

# Kombinationstherapie der symptomatischen BPH

Je stärker die Symptomatik des Patienten, desto vielversprechender zeigt sich die Kombinationstherapie mit alpha-Blockern und 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren.

Von Dr. Florian Wimpissinger

Die konservative Therapie der symptomatischen benignen Prostatahyperplasie (BPH) wird seit Jahren von alpha-Blockern und 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARI) dominiert. Genaue Richtlinien und klinische Parameter, wann welche Therapie optimal ist, fehlen großteils – nicht zuletzt aufgrund des komplexen Beschwerdebildes der heute als lower urinary tract symptoms (LUTS) bezeichneten Probleme. Während alpha-Blocker eher eine rasche Linderung irritativer und obstruktiver Beschwerden bringen, so besteht die Stärke der 5-ARI darüber hinaus in einer mittel- und langfristigen Reduktion des natürlichen Progressionsrisikos der Erkrankung um etwa 50 Prozent. So erscheint es nur logisch, zur bestmöglichen Versorgung unserer Patienten mit LUTS, beide Therapien zu kombinieren. Mehrere Studien haben in den vergangenen Jahren Kombinationstherapien untersucht, und die daraus resultierenden Daten können in der Tat hilfreich für die Therapieplanung bei BPH-assoziierten LUTS sein.

## VA-COOP (1996) und PREDICT (2003)

Erste Studien zur Kombinationstherapie von Finasterid und Terazosin (Veterans Affairs cooperative study, VA-COOP) oder Doxazosin (prospective European doxazosin and combination therapy, PREDICT) zeigten eher enttäuschende Ergebnisse ohne Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber alpha-Blocker Monotherapie, was wohl an der kurzen Beobachtungszeit lag, während der der Einfluss des 5-ARI auf den natürlichen Verlauf der BPH nicht zum Tragen kam.

## MTOPS (2003)

In der medical therapy of prostate symptoms trial (MTOPS) wurden 3047 Männer doppelblind, placebo-kontrolliert in vier Arme mit Doxazosin und Finasterid bzw. Kombination (sowie Placebo) eingeschlossen. Das Risiko der Progression der BPH konnte dabei im Kombinationsarm signifikant reduziert werden (66 Prozent gegenüber Placebo). Akute Harnverhalte (bis 81 Prozent) und die Notwendigkeit invasiver Eingriffe (bis 67 Prozent) waren im Finasterid- und im Kombinationsarm signifikant geringer. Alpha-Blocker alleine reduzierten die Symptome und konnten eine Symptomprogression verhindern, beein-

flussten aber nicht den natürlichen Verlauf der BPH. Die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie entsprachen einer Addition der für die Substanzklassen bekannten Probleme, führten jedoch im Gesamtbild zu keiner höheren drop-out Rate (diese war sogar geringer, als in den Monotherapie Armen!).

Die Rekrutierung der Patienten der MTOPS Studie erfolgte ohne Beachtung des Progressionsrisikos, sodass das volle Potenzial des Effektes der 5-ARI eventuell nicht ausgeschöpft wurde. Diesem Punkt wurde in der CombAT Studie Rechnung getragen, indem nur Männer mit Prostatavolumina  $\geq 30$ ml und PSA  $> 1,5$ ng/ml eingeschlossen wurden (siehe unten).

## SMART (2003)

Die symptom management after reducing therapy (SMART) Studie untersuchte, ob der alpha-Blocker (Tamsulosin) nach sechs Monaten Kombinationstherapie (mit Dutasterid) ohne Einfluss auf den Symptomverlauf abgesetzt werden kann. Die Studienzeit war relativ kurz, es gab keine Placebo-Gruppe. Bei Patienten mit mittelgradigen Beschwerden (entspr. Ausgangs-IPSS  $< 20$ ) war das Absetzen von Tamsulosin nach 24 Wochen, und Weiterführen der 5-ARI Therapie alleine erfolgreich. Möglicherweise sollte die Kombination primär länger fortgeführt werden (z.B. neun oder zwölf Monate).

## CombAT (2008)

In der sogenannten CombAT Studie (Combination of Avodart® and Tamsulosin) wurde der duale 5-ARI Dutasterid (0,5mg) in Kombination mit Tamsulosin (0,4mg) gegen die entsprechenden Monotherapien getestet. Besonderes Augenmerk wurde auf die Verbesserung der Symptome einerseits, und auf das Progressionsrisiko der BPH andererseits gelegt. Dieses Progressionsrisiko beinhaltet vor allem das Auftreten akuter Harnverhalte und die Notwendigkeit einer operativen Therapie der BPH. In 35 Ländern wurden 4844 Männer doppelblind in drei Arme randomisiert eingeschlossen, welche mittelschwere oder schwere LUTS und ein Prostatavolumen  $\geq 30$ ml aufwiesen. 2008 konnten die Interimsdaten (24 Monate) hinsichtlich Symptomverbesserung publiziert werden. Diese zeigten eine

signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie in Bezug auf Symptome (IPSS) und Qmax – allerdings bei höherem Nebenwirkungsprofil (v.a. erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation, Libidoverlust, Brustschmerzen). Die Überlegenheit der Kombinationstherapie in der Symptomreduktion zeigte sich gegenüber Dutasterid Monotherapie nach drei Monaten und gegenüber Tamsulosin Monotherapie nach neun Monaten.

