

«Potenzpillen» helfen auch bei Symptomen des unteren Harntrakts

Literatur-Review bescheinigt PDE-5-Hemmern therapeutisches Potenzial bei Folgeerscheinungen einer benignen Prostatahyperplasie

Symptomatiken der unteren Harnwege infolge einer gutartigen Prostatavergrößerung treten bei älteren Männern ähnlich häufig auf wie Erektions-schwierigkeiten. Zwar sind die zugrunde liegenden pathophysiologischen Verknüpfungen zwischen beiden Störungen noch nicht vollständig verstanden, jedoch kann in der einen wie in der anderen Situation eine Therapie mit PDE-5-Hemmern eine deutliche Besserung bewirken. Im Rahmen eines aktuellen Literatur-Reviews wurde die derzeit verfügbare Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Substanzen bei Harnwegssymptomen zusammengetragen und analysiert.

European Urology

Durch präklinische Berichte, randomisierte kontrollierte Studien (RCT), systematische Reviews sowie Posthoc-Analysen konnte der Stellenwert von Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE-5)-Inhibitoren in der Therapie von Männern mit Symptomen des unteren Harntrakts (lower urinary tract symptoms, LUTS), verursacht durch eine benigne Prostatahyperplasie (BPH), bestätigt werden. Es wird angenommen, dass

diese Substanzen einen hemmenden Einfluss auf die an den zu Prostatavergrößerung und -inflammation führenden Prozessen beteiligten Stoffwechselfaktoren ausüben und auf diese Weise zu einer besseren Sauerstoffversorgung der Gewebe des unteren Harntrakts und mithin zu einer Normalisierung der strukturellen Anatomie und physiologischen Aktivität der Vorstehdrüse führen.

Ziel des hier vorgestellten Literaturreviews war es, ein Update zum aktuellen Wissensstand bezüglich der potenziellen Wirkmechanismen von PDE-5-Hemmern bei LUTS/BPH zu geben, die aus systematischen Reviews verfügbaren Daten zum klinischen Gebrauch sämtlicher PDE-5-Hemmer zu analysieren sowie die aktuelle Evidenz aus gepoolten Analysen zur einmal täglichen Gabe von Tadalafil und daraus abgeleitet eine konkrete Empfehlung für dessen klinischen Einsatz bei LUTS/BPH vorzustellen.

Potenzielle Wirkmechanismen von PDE-5-Hemmern

In der Forschung zu den Ursachen von LUTS beim Mann ist die Rolle der Blase vermehrt in den Fokus gerückt. Viel Aufmerksamkeit wurde dabei einer möglichen Beteiligung der verschiedenen Komponenten der Blasenwand zuteil. Höchstwahrscheinlich

sind diese Komponenten mehr oder weniger gleichzeitig in die afferente Signalübertragung involviert, die zu LUTS führt. Es lassen sich dabei jedoch mit der urothelialen und der myogenen Leitungsbahn mindestens zwei eigenständige Signalwege unterscheiden. Die urotheliale Leitungsbahn ist eine funktionelle Einheit, die aus Urothelium, interstitiellen Zellen und afferenten Nerven in der Lamina propria besteht. Die myogene Leitungsbahn wird aktiviert über in Serie geschaltete, auf Blasen-dehnung reagierende Mechanorezeptoren sowie über eine spontane kontraktile Aktivität in Myozytenverbänden, welche ein afferentes Rauschen generiert. Eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von LUTS wird dem NO/Stickoxid/cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat-)Signalweg zugeschrieben. Da das NO-Signal über die Stimulierung von löslicher Guanylatzyklase, welche cGMP produziert, gesteuert wird, liegt es nahe, dass die cGMP-Spiegel in den verschiedenen Geweben des unteren Harntrakts deren Fähigkeit beeinflussen, LUTS auszulösen. Eine Möglichkeit, die Konzentration an cGMP zu verändern, ist es, dessen Abbau selektiv zu inhibieren. In klinischen Studien führte die Inhibierung von PDE-5 (über die PDE-5-Hemmer) zur Besserung von LUTS. Es wird angenommen, dass sämtliche Effekte der PDE-5-Inhibitoren über ebendiese selektive Hemmung des cGMP-Abbaus vermittelt werden. PDE-5 wird in allen Geweben des unteren Harntrakts, und besonders stark in der Blase, exprimiert, seine funktionale Rolle ist jedoch noch nicht abschliessend geklärt. Belegt ist, dass die Inhibierung von PDE-5 die Sauerstoffversorgung in den Geweben des unteren Harntrakts erhöht und zu einer Relaxation glatter Muskelzellen in Prostata und Blase führt. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass sowohl Proliferation und Transdifferenzierung von Stroma des unteren Harntrakts, die Aktivität afferenter Nerven in der Blase als auch LUTS-bezogene Entzündungsprozesse durch PDE-5-Hemmer herunterreguliert werden.

