

Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Brandneue Evidenz für die Kombination

BARCELONA – Für die Behandlung der Benignen Prostatahyperplasie (BPH) kann die Kombination von Alphablockern und 5-alpha-Reduktasehemmern (5-ARI) eine wichtige Rolle spielen, da sich ihre Effekte aufgrund der unterschiedlichen Wirkansätze ergänzen. Die Kombinationen dieser Substanzklassen wurden bisher nur mit dem älteren 5-ARI Finasterid geprüft. Am 25. Jahreskongress der European Association of Urology stellten Professor Dr. Andrea Tubaro (Rom) und Professor Dr. Stephan Madersbacher (Wien) CombAT, die erste Kombinationsstudie mit dem Alphablocker Tamsulosin und dem 5-ARI Dutasterid vor, diskutierten die Besonderheiten und ordneten ihre Resultate in die Landschaft der bisherigen Kombinationsstudien ein.¹

In der MTOPS-Studie zeigt die Kombination von Alphablocker und Finasterid über ein Jahr keinen Vorteil gegenüber dem Alphablocker alleine. Erst über die gesamte Nachbeobachtungsdauer von 4,5 Jahren trat ein signifikanter Unterschied ein.² Anders als in MTOPS wurden in CombAT Männer mit höherem Progressionsrisiko eingeschlossen (Prostatavolumen ≥ 30 cm³, PSA-Wert $> 1,5$ ng/ml, Alter > 50 Jahre). Die Ergebnisse wurden daher auch als einer der wichtigen Meilensteine des 25. Jahreskongresses der EAU diskutiert.

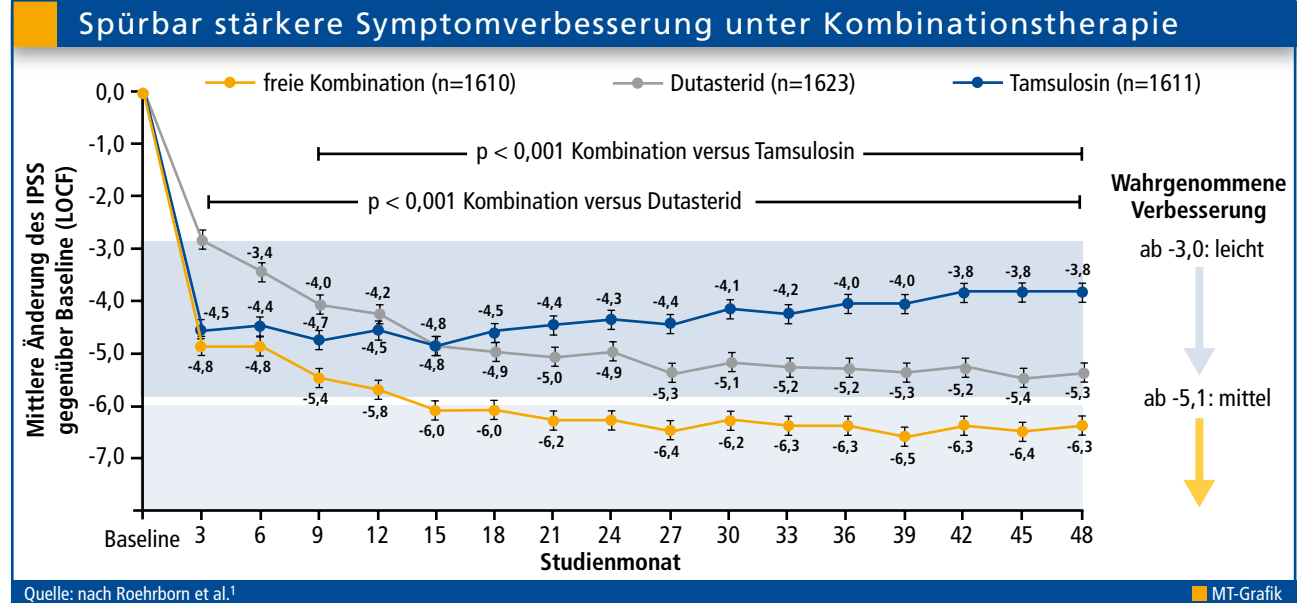
Die verschiedenen Ansätze zeigten sich auch in den Unterschieden in den Studienpopulationen: Zwar war der Ausgangs-IPSS-Wert gleich, doch das Prostatavolumen lag in der CombAT-Studie mit 55 ml gegenüber 36 ml in MTOPS deutlich höher, ebenso das Serum-PSA (4,0 vs. 2,4 ng/ml). In der CombAT-Studie war der primäre Endpunkt das Eintreten eines akuten Harnverhalts oder eines chirurgischen Eingriffs wegen der BPH.

