

## Literatur des Monats Dezember 2011

### **The Risks and Benefits of 5-Alpha-Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Prevention**

**The New England Journal of Medicine, July 2011-12-21**

Zum Ende des Jahres beschäftigen wir uns in der Literatur des Monats mit einer Stellungnahme der FDA (Food and Drug Administration) zum Stellenwert der Prostatakrebsprophylaxe mit 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren.

**Zusammenfassung:** Wir haben diese Publikation gewählt, weil der Einsatz von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern zur Prophylaxe des Prostatakarzinoms in der klinischen Praxis sowie aber auch in der Literatur sehr kontrovers diskutiert wird. In zwei großen randomisierten, plazebokontrollierten Studien, mit Finasterid (PCPT = Prostate-Cancer Prevention Trial) und Dutasteride (REDUCE = Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) mit Dutasteride) wurde einerseits gezeigt, dass es zu einer zwischen 23 und 25%igen Reduktion von Prostatakarzinomdiagnosen im Verumarm der Studien, welche also dauerhaft mit Finasterid oder Dutasterid behandelt wurden, gekommen ist. Allerdings kam es im Verumarm nach Dauertherapie mit 5-Alpha-Reduktase-Hemmern jedoch auch zu einem signifikanten Anstieg von high-risk Tumoren mit einer Gleason-Score 8-10-Klassifizierung. Die FDA hat nun in einer Konsensussitzung im Dezember 2010 geprüft, ob der Einsatz von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern zur Chemoprävention des Prostatakarzinoms von der FDA zugelassen werden kann. Aufgrund der im Folgenden genannten Daten spricht die FDA sich nicht für eine Zulassung von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern zur Prävention des Prostatakarzinoms aus und die Rezeptierung von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern zu dieser Indikation muss als Off-Label-Use gekennzeichnet werden.

**Durchführung der Studie:** In einem ersten Schritt hat die FDA veranlasst, dass alle Biopsien aus dem REDUCE-Trial anhand der modifizierten Gleason-Klassifizierung von einem unabhängigen Pathologen rebe gutachtet wurden. Die Rebe gutachtung der Prostatabiopsien zeigte keine signifikante Änderung der Gleason-Klassifizierung, wie initial von einigen Autoren vermutet. Insgesamt bestand in der Dutasterid Gruppe im Gegensatz zu der Placebogruppe ein circa zweifach erhöhtes Risiko (relatives Risiko 2,06) für die Diagnose eines Prostatakarzinoms mit einem Gleason 8-10 Muster. Diese Ergebnisse wurden auf die Gesamtkohorte extrapoliert mit dem Ergebnis, dass von 150 – 200 Männern, die mit einer Langzeit-5-Alpha-Reduktase-Inhibitor-Therapie behandelt wurden, ein zusätzlicher Mann mit einem Gleason-Grad 8-10 diagnostiziert wurde. Im Weiteren hat sich die Kommission mit möglichen statistischen Phänomenen der Studie beschäftigt, die zu den unterschiedlichen Detektionsraten in den beiden Behandlungsarmen geführt haben können. Hier wurde insbesondere geprüft, ob ein niedriger PSA-Wert durch 5-Alpha-Reduktase-Hemmer sowie niedriges Prostatavolumen durch 5-Alpha-Reduktase-Hemmer einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Eine genauere Auswertung der Daten der beiden Studien bestätigte die signifikant erhöhte Rate von Gleason 8-10 Tumoren ebenfalls im Kollektiv der Patienten, die am Ende der Studie eine sog. End of Study Biopsie erhalten haben ohne einen erhöhten PSA-Wert. Der

