

# 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer bei Symptomen des unteren Harntrakts

## Risiko für Prostatakarzinome unter Finasterid und Dutasterid nicht erhöht

Männer, die sich wegen Symptomen des unteren Harntrakts mit 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren behandeln lassen, sind keinem höheren Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ausgesetzt, so das Ergebnis einer aktuellen populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich geringgradige Karzinome (Gleason-Score  $\leq 7$ ) entwickeln, war unter Finasterid- oder Dutasteridtherapie sogar reduziert.

### BRITISH MEDICAL JOURNAL

5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer (5-ARI) inhibieren die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron, dem

wirkungsvollsten Androgen in der Prostata, wodurch die Androgenrezeptoraktivität sinkt. Die Chemoprävention des Prostatakarzinoms mittels 5-ARI wurde zuvor bereits in zwei grossen randomisierten Studien (PCPT: Prostate Cancer Prevention Trial, mit Finasterid; REDUCE: Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events, mit Dutasterid) untersucht. Beide Studien konnten ein um 23 bis 25 Prozent vermindertes allgemeines Prostatakarzinomrisiko bei Männern zeigen, die mit 5-ARI im Vergleich mit Placebo behandelt worden waren. Auf der anderen Seite ergab sich in beiden Studien jedoch unter 5-ARI ein erhöhtes Risiko für Prostata Tumoren mit Gleason-Score 8–10, was die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) veranlasste, für 5-ARI eine Sicherheitswarnung hinsichtlich eines möglicherweise erhöhten Risikos für ernstere Formen von Prostatakrebs auszusprechen. Die Ursachen für das erhöhte Risiko für Tumoren mit Gleason-Score 8–10 konnten in beiden Studien nicht eindeutig geklärt werden. Da 5-ARI aber zur Behandlung von Patienten mit durch eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) hervorgerufenen Symptomen des unteren Harntrakts (lower urinary tract symptoms, LUTS) breit eingesetzt werden, besteht ein dringender Bedarf, einen möglichen Zusammenhang zwischen 5-ARI und dem Risiko für höhergradige Tumoren zu eruieren.

### Landesweite populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie

Die Autoren der zu diesem Zweck durchgeführten und nun im «BMJ» veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie bedienten sich der Patientendaten aus der Prostate Cancer Data Base Sweden 2.0. Diese Datenbank (neben dem obligatorischen staatlichen Swedish Cancer

Register) des landesweiten alternativen Prostatakrebsregisters National Prostate Cancer Register enthält mehr als 97 Prozent aller Prostatakrebsfälle in Schweden seit 1998. Insgesamt waren 26 735 Prostatakarzinome unter Angabe des Gleason-Score dort zwischen 2007 und 2009 registriert und in die Studie eingeschlossen worden. Jedem Fall wurden fünf (total. 133 671) gematchte Kontrollen aus der gesunden Bevölkerung gegenübergestellt. Insgesamt waren 7815 Männer (1499 Fälle und 6316 Kontrollen) zuvor mit 5-ARI behandelt worden; 412 Männer hatten 5-ARI vor Diagnose eines Prostatakarzinoms mit Gleason-Score 8–10 erhalten.

Die Daten zur Rezeptierung von Finasterid (Proscar® und Generika) und Dutasterid (Avodart®) entstammen dem Swedish Prescribed Drug Register, das sämtliche Verschreibungen seit Juli 2005 aufzeichnet. Die Anwendungsdauer von 5-ARI wurde in verschiedene Kategorien (0–1, 1–2, 2–3, > 3 Jahre) eingeteilt. Da Finasterid und Dutasterid in den genannten vorausgegangenen Studien ähnliche Ergebnisse gezeigt hatten, wurden die Anwendungszeiträume beider Substanzen kombiniert erfasst.

### Risiko für geringgradige Karzinome unter 5-ARI reduziert

Es wurden vier verschiedene statistische Fall-Kontroll-Analysen (uni- und multivariate logistische Regression) durchgeführt; eine zu sämtlichen Fällen und dazugehörigen Kontrollen und drei weitere zu unterschiedlichen Gleason-Scores (2–6, 7, 8–10) gemäss der Klassifizierung des National Comprehensive Cancer Network.

In der univariaten Analyse betrug die Odds Ratio (OR) für ein Prostatakarzinom bei Männern, die für drei Jahre oder länger 5-ARI erhalten hatten, 0,90 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,73–1,10). Das Risiko einer positiven Diagnose sank für Karzinome mit Gleason-Score 2–6 (OR: 0,70; KI: 0,53–0,93), nahm für Tumoren mit Gleason-Score 8–10 jedoch leicht zu (1,36; 0,99–1,85).

In der multivariaten Analyse ergab sich für sämtliche kombinierte Anwendungszeiten von 5-ARI ein Zusammenhang mit einem niedrigeren Prostatakarzinomrisiko (insgesamt: 0,89 [KI:

## Merksätze ....

- ❖ Aus diversen Studien gab es Hinweise auf eine Reduktion des Risikos für die Entwicklung von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 2–7 durch 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer; der Effekt dieser Substanzen auf die Entwicklung von höhergradigen Tumoren (Gleason-Score 8–10) blieb jedoch unklar.
- ❖ Eine aktuelle Fall-Kontroll-Studie aus Schweden belegt bei Männern, die bis zu vier Jahre lang wegen Symptomen des unteren Harntrakts mit 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmern behandelt wurden, ebenfalls eine Verminderung des Risikos für Prostatakarzinome mit Gleason-Score 2–7; die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten höhergradiger Karzinome (Gleason-Score 8–10) war unter Finasterid oder Dutasterid nicht erhöht.

