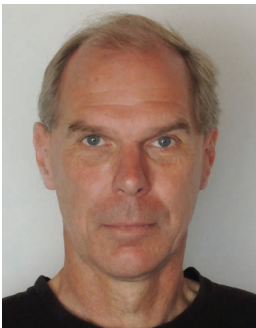


Die Pharmakotherapie der Lower Urinary Tract Symptomatology (LUTS)/Benigen Prostatahyperplasie (BPH) – Was bringt die Zukunft?

¹Stefan Ückert, ²Annika Simon, ³Dimitrios Tsikas, ⁴Andreas Bannowsky, ¹Markus A. Kuczyk
Medizinische Hochschule Hannover (MHH), ¹Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Urologische Onkologie, ²Zentrum Innere Medizin, ³Zentrum Pharmakologie & Toxikologie (Core Unit Proteomics), Hannover; ⁴Imland Klinik GmbH, Klinik für Urologie, Rendsburg



Prof. Dr. Stefan Ückert,
Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Urologische Onkologie

Allgemeines

Das Benigne Prostatasyndrom (BPS) ist durch die drei wesentlichen klinischen Aspekte irritative (Miktions)Symptomatik (Lower Urinary Tract Symptomatology = LUTS), Prostatavergrößerung (Benign Prostatic Enlargement = BPE) und infravesikale Obstruktion (Bladder Outlet Obstruction = BOO secondary to BPE) charakterisiert. Die infolge der hyperplastischen histologischen Veränderungen konsekutive Zunahme des Volumens der Prostata (BPE) und der zunehmende Einfluss des sympathischen Systems im Bereich der Übergangszone und der Region des Blasenauslasses gelten als wesentliche Ursachen der irritativen Symptomatik. Urodynamische Untersuchungen zeigten, dass etwa 60% der Männer mit LUTS auch eine infravesikale Obstruktion (BOO) aufweisen. Zu den Symptomen, die durchaus häufig, allerdings nicht zwangsläufig mit einer pathologisch-histologisch manifesten BPH (pBPH) korrelieren, zählen u.a. eine Abschwächung des Harnstrahls, imperativer Harndrang, Pollakisurie, Nykturie und Detrusorinstabilitäten. Diese Symptomatik kann in Abhängigkeit vom Grad ihrer Manifestation und der subjektiven Empfindung des Patienten zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, so dass etwa 30% der Patienten fachärztliche Hilfe in Anspruch nehmen [1,2,3]. Die primären Ziele der Therapie sind eine rasche Ver-

besserung der Symptomatik und die Vermeidung der relevantesten BPS-assoziierten Komplikationen wie Harnverhalt, Überlaufblase, Harnwegsinfekte und Nierensuffizienz. In der Pharmakotherapie von BPS/BPE gelten heute die die α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin, Silodosin und Terazosin und die 5- α -Reduktase-Inhibitoren (5-ARI) Finasterid und Dutasterid als (Gold)Standard. Diese Pharmaka erreichen eine Verbesserung der subjektiven und objektiven Symptome, verzögern die natürliche BPH-Progression und mindern das Risiko eines akuten Harnverhalts (Acute Urinary Retention = AUR) [4,5]. Allerdings hat die konservative Therapie mit selektiven α -Blockern keinen Effekt auf eine evtl. vorliegende infravesikale Obstruktion. Die 5-ARI haben durch die von ihnen verursachte Reduktion des Prostatavolumens einen positiven Effekt auf die infravesikale Obstruktion, allerdings besteht keine grundsätzliche Korrelation zwischen einer manifesten Obstruktion und einer vergrößerten Prostata; d.h., dass auch Patienten mit einer kleinen Drüse obstruktiv sein können. Zudem ist die Anwendung von 5-ARI erst bei einem Prostatavolumen von 30 ml bis 40 ml angezeigt, da diese Klasse von Wirkstoffen vor allem bei symptomatischen Patienten mit einem größeren Drüsenvolumen effektiv ist. Die Ergebnisse klinischer Studien lassen darauf schließen, dass

