

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Februar 2008)

Tamsulosin bei benigner Prostatahyperplasie

Wirkstoff	Wirkstoffklasse
Tamsulosinhydrochlorid	Alpha-1A-Rezeptorenblocker ¹
Handelsnamen (jeweils Retard-Zubereitungen zu 0,4 mg)	
Alna® Ocas®, Omnic® Ocas®, Prostadil®, Prostalitan®, Prostazid®, Tadin®, Tamsublock®, Tamsulo-isis®, Tamsunar®	
Zugelassene Indikation	
Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) ¹	

Fazit

1. Tamsulosin kann bei moderater bis schwerer benigner Prostatahyperplasie die für diese Erkrankung typischen Symptome geringfügig verbessern und die Harnflussrate erhöhen.
2. Langzeituntersuchungen (über mehr als 20 Wochen) zum Einfluss von Tamsulosin auf den Verlauf der Erkrankung und das Auftreten von Komplikationen liegen nicht vor.
3. Es liegen keine verlässlichen Belege dafür vor, dass Tamsulosin die typischen Symptome einer BPH und die Harnflussraten günstiger beeinflusst als andere Alpha₁-Rezeptorenblocker wie Alfuzosin, Doxazosin oder Terazosin.
4. Es liegen Hinweise vor, dass Tamsulosin weniger wirksam ist als Doxazosin.
5. Der Nachweis einer besseren Verträglichkeit von Tamsulosin im Vergleich zu Alfuzosin, Doxazosin oder Terazosin ist bisher nicht hinreichend erbracht. Dies gilt insbesondere für Nebenwirkungen infolge der blutdrucksenkenden Begleitwirkung.
6. Die Behauptungen einer besseren Verträglichkeit von Tamsulosin gegenüber Alfuzosin und Terazosin gründen auf Ergebnissen von Studien, die nicht vollständig publiziert und deshalb nicht überprüfbar sind.
7. Kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten zum Nutzen einer Kombination von Tamsulosin mit einem 5-Alpha-Reduktasehemmer wie Finasterid liegen nicht vor.
8. Zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie sind Wirkstoffe mit einem belegten Langzeitnutzen wie Doxazosin vorzuziehen, für das auch Langzeitdaten in Kombination mit Finasterid vorliegen.

Anmerkung: Die Literaturrecherche erfolgte in Medline sowie der Cochrane-Datenbank. Es wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien mit Vergleichen gegenüber Placebo, Doxazosin, Terazosin und Alfuzosin sowie systematische Übersichten randomisierter Studien berücksichtigt. In die Bewertung gingen nur Ergebnisse für die zugelassene Tamsulosin-Tagesdosierung von 0,4 mg ein.

Tamsulosin versus Placebo

Für die Bewertung von Tamsulosin im Vergleich zu Placebo liegen fünf systematische Übersichtsarbeiten mit ca. 1.700 Patienten mit einem mittleren Alter von 64 Jahren (45-85 Jahre) vor²⁻⁶. Vier der Übersichten, darunter ein Cochrane-Review⁶ mit sämtlichen randomisierten Doppelblindstudien von zwei der weiteren Übersichten^{2,5}, behandelten Tamsulosin über vier bis 14 Wochen; zwei berücksichtigten eine Nachuntersuchung über weitere 40 Beobachtungswochen^{3,4}. Die Patienten zeigten bei Studienbeginn Symptome und Urinflussraten, die einer moderaten BPH entsprachen: der Internationale Prostate Symptomenscore (IPSS; Scorebereich 0-35 Punkte, moderate BPH 8-19 Punkte, schwere BPH 20-35 Punkte) betrug im Mittel 19,5 Punkte, der Boyarsky Index 10,2 Punkte (0-27 Punkte möglich), die mittleren maximalen Urinflussraten lagen bei 9,9 ml/s^{2,3;5,6}. Ein weiterer, in den Übersichten nicht erfasster, Placebovergleich über 16 Wochen schloss 625 Patienten im mittleren Alter von 64 Jahren ein; bei Studienbeginn lagen der IPSS bei 20 Punkten und der maximale Harnfluss bei 9 ml/s⁷.

