

Urologe 2019 · 58:1084–1087
<https://doi.org/10.1007/s00120-019-1008-0>
 Online publiziert: 24. Juli 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

DGU 



Friedemann Zengerling^{1,2}

¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

²UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Phosphodiesteraseinhibitoren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms

Originalpublikation

Pattanaik S, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, Lyon JA, Singh SK, Mandal AK, Mavuduru RS (2018) Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD010060. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010060.pub2>.

Übersetzung

Titel. Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung von Symptomen der unteren Harnwege bei benigner Prostatahyperplasie

Hintergrund. Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist eine nichtmaligne Vergrößerung der Prostata-drüse, die störende Symptome der unteren Harnwege („lower urinary tract symptoms“, LUTS) verursachen kann. Alpha-Blocker (AB) und 5 α -Reduktaseinhibitoren (5-ARI) sind die Eckpfeiler der medikamentösen Behandlung. Kürzlich wurden Phosphodiesterasehemmer (PDE-Hemmer), die bisher als Medikamente bei erektiler Dysfunktion verwendet wurden, zur Behandlung von LUTS bei Männern eingeführt.

Ziele. Ziel des Reviews ist die Beurteilung der Auswirkungen von PDE-Hemmern im Vergleich zu Placebo und anderen

Standardarzneimitteln (AB und 5-ARI) bei Männern mit BPH-bedingtem LUTS.

Suchmethodik. Wir haben Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, Web of Science und das Studienregister der WHO und der National Institutes of Health (NIH) systematisch durchsucht (Stand 2. August 2018). Darüber hinaus erfolgte eine Handsuche von Abstracts und Konferenzberichten sowie in zitierter und zitierender Literatur. Zudem haben wir Kontakt mit den Studienautoren aufgenommen, um weiterführende Informationen zu erhalten.

Auswahlkriterien. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die PDE-Hemmer mit Placebo, AB oder 5-ARI für mindestens 4 Wochen bei Männern mit LUTS wegen BPH untersuchten, wurden eingeschlossen.

Datensammlung und Analyse. Drei Reviewautoren überprüften unabhängig voneinander die Literatur und extrahierten Daten. Primäre Endpunkte waren Auswirkungen auf die Symptome des Harnlassens gemessen anhand des International Prostate Symptom Scores (IPSS-Gesamtwert; Score zwischen 0 und 35, wobei höhere Werte mehr Symptome widerspiegeln), der damit verbundene Leidensdruck, gemessen anhand des Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index (BPHII; Score zwischen 0 bis 13, wobei höhere Werte einen erhöhten Leidensdruck widerspiegeln), sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE). Zur Bewertung der Qualität

der Evidenz wurde GRADE verwendet. Kurzzeitige Ergebnisse (bis zu 12 Wochen) und langfristige Ergebnisse (ab 12 Wochen oder länger) wurden separat betrachtet.

Hauptergebnisse. Es wurden insgesamt 16 randomisierte Studien in diesen Review eingeschlossen. Die Ergebnisse für die primären Endpunkte sind wie folgt.

PDE-Hemmer im Vergleich zu Placebo

PDE-Hemmer könnten zu einer geringfügigen Verbesserung des IPSS-Gesamtwerts führen (Mittelwertdifferenz [MD]: 1,89 niedriger, 95%-Konfidenzintervall [KI] 2,27 niedriger bis 1,50 niedriger; $n = 4293$; Evidenz von niedriger Qualität), verglichen mit Placebo und der BPH-II-Wert könnte sich dadurch geringfügig reduzieren (MD 0,52 niedriger, 95%-KI 0,71 niedriger bis 0,33 niedriger; $n = 3646$; niedrige Qualität der Evidenz). Die Häufigkeit von UE könnte erhöht sein (relatives Risiko [RR] 1,42, 95% KI 1,21–1,67; $n = 4386$; niedrige Qualität der Evidenz). Dies entspricht 95 mehr UE pro 1000 Teilnehmer (95%-KI 47 mehr bis 151 mehr pro 1000 Teilnehmer). Die Studienergebnisse stützen sich auf eine Behandlungsdauer von 6 bis 12 Wochen.

PDE-Hemmer im Vergleich zu AB

PDE-Hemmer und AB führen wahrscheinlich zu einer ähnlichen Verbesserung des IPSS-Gesamtwerts (MD 0,22 höher, 95%-KI 0,49 niedriger bis 0,93 höher; $n = 933$; Evidenz von moderater

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

Qualität) und könnten einen ähnlichen Effekt auf den BPH-II-Wert (MD 0,03 höher, 95 %-KI um 1,10 niedriger bis 1,16 höher; $n = 550$ niedrige Qualität der Evidenz) und die Häufigkeit von UE (RR 1,35, 95 %-KI 0,80–2,30; $n = 936$; niedrige Qualität der Evidenz) haben. Dies entspricht 71 UE mehr pro 1000 Teilnehmer (95 %-KI 41 weniger bis 264 mehr pro 1000 Teilnehmer). Die Studienergebnisse stützen sich auf eine Behandlungsdauer von 6 bis 12 Wochen.