statistische Einfluss der Volumenreduktion durch 5-Alpha-Reduktase-Hemmer wurde in multivariablen Modellen reanalysiert ohne einen signifikanten Einfluss des reduzierten Prostata-volumens auf die Detektionsrate von Prostatakrebs oder high grade Prostatakrebs zu finden. Insgesamt schlussfolgerte die FDA, dass die Reduktion von Prostatakarzinomen mit 5-Alpha-Reduktase-Hemmern innerhalb der beiden Studien limitiert war auf Patienten mit einem Gleason-Score von 6 oder niedriger. Zudem zeigten die prospektiv gesammelten Daten des REDUCE-Trials, dass circa 80% dieser Tumoren die sog. Epstein-Kriterien für ein very low risk Prostatakarzinom erfüllten, also aus unserer heutigen Sicht es sich bei diesen Tumoren am ehesten um klinisch indolente Tumoren handelt. Insgesamt wurden 56% der detektierten Prostatakarzinome im PCPT-Trial und 90% der detektierten Prostatakarzinome im REDUCE-Trial im Rahmen von End of Study Biopsien und nicht als Resultat von indizierten Biopsien aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes oder eines auffälligen Tastbefundes diagnostiziert.

Die **Schlussfolgerung der FDA** lautet, dass Finasterid und Dutasterid nicht zur Chemoprävention des Prostatakarzinoms aufgrund des deutlich negativen Effekts zu ungunsten der höheren Detektionsrate von high risk Prostatakarzinomen empfohlen werden können.

**Beurteilung:** Der hier vorgestellte Artikel von der FDA im New England Journal of Medicine scheint einen Schlusstrich unter die anhaltende kontroverse Diskussion zum Einsatz von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern zur Prävention des Prostatakarzinoms zu ziehen. Der Artikel demonstriert eindrücklich, dass eine Dauermedikation mit 5-Alpha-Reduktase-Hemmern mit einem realen zweifach erhöhten Risiko für die Diagnose eines Gleason 8-10 Prostatakarzinoms einhergeht. Weiterhin scheinen weder die Volumenreduktion der Prostata noch eine verbesserte Sensitivität des PSA-Wertes, wie in vorigen Publikationen diskutiert, für diesen Effekt verantwortlich zu sein. In der Reanalyse der PCPT-Studie zeigte die FDA, dass Finasterid das Risiko eines Prostatakarzinoms um lediglich 14%, und nicht wie in der primären Publikation um 25%, bei den Männern reduziert, welche sich einer situationsbedingten Prostatabiopsie, also im Falle einer PSA-Erhöhung oder eines suspekten Tastbefundes, unterziehen. Hier wird weiter geschlussfolgert, dass diese Reduktion hauptsächlich dadurch zustande kommt, dass in der Gruppe mit Finasterid Dauertherapie insgesamt 15% weniger Männer aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes sich einer situationsbedingten Biopsie unterzogen. In beiden Studien (PCPT und REDUCE) konnte eine geringere Prävalenz von Prostatakarzinomen durch eine 5-Alpha-Reduktase-Hemmer-Therapie lediglich in den Individuen gefunden werden, welche nach 4–7-jährigem Screening eine Kontrollbiopsie aufgrund des Studienprotokolls durchführen ließen. In der klinischen Praxis hätten diese Männer in der Regel keine Biopsie bekommen. Diese Fakten haben die FDA dazu veranlasst zu schlussfolgern, dass bedingt durch eine lediglich geringe Reduktion der low risk Tumoren bei 2-fach erhöhtem Risiko auf die Diagnose eines high risk Tumors die Chemoprävention des Prostatakarzinoms nicht empfohlen werden kann.

In eigener Sache möchten wir Sie gern auf ein von unserer Klinik produziertes Video hinweisen, welches die einzelnen Schritte während der radikalen Prostatektomie sowie der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik als 3D-Animation zeigt. Dieses Video ist circa vier Minuten lang und fasst für den Patienten alle wichtigen Schritte der Operation zusammen. Es stellt aus unserer Sicht ein sehr gutes Instrument für die Patientenaufklärung dar. Sie können dieses Video auf der Startseite der Martini-Klinik unter [www.martini-klinik.de](http://www.martini-klinik.de) jederzeit im Internet ansehen. Darüber hinaus können Sie gern das Video für Ihre eigene Aufklärung in der Praxis aber auch als weiterführende Information für Ihre Patienten verwenden.