Gemessen an IPSS und Boyarsky Index verbesserten sowohl Tamsulosin (20-48 %) als auch Placebo (18-28 %) im Studienverlauf die Symptomlast der Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war zwar signifikant^{5,6}, doch lagen absolut IPSS bzw. Boyarsky Index unter Tamsulosin nur um 2,1 bzw. 1,1 Punkte günstiger als unter Placebo⁵. Die Verbesserungen der Symptomscores unter Tamsulosin waren somit im Vergleich zu Placebo von marginaler klinischer Relevanz. Der maximale Urinfluss nahm unter Tamsulosin signifikant zu^{2,5-7}, im Mittel um 13 bis 44 % gegenüber -1 % bis 15 % unter Placebo^{5,6}. Die absoluten Steigerungen verglichen mit Placebo betrug jedoch nur etwa 1 bis 3 ml/s^{5,6}. Die Autoren einiger Arbeiten sahen hinsichtlich einer Symptombesserung gar keinen Vorteil von Tamsulosin^{5,6}. Eine Verbesserung der Lebensqualität berichteten drei Untersuchungen^{2,5,6}.

Nebenwirkungen wie Schwindel und Rhinitis^{5,6}, Ejakulationsstörungen⁵⁻⁷ sowie Impotenz⁷ traten unter

Tamsulosin häufiger auf als unter Placebo. Unter Tamsulosin nahm der diastolische Blutdruck im Stehen bei normotensiven Patienten signifikant ab, nicht jedoch bei Hypertonie-Patienten². In einigen Untersuchungen unterschieden sich die Nebenwirkungen zwischen Tamsulosin und Placebo nicht⁶. Die Rate an Patienten mit Studienabbruch sowie Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen war unter Tamsulosin und Placebo gleich^{3,5-7}.

Tamsulosin versus Alfuzosin, Doxazosin und Terazosin

In zwei systematischen Übersichten zeigten alle vier Alpha₁-Rezeptorenblocker, einschließlich der Retardzubereitungen von Alfuzosin und Doxazosin⁴, eine ähnliche Verbesserung der Symptomscores und der Urinflussraten bei BPH^{3,4}. Eine der Übersichten kam zum Ergebnis, dass Tamsulosin und Alfuzosin besser vertragen werden als Doxazosin oder Terazosin; so traten Schwindel, orthostatische Hypotensionen und Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen seltener auf⁴. Die Bewertung basierte jedoch auf indirekten Vergleichen. Zudem ist die Validität dieser Übersicht wegen grober methodischer Mängel zweifelhaft.

Tamsulosin versus Alfuzosin

Eine randomisierte Untersuchung an 625 Patienten mit moderater bis schwerer BPH verglich Tamsulosin mit Alfuzosin (10 und 15 mg) über 16 Wochen⁷. Eine weitere Studie untersuchte Tamsulosin und Alfuzosin (5 mg) über 14 Wochen an 256 Patienten mit moderater BPH⁸. Es zeigten sich keine Unterschiede bei der Symptomatik der BPH und den maximalen Urinflussraten. Unter Tamsulosin kam es in einer der beiden Studien zumindest numerisch häufiger zu Studienabbrüchen, Nebenwirkungen jeglicher Art und Kopfschmerzen⁸; in der anderen Untersuchung unterschieden sich die Nebenwirkungen nicht⁷. Unter Alfuzosin, nicht dagegen unter Tamsulosin, nahmen systolischer und diastolischer Blutdruck in der einen Studie signifikant ab⁸. Aufgrund absoluter Änderungen von maximal fünf mmHg bleibt die klinische Relevanz somit fraglich.