der Therapieerfolg hinsichtlich der Reduktion des allgemeinen Risikos der Patienten für eine AUR durch die kombinierte Gabe eines 5-ARI und α -Blockers erheblich verbessert werden kann [6]. Auch mit der Kombination eines α_1 -Adrenozeptorantagonisten mit einer antimuskarinergen Substanz (Darifenacin, Solifenacin, Fesoterodin, Tolterodin, Oxybutynin, Propiverin, Trospiumchlorid) ließen sich OAB-Symptome effektiver reduzieren und der IPSS/Quality of Life (QoL) nachhaltiger verbessern als unter der Monotherapie mit einem α -Blocker [7]. Mit dem PDE5-Inhibitor Tadalafil steht seit einigen Jahren ein weiterer effektiver Wirkstoff für die Behandlung von LUTS/BPH zur Verfügung. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz – 1 Stunde bis 1,5 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration und eine Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von mehr als 10 Stunden – machen Tadalafil für eine once daily Behandlungsstrategie geeignet. Zahlreiche multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass der PDE5-Inhibitor den IPSS sowie die Speicher- und Miktions-symptomatik der Patienten deutlich verbessert [8]. Randomisierte, doppelblinde, Cross over Studien, die die Effektivität der Kombination von Tadalafil (20 mg/Tag) mit dem α_1 -Adrenozeptorantagonisten Tamsulosin (0,4 mg/Tag) untersuchten (Studiendauer: 45 Tage bis 12 Wochen),

haben gezeigt, dass die Veränderungen der IPSS and IPSS-QoL Scores in der Gruppe der Patienten, welche die Kombination bekommen hatten, ausgeprägter waren als in jenen, die nur Tamsulosin erhalten hatten [9]. Die klinisch-pharmakologische Forschung in der Indikation BPH ist von der Suche nach alternativen Therapieoptionen geprägt, die neben der Optimierung bereits etablierter Behandlungsstrategien die Identifizierung neuer Wirksubstanzen betreffen, die mit peripheren neuromuskulären/neuronalen Mechanismen (NO-Donoren, Agonisten/Antagonisten endogener Peptide, Botulinumtoxin, NX-1207), der steroidalen Achse (Cetorelix) oder dem metabolischen Turn over (Lonidamin) interagieren.

Neue α_{1A} -D-Adrenozeptorantagonisten (alpha-Blocker)

Nach dem Jahr 2000 wurden auch die Effekte einiger Subtyp-selektiver α_1 -Rezeptorantagonisten auf die Symptomatik von BPH und LUTS evaluiert: Unter der Gabe von L-771.688, einem hochselektiven α_{1A} -Rezeptorantagonisten, wurde in einem Kollektiv von BPH-Patienten eine deutliche Verbesserung der Harnflussrate festgestellt. RS-17053 und RO-700004, ebenfalls selektive α_{1A} -Blocker, erhöhten in klinischen Studien die Harnflussrate, hatten jedoch keine Wirkung auf die irritative Symptomatik der Patienten [10,11,12]. Es wird vermutet, dass auch die Aktivität von α_{1D} -Rezeptoren eine Rolle in der Pathophysiologie der dynamischen Komponente der BPH spielt. Die Expression von α_{1D} -Rezeptoren konnte im Detrusor und im sakralen Rückenmark nachgewiesen werden, es wird über einen Zusammenhang zwischen der Aktivität dieses Rezeptor-Subtyps und der Detrusorhyperaktivität spekuliert, weshalb eine pharmakolo-

gische Modulation als alternative Therapieoption in der Therapie von LUTS/BPH in Erwägung gezogen worden ist [13]. Naftopidil, ein selektiver α_{1D} -Antagonist, appliziert in einer Dosierung von 25 mg (3x/Tag) oder 75 mg (1x/Tag), verbesserte innerhalb von 8 Wochen signifikant IPSS, IPSS-QoL und den BPH Impact Index (BII) und reduzierte die 24 Stunden Miktionsfrequenzen der Patienten [14]. Urodynamische Untersuchungen zeigten eine Erhöhung der durchschnittlichen und maximalen Harnflussrate und der Zeit bis zum First Desire to Void, während der urethrale Widerstand und Verschlussdruck reduziert wurden [15]. Naftopidil zeigte auch in solchen Patienten positive Effekte, die vor allem über Miktionssymptome (Nocturia $\geq 3x$, assoziiert mit Schlafstörungen) klagten [16].

