

Effekte einer Kombination von Alpha-Blocker und Finasterid bei Benigner Prostata-Hyperplasie (BPH)

Adrenerge Alpha-1-Rezeptor-Blocker (Tamsulosin = Alna[®], Omnic[®], Doxazosin, Alfuzosin = Urion[®], Uroxatral[®], Terazosin = Flotrin[®], Terazoflo[®]) bessern die Beschwerden bei BPH schnell, verhindern jedoch nicht das allmähliche weitere Wachstum der hyperplasierten Prostata. Der 5-Alpha-Reduktase-Hemmer Finasterid (Proscar[®]) führt zu einer ca. 20%igen Größenreduktion der BPH, ist besonders bei einer Prostata-Größe von > 40 ml indiziert und führt erst mit einer Latenzzeit von 2-3 Monaten zu einer Besserung der Beschwerden (1). Die Wirkmechanismen beider Behandlungsprinzipien sind verschieden. Alpha-Blocker relaxieren die glatte Muskulatur in der Prostata und im Blasen-Ausflußtrakt. Finasterid scheint durch Verminderung der intraprostatischen Konzentration von Dihydrotestosteron nur über die Verkleinerung der Prostata zu wirken (2).

US-amerikanische Urologen veröffentlichten kürzlich im N. Engl. J. Med. (3) die Ergebnisse einer multizentrischen Langzeitstudie an 3047 > 50 Jahre alten BPH-Patienten, mit der doppelblind und randomisiert die Wirkung von Plazebo (P) mit der von Doxazosin (DO), Finasterid (FI) sowie von DO plus FI verglichen wurde. Der Beschwerdegrad durch die BPH wurde mit der Symptomskala der American Urological Association (AUA-Score) erfaßt und verfolgt. Der AUA-Score umfaßt 6 Schweregrade von insgesamt 7 Symptomen, wie Häufigkeit des Wasserlassens, Nykturiefrequenz, Harndrang, Abschwächung des Harnstrahls usw. Die Beobachtungszeit nach Einschluß der Patienten in die Studie betrug im Mittel 4,5 Jahre. Die FI-Dosis war immer 5 mg/d. DO wurde in wöchentlichen Abständen von 1 mg auf 8 mg hochtitriert. Wurde diese oder eine kleinere Dosis nicht vertragen (Schwindel, niedriger Blutdruck), dann betrug die Dosis permanent 4 mg. Wurden 4 mg nicht vertragen, dann wurde dies als Studienabbruch gezählt.

Der mittlere AUA-Score betrug in allen Gruppen ca. 17. Der Score besserte sich in allen Gruppen, auch unter P. Das Risiko einer klinischen Verschlechterung (definiert als Zunahme des AUA-Scores um mindestens 4 Punkte oder akuter Harnverhalt, Harninkontinenz, Niereninsuffizienz, wiederholte Harnwegsinfekte) wurde im Beobachtungszeitraum durch DO um 39% (p 0,001), durch FI um 34% (p = 0,002) und durch DO plus FI um 66% (p 0,001) im Vergleich mit P reduziert. Das Risiko eines akuten Harnverhalts oder der Notwendigkeit einer urologischen Operation wurde interessanter Weise aber nur durch FI und durch FI plus DO, jedoch nicht durch DO allein, signifikant reduziert. Die absolute Inzidenz einer klinischen Verschlechterung war mit 17% in der P-Gruppe innerhalb von 4 Jahren allerdings gering.

Die Ergebnisse werden in einem ausführlichen Editorial von E.D. Vaughan jr. ausführlich und kompetent kommentiert (4). Der Kommentator empfiehlt, zunächst die derzeitige Praxis des Therapiebeginns mit Alpha-Blockern beizubehalten, wobei er wegen geringerer UAW als mit anderen

Alpha-Blockern Tamsulosin den Vorzug gibt. Er begründet das Vorgehen verständlicherweise mit der relativ geringen Progressionsrate der BPH-Beschwerden von nur 17% in der P-Gruppe, wobei 80% der Progressionen lediglich auf eine Zunahme des AUA-Scores entfielen. FI sollte, wie bisher, für Prostatae > 40 ml reserviert werden. Eine unkritisch häufige Langzeittherapie mit FI lehnt der Kommentator auch deshalb ab, weil FI in einer anderen Studie die Inzidenz von Prostata-Karzinomen zwar verringerte, aber um den Preis einer relativen Zunahme von undifferenzierten Karzinomen mit möglicherweise schlechter Prognose (5, s.a. 6).

Es wird gelegentlich auch empfohlen, Patienten mit sehr großer Prostata und erheblichen Beschwerden neben FI für einige Monate einen Alpha-Blocker zu verordnen und ihn abzusetzen, wenn nach der bekannten Latenzzeit der Wirkung von FI auf die Beschwerden diese Kombinationstherapie nicht mehr notwendig ist.

Da viele Männer > 50 Jahre einer solchen Therapie bedürfen, müssen die hohen Kosten berücksichtigt werden. In Deutschland kosten 100 Tagesdosen Tamsulosin zu 0,4 mg 116 EUR, 100 Tagesdosen Doxazosin zu 4 mg als Generikum ca. 60 EUR, 100 Tagesdosen Finasterid 168 EUR. DO und die meisten anderen Alpha-Blocker müssen nach Wirkung und UAW langsam hochtitriert werden, Tamsulosin dagegen nicht. Finasterid wird nur in der Dosis von 5 mg/d empfohlen. Sieht man sich jedoch in der ersten Publikation über Effekte von FI bei BPH die Dosis-Wirkungs-Beziehung an (7), dann überrascht es nicht, daß sich der Effekt von FI nach einigen Monaten Volldosierung auch mit einer halben Tablette (Tablettenteiler) erhalten läßt, d.h. zum halben Preis und wahrscheinlich auch mit weniger UAW. Dies ist jedoch eine aus Mitteilungen von Experten resultierende Meinung der Redaktion des AMB.

Fazit: Die Studie von McConnell ist klinisch wertvoll. Sie zeigt, daß die Kombination von Finasterid und Doxazosin die Beschwerden bei BPH stärker reduziert als beide Substanzen allein. Allerdings senkt nur die Behandlung mit Finasterid die Frequenz notwendig werdender urologischer Interventionen. Da jedoch die Reduktion des absoluten Risikos solcher Interventionen gering war, muß die Kombinationstherapie die Ausnahme bleiben, auch unter dem Gesichtspunkt, kombinierte UAW zu vermeiden und wegen der hohen Kosten bei dieser häufigen Erkrankung.

Literatur

1. [AMB 1998, 32, 23.](#)
2. AMB 1995, 29, 75.
3. McConnell, J.D., et al. (MTOPS = **M**edical **T**herapy **O**f **P**rostatic **S**ymptoms): N. Engl. J. Med. [2003, 349, 2387.](#)
4. Vaughan, E.D.: N. Engl. J. Med. [2003, 349, 2449.](#)
5. Thompson, I.M., et al. (PCPT = **P**rostate **C**ancer **P**revention **T**rial): N. Engl. J. Med. [2003, 349, 215.](#)
6. [AMB 2003, 37, 66.](#)
7. AMB 1993, 27, 6.