### Anticholinergika und Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-H)

LUTS sind in nur etwa der Hälfte der Fälle tatsächlich durch eine obstruktive BPH verursacht. Jeder Urologe kennt BPH Patienten mit primär irritativen Symptomen, ohne relevante Restharmengen bei teils normalem Uroflow, die kaum durch alpha-Blocker alleine therapierbar sind. Wenige, und vom Studiendesign teilweise schwache, Studien konnten bereits zeigen, dass Anticholinergika einen Stellenwert in der Therapie BPH-assoziierter LUTS haben. Der Vorteil der Anticholinergika (v.a. Tolterodin, Propiverin) in dieser Patientengruppe bestand, ohne das Risiko von Harnverhalten oder anderen obstruktiven Problemen zu steigern. Unklar ist bis dato der Langzeitverlauf einer darartigen Therapie – vor dem Hintergrund einer funktionellen und strukturellen Schädigung des Detrusors bei Patienten mit BPH (auch unabhängig von Obstruktion!).

PDE-5-Hemmer wurden zuletzt ebenso erfolgreich bei Männern mit LUTS getestet. Die Wirkung der PDE-5-Hemmer beruht auch im System Prostata, Blasenhalshals und Urethra auf einer glattmuskulären Relaxation durch Beeinflussung des NO/cGMP Signalweges. Dies ist ein weiteres Indiz für den möglichen Einsatz der PDE-5-Hemmer als „Allheilmittel“ mit Einfluss auf Sexualfunktion, Miktion und Endothelschutz (u.a. koronar, cerebral).

Zu Anticholinergika und PDE-5-Hemmern kann aus heutiger Sicht keine Empfehlung abgegeben werden. Vor dem Einsatz von Anticholinergika wäre an eine urodynamische Abklärung der Detrusorfunktion/Überaktivität zu denken.

Aus all den Daten der genannten Studien wird ersichtlich, wie komplex die Thematik LUTS und BPH ist. Es handelt

sich nicht nur um das Gebiet der Urologie mit den meisten Abkürzungen, sondern auch um ein Krankheitsbild, in dessen Therapieentscheidung fast unendlich viele Faktoren miteinfließen (IPSS, Qmax, Restharn, Prostatavolumen, Alter des Patienten, PSA, etc.). Hinzu kommen Überlegungen hinsichtlich der Therapiekosten. Die sofortige Kombinationstherapie aller BPH Patienten würde die Kosten rasch unnötig steigern. Lässt man 5-ARIs jedoch bei entsprechendem Progressionsrisiko weg, entstehen womöglich umso mehr Folgekosten durch Komplikationen oder Operationen. Das Nebenwirkungsprofil der Pharmaka wird – wie Daten der CombAT Studie zu entnehmen ist – häufig unterschätzt, und sollte zumindest in die Patientenaufklärung integriert werden. Urologen müssen sich zukünftig wohl noch mehr Gedanken zu jedem einzelnen BPH Patienten machen, sollte eine Kombinationstablette auf den Markt kommen, welche sicher schneller verschrieben ist, als zwei Pharmaka auf einem Rezept.

### Fazit für die Praxis

Die Schlussfolgerungen aus den bekannte Studien wurden bereits in internationale Leitlinien zur Therapie der symptomatischen BPH übernommen. Bei LUTS ohne Progressionsrisiko der BPH (u.a. niedriges Prostatavolumen und PSA, Alter <61a, wenig/kein Restharn, Qmax >10ml/s etc.) kann primär mit alpha-Blockern alleine behandelt werden. Besteht ein Progressionsrisiko, so ergibt sich die Indikation zur Therapie mit einem 5-ARI. Je stärker dabei die Symptomatik des Patienten, umso effektiver wird in diesen Fällen eine Kombination mit einem alpha-Blocker sein. Wann und in welchen Fällen der alpha-Blocker dann gegebenenfalls abgesetzt werden kann, richtet sich vor allem auch nach dem primären Beschwerdebild des Patienten. Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren ist heute eine individuelle, kostensparende konservative Therapie der symptomatischen BPH möglich. |



*Dr. Florian Wimpissinger,  
FEBU  
Urologische Abteilung  
KA Rudolfstiftung*