

Vorteile von Dutasterid gegenüber Alphablocker bei benigner Prostatahyperplasie

Kontinuierliche und ausgeprägtere Symptomlinderung

PARIS – Der duale 5-Alpha-Reduktase-Inhibitor (5-ARI) Dutasterid bewirkt bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) im Verlauf von zwei Jahren eine stärkere Verbesserung der Symptome als der Alphablocker Tamsulosin. Dies zeigen Zweijahres-Zwischenresultate, die im Rahmen der grossen CombAT-Studie (Combination of Avodart® and Tamsulosin) analysiert wurden. Darüber berichtete Professor Dr. Claus Roehrborn, Department of Urology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, USA, am 29. Kongress der Société Internationale d'Urologie (SIU).

Die aktuelle randomisierte Doppelblindstudie, die in 35 Ländern durchgeführt wird, vergleicht während vier Jahren eine Kombinationstherapie* mit den beiden Monotherapien bestehend aus dem dualen

Kasten) und vergrösserter Prostata diagnostiziert worden war (Volumen im transrektalen Ultraschall $\geq 30 \text{ cm}^3$ und Serum-PSA-Wert $\geq 1,5 \text{ ng/ml}$)^{1,8}. Entsprechend handelt es sich bei den Studienteilnehmern um BPH-Patienten mit erhöhtem Progressionsrisiko. Zu Beginn der Studie betrug das Durchschnittsalter in beiden Monotherapiearmen 66 Jahre und das durchschnittliche Prostatavolumen rund 55 cm^3 (Dutasteridgruppe $54,6 \text{ cm}^3$, Tamsulosingruppe $55,8 \text{ cm}^3$), berichtete Prof. Roehrborn.



Prof. Dr. Claus Roehrborn

5-ARI Dutasterid (Avodart®) und dem häufig verwendeten Alphablocker Tamsulosin¹. Dem Dutasterid-Therapiearm (0,5 mg einmal täglich) wurden 1623 Männer im Alter ab 50 Jahren zugewiesen, dem Tamsulosin-Arm (0,4 mg täglich) 1611 Männer und dem Kombinationsarm (0,5 mg Dutasterid und 0,4 mg Tamsulosin täglich) 1610 Männer.

Männer mit erhöhtem BPH-Progressionsrisiko

Für die Studienteilnahme wurde vorausgesetzt, dass klinisch eine BPH mit mässig bis schwer ausgeprägten Symptomen (IPSS ≥ 12 Punkte, siehe

Kontinuierliche Symptomverbesserung

Alle drei Monate wurde die Besserung der Symptome mit Hilfe des International Prostate Symptom Score (IPSS, siehe Kasten) gemessen. Erwartungsgemäss beeinflusste der Alphablocker anfänglich die BPH-Symptome rascher als der 5-ARI. Im weiteren Verlauf holte Dutasterid aber immer mehr auf und bewirkte eine zunehmende Symptomverbesserung, die nach 15 Monaten gleich stark ausgeprägt war wie mit Tamsulosin (IPSS-Abnahme von 4,8 Punkten in beiden Monotherapiegruppen). Anschliessend beeinflusste Dutasterid die Symptome

nach 18 Monaten numerisch besser als der Alphablocker. Nach 21 und 24 Monaten übertraf dann Dutasterid den Alphablocker auch statistisch signifikant (Grafik). Nach zwei Behandlungsjahren erreichte Dutasterid eine IPSS-Abnahme von 4,9 Punkten (Tamsulosin 4,3 Punkte)². Während Dutasterid die Symptomverbesserung innerhalb von zwei Jahren kontinuierlich steigerte, begann der Effekt des Alphablockers nach 15 Monaten abzunehmen (Grafik).

Verbesserte Harnflusszunahme

Der maximale Harnfluss (Q_{max}), der in der Studie alle sechs Monate gemessen wurde, betrug zu Beginn durchschnittlich rund 10 ml/Sek. (10,6 in der Dutasteridgruppe und 10,7 in der Tamsulosingruppe)¹. Der Referent wies darauf hin, dass Änderungen der Harnflussrate Q_{max} von den Betroffenen in der Regel nicht wahrgenommen werden, dass sie aber dem Arzt das Ausmass der Harnflussblockierung anzeigen. Mit Dutasterid wurde während zwei Jahren eine kontinuierlich zunehmende, nachhaltige Verbesserung von Q_{max} erzielt². Nach sechs Monaten nahm der Harnfluss durchschnittlich um 1,2 ml/Sek. zu, nach einem Jahr um 1,5 ml/Sek. und nach zwei Jahren um 1,9 ml/Sek.