PDE-Hemmer und AB im Vergleich zu AB alleine

Die Kombination von PDE-Hemmer und AB könnte im Vergleich zu AB alleine eine geringfügige Verbesserung des IPSS-Gesamtwerts bewirken (MD 2,56 niedriger, 95 %-KI 3,92 niedriger bis 1,19 niedriger; $n = 193$; niedrige Qualität der Evidenz). Es wurde keine Evidenz zum BPH-II-Wert gefunden. Die Anzahl der UE könnte sich erhöhen (RR 2,81, 95 %-KI 1,53–5,17; $n = 194$; moderate Qualität der Evidenz). Dies entspricht 235 mehr UE pro 1000 Teilnehmer (95 %-KI 69 mehr bis 542 mehr pro 1000 Teilnehmer). Die Studienergebnisse stützen sich auf eine Behandlungsdauer von vier bis zwölf Wochen.

PDE-Hemmer und AB im Vergleich zu PDE-Hemmer alleine

Die Kombination von PDE-Hemmer und AB könnte im Vergleich zu PDE-Hemmer alleine eine geringe Verbesserung des IPSS-Gesamtwerts bewirken (MD 2,4 niedriger, 95 %-KI 6,47 niedriger bis 1,67 höher; $n = 40$; niedrige Qualität der Evidenz). Daten zum BPH-II-Wert oder zu UE wurden nicht gefunden. Die Studienergebnisse stützen sich auf eine Behandlungsdauer von vier Wochen.

PDE-Hemmer und 5-ARI im Vergleich zu 5-ARI alleine

Kurzfristig (bis zu 12 Wochen) führt die Kombination von PDE-Hemmer und 5-ARI wahrscheinlich zu einer geringen Verbesserung des IPSS-Gesamtwerts (MD 1,40 niedriger, 95 %-KI 2,24 niedriger bis 0,56 niedriger, $n = 695$, moderate

Qualität der Evidenz) im Vergleich zu 5-ARI alleine. Es wurde keine Evidenz zum BPH-II-Wert oder zu UE gefunden. Langfristig (13 bis 26 Wochen) führt die Kombination von PDE-Hemmer und 5-ARI wahrscheinlich zu einer schwachen Reduktion des IPSS-Gesamtwerts (MD 1,00, niedriger, 95 %-KI von 1,83 niedriger bis 0,17 niedriger; $n = 695$; moderate Qualität der Evidenz). Es wurde keine Evidenz über die Auswirkungen auf die BPH-II-Werte gefunden. Es gibt möglicherweise keinen Unterschied in den Raten zur Häufigkeit von UE (RR 1,07, 95 %-KI 0,84–1,36; $n = 695$; niedrige Qualität der Evidenz). Dies entspricht 19 UE mehr pro 1000 Teilnehmer (95 %-KI 43 weniger bis 98 mehr pro 1000 Teilnehmer).

Es wurden keine Studien gefunden, die andere Behandlungskombinationen oder unterschiedliche Wirkstoffe von PDE-Hemmern gegeneinander verglichen haben.

Schlussfolgerung der Autoren. Im Vergleich zu Placebo führen PDE-Hemmer wahrscheinlich zu einer schwachen Reduktion der IPSS-Gesamtwerte und der BPH-II-Werte, verbunden mit einer möglichen Zunahme von UE. Zwischen PDE-Hemmern und AB bestehen möglicherweise keine Unterschiede hinsichtlich der Verbesserung der IPSS-Gesamtwerte, des BPH-II-Werts und der Häufigkeit von UE. Es scheint keinen zusätzlichen Nutzen von PDE-Hemmern in Kombination mit AB im Vergleich zu PDE-Hemmern alleine oder AB alleine oder PDE-Hemmer in Kombination mit 5-ARI im Vergleich zu ARI alleine hinsichtlich Symptomen beim Harnlassen zu geben. Die meiste Evidenz gibt es für eine kurze Behandlungsdauer von bis zu 12 Wochen, mit einer moderaten oder niedrigen Vertrauenswürdigkeit der Evidenz.

