

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

## Für Sie gelesen

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2008; 15 (1)*

*(Ausgabe für Österreich), 46-47*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

## Für Sie gelesen

### The Effects of Dutasteride, Tamsulosin and Combination Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Enlargement: 2-Year Results From the CombAT Study

Roehrborn CG et al. *J Urol* 2008; 179: 616–21.

#### Einleitung

Die grundsätzliche Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit einem 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitor (5-ARI) und einem  $\alpha$ -Blocker zur Therapie unterer Harnwegssymptome (LUTS) bei Männern mit benigner Prostat hyperplasia (BPH) im Vergleich zu den Monotherapien wurde bereits durch die MTOPS-Studie belegt. Es blieben jedoch einige Fragen offen, da nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten ein erhöhtes Progressionsrisiko hatte und Ergebnisse über Symptome auf Daten, die nach einem bzw. vier Jahren erhoben wurden, beschränkt waren. Erkenntnisse über das Einsetzen und den Verlauf der Symptomverbesserung konnten deshalb durch MTOPS nicht gewonnen werden.

Die CombAT-Studie geht hier einen Schritt weiter: Der duale 5-ARI Dutasterid hat in einer früheren Studie verbesserte und konsistentere Suppression von Dihydrotestosteron verglichen mit Finasterid gezeigt. Ziel der CombAT-Studie ist es, die Wirkung von Dutasterid und dem  $\alpha$ -Blocker Tamsulosin in Kombination im Vergleich zu den beiden Monotherapien einerseits auf die Verbesserung der Symptome und andererseits nach 4 Jahren auf klinische Langzeitergebnisse wie akuten Harnverhalt (AUR) und BPH-assoziierte Prostataoperationen (OP) zu erheben.

Die vorliegende Arbeit berichtet die Ergebnisse der 2-Jahres-Daten zu den primären und sekundären Endpunkten betreffend LUTS,  $Q_{max}$  und Prostataavolumen sowie weitere Wirksamkeits-, Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten.

#### Methoden

In die multizentrische, doppelblinde Parallelgruppenstudie wurden Männer über 50 Jahre mit der klinischen Diagnose einer BPH (Anamnese und physikalische Krankenuntersuchung), International Prostate Symptom Score (IPSS)  $\geq 12$ , Prostataavolumen von  $\geq 30$  ccm im transrektalen Ultraschall, Ge-

samt-PSA  $\geq 1,5$  ng/ml und  $Q_{max}$  über 5 bis 15 ml/s oder weniger mit einem minimalen Entleerungsvolumen  $\geq 125$  ml eingeschlossen. Hauptausschlusskriterien waren Gesamt-PSA  $> 10$  ng/ml, Prostatakarzinom (auch anamnestisch), vorangegangene Prostataoperation oder akute Harnretention innerhalb der letzten 3 Monate.

In der einzelblinden Eingangsphase bekamen die Patienten Placebo-Dutasterid und -Tamsulosin für 4 Wochen und wurden dann 1:1:1 randomisiert, 0,5 mg Dutasterid + 0,4 mg Placebo 1  $\times$  tgl. oder 0,4 mg Tamsulosin + 0,5 mg Placebo 1  $\times$  tgl. oder eine Kombination beider Wirkstoffe für 4 Jahre zu erhalten. Da die Wirksamkeit der beiden Substanzen als Monotherapie bereits in placebokontrollierten Studien nachgewiesen wurde, verzichtete man in dieser Studie aus ethischen Gründen auf einen zusätzlichen Placebo-Arm.

LUTS wurden bei der Screening- und Baseline-Visite sowie alle 3 Monate mittels IPSS-Fragebogen erhoben,  $Q_{max}$  bei Screening- und Baseline-Visite sowie alle 6 Monate und das Prostataavolumen bei der Screening-Visite und einmal jährlich mittels transrektalen Ultraschalls. Bei einem Teil der Patienten wurde auch das Transitionszonenvolumen bestimmt.

#### Ergebnisse

Studienteilnehmer sind 4844 Männer mit mittelgradiger bis schwerer symptomatischer BPH und einem Prostataavolumen über 30 cm<sup>3</sup>. Der primäre Endpunkt für die nach 2 Jahren geplante Analyse waren Veränderungen im IPSS im Vergleich zum Ausgangswert für die Kombinationstherapie vs. Dutasterid und vs. Tamsulosin. Die Reduktion von IPSS bis Monat 24 verglichen mit Baseline betrug 6,2  $\pm$  0,15 für die Kombination, 4,9  $\pm$  0,15 für Dutasterid und 4,3  $\pm$  0,15 Punkte für die Tamsulosin-Gruppe (Abb. 1).