Eine der Übersichten⁴ erwähnt eine weitere Arbeit, die Tamsulosin mit Alfuzosin verglich⁹; unter Tamsulosin soll die Rate an orthostatischer Hypotension bei Patienten über 60 Jahre geringer gewesen sein. Eine vollständige Publikation der Untersuchung liegt allerdings nicht vor, so dass die Ergebnisse nicht verwertbar sind. Des Weiteren berichtet die Übersicht über seltenere kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Tamsulosin. Wegen methodischer Mängel dieser

Übersicht (keine Signifikanzangaben; Einschluss von Studien mit Patienten ohne BPH, von reinen Pharmakokinetikstudien, von Abstract-Publikationen und von Studien mit unklarer Erhebung klinischer Endpunkte) sind die Ergebnisse insgesamt jedoch nicht valide.

Tamsulosin versus Doxazosin

Zum direkten Vergleich von Tamsulosin mit Doxazosin bei moderater BPH liegen zwei randomisierte Studien vor, eine über zwölf Wochen an 165 Patienten¹⁰ und eine weitere über 20 Wochen an 52 Patienten mit zusätzlich bestehender Hypertonie¹¹. In der ersten Untersuchung war Tamsulosin retardiertem Doxazosin im IPSS signifikant unterlegen (6,4 vs. 8,0 Punkte Scoreverbesserung)¹¹, in der anderen Studie gab es keine signifikanten Unterschiede¹⁰. Die maximalen Urinflussraten, Nebenwirkungen sowie Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unterschieden sich nicht^{10;11}.

Tamsulosin versus Terazosin

Vollständig publizierte randomisierte Vergleichsstudien zwischen Tamsulosin und Terazosin liegen nicht vor.

Eine systematische Übersichtsarbeit⁴ zitierte eine (bisher nur als Abstract vorliegende) randomisierte Studie, die beide Mittel über acht Wochen an 1.983 Patienten mit BPH verglich¹². Unterschiede bei der Verbesserung des Symptomscore waren zwischen Tamsulosin und Terazosin nicht nachweisbar. Schwindel (5,5 vs. 12,1 %) und Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen (4,3 vs. 6,6 %) sollen unter Tamsulosin seltener gewesen sein als unter Terazosin; auch die Blutdruckreduktion soll unter Tamsulosin geringer gewesen sein. Die Ergebnisse sind (seit mehr als fünf Jahren) nicht vollständig publiziert und damit nicht aussagekräftig.

Tamsulosin in Kombination mit 5-Alpha-Reduktasehemmer

Kontrollierte Studien, die insbesondere den Langzeitnutzen einer Kombination von Tamsulosin mit einem 5-Alpha-Reduktasehemmer hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte wie der Symptomatik im Rahmen der BPH oder der Komplikationen im Rahmen einer BPH (Operationsnotwendigkeit, Harnverhalt etc.) geprüft haben, liegen nicht vor.

Wirkungsweise und Pharmakokinetik

Tamsulosin blockiert selektiv und kompetitiv postsynaptische adrenerge Alpha₁-Rezeptoren, insbesondere die überwiegenden Subtypen Alpha_{1A} und Alpha_{1D}. Dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur von Blasenhalshals, Prostata und Harnröhre, so dass der Urinfluss ansteigen und das Restharnvolumen sinken kann. Alle Handelspräparate von Tamsulosin besitzen eine galenische Retardierung, die eine adäquate Wirkstoffexposition über 24 Stunden gewährleistet. Tamsulosin wird fast vollständig resorbiert; vorherige Nahrungsaufnahme kann Geschwindigkeit und Umfang der Resorption vermindern. Die Pharmakokinetik von Tamsulosin verhält sich linear, weist aber eine

interindividuelle Variabilität auf. Nach Einnahme einer Einzeldosis wird der Plasma-Spitzenpegel nach ca. sechs Stunden erreicht, bei regelmäßiger Einnahme ein Steady State nach fünf Tagen.

Beim Menschen ist Tamsulosin zu 99 % an Plasmaproteine gebunden. Es wird weitgehend hepatisch über das Cytochrom-P-450-Enzymsystem (CYP-2D6 und CYP-3A4) metabolisiert. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz nicht erforderlich. Die Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden; sie sind weder aktiver noch toxischer als Tamsulosin selbst¹.

