

Urologe 2021 · 60:1188–1191
<https://doi.org/10.1007/s00120-021-01617-2>
 Angenommen: 19. Juli 2021
 Online publiziert: 5. August 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021

DGU  URO EVIDENCE



Prostataobstruktionsassoziierte Symptome der unteren Harnwege

Behandlung mit Anticholinergika in Kombination mit Alpha-Blockern

Sandra Schönburg^{1,2}

¹ Universitätsklinik für Urologie und Nierentransplantation, Martin-Luther-Universität, Halle/Saale, Deutschland

² UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikation

Pang R, Zhou X-Y, Wang X, Wang B, Yin X-L, Bo H, Jung JH (2021) Anticholinergics combined with alpha-blockers for treating lower urinary tract symptoms related to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012336.pub2>

Übersetzung

Hintergrund. Symptome der unteren Harnwege („lower urinary tract symptoms“, LUTS) aufgrund einer gutartigen Prostataobstruktion („benign prostatic obstruction“, BPO) sind eine der häufigsten klinischen Beschwerden bei Männern. Alpha-Blocker werden häufig als Erstlinientherapie bei Männern mit LUTS bei BPO eingesetzt, jedoch berichtet bis zu einem Drittel der Männer nach der Einnahme von Alpha-Blockern über keine Verbesserung ihrer LUTS. Anticholinergika, die zusätzlich zu Alpha-Blockern eingesetzt werden, helfen möglicherweise, die Symptome zu verbessern, es ist jedoch unklar, wie wirksam sie sind.

Ziele. Das Ziel des Reviews war es, die Wirkung einer Kombinationstherapie mit Anticholinergika und Alpha-Blockern bei Männern mit LUTS im Zusammenhang mit BPO zu bewerten.

Suchmethodik. Wir führten eine umfassende Suche in der medizinischen Literatur durch, einschließlich der Cochrane Library, MEDLINE, Embase und Studienregistern, ohne Einschränkungen hinsichtlich der Sprache oder des Status der Veröffentlichung. Das Datum der letzten Suche war der 7. August 2020.

Auswahlkriterien. Wir schlossen randomisierte kontrollierte Studien ein. Einschlusskriterien waren Männer mit LUTS nach BPO im Alter von 40 Jahren oder älter und einem „International Prostate Symptom Score“ von ≥ 8 . Studien mit Männern mit bekannter neurogener Blase aufgrund von Rückenmarkverletzungen, multipler Sklerose oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie Studien, in denen eine medizinische Therapie für Männer mit operativ behandelter BPO untersucht wurde, schlossen wir aus. Wir führten drei Vergleiche durch: Kombinationstherapie mit Placebo, Kombinationstherapie mit Alpha-Blockermonotherapie und Kombinationstherapie mit Anticholinergikamonotherapie.

Datensammlung und Analyse. Zwei Reviewautoren überprüften unabhängig voneinander die Literatur, extrahierten

die Daten und bewerteten das Risiko für Bias. Wir führten die statistischen Analysen mit einem Random-effects-Modell durch und interpretierten die Daten gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wir bewerteten die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit dem GRADE-Ansatz.

Hauptergebnisse. Wir schlossen 23 Studien mit 6285 Männern ein, die in drei Vergleichen randomisiert wurden. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag zwischen 54,4 und 73,9 Jahren (Durchschnittsalter insgesamt 65,7 Jahre). Von den eingeschlossenen Studien wurden 12 in einem einzelnen Studienzentrum durchgeführt, während 11 ein multizentrisches Setting verwendeten. Basierend auf den verfügbaren Daten fanden wir nur eine kurzfristige Wirkung (12 Wochen bis 12 Monate) der Kombinationstherapie.

Kombinationstherapie vs. Placebo. Basierend auf 5 Studien mit 2369 randomisierten Teilnehmern führt die Kombinationstherapie möglicherweise lediglich zu einem geringen oder keinem Unterschied in den urologischen Symptomwerten (mittlerer Unterschied [MD] $-2,73$, 95%-Konfidenzintervall (KI) $-5,55$ bis $0,08$; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Wir sind sehr unsicher über die Wirkung der Kombinationstherapie auf die Lebensqualität (MD $-0,97$; 95%-KI $-2,11$ bis $0,16$; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Die Kombinationstherapie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

erhöht wahrscheinlich das Auftreten unerwünschter Ereignisse (Risikoverhältnis [RR] 1,24; 95 %-KI 1,04 bis 1,47; Evidenz von moderater Vertrauenswürdigkeit); basierend auf 252 unerwünschten Ereignissen pro 1000 Teilnehmern in der Placebogruppe entspricht dies 61 zusätzlichen unerwünschten Ereignissen (95 %-KI 10 mehr bis 119 mehr) pro 1000 Teilnehmern, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden.

