

Kombinationstherapie bei benigner Prostatahyperplasie

Routine oder für ausgewählte Patienten?

Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) sollten eine den Beschwerden und Befunden angepasste medikamentöse oder chirurgische Therapie erhalten.

MEDSCAPE

Zwischen den beiden Polen von «Watchful Waiting» mit verständnisvollem Zuhören und Zureden und einem chirurgischen Eingriff (meist einer transurethralen Resektion der Prostata [TURP]) liegt heute für viele Patienten mit symptomatischer Prostatavergrösserung die Möglichkeit der medikamentösen Therapie, sei es mit Phytotherapeutika, sei es mit Alphablockern, 5-alpha-Reduktasehemmern oder mit einer Kombination dieser beiden Wirkstoffgruppen. Tatsächlich haben die guten pharmakotherapeutischen Optionen zu einer grossen Zunahme solcher Behandlungen und zu einer dramatischen Abnahme von chirurgischen Eingriffen geführt.

Die konventionelle Pharmakotherapie der BPH stützt sich auf zwei Konzepte:

- die alphaadrenerge Blockade reduziert den Tonus der glatten Muskulatur in der Prostata und im Blasenhals
- die Hemmung der 5-alpha-Reduktase verursacht eine Atrophie des Prostataepithels.

Studien haben für beide Wirkstoffklassen gezeigt, dass sie in Monotherapie zu Verbesserungen der Symptome und der Lebensqualität der von BPH Betroffenen führen, auch wenn das Ausmass der symptomatischen Verbesserungen nicht mit demjenigen nach TURP-Eingriffen vergleichbar ausfällt.

Was bewirken Alphablocker und 5-alpha-Reduktasehemmer in Kombination?

Die Urologen liessen sich von den Studienergebnissen trotz anfänglicher Skepsis überzeugen, wie John M. Fitzpatrick (selbst Urologe in Dublin) in diesem Beitrag für Medscape einräumt, sie hatten aber weitere Fragen. Können die Alphablocker oder

Merksätze

- Die Kombinationsbehandlung aus einem Alpha-blocker und einem 5-alpha-Reduktasehemmer führt zu einer raschen Symptomlinderung.
- Sie kann auch die Progression der klinischen Symptomatik bei BPH signifikant verlangsamen und die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs in Grenzen hinauszögern.
- Diese Kombinationstherapie kann nur für eine Untergruppe von Patienten vorübergehend oder sogar langfristig empfohlen werden.
- Bei Patienten mit schwererer Symptomatik und grosser Prostata führt das Weglassen des Alpha-blockers nach sechs Monaten zu verstärkten Beschwerden, bei Männern mit leichter Symptomatik und geringerer Prostatagrösse kann die anfängliche Kombinationstherapie jedoch meist als Monotherapie mit einem 5-alpha-Reduktasehemmer fortgeführt werden.

5-alpha-Reduktasehemmer den Langzeitkomplikationen der BPH (z.B. akuter Harnverhalt, Harnwegsinfekte oder obstruktive Nephropathie mit chronischem Nierenversagen) vorbeugen, können sie die Notwendigkeit einer TURP verhindern oder hinauszögern und bietet eine Kombinationstherapie hinsichtlich symptomatischer Linderung und Besserung des maximalen Harnflusses zusätzliche Vorteile?

Eine grosse Studie mit dem 5-alpha-Reduktasehemmer Finasterid (Proscar®) konnte schon 1998 zeigen, dass die BPH eine progressive Störung ist, die eine Symptomverschlechterung, akuten Harnverhalt und die Notwendigkeit für ein chirurgisches Eingreifen mit sich bringt, und dass die Monotherapie mit Finasterid zu einer 50-prozentigen Reduktion des relativen Risikos für diese Probleme führt.

Zur Frage des Stellenwerts der Kombinationstherapie erschienen zunächst zwei Studien:

■ *Die amerikanische Veterans' Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study verglich vier Gruppen von symptomatischen BPH-Patienten, die mit Terazosin (Hytrin® BPH), Finasterid, einer Kombination dieser beiden Wirkstoffe oder mit Plazebo behandelt wurden*

■ *Der Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Trial verglich Doxazosin (in Cardura® CR), Finasterid, die Kombination beider sowie Plazebo.*

Beide Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen, nämlich dass die Kombination von Finasterid mit dem jeweiligen Alphablocker gegenüber der Alphablocker-Monotherapie keinen zusätzlichen Nutzen brachte. Damit schien die Kombinationstherapie als Option erledigt. Kritisiert wurde damals aber, dass die Studien nur von relativ kurzer Dauer (12 Monate) waren und bloss Symptomscores und maximale Harnflusswerte zur Erfassung des Behandlungsnutzen beigezogen wurden.

