

Doch kein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinomrezidive durch PDE-5-Hemmer?

Schwedische Fall-Kontroll-Studie gibt grünes Licht für blaue Pillen

Männern mit Erektionsschwierigkeiten nach Prostatakarzinomtherapie werden häufig PDE-5-Hemmer verschrieben. Zuletzt gab es jedoch Hinweise darauf, dass die Einnahme der Potenzmittel mit einer verminderten progressionsfreien Überlebensrate von Patienten nach radikaler Prostataentfernung vergesellschaftet war. Eine aktuelle populationsbasierte Kohortenstudie konnte dies allerdings nicht bestätigen.

European Urology

Um einen möglichen Zusammenhang von bei Patienten nach radikaler Prostatektomie zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion eingesetzten Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5i) mit dem Auftreten eines biochemisch nachgewiesenen Prostatakarzinomrezidivs (biochemical recurrence of prostate cancer, BCR) zu untersuchen, hat eine internationale Forschergruppe anhand von Daten des populationsbasierten National Prostate Cancer Register (NPCR) und des Prescribed Drug Register in Schweden eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

In der dort erfassten Population von Patienten im Alter bis 70 Jahre, die sich aufgrund eines lokalisierten Prostatakarzinoms im Zeitraum von 2006 bis 2007 einer primären radikalen Prostatektomie oder einer Strahlentherapie unterzogen hatten, konnten 283 Männer (Fälle) identifiziert werden, bei denen es im Rahmen eines 5-jährigen Follow-ups nach der jeweiligen Behandlung zu einem Prostatakarzinomrezidiv gekommen war. Für jeden dieser Rezidivfälle wurden mittels Incidence Density Sampling 20 BCR-freie Kontrollen bestimmt (n = 5767). Die Assoziation von PDE5i-Gebrauch und BCR-Risiko wurde mithilfe des Modells der multivariaten konditionierten logistischen Regression überprüft.

Rezidivrisiko und PDE5i-Gebrauch stehen nicht in Beziehung

Von den in die Analyse einbezogenen 293 Männern mit BCR nach Prostatakarzinomtherapie und 5767 BCR-freien Kontrollen hatten 150 (51%) beziehungsweise 3334 (58%) nach der jeweiligen Behandlung PDE5i eingenommen. Wie die statistischen Modellberechnungen nach Adjustierung hinsichtlich Familienstand, Ausbildung, Einkommen, Wert des PSA (prostata-spezifisches Antigen), klinischen Tumorstadiums, Gleason-Score sowie des Anteils positiver Biopsien ergaben, war der PDE5i-Gebrauch weder bei Männern, bei denen eine radikale Prostatektomie vorgenommen worden war (Odds Ratio [OR]: 0,78, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,59–1,03), noch bei sol-

chen, die eine Strahlentherapie erhalten hatten (OR: 0,98, 95%-KI: 0,49–1,97), mit dem Auftreten eines BCR assoziiert. Höhere PSA-Werte und höhere anhand von Biopsiematerial ermittelte Gleason-Scores waren signifikante Prädiktoren eines BCR nach Prostatektomie oder Radiotherapie. Gleichermaßen waren auch das klinische Stadium und positive Befunde in mehr als einem Drittel der untersuchten Biopsieherde signifikant vorhersagend für ein BCR nach Prostatektomie. Auch nach zusätzlicher Adjustierung hinsichtlich pathologischer Merkmale des chirurgisch entfernten Prostatagewebes (OR: 0,86, 95%-KI: 0,64–1,16) ergaben sich nach der Analyse keinerlei Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen PDE5i-Gebrauch und BCR. Allerdings waren nicht organbegrenzter Tumorbefall, zunehmender Gleason-Score und positive beziehungsweise unbestimmte Resektionsränder signifikante Prädiktoren für ein BCR. Eine längere Dauer der PDE5i-Therapie war nicht mit einem höheren BCR-Risiko assoziiert. Zum anderen ergab sich für Männer, deren kumulative Anzahl eingenommener PDE5i-Tabletten über dem Medianwert lag, sogar ein geringfügig niedrigeres BCR-Risiko im klinischen Modell (OR: 0,68, 95%-KI: 0,48–0,96), nicht aber nach Adjustierung hinsichtlich pathologischer Merkmale des Prostatektomiematerials (OR: 0,73, 95%-KI: 0,51–1,04).

