

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Dutasterid: AVODART (A, CH)

Finasterid: PROSCAR (A, CH)

Interferon alfa 2b: INTRONA (A) INTRON A (CH)

Lamivudin: ZEFFIX (A, CH)

DUTASTERID (AVODART) BEI BENIGNER PROSTATAHYPERPLASIE

Acht Jahre nach Finasterid (PROSCAR; a-t 1994; Nr. 12: 114) kommt jetzt mit Dutasterid (AVODART) der zweite 5-alpha-Reduktasehemmer auf den Markt. Die Neuerung soll nicht nur mäßige bis starke Beschwerden einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) lindern, sondern ist zudem in Deutschland als einziges Prostatamittel ausdrücklich zur „Senkung des Risikos von akutem Harnverhalt und operativen Eingriffen“ zugelassen.¹ In Ländern wie den USA findet sich diese Indikationsangabe auch bei Finasterid.

EIGENSCHAFTEN: Die 5-alpha-Reduktase katalysiert die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT). Das Enzym liegt in zwei Unterformen vor. Während Finasterid vor allem das in der Prostata vorkommende Isoenzym II hemmt, blockiert Dutasterid beide Unterformen. Dadurch senkt es die DHT-Konzentration im Blutserum stärker als Finasterid, nicht aber am Wirkort, in der Vorsteherdrüse.²

Dutasterid hat eine lange Halbwertszeit von drei bis fünf Wochen (Finasterid: sechs bis acht Stunden). Es wird intensiv verstoffwechselt, unter anderem durch Zytochrom P 450 3A4 und 3A5. Durchschnittlich 11,5% der aufgenommenen Menge finden sich unverändert in der Samenflüssigkeit.¹

WIRKSAMKEIT: Die Daten aus drei Phase-III-Studien sind zusammengefasst veröffentlicht.³ Insgesamt 4.325 Männer mit mäßigen bis starken Symptomen einer BPH und einem Prostatavolumen von mindestens 30 cm³ nehmen zwei Jahre lang täglich 0,5 mg Dutasterid oder Placebo ein. Rund ein Drittel scheidet vorzeitig aus, vor allem wegen mangelnder Wirksamkeit oder Störwirkungen. In der Veröffentlichung werden ihre Daten in den meisten Auswertungen nicht berücksichtigt. Diese Ergebnisse sind daher nicht aussagekräftig. Dutasterid soll demnach BPH-typische Beschwerden stärker bessern als das Scheinmedikament (von eingangs 17 Punkten um 4,5 bzw. 2,3 Punkte*, ein primärer Endpunkt). Ein statistisch fassbarer Unterschied lässt sich frühestens nach sechs Behandlungsmonaten erkennen.³ Zumindest in den ersten zwölf Monaten sollen nach einer Auswertung der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA nur Männer mit einem Prostatavolumen über 40 cm³ profitieren.⁴

Bei zwei weiteren Ereignissen sind die Daten vollständiger: Dutasterid senkt das Risiko eines akuten Harnverhalts (weiterer primärer Endpunkt) innerhalb von zwei Jahren von 4,2% auf 1,8% (Number needed to treat [NNT]_{Jahr} = 83) und die Rate BPH-bedingter chirurgischer Eingriffe (sekundärer Endpunkt) von 4,1% auf 2,2% (NNT_{Jahr} = 105).³

Vergleichsstudien mit Finasterid sind nicht veröffentlicht. Die beiden Prostatamittel scheinen aber Beschwerden und Komplikationen einer BPH sowie Prostatavolumen und maximale Harnflussrate in ähnlichem Ausmaß zu beeinflussen.^{4,5}

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN: Mit den auch für Finasterid typischen antiandrogenen Störwirkungen wie Impotenz (7%), Libidoverlust (4%), Ejakulationsstörungen (2%) und Gynäkomastie (2%) ist zu rechnen.³ Bis Ende 2002 sind zwei der mit Dutasterid behandelten Männer an Brustkrebs erkrankt (in der Placebogruppe einer).¹ Wie Finasterid ist auch Dutasterid für männliche Feten teratogen. Da es über die Haut aufgenommen wird, sollen Frauen, Kinder und Jugendliche die Kapseln nicht anfassen. Bei möglicher Schwangerschaft der Partnerin ist ein Kondom zu verwenden.¹ Laut US-amerikanischer Fachinformation sollen Männer nach Absetzen von Dutasterid sechs Monate lang kein Blut spenden.

KOSTEN: Die Behandlung mit Dutasterid (AVODART; 0,5 mg/Tag) kostet 50 €/Monat und damit soviel wie mit Finasterid (PROSCAR; 5 mg/Tag).

		Deutschland		Österreich	
		OP	Monat	OP**	Monat
Dutasterid	AVODART GlaxoSK 90 Kps zu 0,5 mg	150,49	50,16	70,55**	70,55
Finasterid	PROSCAR MSD 100 Tbl zu 5 mg	168,14	51,36	65,85**	70,55

* Nach AUASI = American Urologic Association Symptom Index.