PDE-5-Hemmer reduzieren Harntraktssymptome effektiv und sicher

Eine systematische Literaturrecherche in PubMed und Scopus nach bis zum Mai 2015 veröffentlichten Metaanalysen

MERKSÄTZE

- ❖ Verschiedene Untersuchungen untermauern den therapeutischen Stellenwert von PDE-5-Inhibitoren bei BPH-bedingten LUTS.
- ❖ PDE-5-Hemmer wirken Prostatavergrößerung und -inflammation entgegen und führen zu einer besseren Sauerstoffversorgung der Gewebe des unteren Harntrakts und dadurch zu einer Normalisierung der strukturellen Anatomie und physiologischen Aktivität der Prostata.
- ❖ Die Analyse von Daten aus acht systematischen Reviews bestätigt die Effektivität und Sicherheit von PDE-5-Inhibitoren bei Patienten mit BPH/LUTS und erektiler Dysfunktion.

Tabelle:

Charakteristika der in den Literatur-Review eingeschlossenen Studien

| Eingeschlossene Studie | | | | | Ergebnisse | | | | Anmerkungen | | | |
|--|-----------------------------|---------------|------------|----|------------|----------------|--------------------------|-------------|---|---|--------------------------------|---|
| Autoren | Anzahl eingeschlossener RCT | Patienten (n) | Wirkstoffe | | | | Anwendungsdauer (Wochen) | Jadad-Score | | IPSS mittlere Diff. vs. PLA | IIEF mittlere Diff. vs. PLA | Q _{max} mittlere Diff. vs. PLA |
| | | | S | V | T | A | | | | | | |
| Laydner et al., BJU Int 2011; 107: 1104–1109 | 4 | 1928 | 1 | 1 | 2 | – | 12 | 3–5 | – | – | – | Erster systematischer Review in der Literatur ohne Metaanalyse |
| Liu et al., Urology 2011; 77: 123–129 | 11 | 2119 | 4 | 1 | 6 | – | 1–2 | 3–4 | 2,60 ^a | 5,66 ^a | 0,21 | Erste Metaanalyse Patienten stratifiziert: BPH allein und Männer mit BPH + ED |
| Gacci et al., Eur Urol 2012; 61: 994–1003 | 12 | 3214 | 3 | 2 | 6 | 1 | 8–12 | 2–4 | 2,85 ^a (1,85 ^{b,c}) | 5,49 ^a (3,60 ^{b,c}) | 0,01 (1,53 ^{b,c}) | Erste Regressionsanalyse Erste Metaanalyse zur Kombination von PDE-5-I + AB |
| Yan et al., J Sex Med 2014; 11: 1539–1545 | 7 | 515 | 5 | – | 2 | – | 8–12 | – | 4,2 ^a | 2,25 ^a | 1,43 ^a | Metaanalyse zu PDE-5-I + AB vs. PDE-5-I allein |
| Wang et al., PLoS One 2014; 9: e107593 | 29 | – | 9 | 13 | 2 | 5 ^d | 8–12 | – | – | – | – | Vergleich Netzwerkmetaanalyse PDE5-I allein oder mit AB vs. PLA, AB, 5ARI, MRA |
| Gacci et al., Res Rep Urol 2013; 5: 99–111 | 8 | – | | | 8 | | 8–12 | 2–4 | – | – | – | Erster Review zu Tadalafil allein, basierend auf extrapolierten Daten eines systematischen Reviews |
| Dong et al., Urol Int 2013; 91: 10–18 | 8 | 2913 | | | 8 | | 12 | 3–4 | 2,35 ^a | 4,93 ^a | +0,63* | Metaanalyse von IIEF und IPSS inkl. Miktion und Speicherungs-Subscores Subanalyse von Männern mit BPH + ED |
| Hatzimouratidis et al., Ther Adv Urol 2014; 6: 135–147 | 6 | – | | | 6 | | 8–12 | 3–4 | – | – | – | Analyse von IPSS, Miktion, Speicherungs-Subscores, IPSS QoL & BPH Impact Index |

