren Vergleichsmedikamenten gehörten die AB Tamsulosin, Alfuzosin und Doxazosin sowie der 5-ARI Finasterid (siehe *Kasten*).

Die Wissenschaftler schlossen 43 randomisierte, kontrollierte Studien und 5 Beobachtungsstudien mit einer Dauer ab einem Jahr in ihre Untersuchung ein. Als primäre Endpunkte definierten die Forscher klinisch bedeutsame Veränderungen der Symptomatik entsprechend der Skala des International Prostate Symptom Score (IPSS; 0 bis 35 Punkte, je höher der Wert, desto ausgeprägter die Symptome), bedeutsame Veränderungen auf Skalen zur prostataspezifischen Lebensqualität (IPSS-QL) sowie die Raten der LUTS-Progression bis zum Harnverhalt oder einem chirurgischen Eingriff.

Neue versus ältere Alphablocker

In 10 Studien wurde der neue AB Silodosin mit dem älteren AB Tamsulosin verglichen. Die durchschnittlichen Verbesserungen auf dem IPSS waren vergleichbar. Unter Silodosin kam es jedoch häufiger zu nebenwirkungsbedingten Behandlungsabbrüchen als unter Tamsulosin.

Antimuskarinika versus ältere Alphablocker

In insgesamt 13 Studien verglichen Wissenschaftler die Wirksamkeit und

Sicherheit einer Kombination aus einem Antimuskarinikum (Fesoterodin, Solifenacin oder Tolterodin) und einem älteren AB (Tamsulosin, Doxazosin oder Alfuzosin) mit der jeweiligen AB-Monotherapie. Mit den Kombinationen aus Antimuskarinikum plus AB wurden ähnliche Ergebnisse bezüglich des IPSS und der IPSS-QL erzielt wie mit der jeweiligen AB-Monotherapie. Unter den Kombinationen wurden allerdings mehr unerwünschte Wirkungen beobachtet. Weitere Studien untersuchten Darifenacin (2 Studien), Oxybutynin (1 Studie) und Trosipium (1 Studie) in Kombination mit einem AB im Vergleich zur AB-Monotherapie. Die Evidenz dieser Studien reichte für eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Medikamente jedoch nicht aus.

PDE-5-Hemmer vs. ältere Alphablocker oder 5-ARI

Der PDE-5-Hemmer Tadalafil war in 4 Studien bei Patienten mit erektiler Dysfunktion bezüglich des IPSS und der IPSS-QL vergleichbar wirksam wie der ältere AB Tamsulosin. Die nebenwirkungsbedingten Abbruchraten waren unter Tadalafil jedoch höher. Unter Alfuzosin wurde in 2 offenen Studien mit hohem Biasrisiko eine ausgeprägtere Verbesserung der IPSS-Scores beobachtet als unter Tadalafil. Die Nebenwirkungsprofile der Medikamente waren vergleichbar. In 3 offenen Studien mit hohem Biasrisiko wies Sildenafil im Vergleich zu Alfuzosin, Tamsulosin und Doxazosin eine vergleichbare Wirksamkeit auf. Zur Beurteilung der Nebenwirkungsprofile war keine ausreichende Evidenz vorhanden.

Tadalafil (4 Studien), Sildenafil (4 Studien) und Vardenafil (1 Studie) erwiesen sich in Kombination mit einem AB als ähnlich wirksam wie die jeweilige AB-Monotherapie. Zum Vergleich der Nebenwirkungen reichte die Aussagekraft der Studien nicht aus. In 1 Studie wurde die Kombination Tadalafil plus Finasterid mit einer Finasteridmonotherapie verglichen, und 1 weitere Studie untersuchte Tadalafil im Vergleich zur Kombination 5-ARI plus AB. Beide Studien wiesen keine ausreichende Aussagekraft zur Beurteilung der relativen Wirksamkeit und Sicherheit der Medikamente auf.

Aus diesen Ergebnissen schlossen die Forscher, dass PDE-5-Hemmer in

MERKSÄTZE

- ❖ Der neue Alphablocker (AB) Silodosin ist mit mehr Nebenwirkungen verbunden als der ältere AB Tamsulosin.
- ❖ Kombinationen aus Antimuskarinikum plus AB sind ähnlich wirksam wie die AB-Monotherapie, jedoch mit mehr unerwünschten Wirkungen verbunden.
- ❖ PDE-5-Hemmer sind für Patienten geeignet, die neben LUTS auch unter erektiler Dysfunktion leiden.
- ❖ Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirabegron reicht die Evidenz nicht aus.
- ❖ Zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit neuer LUTS-Medikamente liegt keine ausreichende Datenbasis vor.

Kasten:

Studienmedikamente zur Behandlung BPH-assoziierter LUTS

Ältere Alphablocker

- ❖ Tamsulosin (Pradif® und Generika)
- ❖ Alfuzosin (Xatral® und Generika)
- ❖ Doxazosin (Cardura® CR und Generika)

Neue Alphablocker

- ❖ Silodosin (Urorec®)

5-Alpha-Reduktase-Hemmer

- ❖ Finasterid (Proscar® und Generika)

Antimuskarinika

- ❖ Darifenacin (Emselex®)
- ❖ Fesoterodin (Toviaz®)
- ❖ Oxybutynin (Ditropan®, Kentera®)
- ❖ Solifenacin (Vesicare®)
- ❖ Tolterodin (Detrusitol® SR)
- ❖ Trospium (Spasmo-Urgenin® Neo Spasmex®)

Beta-3-Rezeptor-Agonisten

- ❖ Mirabegron (Betmiga®)

PDE-5-Hemmer

- ❖ Sildenafil (Viagra®, Revatio® und Generika)
- ❖ Tadalafil (Cialis®, Adcirca® und Generika)
- ❖ Vardenafil (Levitra®)

Kombination mit einem AB eine ähnliche Wirksamkeit aufweisen wie der AB allein. Als Einzelmedikamente sind PDE-5-Hemmer zur Linderung BPH-assoziierter LUTS möglicherweise sogar weniger wirksam als ältere AB.

Beta-3-Adrenorezeptor-Agonist/ AB vs. AB-Monotherapie

Mit dem neuen Beta-3-Adrenorezeptor-Agonisten Mirabegron befasste sich nur 1 Studie, die zudem ein hohes Biasrisiko aufwies. Hier wurde eine Kombination aus Mirabegron plus Tamsulosin mit der Tamsulosinmonotherapie verglichen. Die Aussagekraft dieser Studie reichte für die Beurteilung der relativen Wirksamkeit und Sicherheit nicht aus.

Nur wenige Langzeituntersuchungen

Zur Evaluierung der längerfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von LUTS-Medikamenten lagen nur 5 Beobachtungsstudien zu Silodosin, zur Kombination Solifenacin plus AB und zu Tadalafil vor. Diese Datengrundlage war für eine Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Medikamente unzureichend.

Diskussion

In ihrem systematischen Review mit Metaanalyse kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass keines der neuen Medikamente bei BPH-assozierten LUTS wirksamer ist als eine Monotherapie mit älteren AB. Zudem waren die neueren Medikamente mit vergleichbaren oder sogar ausgeprägteren Nebenwirkungen verbunden.

Als Schwäche ihres Reviews erachten die Autoren die begrenzte Evidenz. Infolge von Limitationen wie fehlender Verblindung, Ungenauigkeit und Heterogenität waren nur wenige Vergleiche mit einer hohen «strength of evidence»

verbunden. Aufgrund der kurzen Follow-ups der randomisierten, kontrollierten Studien und der nur spärlich vorhandenen Beobachtungsstudien (und deren begrenzter Qualität) konnten Langzeiteffekte wie Erkrankungsprogressionen, die mit akutem Harnverhalt und/oder mit chirurgischen Eingriffen verbunden sind, nicht untersucht werden.

Manche der neuen Medikamente – wie Silodosin – sollten nach Ansicht der Wissenschaftler vor allem als gleichwertige Alternative zu älteren Präparaten betrachtet werden und weniger als überlegene Option. PDE-5-Hemmer können für Patienten von Vorteil sein, die neben LUTS auch unter erektiler Dysfunktion leiden. Andere neuere Medikamente erschienen den Autoren als weniger wirksam, oder die Wirksamkeit und Sicherheit konnte nicht beurteilt werden. Aufgrund ihrer Ergebnisse raten die Experten zu den älteren, gut bekannten LUTS-Medikamenten als Optionen der ersten Wahl. ❖

Petra Stölting

Quelle: Dahm P et al.: Comparative effectiveness of newer medications for lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016, Oct 4: pii: S0302-2838(16)30667-4, doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.032 [Epub ahead of print].

Interessenlage: Die referierte Studie wurde von der Agency for Healthcare Research and Quality in Rockville (USA) finanziert.