Mit dem Alphablocker wurde der Harnfluss nach sechs Monaten in gleichem Umfang gesteigert (durchschnittlich um 1,2 ml/Sek.). Anschliessend war die Harnflusssteigerung aber wieder etwas

Benefit bei Prostatavolumen ab 30 ml

Professor Claus G. Roehrborn, CombAT-Studienleiter und Leiter der Urologie am UT Southwestern Medical Center Dallas gehörte auch zu den Autoren der MTOPS-Studie⁷, in welcher der Nutzen einer Kombinationstherapie für BPH-Patienten gezeigt wurde.

Während Patienten in die MTOPS-Studie ungeachtet ihres Prostatavolumens aufgenommen wurden, wurden in die CombAT-Studie nur Patienten mit einer Prostata ab 30 ml eingeschlossen. Dass Patienten mit einem höheren Prostatavolumen in grösserem Ausmass von der Therapie mit einem 5 α -Reduktasehemmer profitieren, ist einer der Gründe für das bessere Abschneiden des Dutasterids im Vergleich mit dem Alphablocker. Dabei zeigte sich, dass der Vorteil bereits bei Patienten mit einem Prostatavolumen ab 30 ml sichtbar wird, während dies bei Finasterid ab 40 ml der Fall ist.⁵

Ein weiterer Grund für den deutlichen Effekt des 5-ARI in der CombAT-Studie könnte die Wirkungsweise des 5-ARI Dutasterid auf beide Isoenzyme der 5 α -Reduktase sein, sagte Professor Dr. Francesco Montorsi von der Universität Rom, einer der Studienautoren (siehe Kasten unten).

rückläufig (nach einem und zwei Jahren 0,9 ml/Sek.). Ab zwölf Monaten übertraf die mit Dutasterid erreichte Harnflusssteigerung statistisch signifikant die durch den Alphablocker bewirkte Änderung von Q_{max} (p=0,0001).²

Vergleichbare Verträglichkeit

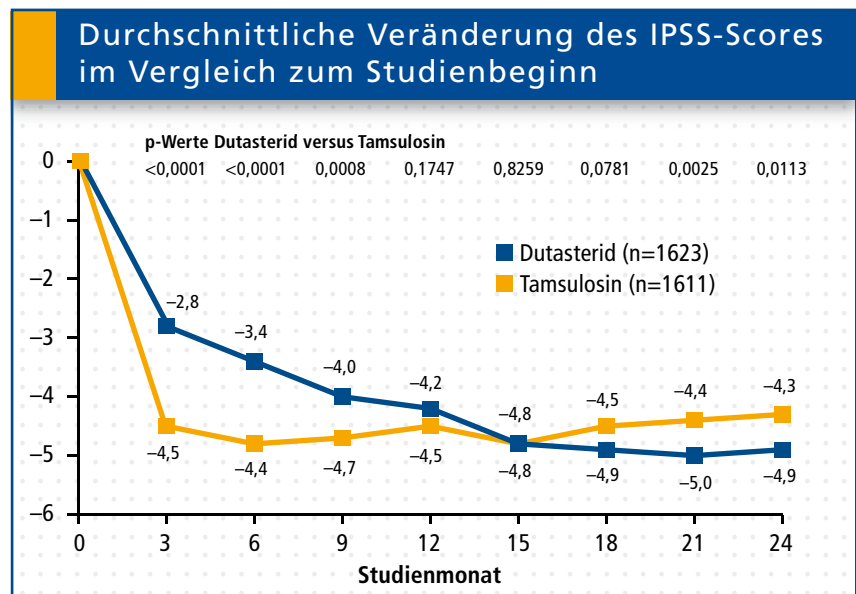
Beide Behandlungen erwiesen sich während der zweijährigen Behandlung als gut verträglich. Nur selten wurde die Therapie infolge von Nebenwirkungen der Medikamente abgebrochen (in je 3%). Insgesamt kamen Nebenwirkungen mit Dutasterid in 18% und mit Tamsulosin in 16% vor. Das Nebenwirkungsprofil der beiden Medikamente war ähnlich.³

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Vorteil einer Therapie mit dem 5 α -Reduktasehem-

mer Dutasterid nicht nur auf einer Verminderung des Risikos für BPH-Komplikationen, wie akuten Harnverhalt und die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs beruht, sondern neu auch auf einer besseren Symptomlinderung als Alphablocker im 2. Behandlungsjahr.