0,84–0,94]; Gleason-Score 2–6: 0,88 [0,80–0,96]; Gleason-Score 7: 0,85 [0,77–0,94]). Bei Tumoren mit Gleason-Score 8–10 dagegen war das Risiko unabhängig von der 5-ARI-Anwendung gleich geblieben (1,01; [0,90–1,13]).

Das Risiko für sämtliche Karzinomtypen sank mit zunehmender Anwendungsdauer und betrug 0,72 (0,59–0,89;  $p < 0,001$ ) bei Männern, die 5-ARI für mehr als drei Jahre erhalten hatten. Das gleiche Muster zeigte sich bezüglich des Risikos für Karzinome mit Gleason-Score 2–6 und 7 (jeweils  $p < 0,001$ ). Das Risiko für Tumoren mit Gleason-Score 8–10 dagegen erwies sich als unabhängig von der Dauer der 5-ARI-Gabe (< 1 Jahr: 0,96 [0,83–1,11]; 1–2 Jahre: 1,07 [0,88–1,31], 2–3 Jahre: 0,96 [0,72–1,27]; > 3 Jahre: 1,23 [0,90–1,68];  $p = 0,46$ ).

Für Männer, die Alphablocker erhalten hatten, bestand dagegen ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko (insgesamt: 1,33; [1,27–1,39]), das am höchsten war für Tumoren mit Gleason-Score 2–6 (1,60; [1,50–1,71]) und am niedrigsten für Karzinome mit Gleason-Score 8–10 (1,06; 0,96–1,18).

Zusammen mit den Daten der beiden vorangegangenen Studien deuten die Ergebnisse der schwedischen Analyse darauf hin, dass die Risiko-Nutzen-Abwägung für den Einsatz von 5-ARI bei Männern mit LUTS aufgrund von BPH positiv ausfällt.

### Kein Selektionsbias durch bereits bestehende Prostatatumoren

Begrenzt wird die Aussagekraft ihrer Studie nach Ansicht der Autoren möglicherweise durch ihr empirisches Design und den Umstand, dass keine festgelegten Protokolle für die Durchführung von Prostatabiopsien existierten. Zur Gleason-Klassifizierung wurden Daten aus histopathologischen Routineuntersuchungen herangezogen, und die Nachbeobachtungsdauer war auf maximal 4 Jahre begrenzt. Es existierten zudem weder Daten zur Serum-PSA-Konzentration noch zu Ergebnissen digital-rektaler Untersuchungen inklusive der Prostatagrösse zu Beginn der 5-ARI-Behandlung. Bei den eingeschlossenen Männern könnten also erhöhte PSA-Werte oder eine auffällige digital-rektale Untersuchung und begleitend LUTS vorgelegen haben. Es war daher möglich, dass sich zu Beginn der 5-ARI-Behandlung bei manchen Männern bereits ein Prostatakarzinom entwickelt hatte. Um einen sich daraus ergebenden potenziellen Selektionsbias zu vermeiden, wurden die Analysen unter Anwendung von unterschiedlich langen (1, 2, 6, 9 und 12 Monate vor Karzinomdiagnose) Restriktionsperioden durchgeführt, während deren eine 5-ARI- beziehungsweise Alphablockertherapie, transurethrale Resektionen und Biopsien nicht in die Auswertung gingen. Auf diese Weise konnte das Risiko limitiert werden, durch den Ein-

schluss von Männern mit bereits prävalentem Karzinom bei der statistischen Auswertung ein fälschlicherweise erhöhtes Karzinomrisiko nach kurzzeitiger 5-ARI-Therapie zu erzeugen. Die jeweilige Dauer der Restriktionsperiode hatte letztlich aber keinerlei Einfluss auf den Zusammenhang zwischen 5-ARI-Gabe und dem Risiko für Prostatatumoren bei Männern, die 5-ARI für mehr als ein Jahr erhalten hatten.

Als Stärke ihrer Studie werten die Autoren deren Grösse (412 Fälle diagnostizierter Tumoren mit Gleason-Score 8–10 bei mit 5-ARI behandelten Männern gegenüber 90 in der PCPT- und 29 in der REDUCE-Studie) sowie die Tatsache, dass ihnen detaillierte und vollständige Informationen über die Anwendungsdauer und täglichen Dosen von 5-ARI und Alphablockern sowie über das Vorliegen diverser Risikofaktoren für Prostatakrebs (diagnostische Intensität: Biopsie, transurethrale Resektion; Komorbiditäten, sozioökonomische Faktoren) zur Verfügung standen, welchen zum Teil bei der Analyse in Form von Kovariaten Rechnung getragen wurde. ❖

### Ralf Behrens

Quelle: Robinson D et al.: Use of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Swedish men: nationwide, population based case-control study. *BMJ* 2013; 346: f3406.

Interessenkonflikte: Die Autoren geben an, dass in Zusammenhang mit ihrer Publikation keine Interessenkonflikte bestehen.