Cetorelix (LHRH Antagonist)

Die pharmakologische Intervention in die steroidale Achse, im Wesentlichen die biologischen Wirkungen von Testosteron und seines aktiven Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) (der u.a. die Proliferation der drüsigen Anteile und des fibromuskulären Stromas der Prostata vermittelt), ist seit Jahrzehnten als Option des klinischen Managements von Patienten mit BPH/LUTS bekannt. Neben der Inhibition des Enzyms 5- α -Reduktase, das Testosteron in DHT konvertiert, repräsentiert die Modulation der Aktivität des Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) eine Strategie, mit hormonabhängigen Ereignissen in der Prostata zu interferieren. Der LHRH Rezeptorantagonist Cetorelix induziert eine transiente Reduktion des zirkulierenden Testosteron, hemmt in vitro die Proliferation der Zelllinie BPH-1 durch Wachstumsfaktoren wie dem Insulin-like Growth Factor (IGF) und Fibroblast Growth Factor, reduziert

die intrazelluläre Produktion von Interleukinen, des Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sowie die Expression von Rezeptorproteinen, die LHRH und α_1 -adrenerge Agonisten binden [17,18]. Das weist darauf hin, dass die Effekte von Cetorelix nur teilweise auf eine Reduktion der Testosteronproduktion zurückzuführen sind und eine klinisch wirksame Dosis der Substanz das Testosteron wahrscheinlich nicht auf das Kastrationsniveau senkt.

Botulinumtoxin (BoTx)

Tierexperimentelle und initiale klinische Studien weisen darauf hin, dass auch das Endotoxin Botulinumtoxin, ein Metabolit des anaeroben Bakteriums *Clostridium botulinum*, das in der Urologie bereits zur Behandlung neurogener und nicht-neurogener Blasenfunktionsstörungen verwendet wird, eine neue Option in der BPH-Therapie sein könnte. Die lokale Applikation von BoTx induziert eine partielle Denervierung der glatten Muskulatur und eine Atrophie des Prostatagewebes, dieser Effekt ergibt sich wahrscheinlich aus den neurotoxischen Eigenschaften der Substanz. In klinischen Studien führte die intraprostatiche Injektion von BoTx Typ A (200 Units, über einen transrektalen oder transperinealen Zugang) zwei Monate nach der Behandlung zu einer signifikanten Reduzierung der Symptom Score, des Restharns und des Prostatavolumens (-52% bis -64%) der Patienten, während der mittlere maximale Harnfluss zunahm [19,20]. Diese Daten wurden in einer prospektiven, nicht-randomisierten, Single Arm Cohort Study bestätigt, welche die objektiven und subjektiven (Patient reported) Outcome Parameter nach einer intraprostatichen Injektion von BoTx A in Patienten

