

# Kombinationstherapien bei LUTS

## Optionen für eine individualisierte Behandlung

**Aus einem systematischen Review geht hervor, dass Kombinationstherapien für Männer und Frauen mit LUTS, bei denen eine Monotherapie nicht ausreichend wirksam ist, eine vielversprechende Option sein können. Das Hinzufügen eines weiteren Wirkstoffs (Add-on) ermöglicht zudem eine individuelle Vorgehensweise im Rahmen des Symptommanagements.**

*European Urology*

Bei Beschwerden des unteren Harntrakts (lower urinary tract symptoms, LUTS) unterscheidet man Speichersymptome, Entleerungssymptome und postmiktionele Symptome. Viele Erwachsene leiden unter LUTS, und die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu.

In der Vergangenheit wurden LUTS bei Männern vor allem auf eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) zurückgeführt. Mittlerweile hat sich jedoch herausgestellt, dass die Blase sowohl bei Männern als auch bei Frauen den Hauptanteil der Beschwerden verursacht. Daher werden derzeit vorwiegend Medikamente angewendet, die auf die Blase einwirken. Zur Behandlung von LUTS stehen folgende Substanzklassen zur Verfügung:

- ▲ Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten (Alpha-1-Blocker)
- ▲ 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARI)
- ▲ Muskarinrezeptorantagonisten (Antimuskarinika)
- ▲ Beta-3-Adrenorezeptor-Agonisten (Beta-3-Agonisten)
- ▲ Gabapentinoide
- ▲ Östrogene
- ▲ Progestine
- ▲ Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5I).

Da LUTS oft multifaktoriell bedingt sind, könnte eine Kombination von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, die auf verschiedene Symptomkomplexe abzielen, eine vielversprechende Option darstellen. In einem systematischen Review haben Maurizio Serati von der Universität Insubrien in Varese (Italien) und sein Team den aktuellen Wissensstand zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamentenkombinationen zur Behandlung nicht neurogener LUTS bei Männern und Frauen zusammengefasst.

### Kombinationen für Männer

*Alpha-1-Blocker/5-ARI:* Bei Männern ist die Kombination Alphablocker/5-ARI am besten untersucht. In Studien war

diese Kombination bei längerfristiger Behandlung (> 1 Jahr) wirksamer als die jeweiligen Monotherapien. Männer mit mittelgradigen bis schweren LUTS und hohem Progressionsrisiko (vergrößerte Prostata [Prostatavolumen, PV > 30–40 ml], erhöhte Konzentration an PSA [prostataspezifisches Antigen], fortgeschrittenes Alter, höheres Restharnvolumen nach der Miktio[n] [postvoid residual, PVR], verminderte maximale Harnflussrate [maximum urinary flow rate,  $Q_{max}$ ] usw.) profitierten am meisten von der Kombination Alpha-1-Blocker/5-ARI.

In Post-hoc-Analysen älterer Studien wurden unter Alpha-1-Blocker/5-ARI signifikante Verbesserungen im Hinblick auf die Lebensqualität (quality of life, QoL), den International Prostate Symptom Score (IPSS), die  $Q_{max}$  und die Nykturie beobachtet. Zudem senkt die Kombination vermutlich das Progressionsrisiko. Das Absetzen des 5-ARI-Kombinationspartners war in einer Studie signifikant mit einer BPH-Progression und der Notwendigkeit einer transurethralen Prostataresektion (TURP) verbunden. Die Nebenwirkungen von Alphablocker/5-ARI entsprachen denen der Einzelsubstanzen, kamen unter der Kombination jedoch signifikant häufiger vor.

*Antimuskarinika/Beta-3-Agonisten:* In acht Studien untersuchten Wissenschaftler die Wirksamkeit von Mirabegron (Betmiga®) als Add-on zu Solifenacin (Vesicare® und Generika) oder als Bestandteil einer initialen Kombinationsbehandlung bei Patienten mit überaktiver Blase (overactive bladder, OAB) und Inkontinenz. Nach Zugabe von Mirabegron wurde eine signifikante Verbesserung im Hinblick auf die allgemeine Symptomatik (Fragebogen OAB-q SF), die Anzahl der Miktio[n]en pro 24 Stunden, die Häufigkeit der Drangepisoden, die Inkontinenz, das PVR und das mittlere ausgeschiedene Volumen (mean voided volume, MVV) pro Miktio[n] beobachtet.