Kommentar

Ab dem 50. Lebensjahr leiden Männer mit zunehmendem Alter häufig an einem benignen Prostatasyndrom, welches durch ein hormonabhängiges Wachstum der Prostata hervorgerufen wird. Es führt häufig zu Symptomen

des unteren Harntraktes (LUTS), welche aus Speichersymptomen (z. B. Pollakisurie, Nykturie, Urge), Miktionsymptomen (z. B. verzögerter Miktionsbeginn, Strahlabschwächung) und postmiktionalen Symptomen (z. B. Nachträufeln) bestehen. Diese Symptome schränken häufig die Lebensqualität betroffener Männer relevant ein. Sind ein abwartendes Vorgehen oder eine operative Intervention nicht angezeigt, kommen verschiedene orale Medikamente zum Einsatz. In Deutschland zugelassen und durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattungspflichtig sind in dieser Indikation Alpharezeptorblocker (z. B. Tamsulosin), 5 α -Reduktasehemmer (z. B. Finasterid) oder der PDE-5-Hemmer Tadalafil. Außerdem eingesetzt werden nicht erstattungsfähige Phytotherapeutika, wie beispielsweise Sägepalmenextrakt (*Serenoa repens*), für den – bei eingeschränkter Evidenzlage – keine Verbesserung der LUTS-Symptomatik im Allgemeinen, jedoch ein geringer positiver Effekt hinsichtlich der Nykturie nachgewiesen werden konnte [1, 2].

Dieses in 2018 publizierte Cochrane-Review untersucht den Einfluss von PDE-5-Inhibitoren (PDEI) auf die LUTS-Symptomatik von Männern mit benignem Prostatasyndrom. Die LUTS-Symptomatik wurde anhand des IPSS-Fragebogens (erfasst Miktionsbeschwerden, 7 Items) und des BPH-II-Scores (erfasst subjektiven Leidensdruck und „quality of life“, 4 Items) erhoben, weiterer primärer Endpunkt war die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen. Es konnten Studien zum Einsatz von verschiedenen PDEI (Tadalafil 2,5–20 mg täglich, Sildenafil 50–100 mg täglich und Vardenafil 10 mg 2-mal täglich) identifiziert werden, die maximale Therapiedauer bzw. Nachbeobachtungszeit umfasste einen relativ kurzen Zeitraum von 12 Wochen. Bei der systematischen Literaturrecherche wurden 11 placebokontrollierte Studien gefunden, 4 Studien mit einer AB-Therapie im Kontrollarm sowie 6 Studien, bei denen der PDEI in Kombination mit einem AB oder einem 5-ARI untersucht wurde. Für alle Vergleiche ist fast ausnahmslos eine geringe Evidenzqualität der untersuchten Endpunkte auf Basis der vorhandenen Studienergebnisse angegeben,

die Aussagen bzw. Empfehlungen des Reviews bleiben damit insgesamt vage.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass PDEI im Vergleich zu Placebo zu einer geringfügigen Verbesserung des mittleren IPSS-Gesamtwerts (1,89 Punkte, 95 % -KI 2,27–1,50) und des mittleren BPH-II-Scores (0,52 Punkte; 95 % -KI 0,71–0,33) führen können. Zu beachten ist, dass beide Effekte statistisch signifikant, jedoch klinisch nur bedingt relevant sind. Für eine klinisch relevante Verbesserung des IPSS-Scores wird eine Verbesserung von 3 Punkten gefordert (–3 Punkte=leichte Verbesserung; –5 Punkte=mäßige Verbesserung; –9 Punkte=starke Verbesserung), beim BPH-II-Score sind es 0,5 Punkte (–0,5 Punkte=leichte Verbesserung; –1 Punkt=mäßige Verbesserung; –2 Punkte=starke Verbesserung, [3]). Die differenzierte Betrachtung von Studienergebnissen hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz als auch ihrer klinischen Relevanz soll hier betont werden [4]. Eine „positive Studie“ oder „practice changing study“ sollte immer beides beinhalten: statistische Signifikanz, aber auch eine ausreichend große klinisch relevante Ausprägung des Effekts (idealerweise gepaart mit einem akzeptablem Nebenwirkungsprofil im Interventionsarm). Bezüglich ihrer Wirksamkeit zeigen sich die drei oben genannten unterschiedlichen PDEI-Präparate ähnlich, ebenso ist in mehreren durchgeführten Subgruppenanalysen kein relevanter Unterschied zwischen verschiedenen Dosierungen (z. B. Tadalafil 2,5 mg täglich vs. Tadalafil 5 mg täglich vs. Tadalafil 10 mg täglich usw.) festzustellen.

Im Vergleich zu einer AB-Therapie lässt sich keine Überlegenheit bzgl. der beiden oben genannten LUTS-Parameter (IPSS und BPH II) feststellen. Die Frage, welche der beiden Therapien besser ist, könnte sich an Art und Häufigkeiten der therapieassoziierten Nebenwirkungen entscheiden. Die Häufigkeit von UE war numerisch etwas höher unter PDEI im Vergleich zu AB (relatives Risiko 1,35; 95 % -KI 0,80–2,30), jedoch ohne statistische Signifikanz. Freilich unterscheiden sich die Nebenwirkungen (z. B. PDEI: Flush, Kopfschmerzen vs. AB: Hypo-

nie, retrograde Ejakulation) und Kontraindikationen (z. B. PDEI: Nitrattherapie vs. AB: Kataraktoperation) im Einzelnen substanzspezifisch, was bei der Wahl der Substanz dann in Abhängigkeit der Komorbidität bzw. vorangegangenen UE miteinbezogen werden kann.