mit LUTS, verursacht durch eine klinisch verifizierte BPH, untersucht. Nach 3 Monaten zeigte sich eine Reduktion des IPSS und des IPSS-assoziierten Health-related Quality of Life Item Score sowie eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Zufriedenheit der Patienten und der Reduktion des IPSS [21]. Im Gegensatz dazu stehen die Daten einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (Studiendauer: 72 Wochen) zur Effektivität von BoTx A (100 U, 200 U, 300 U) in mehr als 300 Patienten mit LUTS/BPH (IPSS ≥ 12 , Prostataavolumen = 30 ml bis 100 ml, $Q_{\max} = 5$ ml/s bis 15 ml/s). Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der klinischen Parameter (Outcome Parameters: IPSS, Q_{\max} , TPV, Transition Zone Volume). Diese Änderungen wurden allerdings auch in der Placebogruppe registriert. Eine Post hoc Subanalyse der Daten ergab, dass eine signifikante Reduktion des IPSS (BoTx A vs. Placebo) nur in den Probanden festgestellt wurde, die vor der Teilnahme an dem Studienprotokoll mit einem α -Adrenozeptorantagonisten behandelt worden waren [22]. Obwohl die intraprostatiche Applikation von BoTx sicher ist und von den Patienten gut toleriert wird, sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine verbindlichen Aussagen darüber möglich, ob diese pharmakologische Option eine innovative, effektive Ergänzung der bereits verfügbaren Konzepte der BPH-Therapie ist.

NO-Donoren

Die profunde physiologische Bedeutung der NO-Signaltransduktion und ihrer Schlüsselenzyme im Urogenitaltrakt ist die Rationale, eine Klasse von Substanzen, die in wässriger Lösung NO freisetzen, hinsichtlich ihres Potentials in der Behandlung von Dysfunktionen des LUT zu untersuchen.

Endogene organische Nitrate (allgemeine Formel: RONO_2), Nitrite (allgemeine Formel: RONO) und Thionitrite (S-Nitrosothiole, allgemeine Formel: R-S-N=O) sind antiatherogene, den Blutdruck senkende Verbindungen, deren Wirkung über die NO/cGMP-Kaskade vermittelt wird. Im Gegensatz zu anorganischen Nitraten sind S-Nitrosothiole in wesentlich geringerer Dosis (etwa 40-fach geringer) klinisch wirksam und vermeiden die für ISDN (Isosorbidedinitrat) und PETN (Pentaerythryltetranitrat) charakteristischen pharmakologischen Drawbacks. Die Ergebnisse Initialer klinischer Studien lassen vermuten, dass S-Nitrosothiole in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Atherosklerose, arterielle Hypertension und koronare Syndrome verwendet werden könnten [23]. Mit der In vitro Organbadtechnik wurde gezeigt, dass GSNO (S-Nitrosoglutathion) und SNC (S-Nitrosocystein) die Generation kontraktile Kraftentwicklung (induziert durch den α -adrenergen Agonisten Norepinephrin oder das vasokonstriktorisches ET-1) isolierter Streifenpräparate aus der Transitionalzone der Prostata antagonisieren können, diese Effekte korrespondierten mit einer (konzentrations- und zeitabhängigen) Erhöhung der Gewebekonzentration des Second Messenger cGMP um einen Faktor 5 bis 17 [24]. In Experimenten, die aus der Prostata isolierte glatte Muskelzellen verwendeten (Explant Culture Technique), reduzierten GSNO und SNP (Sodiumnitroprussid) die Zahl der mit ET-1 kontrahierten Zellen/Fläche signifikant [25]. In vitro induziert das S-Nitrosothiol S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP) eine Inhibition der durch Noradrenalin verursachten tonischen Kontraktion kleiner Arteriolen der Prostata des Schweins, daraus wurde geschlossen, dass die durch NO-Donoren induzierte Vasodilatation geeignet

sein könnte, altersbedingten Änderungen des lokalen Blutflusses in der Prostata und dadurch bedingten chronischen ischämischen Prozessen und durch Hypoxie stimulierten Änderungen der Proliferation des prostaticen Stromas vorzubeugen [26]. Bisher haben nur sehr wenige Studien die (un)mittelbaren klinischen Effekte organischer Nitrate auf die Miktionsparameter in BPH-Patienten untersucht. Eine sublinguale Formulierung des ISDN in einer Dosierung von 20 mg bis 200 mg ermöglichte in einer Gruppe symptomatischer (obstruktiver) Patienten mit BPH (mit BPH-assoziiertes AUR) spontane Miktionen, erhöhte den mittleren und maximalen Harnfluss, das mittlere Miktionsvolumen, reduzierte das Restharnvolumen und den IPSS [27].