So kam es dennoch zu einem weiteren Therapievergleich. Die Medical Therapy of Prostatic Symptoms Study (MTOPS) rekrutierte über 3000 Männer und untersuchte die Auswirkungen der Kombinationstherapie von Doxazosin und Finasterid im Vergleich zu den Monotherapien und zu Plazebo auf die

Krankheitsprogression und die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs. Nach einem Jahr ergaben sich zwischen den Gruppen nur geringe Unterschiede, nach drei Jahren war die Kombinationstherapie jedoch signifikant besser. Um einen Fall einer klinischen BPH-Progression zu verhindern, mussten 8,4 Patienten mit der Kombination Alphablocker plus 5-alpha-Reduktasehemmer behandelt werden, in der Finasterid-Gruppe betrug diese «Number needed to treat» (NNT) 15,0 und in der Doxazosin-Gruppe 13,7. In einer im Voraus festgelegten Subgruppenanalyse ergab sich zudem, dass die Kombinationstherapie die NNT bei den Patienten mit grösserer Prostata halbierte. Die NNT zur Verhütung einer invasiven Therapie betrug für die medikamentöse Kombinationsbehandlung 25,9, für Doxazosin allein 60,1 und für Finasterid allein 29,0. Auch diese NNT wurde bei Patienten mit grosser Prostata durch die Kombinationstherapie halbiert.

Eine weitere Frage – muss die Kombinationstherapie fortgeführt oder kann der Alphablocker nach einer gewissen Zeit abgesetzt werden? – beantwortete die «Symptom Management After Reducing Therapy»-(SMART-)Studie. Diesmal wurden mit Dutasterid (Avodart®) und Tamsulosin (Omix® Ocas, Pradif® T)

zwei neuere Vertreter der beiden Wirkstoffklassen untersucht. Die symptomatischen BPH-Patienten erhielten entweder die Kombination während 36 Wochen oder die Kombination für 24 Wochen, gefolgt von Dutasterid plus Plazebo für 12 Wochen. Mit früheren Untersuchungen konsistent, erzielte die Kombinationsbehandlung eine rasche symptomatische Besserung. Nach Entzug des Alphablockers Tamsulosin verschlechterte sich die Symptomatik bei Patienten mit schwerer Symptomatik, nicht jedoch bei denjenigen mit leichten oder mittelschweren Symptomen.

Fazit für die Praxis

Nach Ausbreitung der hier angeführten Evidenz kommt John M. Fitzpatrick zum Schluss, dass eine Kombinationsbehandlung mit Alphablocker plus 5-alpha-Reduktasehemmer nicht für jeden Fall von symptomatischer BPH zu empfehlen sei. Zwar spricht die erwähnte grosse und plazebokontrollierte MTOPS-Untersuchung für die Kombinationstherapie, ihre Ergebnisse beziehen sich jedoch streng genommen nur auf die beiden Wirkstoffe Finasterid und Doxazosin. Neben Finasterid gibt es als neueren Vertreter Dutasterid, für Doxazosin sind in der Schweiz die 5-alpha-Reduktasehemmer Alfuzosin (Xatral® u. Generikum), Tamsulosin sowie Terazosin erhältlich. Ein Klasseneffekt sei jedoch bisher nie direkt nachgewiesen worden und werde offenbar von manchen Pharmafirmen in ihrer Werbung auch infrage gestellt, schreibt Fitzpatrick.

Kandidaten für eine Kombinationstherapie sind daher nicht alle BPH-Patienten, sondern nur Männer mit schweren Symptomen und grösserer Prostata, für die das Absetzen des Alphablockers nach sechs Monaten keine Option ist. Zur Abschätzung der Prostatagrösse ist das prostataspezifische Antigen (PSA) ein guter Surrogatmarker. Ausserdem können Patienten ohne schwere Symptome, die gegenüber dem Risiko einer Operation grosse Bedenken haben, entweder einen 5-alpha-Reduktasehemmer allein oder doch in Kombination mit einem Alphablocker erhalten. Diese Kombination hat gegenüber einer Monotherapie einen signifikant grösseren Einfluss auf die Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression, das in der MTOPS-Studie ohnehin häufiger war als dasjenige für das Auftreten eines akuten Harnverhalts oder für die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs. ■

Halid Bas

Quelle:

John M. Fitzpatrick (Master Misericordiae Hospital, University College Dublin, Dublin): Should combination therapy be standard for benign prostatic hyperplasia? Der englische Originalartikel ist im Internet einsehbar unter: www.medscape.com/viewarticle/518803 (Zugriff am 6.6.2006)

Interessenlage: Der Autor deklariert, keine Interessenkonflikte zu haben.