Da sowohl PDEI als auch AB insgesamt jedoch als nebenwirkungsarm gelten, liegt der Einsatz einer Kombinationstherapie beider Substanzen nahe. Die Kombinationstherapie aus PDEI und AB zeigte sich einer jeweiligen Monotherapie als statistisch signifikant überlegen, wobei sich basierend auf insgesamt 4 Studien v. a. gegenüber der AB-Monotherapie ein Vorteil in der Reduktion des IPSS-Scores (MD –2,56, 95 %-KI –3,92 bis –1,19) zeigt. Erwartungsgemäß ist dies mit einer höheren Nebenwirkungsrate verbunden (RR 2,81, 95 %-KI 1,53–5,17), sodass eine Kombinationstherapie aus PDEI und AB zur Behandlung eines BPS-assoziierten LUTS nicht grundsätzlich empfohlen werden kann.

Das vorliegende Cochrane Review wurde erst kürzlich im November 2018 publiziert und besitzt daher eine hohe Aktualität. Zwischenzeitlich wurde lediglich eine kleine randomisierte Cross-over-Studie ($n=40$) zum Vergleich von PDEI (Tadalafil 10 mg täglich) und AB (Tamsulosin 0,4 mg täglich) aus derselben Arbeitsgruppe, die auch das Cochrane Review publiziert hatte, veröffentlicht [5]. Hier zeigte sich in Übereinstimmung der hier wiedergegebenen Resultate kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen hinsichtlich Symptomreduktion von LUTS.

Fazit für die Praxis

- **Alpha-Blocker (AB) und PDE-5-Inhibitoren (PDEI) sind zur Behandlung von BPS-assoziierten (benignes Prostata-syndrom) LUTS („lower urinary tract symptoms“) äquieffektiv.**
- **Bei ähnlicher Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate ist unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots der AB-Therapie der Vorzug zu geben (z. B. Monatstherapiekosten Tamsulosin 0,4 mg → € 6,60 vs. Tadalafil 0,5 mg → 35 €)**

- **Die Beachtung substanzspezifischer Nebenwirkungen und Kontraindikationen können bei der Wahl des Präparats (AB oder PDEI) hilfreich sein.**
- **Für Patienten mit gleichzeitig bestehender erektiler Dysfunktion und gutem Ansprechen auf eine PDEI-Therapie on demand sollte die Verordnung eines PDEI (z. B. Tadalafil 5 mg täglich) erwogen werden, da so mit einem Präparat beide Erkrankungen behandelt werden können.**
- **Eine Kombinationstherapie aus PDEI und AB zeigt eine signifikante Verbesserung gegenüber der jeweiligen Monotherapie. Da der Effekt jedoch klinisch kaum relevant und mit einer höheren Nebenwirkungsrate verbunden ist, wird eine Kombinationstherapie nicht grundsätzlich empfohlen.**

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Friedemann Zengerling
UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Martin-Buber-Str. 10, 14163 Berlin, Deutschland
uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Zengerling gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ (2012) Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD1423. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001423.pub3>
2. Zengerling F (2018) Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Urologe A* 57(7):846–849. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0687-2>
3. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E, Lepor H (1995) Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 154(5):1770–1774
4. Rees J (2015) Patients not P values. *BJU Int* 115:678–679. <https://doi.org/10.1111/bju.12994>

5. Pattanaik S, Sandhu HS, Mavuduru RS, Singh SK, Mandal AK (2019) Efficacy of tamsulosin and tadalafil in relieving benign prostatic hyperplasia related symptoms: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. Indian J Urol 35(1):25–33

1. Kunath F, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun 11;6:CD003506. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003506.pub2>

Fazit: Early androgen suppression therapy probably extends time to death of any cause and time to death from prostate cancer. It may slightly decrease the rate of skeletal events. Rates of serious adverse events and quality of life may be similar. It may increase fatigue and may increase the risk of heart failure. Better quality trials would be particularly important to better understand the outcomes related to possible treatment-related harm, for which we only found low-certainty evidence.

Schwerpunkt: Oncology – Genitourinary

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

— Ist das neu?: ■■■■■■□□

2. Kasivisvanathan V, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019 May 23. pii: S0302-2838(19)30360-4. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.043>

Fazit: MRI-TB is an attractive alternative diagnostic strategy to systematic biopsy.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

— Ist das neu?: ■■■■■■□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)