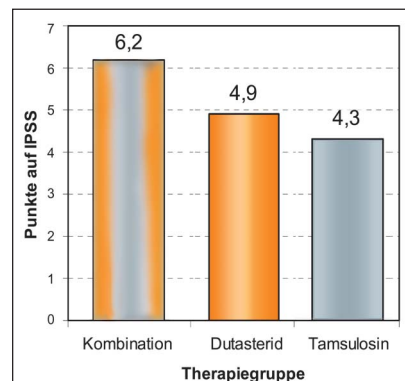


Abbildung 1: Verbesserung des IPSS-Wertes nach 24 Monaten (Copyright © GlaxoSmithKline Pharma)

Somit war das Ergebnis der Kombinationstherapie signifikant besser als das der beiden Monotherapien ( $p < 0,001$  für beide). Der signifikante Unterschied vs. Dutasterid wurde ab Monat 3 beobachtet, vs. Tamsulosin ab Monat 9.

Änderungen des BPH-assoziierten Gesundheitsstatus bis Monat 24 betragen  $-1,4$ ,  $-1,1$  und  $-1,1$  Punkte in der Kombinations-, Dutasterid- und Tamsulosin-Gruppe und waren somit mit der Kombinationstherapie signifikant größer als mit jeder Monotherapie ( $p < 0,001$  für beide).

Der sekundäre Endpunkt der IPSS-Responder, definiert als Verbesserung  $\geq 25$  %,  $\geq 2$  Punkte oder  $\geq 3$  Punkte, wurde in der Kombinationsgruppe signifikant häufiger erreicht als in jeder Monotherapiegruppe ( $p < 0,001$  für beide).

Als  $Q_{max}$ -Responder waren jene Patienten charakterisiert, die eine Verbesserung von  $\geq 30$  % oder  $\geq 3$  ml/s aufwiesen. Nach 24 Monaten stieg  $Q_{max}$  um  $2,4 \pm 0,12$  ml/s,  $1,9 \pm 0,12$  ml/s und  $1,9 \pm 0,12$  ml/s für die Kombinationstherapie, Dutasterid und Tamsulosin. Der Anstieg war in der Kombinationsgruppe signifikant größer als in jeder Monotherapiegruppe ( $p \leq 0,003$  für beide). Eine signifikant stärkere Verbesserung konnte für die Kombinationstherapie vs. beide Monotherapien von Monat 6 bis 24 gezeigt werden ( $p \leq 0,006$ ; im Monat 24  $p < 0,0001$  für Dutasterid vs. Tamsulosin).

Die prozentuelle Veränderung des Prostataavolumens bis Monat 24 verglichen mit Baseline betrug  $-26,9 \pm 0,62$  %,  $-28,0 \pm 0,61$  % und  $0,0 \pm 0,84$  %, jene des Transitionszonenvolumens  $-23,4 \pm 5,63$  %,  $-22,8 \pm 5,86$  % und  $8,8 \pm 8,22$  % in der Kombinations-, Dutasterid- und Tamsulosin-Gruppe (Kombination vs. Tamsulosin:  $p < 0,001$ , Kombination vs. Dutasterid:  $p = n. s.$ , jeweils für beide Volumina).

Trotz einer signifikant höheren mit der Therapie in Zusammenhang stehenden Zahl an Nebenwirkungen in der Kombinationsgruppe war der Prozentsatz jener Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, mit  $\leq 5$  % in allen Gruppen niedrig. Zu den häufigeren Nebenwirkungen in der Kombinationsgruppe zählten erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation, verminderte Libido, Ejakulationsstörungen, vermindertes Samenvolumen, Libidoverlust und Schmerzen der Brustwarzen.

Das Serum-PSA wurde um 56,0 % und 55,0 % in der Kombinations- und Dutasterid-Gruppe gesenkt, stieg jedoch in der Tamsulosin-Gruppe um 12,1 %.

## Diskussion

Erstmals konnte mit der Kombinationstherapie aus Dutasterid und Tamsulosin bei Männern mit moderaten bis schweren LUTS und vergrößerter Prostata in den ersten 12 Monaten eine signifikante Überlegenheit bei der Verbesserung von Symptomen und Gesundheitsstatus verglichen mit beiden Monotherapien gezeigt werden. Trotz der höheren Rate an Nebenwirkungen in der Kombinationsgruppe beendeten aufgrund fehlender Wirksamkeit mehr Männer in den beiden Monotherapiegruppen die Studie vorzeitig.

Die 4-Jahres-Daten der CombAT-Studie werden zusätzlich zu den Ergebnissen bezüglich klinischer Langzeit-Outcomes weitere Informationen über die Symptommuster mit der Kombinationstherapie von Dutasterid und Tamsulosin im Vergleich zu den beiden Monotherapien bringen.