** 30 Kps. Dutasterid bzw. 28 Tbl. Finasterid; keine Groß-OP in Österreich.

■ Der zweite 5-alpha-Reduktasehemmer Dutasterid (AVODART) soll Beschwerden einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bessern. Er senkt das Risiko eines akuten Harnverhalts innerhalb von zwei Jahren um 2,4% sowie die Rate BPH-bedingter chirurgischer Eingriffe um 1,9%.

■ Die Scheininnovation ist nicht besser als Finasterid (PROSCAR). Die lange Halbwertszeit von Dutasterid (drei bis fünf Wochen) erachten wir als Nachteil. Wir ziehen das besser erprobte Finasterid vor.

(R = randomisierte Studie)

- 1 GlaxoSmithKline: Fachinformation AVODART; Stand: Febr. 2003
- 2 Pharm. Ztg. 2003; 148: 34-5
- 3 ROEHRBORN, C.G. et al.: Urology 2002; 60: 434-41
- 4 FDA: Medical Review Dutasteride http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21319_Duagen.htm
- 5 McCONNELL, J.D. et al.: N. Engl. J. Med. 1998; 338: 557-63

ADEFOVIR (HEPSERA) ZUR THERAPIE DER CHRONISCHEN HEPATITIS B

Seit April 2003 steht Adefovirdipivoxil (HEPSERA) zur antiviralen Behandlung der chronischen Hepatitis B zur Verfügung. Es wurde ursprünglich in höheren Dosierungen bei AIDS erprobt. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat die Zulassung für diese Indikation wegen unzureichender Wirksamkeit bei hohem Risiko der Nephrotoxizität abgelehnt.¹

Die chronische Hepatitis B kann derzeit mit Interferon alfa (INTRONA u.a.) oder mit dem Nukleosidanalogs Lamivudin (ZEFFIX) behandelt werden. Durch bis zu sechsmonatige Interferontherapie gelingt es, über die Spontanheilungsrate hinaus bei bis zu 30% der Patienten die Virusvermehrung anhaltend zu unterdrücken. Interferon wirkt weniger zuverlässig bei HBe-Antigen (Ag)-negativer chronischer Hepatitis B und ist verhältnismäßig schlecht verträglich. Zu beachten ist eine Vielzahl von Kontraindikationen. Daten zum klinischen Langzeiterfolg im Sinne eines Schutzes vor Leberkrebs und vorzeitiger Sterblichkeit sind widersprüchlich. Das besser verträgliche Lamivudin muss länger angewendet werden und erzeugt Resistenzen, die nach einem Jahr 15% bis 30% und nach drei Jahren etwa 50% der Patienten betreffen (a-t 1999; Nr. 11: 115). Zum anhaltenden virologischen Therapieerfolg nach Absetzen liegen nur spärliche Daten vor, zur Langzeitprognose bisher gar keine.

EIGENSCHAFTEN: Adefovirdipivoxil ist ein Prodrug. Der aktive Metabolit, das Nukleotidanalogs Adefovirdiphosphat, hemmt als falscher Baustein die HBV-DNA-Polymerase. Die dafür erforderlichen Konzentrationen liegen 10- bis 700fach unter denen, die menschliche DNA-Polymerasen hemmen können.

Adefovir wird mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa sieben Stunden über die Nieren ausgeschieden. Für Patienten mit Niereninsuffizienz sind wegen verzögerter Ausscheidung Anpassungen des Dosisintervalls vorgeschrieben.²

KLINISCHE WIRKSAMKEIT: An den beiden veröffentlichten zulassungsrelevanten Phase-III-Studien^{3,4} nehmen 515 Patienten mit HBeAg-positiver und 185 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B, kompensierter Lebererkrankung sowie Zeichen der Virusvermehrung und erhöhten Transaminasen teil. Unter der empfohlenen Dosierung von täglich 10 mg Adefovir bessert sich der histologische Befund (primärer Endpunkt) nach einem Jahr bei 53% (HBeAg-pos.)³ bzw. 64% (HBeAg-neg.)⁴ im Vergleich zu 25% bzw. 33% in den Placebogruppen (Number needed to treat [NNT] = jeweils 4). Transaminasen normalisieren sich bei 48%³ bzw. 72%⁴, unter Scheinmedikament bei 16% und 29%. Bei 12% der Patienten mit HBeAg-positiver Hepatitis B kommt es unter täglich 10 mg Adefovir zur HBeAg-Serokonversion, unter Placebo bei 6%.³ Ob sie nach Absetzen anhält, ist unbekannt.⁵

Die Ergebnisse bei HBeAg-positiver Hepatitis B entsprechen in etwa denen mit Lamivudin. Direkte Vergleichsstudien fehlen. Patienten mit Lamivudin-resistenter Hepatitis