*Antimuskarinika/Antimuskarinika:* Zwei Studienteams evaluierten die Wirksamkeit von Solifenacin/Trospium (Spasmo-Urgenin® Neo, Spasmex®) zur Behandlung einer OAB. In einer Studie erhielten 79 Männer eine Standarddosierung Trospium/Solifenacin (30 mg/Tag; 10 mg/Tag), eine niedrige Dosierung Trospium/Solifenacin (15 mg/Tag; 5 mg/Tag) oder Placebo. Bei älteren Männern mit mittelgradigen OAB-Symptomen zeigten sich sowohl unter der Kombination in Standarddosierung als auch unter der niedrig dosierten Kombination ein signifikanter Anstieg des Reflexvolumens, eine Erhöhung der Blasenkapazität und eine Verbesserung der Detrusor-Compliance sowie eine Abnahme der Miktio[n]-

### MERKSÄTZE

- ▶ Bei unzureichender Wirksamkeit einer Monotherapie kann die Effektivität durch Hinzufügen eines weiteren Medikaments verbessert werden.
- ▶ Die Kombination von Medikamenten mit verschiedenen Wirkmechanismen ermöglicht eine individuelle Behandlung von Symptomkomplexen.

häufigkeit, der Drangepisoden und der Inkontinenzepisoden im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die Review-Autoren vermuten, dass es bei der Kombination von zwei Medikamenten mit gleichem Wirkmechanismus zu einem synergistischen Effekt kommt, sodass die Dosis beider Kombinationspartner reduziert werden kann.

**Antimuskarinika/Alpha-1-Blocker:** Die Kombination Antimuskarinikum/Alpha-1-Blocker wurde in zehn Studien untersucht. Zu den untersuchten Kombinationen gehörten Alpha-1-Blocker/Fesoterodin (Toviaz®), Tamsulosin (Pradif® und Generika)/Fesoterodin, Tamsulosin/Imidafenacin (nicht im AK der Schweiz), Tamsulosin/Solifenacin und Propiverin (nicht im AK der Schweiz)/Terazosin (Hytrin BPH®). Die Kombination erwies sich in Add-on-Studien oder als initiale Behandlung bei LUTS-Patienten mit OAB als wirksamer im Vergleich zur Monotherapie mit Alpha-1-Blockern.

**Alpha-1-Blocker/Beta-3-Agonisten:** In einer Add-on-Studie evaluierten Forscher die Wirksamkeit von Tamsulosin/Mirabegron bei OAB-Patienten mit benigner Prostataobstruktion (BPO) bei unzureichender Wirksamkeit von Tamsulosin allein. Unter der Kombination verbesserte sich der OAB-Symptom-Score signifikant im Vergleich zur Monotherapie. Des Weiteren bewirkte die Kombination eine ausgeprägtere Veränderung der Harndrang-Scores, der Miktionshäufigkeit und des PVR.

**Alpha-1-Blocker/Desmopressin:** Zwei Studien befassten sich mit Desmopressin (z.B. Minirin®, Nocutil®) als Add-on zu Tamsulosin bei der Behandlung von Nykturie. Unter der Kombination sank die Anzahl nächtlicher Miktionen signifikant im Vergleich zur Monotherapie mit Tamsulosin. Da es unter Desmopressin zur Hyponatriämie kommen kann, empfehlen die Review-Autoren während der Behandlung eine Überwachung der Natriumserumwerte.

**Alpha-1-Blocker/PDE5I:** In sieben Studien untersuchten Wissenschaftler verschiedene Kombinationen aus einem Alpha-1-Blocker und einem PDE5I. In zwei Studien wurde Sildenafil (Viagra®, Revatio® und Generika), in vier Studien Tadalafil (Cialis®, Adcirca®) und in einer Studie Vardenafil angewendet. Im Vergleich zu den Monotherapien mit Alpha-1-Blockern verbesserten sich unter den jeweiligen Kombinationen signifikant die IPSS-Werte, die Werte auf dem Index of Erectile Function (IIEF) und die  $Q_{max}$ .

**Alpha-1-Blocker/Phytotherapie:** Der Nutzen von Sägepalmenextrakten (*Serena repens*, SeR) zur Behandlung von LUTS ist umstritten. In einer Studie wurde die Wirksamkeit von SeR/Tamsulosin und einer Tamsulosinmonotherapie bei Männern mit symptomatischer BPH verglichen. Nach 12 Monaten hatte sich der IPSS-Wert in beiden Gruppen vergleichbar verringert. Die Speichersymptome besserten sich unter der Kombination signifikant im Vergleich zur Monotherapie. Im Hinblick auf LUTS-QoL,  $Q_{max}$ , PVR, PSA und PV zeigten sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

## Kombinationen für Frauen

**Antimuskarinika/Beta-3-Agonisten:** Die Ergebnisse der acht Studien zu diesen Kombinationen wurden bereits im Abschnitt «Kombinationen für Männer» erläutert. Auch bei Frauen bewirkte Solifenacin/Mirabegron eine signifikante Verbesserung von OAB-Symptomen wie der Miktionshäufig-

keit, des Harndrangs und der UUI (urge urinary incontinence) im Vergleich zur Solifenacinmonotherapie.

**Antimuskarinika/Antimuskarinika:** In einer Studie, die ebenfalls bereits im Abschnitt «Kombinationen für Männer» vorgestellt wurde, war eine Kombination von niedrig dosiertem Solifenacin/Trospium (5 mg/Tag, 15 mg/Tag) bei 98 älteren OAB-Patientinnen mit günstigen urodynamischen Effekten im Hinblick auf das Reflexvolumen, die Blasenkapazität und die Detrusor-Compliance verbunden. Des Weiteren bewirkte die Kombination eine Abnahme der Miktionshäufigkeit und der Drangepisoden.

**Antimuskarinikum/Gabapentinoid:** Die Wirksamkeit der Kombination Pregabalin/retardiertes Tolterodin wurde in einer Studie bei Frauen mit idiopathischer OAB mit den jeweiligen Monotherapien verglichen. Die Patientinnen erhielten Pregabalin/Tolterodin in Standarddosierung (150 mg 2-mal täglich, 4 mg 1-mal täglich), Pregabalin/Tolterodin in niedriger Dosierung (75 mg 2-mal täglich, 2 mg 1-mal täglich), Pregabalin allein (150 mg 2-mal täglich), Tolterodin (4 mg/Tag) oder Placebo. Die Veränderung der MVV (primärer Endpunkt) war unter der Kombination in Standarddosierung signifikant ausgeprägter als unter der Tolterodinmonotherapie.

**Antimuskarinikum/Alpha-1-Blocker:** Unter der Kombination Tamsulosin/Tolterodin zeigten sich in einer Studie bei Frauen mit verminderter  $Q_{max}$  und Verdacht auf eine funktionelle Blasenauslassobstruktion (bladder outlet obstruction, BOO) im Vergleich zu Tamsulosin allein keine signifikanten Unterschiede bezüglich des IPSS-QoL-Scores (primärer Endpunkt) sowie von  $Q_{max}$  und PVR (sekundäre Endpunkte). Nach Ansicht der Review-Autoren könnte die Dosierung von Tamsulosin (0,2 mg/Tag) zu diesem wenig aussagekräftigen Ergebnis beigetragen haben.

**Antimuskarinikum/Östrogen:** In zwei Studien wurde die Kombination Antimuskarinikum/vaginale Östrogencreme bei postmenopausalen Frauen mit Detrusorüberaktivität untersucht. In einer Studie zeigte sich zwischen Tolterodin allein und Tolterodin/Östrogencreme kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der anderen Studie wurden dagegen signifikante Unterschiede im Hinblick auf verschiedene Endpunkte beobachtet. Zur Klärung der Wirksamkeit sind daher weitere Studien erforderlich.

**Östrogen/Progestin:** In einer Studie untersuchten Wissenschaftler bei 27 347 gesunden postmenopausalen Frauen die Wirksamkeit einer Hormontherapie bezüglich der Inzidenz und der Schwere von Stress-, Drang- und gemischter Inkontinenz. Die Frauen erhielten Östrogen allein, Östrogen/Progestin oder Placebo. Nach einem Behandlungsjahr war es unter den Hormontherapien zu einer erhöhten Inzidenz aller Formen der Urininkontinenz bei zuvor nicht inkontinenten Frauen gekommen. Bei Frauen, die bereits zu Behandlungsbeginn unter Urininkontinenz gelitten hatten, verstärkten sich die Beschwerden. ▲

Petra Stölting

Quelle: Serati M et al.: Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Eur Urol 2018, 75(1): 129–168.

Interessenlage: Die Autoren des referierten Reviews erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.