Vasopressin- und Tachykininagonisten/antagonisten

Es gibt Hinweise darauf, dass neben den klassischen Transmittern des sympathischen und parasympathischen Systems auch nicht-adrenerge, nicht-cholinerge (NANC) Signalsubstanzen an der Kontrolle temporärer Ereignisse im unteren und oberen Harntrakt beteiligt sind. In diesem Kontext ist die Freisetzung endogener Peptide ein relevanter Mechanismus der Aufrechterhaltung der normalen Funktion des unteren Harntraktes (LUT), einschließlich der Speicherung und Entleerung von Urin. Das Peptid Arginin-Vasopressin (AVP) wird im Hypothalamus (Nucleus supraoptici) synthetisiert und nach einem neuronalen Stimulus in die systemische Zirkulation abgegeben. AVP induziert eine Vasokonstriktion im vaskulären Bett der Nieren und blockiert so die Diuresis, das Peptid konnte aber auch in sympathischen Nervenfasern detektiert werden, die den Urogenitaltrakt innervieren [28]. Nocturia, definiert

als nächtliche Urge Episoden (zwei oder mehr), ist ein prävalentes, störendes Symptom in Patienten mit LUTS/BPH, dass die Lebensqualität erheblich limitieren kann. Die häufigsten Ursachen für Nocturia sind nächtliche Polyuria/24 Stunden Polyuria und eine BPH-induzierte Überaktivität der Harnblase [29,30]. VA 106483, ein Vasopressinagonist, ist ein sogenanntes Small Drug Molecule mit antidiuretischen Eigenschaften, das von Vanita Therapeutics Ltd. (Southampton, England) in einer Phase-2-Studie, die 30 Patienten mit BPH-assoziiierter Nocturia einschließt, entwickelt wird [31]. Tachykinine wie die Substanz P (SP) und das Neurokinin A und B zählen zu einer Familie endogener Neuropeptide, die ihre Wirkung durch die Bindung an NK1-, NK2- und NK3-Rezeptoren vermitteln. Diese Peptide und ihre spezifischen Rezeptoren sind im Hinblick auf mögliche therapeutische Implikationen in der Behandlung nicht-maligner urologischer Erkrankungen diskutiert worden. Obwohl einige basiswissenschaftliche Daten Hinweise darauf geben, dass die selektive Modulation von NK-Rezeptoren eine rationale Strategie der Pharmakotherapie von LUTS/BPH sein könnte, sind bisher keine Phase-2-Studien zur klinischen Effektivität selektiver NK-Antagonisten durchgeführt worden [32].

NX-1207 (Fexapodidtriflutat, Neuropeptid)

NX-1207 (Fexapodidtriflutat, FT), das gegenwärtig von Nymox Pharmaceutical Corp. (Hasbrouck Heights, NJ, USA) and Serex Inc. (Montreal, Quebec, Canada) für eine klinische Anwendung in der Indikation BPH/LUTS entwickelt wird, ist eine peptidgerge Substanz, die ihre pharmakologische Wirkung wahrscheinlich durch apoptotische und neurochemische Effekte vermittelt, der präzise Mechanismus der phy-

siologischen Interaktion ist bisher noch nicht spezifiziert worden. Nach einer transrektalen Injektion von FT (2,5 mg) in die Prostata stimuliert das Peptid proapoptotische Ereignisse, die zu einem Untergang fokaler Zellen, zu einer Reduktion des Prostata Volumens und somit einer Verbesserung der Speicher- und Miktionssymptome der Patienten führen [33]. Einige klinische Phase-2-Studien haben gezeigt, dass NX-1207 die Symptome der Patienten substantieller verbessert als die oral applizierten BPH/LUTS-Medikationen. In Patienten, die mit NX-1207 behandelt worden waren, zeigten sich die Veränderungen des IPSS von der Basislinie markanter, zeigte sich die Inzidenz einer AUR oder einer chirurgischen Intervention aufgrund eines BPH-Progresses wesentlich geringer als in der Placebogruppe oder in einer Kohorte, die eine der konventionellen oralen BPH-Medikationen erhalten hatte. Relevante Nebenwirkungen wurden unter der Anwendung von NX-1207 nicht beobachtet [34]. Umfangreichere Phase-3-Protokolle werden zeigen, ob NX-1207/FT ein Kandidat für eine sichere, effektive und gut tolerierte minimal invasive, in der Fachpraxis oder der Klinik durchgeführte BPH-Therapie ist.