Studienautoren sehen keinen Anlass für Umdenken bei PDE5i-Einsatz

Als Limitation ihrer Studie erachten die Autoren die Tatsache, dass für ihre Analyse der PDE5i-Gebrauch aus den Daten entsprechend ausgestellter Rezepte berechnet wurde. Aufgrund der Tatsache, dass gemäss einer amerikanischen Studie eine Minderheit der Männer PDE5i über das Internet und ohne Rezept bezieht und dies auch in der untersuchten schwedischen Kohorte der Fall sein könnte, ist nicht auszuschliessen, dass die erhobenen Daten hinsichtlich der Exponierung gegenüber diesen Wirkstoffen nicht frei von Fehlern sind. Auch waren Daten über eine mögliche Vorbehandlung mit PDE5i nicht verfügbar, da das schwedische Prescribed Drug Register seine Arbeit erst 2005 aufgenommen hat.

MERKSÄTZE

- ❖ Kleinere, auf einzelne Institutionen beschränkte Studien haben widersprüchliche Resultate hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der Einnahme von PDE-5-Hemmern und dem Wiederauftreten von Prostatakrebs nach radikaler Prostatektomie geliefert.
- ❖ In einer aktuellen landesweiten schwedischen populationsbasierten Kohortenstudie war eine Behandlung mit PDE-5-Hemmern nicht mit dem Rezidivrisiko nach radikaler Prostataentfernung oder Strahlentherapie assoziiert.
- ❖ Die Studienautoren sehen daher keinen Anlass für eine Änderung der klinischen Praxis hinsichtlich des Einsatzes von PDE-5-Hemmern bei Prostatakarzinompatienten.

Zudem sei die Stichprobe nicht ausreichend gross gewesen, um die Beziehung zwischen der kumulativen Anzahl eingenommener Tabletten und dem Auftreten von BCR nach Radiotherapie untersuchen zu können, und die Ereignisraten waren aufgrund der Einschlusskriterien der NPCR-Follow-up-Studie (PSA < 20 ng/ml, klinisches Stadium T1/T2) eher klein.

Die Stärken ihrer Untersuchung liegen für die Autoren in der Verfügbarkeit von umfassenden populationsbasierten Daten aus offiziellen Registern des Gesundheitssystems und aus demografischen Datenbanken, welche ihrer Mei-

nung nach die Realsituation sehr gut abbilden.

Alles in allem halten die Autoren die Ergebnisse ihrer Analyse für hinreichend aussagekräftig, um Bedenken hinsichtlich eines potenziell mit der Einnahme von PDE5i assoziierten Anstiegs des BCR-Risikos auszuräumen, auf den eine andere Arbeitsgruppe im Rahmen einer früheren Untersuchung (1) Hinweise erhalten hatte. Eine Änderung der klinischen Praxis bezüglich des Einsatzes von PDE5i nach Prostatakarzinomtherapie sei somit nicht erforderlich. ❖

Ralf Behrens

Quelle: Loeb S et al.: Phosphodiesterase type 5 inhibitor use and disease recurrence after prostate cancer treatment. *Eur Urol* 2015 Dec 29, pii: S0302-2838(15)01221-X, doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.013.

Literatur:

1. Michl U et al.: Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors may adversely impact biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2015; 193: 479–483.

Interessenkonflikte: Die Erstautorin der referierten Originalstudie deklariert eine Tätigkeit im Advisory Board der Firma Bayer. Ein weiterer Autor hat Honorare von den Firmen AstraZeneca und Ferring erhalten.