Nebenwirkungen

Als häufige Nebenwirkung wird Schwindel (1,3 %) genannt und als gelegentlich auf-tretende Nebenwirkungen (~ 0,1-1 %) orthostatische Hypotonie, Tachykardie, Palpitationen, Rhinitis, Kopfschmerzen, Ejakulationsstörungen, Asthenie, Rückenschmerzen,

Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Pruritus und Urticaria¹. Seltener unerwünschte Wirkungen sind den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.

Wichtige Kontraindikationen und Warnhinweise

Bei Überempfindlichkeit gegen Tamsulosin oder einem der Hilfsstoffe, bei anamnestisch bekannter orthostatischer Hypotonie sowie bei schwerer Leberinsuffizienz darf Tamsulosin nicht gegeben werden. Selten wurden Angioödeme beobachtet; in diesem Fall muss die

Behandlung sofort abgebrochen werden, und Tamsulosin darf nicht mehr verabreicht werden. In einzelnen Fällen kam es unter der Behandlung mit Tamsulosin zu einem Blutdruckabfall mit Synkope. Einige Patienten unter oder kurz nach Behandlung mit

Tamsulosin zeigten während Katarakt-Operationen das sog. „intra-operative floppy iris-Syndrome“, welches das Risiko von Komplikationen im Rahmen der Operation erhöhen kann. Bei geplanter Katarakt-Operation sollte keine Tamsulosin-Behandlung begonnen werden.

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist Vorsicht geboten, da die Anwendung bei dieser Patientengruppe bisher nicht untersucht wurde¹.

Wichtige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von anderen Alpha₁-Rezeptorenblockern, Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung oder von Anästhetika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung verursachen. Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin führt zu einem Anstieg, die von Furosemid hingegen zu einem Abfall der Plasmaspiegel von Tamsulosin, die jedoch keine Dosisanpassung notwendig machen. Interaktionen mit Fluoxetin und

Ketoconazol, beides Hemmstoffe von CYP-2D6 bzw. CYP-3A4, wurden bisher nicht untersucht. Die Elimination von Tamsulosin kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Diclofenac oder Warfarin erhöht sein. In Studien wurden keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin und Atenolol, Enalapril, Nifedipin oder Theophyllin beschrieben¹.

Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin ist nur für männliche Patienten bestimmt¹.

Zugelassene Dosierungen

0,4 mg/d (keine Teilung der Tabletten bzw. Kapseln)¹

Literatur

1. Kiron Pharmaceutica BV, Schwarz Pharma. Prostadil®. Fachinformation 2007; **10001980 0107-0**.
2. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur.Urol.* 1996;**29**:155-67.
3. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur.Urol.* 1999;**36**:1-13.
4. Milani S, Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists. *BJU.Int.* 2005;**95 Suppl 4**:29-36.
5. Wilt TJ, MacDonald R, Nelson D. Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *J.Urol.* 2002;**167**:177-83.
6. Wilt TJ, Mac DR, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2003;CD002081.
7. Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU.Int.* 2005;**95**:1006-12.
8. Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The European Tamsulosin Study Group. *Br.J.Urol.* 1997;**80**:597-605.
9. de Mey C, Terpstra I. Orthostatic effects of alfuzosin twice daily vs. tamsulosin once daily in the morning. *J Urol* 2000;**163**:220 (Abstract 978).
10. Pompeo AC, Rosenblatt C, Bertero E, DA Ros CT, Cairoli CE, Damiao R *et al.* A randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of controlled-release doxazosin and tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Brazil. *Int.J.Clin.Pract.* 2006;**60**:1172-7.
11. Kirby RS. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU.Int.* 2003;**91**:41-4.
12. Lowe F, Narayan P, Djavan B. Prospective, randomised, multicentre trial to evaluate the rapidity of onset and side effect profile of tamsulosin (TAM) vs terazosin (TER) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol Suppl* 2002;**1**:108 (Abstract 421).

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.

Evaluationsstand: Februar 2008