DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 37, S. 66; Ausgabe 09 / 2003

Finasterid zur Prophylaxe des Prostatakarzinoms? Eher nein.

Finasterid (Proscar) ist ein 5-alpha-Reduktasehemmer, der in der Prostata und in anderen Organen die Konversion von Testosteron zu dem stärker an den Androgen-Rezeptor bindenden Dihydrotestosteron hemmt. Es kann erfolgreich zur Größenreduktion einer erheblichen Benignen Prostatahyperplasie (BPH) von > 40 ml Volumen verwendet werden, vermindert nach einiger Latenzzeit die Beschwerden und reduziert die Zahl operativer Eingriffe wegen zunehmender obstruktiver Symptomatik (s.a. 1, 2). Da die meisten Prostatakarzinome androgenabhängig wachsen (Männer mit Hypogonadismus haben nur sehr selten Prostatakarzinome), war es naheliegend zu prüfen, ob die Langzeit-Einnahme von Finasterid die Zahl der prospektiv diagnostizierten Prostatakarzinome reduziert.

Im N. Engl. J. Med. (3) berichten jetzt I.M. Thompson et al. aus den USA über Ergebnisse des „Prostate Cancer Prevention Trial“ (PCPT), für den zwischen 1994 und 1997 insgesamt 18882 Männer, die älter als 54 Jahre sein mußten, für eine 7jährige Einnahme von 5 mg Finasterid/d oder Plazebo randomisiert wurden. Im ersten Jahr wurden bereits ca. 12000 Männer randomisiert. Die Männer mußten einen unauffälligen rektalen Tastbefund der Prostata haben, durften keine wesentlichen BPH-Symptome aufweisen, und das Prostata-spezifische Antigen (PSA) mußte kleiner als 3,1 ng/ml sein. Endpunkt der Studie war die kumulative Inzidenz von Prostatakarzinomen, wobei am Ende der Studie, unabhängig vom PSA-Wert, eine Prostatabiopsie durchgeführt werden sollte, die aber bei ca. 23% der Männer in der Plazebo- und in ca. 25% in der Finasterid-Gruppe, meist wegen mangelnder Zustimmung, nicht durchgeführt wurde. Von den ca. 9400 Männern in jeder Gruppe brachen ca. 1300 in jeder Gruppe die Studie ab. Ca. 566 starben in beiden Gruppen an verschiedenen Erkrankungen. Bei den Studienteilnehmern wurde jährlich das PSA gemessen und eine rektale Untersuchung durchgeführt. Ergab diese Auffälligkeiten oder war das PSA > 4 ng/ml, dann wurde eine transrektale, Sonographie-gesteuerte Prostatabiopsie (6 Entnahmen) empfohlen. Bei den mit Finasterid behandelten Männern wurde der PSA-Wert mit 2, später mit 2,3 multipliziert (adjusted PSA), da Finasterid den PSA-Wert auf etwa die Hälfte des Ausgangswerts senkt. Die Studie wurde vom National Cancer Institute finanziert, und die Firma Merck stellte die Finasterid- und die Plazebo-Tabletten zur Verfügung.

Ergebnisse: Beginnend ab drittem Jahr nach Randomisierung nahm die Zahl der diagnostizierten Prostata-Karzinome unter Finasterid im Vergleich mit Plazebo ab. Im 7. Jahr, als die End-Biopsien durchgeführt wurden, stieg die Zahl in beiden Gruppen noch einmal deutlich an. Am Ende war bei 24,4% der Männer in der Plazebo- und bei 18,4% in der Finasterid-Gruppe ein Prostatakarzinom diagnostiziert worden. In der Plazebo-Gruppe waren es etwa viermal so viel wie man eingangs

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

erwartet hatte (ca. 6%). Beunruhigend war die Tatsache, daß die in der Gesamtzahl um 24,8% reduzierten Karzinome in der Finasterid-Gruppe signifikant häufiger einen höheren Malignitätsgrad (Gleason-Score 7 bis 10) hatten als die der Plazebo-Gruppe. Die Männer der Finasterid-Gruppe hatten etwas häufiger als die der Plazebo-Gruppe Probleme mit Libido und Potenz, hatten aber weniger BPH-Symptome einschließlich wegen Harnröhrenobstruktion notwendig werdender operativer Eingriffe.

Die Autoren und der Verfasser eines sehr lesenswerten Editorials (4), P.T.Scardino aus New York, diskutieren die Ergebnisse der Studie kritisch. Sie fragen sich insbesondere, ob die vielen bioptisch diagnostizierten Karzinome in der Plazebo-Gruppe (in der Altersgruppe bei Randomisierung von 55-59 Jahre: 20,7% !!) nicht doch überwiegend relativ harmlose „Haustier-Karzinome“ waren, die später nicht zu einer klinischen Erkrankung geführt hätten. Es ist ja bekannt, daß bei nicht an Prostatkarzinomen gestorbenen Männern im Alter > 50 Jahre bei der Obduktion in ca. 50% überwiegend kleine Prostatakarzinome festgestellt werden. Hingegen ist das Gesamtrisiko für Männer, am Prostatakarzinom zu sterben, nur etwa 3-4%. Der höhere Prozentsatz diagnostizierter Prostatakarzinome mit höherem Gleason-Score unter Finasterid könnte auf einen Wachstumsvorteil relativ Androgen-unabhängiger Karzinomzellen in der Androgen-verarmten Prostata zurückzuführen sein. Daß Finasterid durch direkte Einwirkung auf die Zellen den höheren Malignitätsgrad vortäuscht, ist weniger wahrscheinlich. Autoren und Kommentator empfehlen vorerst nicht, Finasterid zur Karzinomprophylaxe einzusetzen, sehen aber auch keinen Anlaß, Männern mit bereits laufender Langzeittherapie wegen erheblicher BPH das Absetzen des Medikaments zu empfehlen.

Fazit: Der Prostate Cancer Prevention Trial bei über 54jährigen gesunden Männern mit unauffälliger Prostata ergab in der Plazebo-Gruppe nach 7 Jahren eine überraschend große Zahl bioptisch diagnostizierter Karzinome (24,4%), deren Zahl durch Finasterid zwar um ein Viertel verringert wurde, jedoch um den Preis eines höheren histologischen Malignitätsgrads. Bei der Mehrzahl der diagnostizierten Karzinome dürfte es sich um Krebse handeln, die prospektiv nicht zu einer klinischen Erkrankung geführt hätten. Der Versuch, einem Prostatakarzinom mit Finasterid vorzubeugen, kann generell nicht empfohlen werden.

Literatur

1. AMB 1998, **32**, 23a.
2. AMB 1995, **29**, 75.
3. Thompson, I.M., et al.: N. Engl. J. Med. 2003, **349**, 215.
4. Scardino, P.T.: N. Engl. J. Med. 2003, **349**, 297.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.