Für den primären Endpunkt betrug die relative Risikoreduktion für die freie Kombination von einmal täglich 0,5 mg/0,4 mg Dutasterid/Tamsulosin (4,2 %) vs. 0,4 mg/d Tamsulosin (11,9 %) 66 % ($p < 0,001$) und vs. 0,5 mg/d Dutasterid allein (5,2 %) 20 % (n.s.).

Symptomatik und Lebensqualität verbessert

Der IPSS (Symptomatik-Score, siehe Grafik) wie auch der „BPH Impact Index“ (Lebensqualität) wurden durch die freie Kombination im Vergleich zu den Einzelsubstanzen signifikant stärker verbessert. Aus der Sicht des Patienten wird die Verbesserung beim IPSS als „mittel-stark“ beurteilt und die Veränderung des BPH Impact Index bezüglich Lebensqualität als „stark“ wahrgenommen.^{3,4}

Die IPSS-Kurven der freien Kombination und der von Tamsulosin beginnen sich nach dem initial steilen Abfall bereits nach drei Monaten zu trennen. Ab Monat neun bis Studienende ist der Unterschied



Quelle: nach Roehrborn et al.¹ Grafik: Symptomverbesserung unter Kombination Dutasterid und Tamsulosin bei BPH mit erhöhtem Progressionsrisiko nach CombAT

statistisch signifikant. Ab Monat 15 verschlechtert sich die Symptomatik unter Tamsulosin wieder, während sie mit der freien Kombination auf tiefem Niveau verbleibt. Das relative Risiko für eine klinische Progression, d.h. Zunahme des IPSS ≥ 4 Punkte, das Auftreten eines akuten Harnverhalts, Inkontinenz, Harnwegsinfekten oder Niereninsuffizienz, wurde durch die freie Kombination (12,6 %) vs. Tamsulosin (21,5 %) um 44,1 % und vs. Dutasterid (17,8 %) um 31,2 % gesenkt.

Professor Dr. Stephan Madersbacher, Donauspital Wien, stellte am Satellitensymposium die Ergebnisse verschiedener CombAT-Subgruppen vor. Besonders interessant ist die Tatsache, dass die Subgruppen unabhängig von der Prostatagröße ($>$ oder < 40 cm³) profitiert haben. Dies

gilt ebenfalls für das Alter ($>$ oder < 65 Jahre), den BMI ($>$ oder $< 27,5$), IPSS zu Studienbeginn ($>$ oder < 20), und PSA ($>$ oder < 3 ng/ml).

Vergleichbare Nebenwirkungsprofile

Die Verträglichkeit entsprach dem bekannten Profil der Einzelsubstanzen. Die medikamenteninduzierten Nebenwirkungen waren mit der freien Kombination wie erwartet signifikant häufiger, aber sie haben nicht zu einer signifikant höheren Anzahl Studienabbrüche geführt. Ernste, mit dem Medikament in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen waren in allen Gruppen jeweils unter 1 %.

Mittels Biopsie nachgewiesene Prostatakarzinome traten mit der freien Kombination am seltensten

auf (2,3 %; Dutasterid 2,6 %; Tamsulosin 3,6 %; $p=0,011$ freie Kombination vs. Tamsulosin).

Das Fazit der Referenten: Die Vierjahresdaten von CombAT stützen die Empfehlung, die Kombination von Dutasterid und Tamsulosin als Erstlinien-Therapie bei Männern mit mittel- bis schwergradigen LUTS aufgrund einer Prostatahyperplasie mit erhöhtem Progressionsrisiko einzusetzen.

Referenzen:

- Roehrborn et al., The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol 2010; 57:123–131. CombAT-Studie: Vergleich zwischen Dutasterid 0,5 mg, Tamsulosin 0,4 mg und der freien Kombination Dutasterid 0,5 mg / Tamsulosin 0,4 mg. Die Bioäquivalenzstudie zeigte zwischen der freien Kombination und der Fixkombination eine vergleichbare Bioverfügbarkeit
- McConnell et al., The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 2387–2398
- Barry et al. 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 1995; 154: 1770–1774
- Montorsi et al., Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT study. Int J Clin Pract 2010; DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02428.x
- Fenter et al., The Cost of Treating the 10 Most Prevalent Diseases in Men 50 Years of Age or Older. Am J Man Care 2006; 12: 590
- Rosen et al., Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). Eur Urol 2003; 44: 637
- Garraway et al. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men Br J Gen Pract 1993; 43: 318
- Coyne et al., The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. Brit J Urol Int 2008; 101: 1388
- Emberton et al., Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. Int J Clin Pract 2008; 62: 1076–1086
- Madersbacher S et al., EAU 2004 Guidelines on Assessment, Therapy and Follow-up of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction (BPH-Guidelines). Eur Urol 2004; 46: 547–554

Eingeschränkte Lebensqualität

Beschwerden energisch angehen lohnt sich

BARCELONA – Beschwerden im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie kosten die betroffenen Männer Etliches an Lebensqualität – und sie sind für die Gesundheitssysteme teurer als z.B. Hypertonie, Depressionen oder gastrointestinale Refluxkrankheit⁵, so Dr. Francisco Javier Burgos, Hospital Ramon y Cajal in Madrid, am Satellitensymposium von GlaxoSmithKline im Rahmen des 25. Jahreskongresses der European Association of Urology. Es lohnt sich, Progression und Komplikationen früh energisch anzugehen.