AB: α-Blocker; BPH: benigne Prostatahyperplasie; Diff.: Differenz; ED: erektile Dysfunktion; IIEF: International Index of Erectile Function; IPSS: International Prostate Symptom Score; MRA: Muskarinrezeptorantagonist; A: andere; PDE-5-I: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor; PLA: Placebo; Q_{max}: maximale Flussrate in der Uroflowmetrie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; S: Sildenafil; T: Tadalafil; V: Vardenafil; 5ARI: 5α-Reduktase-Inhibitor

^a signifikante Verbesserung vs. Placebo; ^b PDE-5-I + AB vs. AB allein; ^c signifikante Verbesserung vs. AB allein; ^d PDE-5-I nicht spezifiziert; * p = 0,04 für Tadalafil 5 mg

von RCT, welche eine Behandlung mit PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil [Viagra®, Revatio® und Generika], Vardenafil [Levitra®, Vivanza®], Tadalafil [Cialis®, Adcirca®] u. a.) mit diversen oralen BPH/LUTS-Therapien oder mit Placebo verglichen hatten, erbrachte insgesamt acht Publikationen, welche die Auswahlkriterien für die Analyse erfüllten (Tabelle). Die Auswertung der Daten dieser systematischen Reviews

ergab, dass PDE-5-Hemmer in der Lage sind, sowohl LUTS (mittlere IPSS [International Prostate Symptom Score]-Differenz vs. Placebo: 2,35–4,21) als auch die ED (mittlere IIEF [International Index of Erectile Function]-Differenz vs. Placebo: 2,25–5,66) zu reduzieren, und dies bei zu vernachlässigender Veränderung der Flussrate (Q_{max}, mittlere Differenz vs. Placebo: 0,01–1,43). Die Kombination von PDE-5-Inhibito-

ren mit α-Blockern führt zu einer gegenüber einer alleinigen α-Blocker-Gabe geringfügigen, jedoch statistisch signifikanten Verbesserung von Q_{max} in Verbindung mit einem günstigen Effekt auf Miktion und sexuelle Aktivität. PDE-5-Hemmer wurden sowohl allein als auch in Kombination mit α-Blockern im Allgemeinen gut vertragen. Die häufigsten behandlungsassoziierten Nebenwirkungen umfassten Hitzewallungen,

gastroösophagealen Reflux, Kopfschmerzen und Dyspepsie.

Die Analyse der gesammelten in der Literatur verfügbaren gepoolten Daten zum Einsatz des PDE-5-Inhibitors Tadalafil ergab, dass die einmal tägliche Gabe von 5 mg Tadalafil gegenüber Placebo mit einer klinisch bedeutsamen Verringerung sowohl von LUTS als auch der nächtlichen Miktionsfrequenz verbunden ist. Die Effekte von Tadalafil auf LUTS/BPH waren dabei weitgehend unabhängig von der Ausprägung einer ED oder deren Verbesserung.