Lonidamin (TH-070, Hexokinase-Inhibitor)

In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass hyperplastisches Prostatagewebe physiologisch u.a. dadurch charakterisiert ist, dass die Produktion metabolischer Energie im Wesentlichen über die Glykolyse, nur zu einem geringen Teil über den aeroben Zitronensäure Zyklus (Krebszyklus) erfolgt. Da die Glykolyse einen wesentlich geringen energetischen Wirkungsgrad als der Krebszyklus hat, müssen Zellen, die ihren Energiebedarf über die anaeroben Glykolysereaktionen bereitstellen,

die Produktion solcher Proteine erhöhen, die den Transport und die Metabolisierung der Glukose vermitteln. Das sogenannte Metabolic Targeting nutzt diese Tatsache, um Zielzellen selektiv therapeutisch zu beeinflussen. TH-070 (Lonidamin, Threshold Pharmaceuticals, Redwood City, CA, USA), ein Derivat der Indazol-3-Carboxylsäure, ist ein oral aktives Molekül, das die Aktivität der Hexokinase (das Enzym, welches die erste Reaktion der Glykolyse katalysiert) und des mitochondrialen Pyruvattransporterproteins (MPC = Mitochondrial Pyruvate Carrier) hemmt, diese Hemmung verursacht eine Disruption der zellulären Energieproduktion und in der Folge eine Apoptose [35]. Da der oben beschriebene Metabolismus in fast allen soliden Malignitäten aktiv ist, wird Lonidamin in der Onkologie bereits als Auxiliärtherapie zur Ergänzung einer Radio- oder Chemotherapie in der Behandlung verschiedener Tumorentitäten (Lunge, Brust, Leber) verwendet [36]. Die Ergebnisse einer Phase-2-Studie zur Effektivität von Lonidamin (TH-070) in der Indikation BPH (150 mg, einmal täglich, für 28 Tage) zeigen eine signifikante Reduktion des Prostata Volumens, eine Zunahme des Q_{max} , eine Verminderung des Restharnvolumens (PVR) und des IPS Score [37]. In der Krebstherapie haben Patienten Lonidamin in einer Dosierung erhalten, die bis um einen Faktor 40 über der in den BPH-Studien verwendeten effektiven Dosis lag, ohne das relevante Toxizitätseffekte beobachtet wurden. TH-070 könnte in der BPH-Therapie die erste effektive aktive Wirksubstanz repräsentieren, die das pharmakologische Prinzip des Metabolic Targeting nutzt. ◀

Literatur:

- [1] Guess HA (1995) Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 22: 247-261
- [2] Paolone DR (2010) Benign Prostatic Hyperplasia. *Clin Geriatr Med* 26: 223-239