Referenzen:

- Roehrborn C et al., The effects of dutasterid, tamsulosin, and combination therapy on lower urinary tract symptoms and Q_{max} in men with BPH and prostatic enlargement: Two-year results from the Combination of Avodart® and Tamsulosin (CombAT) study. Urology 2007; 70 (Supplement 3A): 19
- Roehrborn C et al., Dutasteride provides greater improvement in symptoms and Q_{max} than tamsulosin in men with moderate-to-severe symptoms of BPH and prostate enlargement: Two-year results from the Combination of Avodart® and Tamsulosin (CombAT) study. Urology 2007; 70 (Supplement 3A): 160
- Roehrborn C et al., Safety and tolerability of dutasteride, tamsulosin and a combination of dutasteride and tamsulosin: Two-year results from the Combination of Avodart® and Tamsulosin (CombAT) study. Urology 2007; 70 (Supplement 3A): 155
- Clark R et al., Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 alpha-reductase inhibitor. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2179–2184
- Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2007.
- Roehrborn C et al., Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002; 60: 434–441
- McConnell JD 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
- Siami P et al., Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial rationale and study design. Contemp Clin Trials. 2007; 28(7): 770–779.
- Die Kombinationstherapie Dutasterid/Tamsulosin ist von Swissmedic nicht zugelassen.



Symptombesserung (gemessen an der Abnahme des IPSS) mit dem 5-ARI Dutasterid im Vergleich zum Alphablocker Tamsulosin. IPSS-Score zu Beginn in beiden Behandlungsgruppen 16,4 Punkte im Durchschnitt.

Reduktasehemmer mit Doppelwirkung

Der duale 5-ARI Dutasterid (Avodart®) ist der einzige 5-ARI, der beide Isoenzyme (Typ 1 und 2) blockiert, die für die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich sind, erläuterte Professor Dr. Francesco Montorsi, Università Vita Salute San Raffaele, Milano, im Rahmen des SIU-Kongresses an einer Pressekonferenz der Firma GlaxoSmithKline. DHT spielt eine Hauptrolle bei der Entwicklung der BPH. Die Behandlung mit Dutasterid erniedrigt die DHT-Plasmaspiegel in einem höheren und zuverlässigerem Mass als die Therapie mit Finasterid, einem Isoenzym-Typ-2-spezifischen 5-ARI.⁴ Dutasterid reduziert das Serum-Dihydrotestosteron innerhalb von zwei Wochen im Mittel um 90%.⁵ Nach zweijähriger Behandlung ist eine nachhaltige Senkung um durchschnittlich 93% nachweisbar.^{5,6} Dutasterid reduziert zudem das Prostatavolumen und halbiert das Risiko von BPH-Komplikationen wie z.B. akuten Harnverhalt oder der Notwendigkeit eines operativen Eingriffes.⁵ Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse der CombAT-Studie erreicht Dutasterid als einziger 5-ARI nach zwei Behandlungsjahren im Vergleich zu einem Alphablocker eine kontinuierliche und ausgeprägtere Symptomverbesserung.²

Prof. Dr. Francesco Montorsi

Kurzfachinformation Avodart®
 Dutasterid I: Behandlung und Vorbeugung der Progression einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). D: Die empfohlene Dosierung beträgt 1x täglich 1 Weichgelatinekapsel (0,5 mg). KI: Frauen, Kinder und Jugendliche, sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparates oder anderen 5 α -Reduktase-Hemmern. VM: Der Kontakt mit defekten Weichgelatinekapseln sollte gemieden werden. Avodart 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 Avodart unverändert. UW: Häufig: Impotenz, Nachlassen der Libido, Ejakulationsstörungen, Gynäkomastie. IA: In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Avodart und α -Blockern (z.B. Tamsulosin) oder anderen Substanzen (Warfarin, Digoxin, Cholestyramin) beobachtet. Packungen: 30* und 90* Weichgelatinekapseln zu 0,5 mg. Liste B. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (HYPERLINK „http://www.documed.ch“ www.documed.ch). *kassenzulässig.

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