Fazit

Die Autoren des hier referierten Literatur-Reviews kommen aufgrund ihrer

Analysen zu dem Schluss, dass PDE-5-Hemmer eine wirksame Behandlungsmöglichkeit bei Männern darstellen, welche unter lästigen Harnwegssymptomen mit oder ohne gleichzeitige ED leiden. Wie ihre Datenauswertungen ergaben, lassen sich PDE-5-Inhibitoren in einem entsprechend ausgewählten Patientenkollektiv von Männern mit LUTS/BPH sicher und effektiv zur Verbesserung von sowohl Harnwegssymptomen als auch ED einsetzen. Daten zum langfristigen Einfluss einer PDE-5-Hemmer-Therapie auf Prostatagrösse, Reduktion der Krankheitsprogression oder Prävalenz von Prostatakarzinomen liegen bis anhin nicht vor. In Zukunft wären daher Untersuchungen zu

den Langzeiteffekten, aber auch zur Kosteneffektivität von PDE-5-Inhibitoren wünschenswert. ❖

Ralf Behrens

Quelle: Gacci M et al.: Latest evidence on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.048>.

Interessenlage: Die Autoren des referierten Literatur-Reviews geben an, in diversen Funktionen für verschiedene Pharmafirmen tätig gewesen zu sein und entsprechende Honorare erhalten wie auch anderweitige finanzielle Beziehungen zu diesen Unternehmen unterhalten zu haben.

Kurzfachinformationen

Irbesartan Zentiva® 150/Irbesartan Zentiva® 300. W: Irbesartanum. Z: Irbesartan, Filmtabletten zu 150 mg bzw. 300 mg und Hilfsstoffe einschliesslich Laktose. I: Behandlung der essentiellen Hypertonie. Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-II-Diabetes mellitus mit erhöhtem Serumkreatinin oder Mikroalbuminurie als Teil einer antihypertensiven Behandlung. D: Essentielle Hypertonie: übliche Anfangs- und Erhaltungsdosis: 150 mg 1 × täglich. Diabetische Nephropathie: bevorzugte Erhaltungsdosis: 300 mg 1 × täglich. KI: Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Arzneimittels. Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion. Hereditäres Angioödem oder durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten hervorgerufenen angioneurotisches Ödem. Schwangerschaft/Stillzeit. Stark eingeschränkte Leberfunktion. VM: Flüssigkeits- und/oder Salzverlust infolge Diuretikabehandlung. Leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz. Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie. Primärer Aldosteronismus. Koadministration mit NSAR inkl. selektiven COX-2-Hemmer oder AM, die Aliskiren enthalten. Bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere. Eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierentransplantation. Schwere Herzinsuffizienz. Ischämische Kardiomyopathie oder kardiovaskuläre Erkrankung. UW: Orthostatische Symptome häufiger bei Behandlung der diabetischen Nephropathie. IA: Wenn Irbesartan Zentiva gleichzeitig mit Thiaziddiuretika verabreicht wird, ist der blutdrucksenkende Effekt additiv. Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems sollte auf Einzelfälle beschränkt werden. P: Filmtabletten zu 150 mg bzw. 300 mg: 28* und 98*. AK: B. ZI: sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier. **Stand der Information:** Januar 2014. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. 036318-08/2014. * Kassenzulassung