- [3] Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, Lator L, Hossack T, Woo HH, Te AE, Kaplan SA (2016) Benign Prostatic Hyperplasia. *Nat Rev Dis Primers* 2: 16031
- [4] Lepor H (2016) Alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 43: 311-323
- [5] Naslund MJ, Miner M (2007) A review of the clinical efficacy and safety of 5-alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 29: 17-25
- [6] Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F, Palacios JM, Vasylyev A, Manyak MJ (2015) Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (DUODART) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int* 16: 450-459
- [7] van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klavner M, Sokol R, Speakman M, Traudner K, Drake MJ (for the NEPTUNE Study Group) (2013) Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol* 64: 1003-1012
- [8] Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, Cox D, Watts S, Dey D, Viktrup L (2013) Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multi-national, randomized, placebo-controlled clinical studies. *UROLOGY* 82: 667-673
- [9] Kim SW, Park NC, Lee SW, Yang DY, Park JK, Moon DG, Yang SK, Lee SW, Moon KH, Ahn TY, Kim SW, Park K, Min KS, Ryu JK, Son H, Jung J, Hyun JS (2017) Efficacy and safety of a fixed-dose combination therapy of tamsulosin and tadalafil for patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: results of a randomized, double-blinded, active-controlled trial. *J Sex Med* 14: 1018-1027
- [10] Ford AP, Arredondo NF, Blue DR Jr, Bonhaus DW, Jasper J, Kava MS, Lesnick J, Pfister JR, Shieh IA, Vimont RL, Williams TJ, McNeal JE, Stamey TA, Clarke DE (1996) RS-17053 (N-[2-(2-cyclopropyl-methoxyphenoxy)ethyl]-5-chloro-alpha, alpha-dimethyl-1H-indole-3-ethanamine hydrochloride), a selective alpha1A-adrenoceptor antagonist, displays low affinity for functional alpha1-adrenoceptors in human prostate: implications for adrenoceptor classification. *Mol Pharmacol* 49: 209-215
- [11] Chang RS, Chen TB, O'Malley SS, Pettibone DJ, DiSalvo J, Francis B, Bock MG, Freidinger R, Nagarathnam D, Miao SW, Shen Q, Lagu B, Murali Dhar TG, Tyagarajan S, Marzabadi MR, Wong WC, Gluchowski C, Furray C (2000) In vitro studies on L-771.688 (SNAP 6383), a new potent and selective alpha1A-adrenoceptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 409: 301-312
- [12] Blue D, Zinner N, Grino P, Gables C, Cramer M, Ford A (2002) RO-70004, a selective alpha1A-adrenoceptor antagonist, does not improve lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 167 (Suppl) 265 (Abstract, presented at the 97th Annual Meeting of the American Urological Association, Orlando, FL, USA, 25.05.-30.05.2002)
- [13] Andersson KE, Gratzke C (2007) Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol* 4: 368-378
- [14] Tsuritani S, Nozaki T, Okumura A, Kimura H, Kazama T (2010) A prospective, randomized, controlled, multicenter study of nifedipil for treatment of male lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: 75 mg once daily in the evening compared to 25 mg thrice daily. *Urol Int* 85: 80-87
- [15] Yasuda K, Yamanishi T, Tojo M, Nagashima K, Akimoto S, Shimazaki J (1994) Effect of nifedipil on urethral obstruction in benign prostatic hyperplasia: assessment by urodynamic studies. *Prostate* 25: 46-52
- [16] Tanaka T, Kuratsukuri K, Yoshimura R, Adachi T, Yamaguchi T, Ohmachi T, Yamamoto S, Nakamura T, Tamada S, Nakatani T (2015) Efficacy of nifedipil for nocturia in male patients with lower urinary tract symptoms: comparison of morning and evening dosing. *Int J Urol* 22: 317-321
- [17] Rozsa B, Nadjji M, Schally AV, Dezso B, Flasko T, Toth G, Mile M, Block NL, Halmos G (2011) Receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in benign prostatic hyperplasia (BPH) as potential molecular targets for therapy with LHRH antagonist cetorelix. *Prostate* 71: 445-452
- [18] Siejka A, Schally AV, Block NL, Barabutis N (2010) Mechanisms of inhibition of human benign prostatic hyperplasia in vitro by the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetorelix. *BJU Int* 106: 1382-1388