Kombinationstherapie im Vergleich zu Alpha-Blockern allein. Basierend auf 22 Studien mit 4904 randomisierten Teilnehmern sind wir sehr unsicher über die Wirkung der Kombinationstherapie auf die urologischen Symptomwerte (MD -2,04; 95 %-KI -3,56 bis -0,52; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit) und auf die Lebensqualität (MD -0,71; 95 %-KI -1,03 bis -0,38; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Die Kombinationstherapie führt möglicherweise lediglich zu einem geringen oder keinem Unterschied in der Rate unerwünschter Ereignisse (RR 1,10; 95 %-KI 0,90 bis 1,34; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit); basierend auf 228 unerwünschten Ereignissen pro 1000 Teilnehmern in der Alpha-Blockergruppe entspricht dies 23 zusätzlichen unerwünschten Ereignissen (95 %-KI 23 weniger bis 78 mehr) pro 1000 mit Kombinationstherapie behandelten Teilnehmern.

Kombinationstherapie im Vergleich zu Anticholinergika allein. Basierend auf drei Studien mit 1218 randomisierten Teilnehmern sind wir uns bezüglich der Wirkung der Kombinationstherapie auf

die urologischen Symptomwerte sehr unsicher (MD -3,71; 95 %-KI -9,41 bis 1,98; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Eine Kombinationstherapie führt möglicherweise zu einer Verbesserung der Lebensqualität (MD -1,49; 95 %-KI -1,88 bis -1,11; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Eine Kombinationstherapie führt wahrscheinlich lediglich zu einem geringen bis keinem Unterschied bei den unerwünschten Ereignissen (RR 1,26; 95 %-KI 0,81 bis 1,95; Evidenz von moderater Vertrauenswürdigkeit); basierend auf 115 unerwünschten Ereignissen pro 1000 Teilnehmern in der Gruppe der Anticholinergika allein entspricht dies 4 weniger unerwünschten Ereignissen (95 %-KI 7 weniger bis 13 mehr) pro 1000 mit einer Kombinationstherapie behandelten Teilnehmern.

Schlussfolgerungen der Autoren. Basierend auf den Ergebnissen des Reviews ist eine Kombinationstherapie mit Anticholinergika und Alpha-Blockern im Vergleich zu Placebo, Alpha-Blockern oder Anticholinergika allein mit geringen oder unsicheren Wirkungen auf die urologischen Symptomwerte verbunden. Eine Kombinationstherapie kann möglicherweise jedoch zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Monotherapie mit Anticholinergika führen, aber zu einer ungewissen Wirkung im Vergleich zu einem Placebo oder Alpha-Blockern. Die Kombinationstherapie erhöht wahrscheinlich unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu einem Placebo, jedoch nicht im Vergleich zu Alpha-Blockern oder Anticholinergika allein. Die Ergebnisse dieses Reviews sind durch methodische Einschränkungen der Studi-

en, Inkonsistenz und eine unzureichende Präzision der Ergebnisse eingeschränkt. Wir konnten keine der vorab definierten Subgruppenanalysen durchführen.

Kommentar

Einleitung. Sollte die Empfehlung auf Grundlage des oben genannten Cochrane-Reviews nun lauten: Eher keine Kombinationstherapie von Alpha-Blockern und Anticholinergika, weil ohne wirkliche Evidenz? Die Symptome des unteren Harntrakts, die sog. LUTS, infolge einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) werden unterteilt in Blasenspeichersymptome (Storage LUTS), Blasenentleerungssymptome (Voiding LUTS) sowie Symptome nach der Miktions. Zu den typischen Symptomen der Storage LUTS gehören eine imperative Miktions, eine erhöhte Miktionsfrequenz sowie eine Nykturie. Zu den Voiding LUTS zählen der verzögerte Miktionsbeginn sowie der abgeschwächte Harnstrahl [2]. Obwohl wir das benigne Prostatasyndrom (BPS) eher mit Blasenentleerungssymptomen und Symptomen nach der Miktions verbinden, weisen bis zu 50 % der Männer mit BPS auch Blasenspeichersymptome auf [7].

Alpha-Blocker reduzieren u. a. den Tonus der glatten Muskulatur und hierdurch den urethralen Widerstand. Eine normale Detrusorfunktion vorausgesetzt, führen Alpha-Blocker hierdurch zur Verbesserung der LUTS. Zu den Nebenwirkungen von Alpha-Blockern gehören u. a. Hypotonie, Schwindel, Kopfschmerzen, Asthenie, periphere Ödeme, die retrograde Ejakulation sowie das intraoperative Floppy Iris-Syndrom im Rahmen von Kataraktoperatio-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

nen. Bei bis zu 10 % der behandelten Patienten führen die Nebenwirkungen zur Beendigung der Alpha-Blocker-Therapie [10].

Anticholinergika gelten wiederum als Standardpharmakotherapie in der Behandlung der überaktiven Harnblase. Diese Wirkstoffe blockieren die Wirkung von Acetylcholin auf die Muskarinrezeptoren der glatten Muskulatur des Detrusors, was die Überaktivität lindert und die Storage LUTS verbessern kann (zu den Nebenwirkungen von Anticholinergika zählen u.a. Mundtrockenheit, Obstipation, Akkomodationsstörungen, Schwindel, Pruritus sowie ein akuter Harnverhalt; [4, 10]). Darüber hinaus bestehen Hinweise, dass eine kumulative anticholinerge Exposition mit einem erhöhten Risiko für eine Demenz einhergeht [8].

Die pharmakologische Kombination beider Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Voiding LUTS wie auch der Storage LUTS des BPS war daher fast schon eine logische Konsequenz und ein systematisches (Cochrane) Review hierzu wünschenswert. Denn obwohl zwei systematische Übersichten und Metaanalysen gezeigt haben, dass diese Kombinationstherapie mit einem größeren therapeutischen Nutzen verbunden ist als eine Alpha-Blockermonotherapie allein [9], konnten dies einige spätere Studien nicht zeigen [6].

Das Cochrane Review. Das vorliegende Cochrane Review (Pang et al. 2021) überprüft anhand von 23 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 6285 Männern >40 Jahre, inwieweit eine medikamentöse Kombinationstherapie von Alpha-Blockern und Anticholinergika zur Verminderung von BPS-bedingte LUTS beiträgt. Differenziert wurde in einen primären Endpunkt (validierter Symptom-Score für LUTS [IPSS]; Lebensqualität und unerwünschte Wirkungen) und in einen sekundären Endpunkt (akute Harnverhaltung, Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention). Die Datenanalyse erfolgte als sogenannte Intention-to-treat-(ITT-) Analyse.

Von den initial 1656 gescreenten Arbeiten konnten letztlich nur 23 RCT in das Review inkludiert werden. Das durchschnittliche Probandenalter der einzelnen Studien rangiert dabei sehr different zwischen 54,4 und 73,9 Jahren. Auch die

Schwere der LUTS entsprechend des IPSS-Scores sowie die Prostatagröße driftet mit einem Score von 13 bis 29 bzw. einer Größe von 28,9–50,8 ml teils sehr weit auseinander. Eine Studie machte gar keine Angaben zum Patientenalter, 15 Studien keine Angaben zur Prostatagröße. Darüber hinaus kamen auch ganz unterschiedliche Wirkstoffe zur Anwendung (9 Studien: Tamsulosin + Solifenacin, 7 Studien: Tamsulosin od. Doxazosin od. Terazosin + Tolterodin, 4 Studien: Tamsulosin od. Silodosin od. Terazosin + Propiverin, 1 Studie: Alfuzosin + Imidafenacin [keine Zulassung in der EU], 1 Studie: Alfuzosin + Oxybutynin, 1 Studie: Alfuzosin + Fesoterodin). Auch die Behandlungsdauer war bei 19 Studien mit nur 12 Wochen sehr kurz. Nur 2 Studien führten eine einjährige Behandlung durch. Weiterhin waren 13 Studien „open-label“ und ihre Ergebnisse damit biasanfällig. Nur 8 Studien waren placebokontrolliert.

Im Ergebnis fand das Cochrane Review, dass eine Kombinationstherapie von Alpha-Blockern mit Anticholinergika nur eine eher geringe Verbesserung der LUTS im Vergleich zu Placebo sowie einer Alpha-Blocker- und Anticholinergikamonotherapie zeigt. Jedoch kann die Kombinationstherapie im Vergleich zur Anticholinergikamonotherapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Verglichen zur Alphablockern- oder Anticholinergikamonotherapie allein sind in Kombination keine größeren Nebenwirkungen zu erwarten. Die Limitationen des Reviews sind letztlich jedoch enorm und finden sich v.a. in der Inkonsistenz der inkludierten Studien und Daten, mit unterschiedlichen Studiendesigns und einem zu kurzen Nachbeobachtungszeitraum.

Zusammenfassend kann eine Kombinationstherapie von Alpha-Blockern und Anticholinergika v.a. bei Vorhandensein von Storage LUTS sehr nützlich sein. Jedoch ist die Wirkung dieser Kombination anhand des oben genannten Cochrane Reviews nicht klar belegt. Dennoch finden sich anhand der Systematischen Reviews von u.a. Kim et al. [5] sowie Brasure et al. [1] Hinweise auf einen positiven Wirkeffekt, sodass auch die EAU-Leitlinie die Anwendung dieser Kombinationstherapie bei „storage symptoms“ mit *strong* empfiehlt [3]. Im Unterschied zum Cochrane Review inkludiert das Review von Kim et al. [5] zwar

nur 16 RCT und insgesamt nur 3548 Patienten, strebt in seiner Analyse jedoch weitere Parameter wie den Q_{max} (12 RCT) und das Restharnvolumen (11 RCT) an (QoL –0,29; [95 %-KI: –0,50–0,07], Q_{max} 0,00 [95 %-KI: –0,08–0,08] und Restharnvolumen 0,56 [95 %-KI: 0,23–0,89]). Darüber hinaus muss im Rahmen der Bewertung der Kosten-Nutzen-Relation auch immer das therapeutische Ziel bedacht werden, das in der Verzögerung der Progression des BPS und in der Verzögerung, ggf. Vermeidung eines operativen Eingriffes besteht.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Sandra Schönburg, FEBU

Universitätsklinik für Urologie und Nierentransplantation, Martin-Luther-Universität
Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle/Saale, Deutschland
sandra.schoenburg@uk-halle.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Schönburg: Referententätigkeit: Allergan, A.M.I., AstraZeneca, Boston Scientific. Beratertätigkeit: Omega Pharma. Die Autorin versichert, dass betreffs der im Artikel genannten Thematik keine Interessenskonflikte bestehen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Brasure M, MacDonald R, Dahm P et al (2016) Newer medications for lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a review. *Comparative effectiveness review*, Bd. 178
2. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M et al (2019) On behalf of the Standardisation Steering Committee ICS and the ICS Working Group on Terminology for Male Lower Urinary Tract & Pelvic Floor Symptoms and Dysfunction. *Neurourol Urodyn* 38(2):433–477
3. European Association of Urology (2021) EAU guideline on management of non-neurogenic

male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO)

4. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M et al (2015) Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol* 193(5):1572–1580
5. Kim HJ, Sun HY, Choi H et al (2017) Efficacy and safety of initial combination treatment of an alpha blocker with an anticholinergic medication in benign prostatic hyperplasia patients with lower urinary tract symptoms: updated meta-analysis. *PLoS ONE* 12:e169248
6. Lee SH, Byun SS, Lee SJ et al (2014) Effects of initial combined tamsulosin and solifenacin therapy for overactive bladder and bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, multicenter study. *Int Urol Nephrol* 46(3):523–529
7. Reynard JM (2004) Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents? *Curr Opin Urol* 14(1):13–16
8. Wang YC, Chen YL, Huang CC et al (2019) Cumulative use of therapeutic bladder anticholinergics and the risk of dementia in patients with lower urinary tract symptoms: a nationwide 12-year cohort study. *BMC Geriatr* 18:380
9. Xin Z, Huang Y, Lu J et al (2013) Addition of antimuscarinics to alpha-blockers for treatment of lower urinary tract symptoms in men: a meta-analysis. *Urology* 82(2):270–277
10. Yu ZJ, Yan HL, Xu FH et al (2020) Efficacy and side effects of drugs commonly used for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Front Pharmacol* 11:658

1. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Jun 3;384(22):2102-2114.

Fazit: In this trial involving patients with high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma who had undergone radical surgery, disease-free survival was longer with adjuvant nivolumab than with placebo in the intention-to-treat population and among patients with a PD-L1 expression level of 1% or more (CheckMate 274, NCT02632409).

- Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■

2. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, et al. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 4;8:653516.

Fazit: Despite the relatively high heterogeneity of the reviewed studies, our findings highlighted that a noteworthy proportion of patients who have suffered from SARS-CoV-2 infection present a "post-COVID syndrome." The multifaceted understanding of all aspects of the COVID-19 pandemic, including these long-term symptoms, will allow us to respond to all the global health challenges, thus paving the way to a stronger public health.

- Schwerpunkt: Infectious Disease
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)