Kurzfachinformationen

Irbesartan Zentiva® 150/Irbesartan Zentiva® 300. W: Irbesartanum. Z: Irbesartan, Filmtabletten zu 150 mg bzw. 300 mg und Hilfsstoffe einschliesslich Laktose. I: Behandlung der essentiellen Hypertonie. Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-II-Diabetes mellitus mit erhöhtem Serumkreatinin oder Mikroalbuminurie oder klinischer Albuminurie als Teil einer antihypertensiven Behandlung. D: Essentielle Hypertonie: übliche Anfangs- und Erhaltungsdosis: 150 mg 1 × täglich. Diabetische Nephropathie: bevorzugte Erhaltungsdosis: 300 mg 1 × täglich. KI: Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Arzneimittels. Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion. Hereditäres Angioödem oder durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten hervorgerufenen angioneurotisches Ödem. Schwangerschaft/Stillzeit. Stark eingeschränkte Leberfunktion. VM: Flüssigkeits- und/oder Salzverlust infolge Diuretikabehandlung. Leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz. Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie. Primärer Aldosteronismus. Koadministration mit NSAR inkl. selektiven COX-2-Hemmer oder AM, die Aliskiren enthalten. Bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere. Eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierentransplantation. Schwere Herzinsuffizienz. Ischämische Kardiomyopathie oder kardiovaskuläre Erkrankung. UW: Orthostatische Symptome häufiger bei Behandlung der diabetischen Nephropathie. IA: Wenn Irbesartan Zentiva gleichzeitig mit Thiaziddiuretika verabreicht wird, ist der blutdrucksenkende Effekt additiv. Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems sollte auf Einzelfälle beschränkt werden. P: Filmtabletten zu 150 mg bzw. 300 mg: 28* und 98*. AK: B. ZI: sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier. **Stand der Information:** Januar 2014. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. 036318-08/2014. * **Kassenzulässig**

Irbesartan HCT Zentiva® 150/12,5/Irbesartan HCT Zentiva® 300/12,5/Irbesartan HCT Zentiva® 300/25. W: Irbesartanum, Hydrochlorothiazidum. Z: Filmtabletten zu 150 mg bzw. 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid, 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid und Hilfsstoffe einschliesslich Laktose. I: Behandlung der essentiellen Hypertonie, wenn mittels Monotherapie ein nur ungenügender Effekt erzielt werden kann, oder als Initialtherapie bei ausgeprägter Hypertonie, wenn eine schnelle Kontrolle des Blutdrucks von primärer klinischer Bedeutung ist. D: 1 Filmtablette Irbesartan HCT Zentiva 150/12,5 1 × täglich. Bei unzureichender Einstellung des Blutdrucks Erhöhung auf eine Filmtablette Irbesartan HCT Zentiva 300/12,5 1 × täglich und dann, falls nötig, auf 1 Filmtablette Irbesartan HCT Zentiva 300/25 1 × täglich. KI: Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Arzneimittels oder Sulfonamid-Derivate. Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion. Anurie. Hereditäres Angioödem oder durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten hervorgerufenen angioneurotisches Ödem. Schwangerschaft/Stillzeit. Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz. Therapieresistentes Elektrolytungleichgewicht. Symptomatische Hyperurikämie (Gicht, Uratsteine) in der Anamnese. VM: Flüssigkeits- und/oder Salzverlust infolge Diuretikabehandlung. Leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz. Bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere. Eingeschränkte Nierenfunktion. Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie. Primärer Aldosteronismus. Koadministration mit NSAR inkl. selektiven COX-2-Hemmer oder AM, die Aliskiren enthalten. Eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierentransplantation. Schwere Herzinsuffizienz. Ischämische Kardiomyopathie oder kardiovaskuläre Erkrankung. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Anpassung der Diabetes-Therapie erforderlich. UW: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Erbrechen, Ungleichgewicht der Elektrolyte, symptomatische Hypotonie. IA: Lithium. Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen oder den Serumspiegel anderer Elektrolyte. NSAID. Arzneimittel gegen Gicht. Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems sollte auf Einzelfälle beschränkt werden. P: Filmtabletten zu 150 mg bzw. 300 mg Irbesartan + 12,5 mg Hydrochlorothiazid, 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid: 28* und 98*. VK: B. ZI: sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier. **Stand der Information:** Januar 2014. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. 036318-08/2014. * **Kassenzulässig**