Zusammengefasst von  
Dr. Maren Eberl

## Kommentar des Experten

Im Februar 2008 sind die 2-Jahres-Ergebnisse der CombAT-Studie im *Journal of Urology* veröffentlicht worden. Diese Studie ist international in 35 Ländern mit über 440 Untersuchern angelegt. Sie ist prospektiv doppelblind dreiarmlig randomisiert: Dutasterid, Tamsulosin und eine Kombination beider Substanzen. 4844 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, etwa 80 % der Patienten haben die 2-Jahres-Nachbeobach-

tungszeit erreicht, sodass eine Interimsanalyse erfolgen konnte. Vorangegangene Studien haben bereits nachgewiesen, dass die Kombination 5-ARI mit einem Alphablocker effektiver ist als beide Substanzen allein (PREDICT, MTOPS). Bisher hat die CombAT-Studie gezeigt, dass der IPSS und der  $Q_{max}$  bei Patienten mit einer BPH 30 ccm oder größer in der Kombinationstherapiegruppe signifikant besser sind als in den Gruppen mit der Einzelmedikation von Dutasterid oder Tamsulosin. Die Endauswertung in 4 Jahren wird zeigen, ob sich die Zahl der notwendigen operativen Eingriffe durch die Kombinationstherapie deutlich verringern lässt.

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Höfl  
Urologische Abteilung, Kaiser-Franz-Joseph-Spital, Wien

## Sunitinib versus Interferon-Alfa (IFN- $\alpha$ ) as First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): Updated Efficacy and Safety Results and Further Analysis of Prognostic Factors

Motzer RJ et al. ECCO 2007;  
# P-4509.

### Einleitung

Es handelt sich um ein Update einer randomisierten Phase-III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Sunitinib (Sutent®) als First-line-Therapeutikum bei metastasierendem Nierenzellkarzinom (mRCC) im Vergleich zu IFN- $\alpha$  bei primär unbehandelten Patienten. Als primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert, als sekundäre Endpunkte das objektive Ansprechen, unerwünschte Ereignisse und die Gesamtüberlebensrate.

### Studiendesign

750 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, 375 erhielten Sunitinib 50 mg/d oral für 4 Wochen mit darauf folgenden zwei

Wochen Therapiepause, 375 Teilnehmern wurde dreimal/Woche IFN- $\alpha$  9 Mio. E subkutan verabreicht. Die Einschlusskriterien waren u. a. ein histologisch verifiziertes klarzelliges Karzinom ohne vorangegangene Pharmakotherapie und ECOG-Status 0 oder 1 (entsprechend einem Karnofsky-Index  $\geq 80$  %), ausgeschlossen wurden u. a. Patienten, die in den letzten 4 Wochen Strahlentherapie oder chirurgische Intervention gehabt hatten oder in den letzten 5 Jahren an einem Zweitmalignom erkrankt waren. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), der mittlere Behandlungszeitraum betrug bei Sunitinib 11,1 Monate, bei IFN- $\alpha$  4,1 Monate.

### Ergebnisse

Im Rahmen der ECCO 2007 wurde eine aktualisierte Auswertung des PFS nach MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-Risikostatus präsentiert:

- Zu den MSKCC-Risikofaktoren zählen eine hohe LDH, niedriges Hb, hoher korrigierter Kalziumwert, Zeitraum von Diagnosestellung bis Therapie < 1 Jahr und ein Karnofsky-Performancestatus < 80 %.
- Patienten mit keinem dieser RF haben definitionsgemäß eine gute Prognose,

- Patienten mit 1–2 RF eine mittlere Prognose,
- Patienten mit 3 oder mehr RF eine schlechte Prognose.

In allen MSKCC-Risikogruppen – auch bei Patienten mit schlechter Prognose – konnte eine klinisch relevante Verlängerung der PFS unter Sunitinib gezeigt werden:

- Keine Risikofaktoren: im Mittel **14,9 Monate** progressionsfreies Überleben im Sunitinib-Arm versus **8,4 Monate** im IFN- $\alpha$ -Arm
- 1–2 Risikofaktoren: **10,7 Monate** versus **3,8 Monate**
- 3 oder mehr Risikofaktoren: **3,9 Monate** versus **1,2 Monate**

Die objektive Ansprechrates war 39 % im Sunitinib-Arm versus 8 % im IFN- $\alpha$ -Arm.

### Conclusio

Die aktualisierten Ergebnisse bestätigen Sunitinib (Sutent®) als First-line-Therapeutikum bei mRCC, zumal Sunitinib in **allen** Patientenrisikogruppen – auch bei solchen mit schlechter Prognose – IFN- $\alpha$  deutlich überlegen war.

Zusammengefasst von  
Dr. Claudia Machold

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)