- [19] Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G (2009) Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *UROLOGY* 73: 90-94
- [20] Chuang YC, Chiang PH, Yoshimura N, De Miguel F, Chancellor MB. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* (2006) 98: 1033-1037
- [21] Sacco E, Bientinesi R, Marangi F, Totaro A, D'Addessi A, Racioppi M, Pinto F, Vittori M, Bassi P (2012) Patient-reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with intraprostatic onabotulinumtoxin A: 3 month results of a prospective single-armed cohort study. *BJU Int* 110 (11, Pt C): E837-844
- [22] Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, Lee KS, Grosse J, Bugarin D, Zhou J, Patel A, Haag-Molkenteller C (2013) A randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxin A in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 63: 496-503
- [23] Scatena R, Bottoni P, Martorana GE, Giardina B (2005) Nitric oxide donor drugs: an update on pathophysiology and therapeutic potential. *Expert Opin Investig Drugs* 14: 835-846
- [24] Kedia GT, Ückert S, Scheller F, Chigogidze T, Managadze L, Jonas U, Truss MC (2006) In vitro functional responses of isolated normal human prostatic tissue to compounds interacting with the cyclic guanosine monophosphate pathway. *UROLOGY* 67: 1292-1297
- [25] Heuer O, Ückert S, Döbler G, Klocker H, Stief CG, Truss MC, Bartsch G, Jonas U (2004) Effects of phosphodiesterase inhibitors and nitric oxide donors on cultured human prostatic smooth muscle cells. *Eur Urol* 3 (No 2, Suppl): 19 (Abstract, presented at the 19th Congress of the European Association of Urology, Vienna, Austria, 24.03.-27.03.2004)
- [26] Berger AP, Deibl M, Leonhartsberger N, Bektic J, Horninger W, Fritsche G, Steiner H, Pelzer AE, Bartsch G, Frauscher F (2005) Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *BJU Int* 96: 1073-1078
- [27] Tadayyon F, Izadpanahi M, Aali S, Mazdak H, Khorrami MH (2012) The effect of sublingual isosorbide dinitrate on acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 23: 782-785
- [28] Hanley MR, Benton HP, Lightman SL, Todd K, Bone EA, Fretten P, Palmer S, Kirk CJ, Michell RH (1984) A vasopressin-like peptide in the mammalian sympathetic nervous system. *Nature (London)* 309: 258-261
- [29] van Kerrebroeck P (2011) Nocturia: current status and future perspectives. *Curr Opin Obstet Gynecol* 23: 376-385
- [30] Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D, Herrmann TR, Berges R (2014) Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol* 32: 1109-1117
- [31] Yoshimura N, Kaiho Y, Miyazato M, Yunoki T, Tai C, Chancellor MB, Tyagi P (2008) Therapeutic receptor targets for lower urinary tract dysfunction. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 377 (4-6): 437-448
- [32] Palea S, Corsi M, Artibani W, Ostardo E, Pietra C (1996) Pharmacological characterization of tachykinin NK2 receptors on isolated human urinary bladder, prostatic urethra and prostate. *J Pharmacol Exp Ther* 277: 700-705
- [33] Kunit T, Lusuardi L (2014) An evidence-based review of NX1207 and its potential in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol* 6: 67-70
- [34] Shore N, Tutrone R, Efron M, Bidair M, Wachs B, Kalota S, Freedman S, Bailen J, Levin R, Richardson S, Kaminetsky J, Snyder J, Shepard B, Goldberg K, Hay A, Gange S, Grunberger I (2018) Fexapotide trifluate: results of long-term safety and efficacy trials of a novel injectable therapy for symptomatic prostate enlargement. *World J Urol* 36: 801-809
- [35] Brawer MK (2005) Lonidamine: basic science and rationale for treatment of prostatic proliferative disorders. *Rev Urol* 7 (Suppl 7): S21-526
- [36] Nath K, Guo L, Nancolas B, Nelson DS, Shestov AA, Lee SC, Roman J, Zhou R, Leeper DB, Halestrap AP, Blair IA, Glickson JD (2016) Mechanism of anti-neoplastic activity of lonidamine. *Biochim Biophys Acta* 1866: 151-162
- [37] Ditonno P, Battaglia M, Selvaggio O, Garofalo L, Lorusso V, Selvaggi FP (2005) Clinical evidence supporting the role of lonidamine for the treatment of BPH. *Rev Urol* 7 (Suppl 7): S27-533.