

Entwarnung für 5-Alpha-Reduktase-Hemmer

Keine Zunahme von hochgradigen Prostatakarzinomen

5-Alpha-Reduktase-Hemmer sind vor 15 Jahren unter den Verdacht geraten, das Entstehungsrisiko für niedriggradige Prostatatumoren zu reduzieren, aber gleichzeitig jenes der hochgradigen zu erhöhen. Zu Unrecht, findet Prof. Claus Roehrborn, Department of Urology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, am 32. Jahreskongress der European Association of Urology (EAU) in London. Für eine vollständige Rehabilitation seien jetzt genügend Daten vorhanden.

Männer, die vor der Pubertät zu Eunuchen oder Kastraten werden, entwickeln kein Prostatakarzinom. Umgekehrt haben Männer, die einer hohen und langen Androgenexposition ausgesetzt sind, wie beispielsweise Frühpubertäre und solche mit hohen Spiegeln an Dihydrotestosteron (DHT), das durch die 5-alpha-Reduktase aus Testosteron entsteht, ein höheres Risiko. Denn DHT stimuliert das Prostatawachstum. Bei benigner Prostataphyperplasie werden deshalb schon lange 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (ARI) eingesetzt. Es entstand jedoch eine Kontroverse mit der Publikation der PCPT-Studie mit Finasterid, die bis heute Nachwehen bewirkt.

Mehr Evidenz dank etlichen Studien

Die PCPT-Studie zeigte für Finasterid versus Plazebo in der Schlussbiopsie nach 7 Jahren eine signifikante Risikoreduktion für Prostatakarzinome von 24 Prozent. Eine nähere Betrachtung zeigte, dass Tumoren der Gleason-Grade bis 6 abnahmen, während Hochrisikotumoren der Gleason-Grade 7 bis 10 jedoch zunahmten (1). Die Kontroverse war losgetreten, dass man zwar mit 5-ARI die Übertherapie von wenig aggressiven Tumorformen reduziert, dafür aber die Entwicklung von hochgradigen Prostatakarzinomen verpasst. In der 6 Jahre später publizierten REDUCE-Studie mit Dutasterid sank das Risiko für Prostatakarzinome ebenfalls um 24 Prozent, dies ohne Anstieg von hochgradigen Prostatakarzinomen, was einerseits möglicherweise am anders selektionierten Patientengut lag und andererseits an einer im Studienprotokoll vorgesehenen Biopsie nach 2 Jahren und nicht erst bei Studienende, wie Roehrborn ausführte (2). Die darauffolgende REDEEM-Studie fand bei Männern mit niedriggradigem Prostatakarzinom und aktiver Überwachung versus Dutasterid nach 4 Jahren keine Zunahme der hochgradigen Tumoren unter Dutasterid (3). In der COMBAT-Studie, in der Männer mit benigner bis schwerer Prostataphyperplasie entweder Dutasterid allein oder in Kombination mit Tamsulosin erhielten, stieg das Risiko von hochgradigen Prostatakarzinomen in keiner der beiden Gruppen an (4). Es befassten sich zusätzlich 4 epidemiologische Studien mit dieser Fragestellung. Die prospektive, bevölkerungsbasierte schwedische Fallkontroll-

studie (n = 26 735 Fälle mit Symptomen der unteren Harnwege [LUTS]) fand keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome der Gleason-Grade 8 bis 10 nach 4 Jahren 5-ARI-Therapie (5). Eine amerikanische prospektive Beobachtungsstudie (n = 38 058) fand ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer 5-ARI-Therapie und hochgradigen oder tödlichen Prostatatumoren (6). Eine retrospektive Kohortenstudie aus England (n = 13 892) fand keinen Zusammenhang zwischen einer 5-ARI-Therapie und einem erhöhten Risiko für die Gesamt- und die prostataspezifische Mortalität (7). Eine amerikanische retrospektive Studie fand bei Männern mit benigner Prostataphyperplasie (BPH) unter einer 5-ARI-Therapie im Vergleich zu einer Therapie mit Alpha-Blockern kein erhöhtes Risiko für eine prostatakarzinom-spezifische Mortalität (8). Diese 4 epidemiologischen Studien implizieren gemäss Roehrborn, dass eine Behandlung mit 5-ARI bei LUTS oder BPH kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von hochgradigem Prostatakarzinom oder eine erhöhte Prostatakarzinomsterblichkeit nach sich zieht.

Zeit nun reif für Neubewertung

Beide Prostatakarzinompräventionsstudien (PCPT mit Finasterid, REDUCE mit Dutasterid) zeigten eine sehr ähnliche Risikoreduktion für Prostatakarzinom trotz unterschiedlichem Patientengut und Studiendesign, so Roehrborn. Inzwischen gibt es von beiden Studien Langzeitdaten, die keine zusätzlichen Diagnosen von hochgradigen Prostatatumoren oder eine erhöhte Prostatatumormortalität nahelegen (9). Mit den zusätzlichen epidemiologischen Studien, die alle in die gleiche Richtung zeigten, müsste die Zeit für ein Umdenken nun reif sein, so das Schlussstatement von Roehrborn.

Valérie Herzog

Quelle: 5-Alpha Reductase inhibitors: Do they only decrease low grade cancer and increase high grade cancer? 32. Jahreskongress der European Association of Urology (EAU), 24. bis 28. März 2017 in London.

Studienakronyme

PCPT	Prostate cancer prevention trial
REDUCE	Reduction by dutasteride of prostate cancer event
REDEEM	Reduction by dutasteride of clinical progression events in expectant management
COMBAT	Combination of avodart and tamsulosin

Referenzen:

1. Thompson I et al.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215–224.
2. Andriole GL et al.: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 1192–1202.
3. Fleshner N et al.: Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1103–1111.
4. Roehrborn C et al.: Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. *Eur Urol* 2011; 59: 244–249.
5. Robinson D et al.: Use of 5 α -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.
6. Preston MA et al.: 5 α -Reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1301–1307.
7. Azoulay L et al.: 5 α -Reductase Inhibitors and the Risk of Cancer-Related Mortality in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncology* 2015; 1: 314–320.
8. Wallner LP et al.: 5-Alpha Reductase Inhibitors and the risk of prostate cancer mortality in men treated for benign prostatic hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 1717–1726.
9. Pinsky PF et al.: Projecting prostate cancer mortality in the PCPT and REDUCE chemoprevention trials. *Cancer* 2013; 119: 593-601.