Irbesartan HCT Zentiva® 150/12,5/Irbesartan HCT Zentiva® 300/12,5/Irbesartan HCT Zentiva® 300/25. W: Irbesartanum, Hydrochlorothiazidum. Z: Filmtabletten zu 150 mg bzw. 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid, 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid und Hilfsstoffe einschliesslich Laktose. I: Behandlung der essentiellen Hypertonie, wenn mittels Monotherapie ein nur ungenügender Effekt erzielt werden kann, oder als Initialtherapie bei ausgeprägter Hypertonie, wenn eine schnelle Kontrolle des Blutdrucks von primärer klinischer Bedeutung ist. D: 1 Filmtablette Irbesartan HCT Zentiva 150/12,5 1 × täglich. Bei unzureichender Einstellung des Blutdrucks Erhöhung auf eine Filmtablette Irbesartan HCT Zentiva 300/12,5 1 × täglich und dann, falls nötig, auf 1 Filmtablette Irbesartan HCT Zentiva 300/25 1 × täglich. KI: Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Arzneimittels oder Sulfonamid-Derivate. Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion. Anurie. Hereditäres Angioödem oder durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten hervorgerufenen angioneurotisches Ödem. Schwangerschaft/Stillzeit. Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz. Therapieresistentes Elektrolytungleichgewicht. Symptomatische Hyperurikämie (Gicht, Uratsteine) in der Anamnese. VM: Flüssigkeits- und/oder Salzverlust infolge Diuretikabehandlung. Leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz. Bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere. Eingeschränkte Nierenfunktion. Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie. Primärer Aldosteronismus. Koadministration mit NSAR inkl. selektive COX-2-Hemmer oder AM, die Aliskiren enthalten. Eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierentransplantation. Schwere Herzinsuffizienz. Ischämische Kardiomyopathie oder kardiovaskuläre Erkrankung. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Anpassung der Diabetes-Therapie erforderlich. UW: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Erbrechen, Ungleichgewicht der Elektrolyte, symptomatische Hypotonie. IA: Lithium. Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen oder den Serumspiegel anderer Elektrolyte. NSAID. Arzneimittel gegen Gicht. Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems sollte auf Einzelfälle beschränkt werden. P: Filmtabletten zu 150 mg bzw. 300 mg Irbesartan + 12,5 mg Hydrochlorothiazid, 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid: 28* und 98*. VK: B. ZI: sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier. **Stand der Information:** Januar 2014. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. 036318-08/2014. * Kassenzulassung

Kurzfachinformationen

Norfloxacin Helvepharm 400 mg. W: Norfloxacin. I: Komplizierte und unkomplizierte, akute und chronische Infektionen der Harnwege; akute bakterielle Gastroenteritis, Gonokokken-Urethritis; Sepsis-Prophylaxe bei Patienten mit Neutropenie. D: Vor Therapiebeginn Empfindlichkeit der Keime auf Norfloxacin testen! Zusammen mit einem Glas Wasser 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen oder der Einnahme von Milch einnehmen. Übliche Dosierung zur Behandlung von Infektionen bei Erwachsenen 400 mg 2 × täglich. Zur Sepsisprophylaxe empfohlene Dosierung 3 × täglich 400 mg. Bei eingeschränkter Nierenfunktion 400 mg 1 × täglich. Weitere Einzelheiten siehe Fi. KI: Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Medikaments oder chemisch verwandte antibakterielle Chinolone; Azofarbstoffe, ASS oder Prostaglandinhemmer. Anurie. Kinder unter 18 Jahre (Gelenkknorpelschäden im Tierversuch, Wirksamkeit und Sicherheit nicht belegt). VM: Konvulsionen oder andere zu Krampfanfällen prädisponierende Faktoren in der Anamnese. Bei Auftreten von Tendinitis-/Sehnenruptursymptomen sofort absetzen, besonders bei gleichzeitiger Corticosteroidgabe. Patienten mit Myasthenia gravis. Bei Auftreten von Diarrhö auf CDAD untersuchen und ggf. geeignete Therapie einleiten. Extreme Sonnenbestrahlung vermeiden (cave Photosensibilitätsreaktionen). Bei Auftreten von neuropathieartigen Symptomen absetzen. Sollte in der Schwangerschaft nicht gegeben werden. Stillende Mütter nur bei zwingender Indikation. UW: Störungen des Blutbilds, Anorexie, Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle, Magen-Darm-Beschwerden, Erhöhung von ALT, AST, Serumkreatinin, AP, LDH. IA: Norfloxacin ist ein CYP1A2-Hemmer, Plasmaspiegel anderer Wirkstoffe können beeinflusst werden. Zeitlichen Abstand zur Einnahme von Multivitaminen, Eisen, zinkhaltigen Produkten, Antazida, Sucralfat beachten (Beeinflussung der Absorption von Norfloxacin). Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von NSAR (ZNS-Stimulation/Krampfanfälle). Fenbufen. P: Packungen zu 6, 14 und 42 Tabletten. AK: A*. ZI: Helvepharm AG, Frauenfeld. **Stand der Informationen:** November 2013 (044746). Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. 028874-04/2013