Professor Dr. Peter Hammerer, Lehrkrankenhaus Braunschweig, stellte die Evidenz dar, wie ausgeprägt sich BPH-Beschwerden auf das Befinden der Männer auswirken. Je stärker die Beschwerden des unteren Harntrakts (LUTS, lower urinary tract symptoms) sind, desto gravierender ist die Einbusse an Lebensqualität. Die Betroffenen schlafen schlechter, sind tagsüber weniger leistungsmotiviert, die Sexualfunktion leidet und oft auch die Partnerschaft.⁶⁻⁸ Fast 60 % der Pa-

tienten haben Angst vor den Folgen der Progression, wie z.B. einem BPH-bedingten operativen Eingriff und akutem Harnverhalt.⁹

Die unbehandelte BPH ist eine chronisch progressive Erkrankung.² Der Verstärkung der Symptome können die Patienten anfangs mit Verhaltensänderungen wie z.B. Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme, häufigerem Wasserlassen und stärkerem Pressen begegnen. Verschlechtern sich die Symptome weiter, reicht dies nicht mehr.

Die Folgen sind häufigeres nächtliches Aufstehen, Vermeiden von Anlässen, an denen eine Toilette nicht unbemerkt aufgesucht werden kann, oder Schamgefühle, weil man ab und zu einfach zu spät zur Toilette kommt.⁷ Wird der

Leidensdruck so gross, dass der Patient einen Arzt aufsucht, steht – nach einer sorgfältigen urologischen Abklärung – die schnelle und möglichst starke Symptomverbesserung im Vordergrund. Allerdings sollte dabei das Progressionsrisiko des einzelnen Patienten nicht vergessen werden.

Um beide Aspekte zu berücksichtigen, können Alphablocker (rasche Symptomlinderung durch Relaxation glatter Muskelfasern) und 5-alpha-Reduktasehemmer (5-ARI, Reduktion des Prostatavolumens) kombiniert werden. Da die Entfaltung der Wirkung letzterer einige Zeit beansprucht, können gerade bei Patienten mit Leidensdruck von Anfang an die synergistischen Mechanismen der zwei Wirkstoffe genutzt werden.^{10,1} Die Betroffenen profitierten in CombAT bereits nach neun Monaten von einer signifikant stärkeren Wirkung als unter Alphablocker allein.¹



Duodart® (Dutasterid/Tamsulosin) I: Ist als Kombinationstherapie indiziert zur Behandlung von moderaten bis schweren Symptomen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Duodart verringert das Risiko einer akuten Harnverhaltung sowie den Bedarf für einen operativen Eingriff bei Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen der BPH. D: Die empfohlene Dosierung beträgt 1 x täglich 1 Kapsel (0,5 mg / 0,4 mg). KI: Frauen, Kinder und Jugendliche, sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparates oder anderen 5 α -Reduktase-Hemmern. Orthostatische Hypotonie in der Anamnese. Schwere Leberfunktionsstörungen. WV: Der Kontakt mit defekten Kapseln sollte gemieden werden. Duodart führt innerhalb von 6 Monaten zu einer Senkung der PSA-Serumspiegel um ungefähr 50% (bei PSA-Basiswerten von 1,5 bis 10 ng/ml). Das Verhältnis zwischen freiem und Gesamt-PSA bleibt unter der Einwirkung von Duodart unverändert. Eine orthostatische Hypotonie kann in seltenen Fällen zur Synkope führen. Bei einigen Patienten wurde während Kataraktoperation ein „Floppy Iris“-Syndrom (FIS) beobachtet. Duodart wurde bei Patienten mit Schluckstörungen nicht untersucht. IA: Bei kombinierter Anwendung von Duodart mit Cimetidin ist Vorsicht geboten. UW: Am häufigsten beobachtet: Schwindel, Impotenz, Nachlassen der Libido, Ejakulationsstörungen, Brustveränderungen. P: Packungen zu 30* und 90* Kapseln zu 0,5 mg / 0,4 mg. VK: B. *kassenzulässig Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz (www.documed.ch).

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: GlaxoSmithKline AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. med. Ulrike Novotny, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages