

**Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van benigne prostaathypertrofie, gevolgd door de Transparantiefiche van juli 2008.**

## **Benigne prostaathypertrofie**

Zoekdatum tot 15 september 2015

### **Studie-eindpunten bij de evaluatie van de behandeling**

Een recent opiniestuk stelt de klinische relevantie in vraag van de geneesmiddelen die worden aangeraden in de behandeling van benigne prostaathypertrofie. De meeste geneesmiddelen werden geëvalueerd aan de hand van de *International Prostate Symptom Score* (IPSS). Een 20 jaar oude studie stelde vast dat een daling van 3 punten op deze schaal gelijk stond aan een door de patiënt ervaren 'lichte' verbetering, wat sindsdien in de literatuur wordt beschouwd als een klinisch relevant effect.

De auteurs van het opiniestuk bekeken 28 placebogecontroleerde studies met geneesmiddelen tegen benigne prostaathypertrofie en stelden vast dat in slechts vier studies een verschil met placebo van 3 punten of meer werd gevonden.

Aangezien bijna alle gepubliceerde RCT's de gemiddelde scores van de gehele studie-arm rapporteren, zullen er zeker deelnemers zijn die meer voordeel ervaren met actieve medicatie. Anderzijds halen ook heel wat patiënten geen enkel voordeel.

De auteurs besluiten dat er bij meeste geneesmiddelen die bestudeerd werden voor benigne prostaathypertrofie geen klinisch relevant verschil met placebo is aangetoond en dat er hoogstens een minder dan 'lichte verbetering' kan worden vastgesteld.<sup>1</sup>

### **Medicamenteuze behandeling**

De Folia Pharmacotherapeutica van oktober 2014 bespreekt een nieuwe associatie van **solifenacine** 6mg (een anticholinergicum) en **tamsulosine** 0,4 mg (een alfa1-blokker) (Vesomni®) voorgesteld voor de behandeling van irritatieve symptomen en obstructieve symptomen van benigne prostaathypertrofie bij onvoldoende antwoord op een alfa1-blokker in monotherapie. In een kortdurende (12 weken) gecontroleerde gerandomiseerde studie was de associatie solifenacine + tamsulosine op het geheel van de symptomen van prostatisme niet doeltreffender dan tamsulosine alleen; de associatie leidde wel tot een lichte klinische verbetering van de irritatieve symptomen (pollakisurie, nycturie, aandrang, urge-incontinentie). De contra-indicaties, ongewenste effecten en interacties zijn deze van de verschillende bestanddelen, onder andere anticholinerge ongewenste effecten. Rekening houdend met deze gegevens en het feit dat een dergelijke vaste associatie geen aanpassing van de posologie toelaat, meent het BCFI dat de plaats van deze vaste associatie beperkt is.<sup>2</sup>

NICE publiceerde een advies over het gebruik van **fosfodiësterase type 5-inhibitoren** bij lagere urinaire tractus symptomen (LUTS); NICE raadt fosfodiësterase type 5-inhibitoren af

als behandeling bij mannen die louter LUTS vertonen. Het niveau van bewijskracht in verband met de werkzaamheid van deze middelen werd immers als laag tot zeer laag beoordeeld.<sup>3</sup>

## Referenties

1. Blanker MH, Deventer KR, Bijl D. Measuring symptomatic relief in men with lower urinary tract symptoms. *BMJ* 2014;349:g6664. DOI: 10.1136/bmj.g6664.
2. BCFI. Recente informatie september 2014. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;41:76-7.
3. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: assessment and management. NICE clinical guideline 97 2015.

## Benigne prostaathypertrofie

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Een overzichtsartikel over *LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms)* bevestigt de boodschap van de transparantiefiche<sup>1</sup>. De term *LUTS* slaat op blaasfunctiestoornissen met prostaathypertrofie als één van de mogelijke oorzaken. Een conservatieve aanpak met algemene adviezen, blaastraining en evalueren van medicatie die *LUTS* verergeren, kan bij een deel van de patiënten de symptomen voldoende controleren. Indien medicatie geïndiceerd is, zijn bij *LUTS* door benigne prostaathypertrofie alfa-blokkers meestal de eerste keuze. Alle alfa-blokkers zijn even werkzaam. 5-alfa-reductase-inhibitoren kunnen een plaats hebben bij mannen met BPH en risicofactoren op progressie van de ziekte (ernstige symptomen, prostaatvolume >40ml, PSA >1,4ng/ml).

Een systematische review onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van combinatiebehandelingen voor *LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms)*<sup>2</sup>. Een combinatiebehandeling met een alfa-blokker en een 5-alfa-reductase inhibitor is pas vanaf 6 à 12 maanden werkzamer op vlak van symptoomcontrole dan enkel een alfa-blokker. De meerderheid van de studies die een combinatiebehandeling van een anticholinergicum en een alfa-blokker onderzochten, kon geen verschil aantonen vergeleken met enkel een alfa-blokker; het gevonden verschil in de andere studies was zeer beperkt.

- a. Systematische review met inclusie van RCT's waarin de combinatie van 2 geneesmiddelen voor *LUTS* werd vergeleken met 1 geneesmiddel. Voor de combinatie van een alfa-blokker met een 5-alfa-reductase-inhibitor werden 6 RCT's geïnccludeerd. In 3 RCT's met een follow-up van 6 tot 12 maanden kon geen verschil aangetoond worden tussen de combinatie en enkel een alfa-blokker. Enkel in 2 RCT's met een follow-up van 48 tot 72 maanden kon een verschil op symptoomscores aangetoond worden (-0,8 en -2,5 op een schaal van 0-35 waarbij een verschil van 4 punten klinisch relevant is). Voor de combinatie van een alfa-blokker met een anticholinergicum includeerden de auteurs 8 RCT's met een duur van 2 tot 4 maanden. In 5 RCT's werd er geen verschil aangetoond, in 3 RCT's een verschil op vlak van symptoomscores niet groter dan 1,7 punten.

De werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van een alfa-blokker met een anticholinergicum werd ook onderzocht in een recente meta-analyse<sup>3, 4</sup>. De auteurs vonden 7 RCT's waarin de combinatie werd vergeleken met enkel een alfa-blokker. Het type en de dosis van de verschillende alfa-blokkers en anticholinergica verschilden van studie tot studie. De combinatie geeft vergeleken met enkel een alfa-blokker geen klinisch significante verbetering op een onderdeel van de IPSS-score dat peilt naar moeilijkheden om urine op te houden: 0,7 punten verschil op een schaal van 0 tot 15. Het aantal micties verminderde met 0,69 micties per dag. De combinatie geeft een hoger risico op retentie vergeleken met enkel een alfablokker.

- a. Meta-analyse waarin gegevens uit 7 placebo gecontroleerde RCT's met in totaal 3.629 patiënten konden gepoold worden. De bestudeerde anticholinergica waren

tolterodine ER (4mg), oxybutynine ER (10mg), solifenacine (2,5-5mg) en fesoterodine (4-8mg). De meeste RCT's bestudeerden tamsulosine. Combinatietherapie scoorde vergeleken met enkel een alfa-blokker statistisch significant beter op IPSS-storage (onderdeel van IPSS, schaal van 0-15 punten): -0,73 (95%BI -1,09 tot -0,37) maar de klinische relevantie is onduidelijk. Ook het aantal micties per 24u is met combinatietherapie statistisch significant minder: -0,69 (95%BI: -0,97 tot -0,41), ook hier is de klinische relevantie te betwijfelen. De NNH om met combinatietherapie 1 extra acute retentie te veroorzaken bedroeg 101 (95%BI 60 tot 267) (OR 3,05, 95%BI 1,54 tot 6,02).

Volgens een post-hoc analyse van de REDUCE-studie vermindert dutasteride bij asymptomatische mannen met benigne prostaathypertrofie significant de klinische progressie<sup>5</sup>. Klinische progressie bestond uit toename van de International Prostate Symptom Score (IPSS) met minstens 4 punten, acute urineretentie, urineweginfectie of heelkundig ingrijpen. Bij een subgroep van asymptomatische mannen met een prostaatvolume >40mL en een IPSS <8 was er met dutasteride significant minder klinische progressie van BPH vergeleken met placebo<sup>a</sup>. Libidovermindering, erectiele disfunctie en gynaecomastie kwamen significant meer voor na gebruik van dutasteride versus placebo. De REDUCE-studie was opgezet om de preventie van prostaatkanker door dutasteride te onderzoeken bij mannen met een hoog risico op prostaatkanker. Post-hoc analyses dienen met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

- a. Bij 1.617 asymptomatische mannen met een prostaatvolume >40mL en een IPSS <8 werd dutasteride 0,5 mg /dag vergeleken met placebo. Gedurende 4 jaar volgde men de klinische progressie van BPH aan de hand van een samengesteld eindpunt bestaande uit IPSS toename  $\geq$  4 punten, acute urineretentie, urineweginfectie of heelkundige prostaatingreep. Van de 464 (29%) mannen met klinische progressie van BPH bevonden er zich 297 (36%) in de placebogroep en 167 (21%) in de dutasteridegroep ( $p < 0,001$ ). De NNT bedroeg 7 voor 4 jaar behandeling. Acute urineretentie kwam voor bij 63 patiënten in de placebogroep versus 13 in de dutasteridegroep ( $p < 0,001$ ). Respectievelijk 39 en 7 patiënten ondergingen prostaatheekkunde ( $p < 0,001$ ). Libidovermindering, erectiele disfunctie en gynaecomastie kwamen significant meer voor na gebruik van dutasteride versus placebo.

Bij mannen met matige tot ernstige symptomen door benigne prostaathypertrofie zijn injecties met onabotulinum toxine A in de prostaat niet werkzaam<sup>6</sup>.

- a. RCT waarin 315 mannen met matige tot ernstige BPH geassocieerde symptomen werden gerandomiseerd naar een behandeling met injecties met onabotulinum toxine A in de prostaat of placebo. Na 12 weken bleek er geen verschil tussen beide groepen. De placebo respons was groot: bij 60% van de patiënten een verbetering met meer dan 4 punten op een schaal van 0-35.

### **Ongewenste effecten**

Er was ongerustheid gerezen over de langetermijnveiligheid van de 5-alfa-reductase-inhibitoren, maar in een prospectieve observationele cohortstudie is het gebruik van 5-alfa-reductase-inhibitoren niet geassocieerd met een

verhoogd risico op hooggradige prostaatkankers<sup>7</sup>. Omdat het aantal hooggradige prostaatkankers in deze studie te beperkt kan dit risico volgens de auteurs niet definitief uitgesloten worden. Het totaal aantal prostaatkankers was lager in de 5-alfa-reductase inhibitoren groep.

- a. Prospectieve observationele cohortstudie waarin 38.058 mannen gedurende 14 jaar gevolgd werden. De incidentie van prostaatkanker met het verloop van de ziekte en het gebruik van 5 $\alpha$ -reductase-inhibitoren werd geregistreerd. Gedurende 448.803 persoonsjaren werden er 3.681 prostaatkankers geregistreerd waarvan 456 hooggradig. Het gebruik van 5 $\alpha$ -reductase-inhibitoren gaf geen verhoogd risico op hooggradige prostaatkankers (HR 0,97, 95%BI 0,64 tot -1.46). Het risico op alle prostaatkankers was lager met 5 $\alpha$ -reductase-inhibitoren (HR 0,77, 95%BI 0.65 tot 0.91).

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving meldingen van droge mond bij gebruik van diverse alfa-blokkers: tamsulosine (6 meldingen), doxazosine (2), silodosine (1) en terasozine (1)<sup>8</sup>.

## Referenties

1. Rees J, Bultitude M, Challacombe B. The management of lower urinary tract symptoms in men. *BMJ* 2014;348:g3861. DOI: 10.1136/bmj.g3861.
2. Lim LS, Sperling B. Review: Adding alpha1-blockers to 5alpha-reductase inhibitors improves lower urinary tract symptoms in men. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc2, Mar 18. Comment on: Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol.* 2013;64:228-43., DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02002.
3. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013;190:2153-60, Dec. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.058.
4. Brett AS.  $\alpha$ -blockers vs.  $\alpha$ -blockers plus anticholinergics for benign prostatic hyperplasia *Journal Watch* 2014, January 16. Comment on: Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013;190:2153-60, Dec. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.058.
5. Redactie Minerva. Dutasteride vertraagt de progressie van benigne prostaathyperplasie bij mannen met asymptomatische benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2013, 15 december. Comment on: Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013;346:f2109.
6. McVary KT, Roehrborn CG, Chartier-Kastler E, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of OnabotulinumtoxinA 200 U to Treat Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 2014, Feb 7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.004.
7. Preston MA, Wilson KM, Markt SC, et al. 5alpha-reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:1301-7, Aug 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1600.
8. Lareb. Tamsulosine en droge mond. *Gebu* 2013;47:94.

## Benigne prostaathypertrofie

Zoekdatum tot 1 september 2013

Tadalafil 5 mg (een fosfodiësterase type 5-inhibitor gebruikt bij erectiestoornissen) heeft nu ook als indicatie de behandeling van BPH. In een artikel in *Drugs and Therapeutics Bulletin* is het besluit dat tadalafil geen plaats heeft in de behandeling van BPH<sup>a</sup>. Het beperkt klinisch effect en de hoge kostprijs zijn de belangrijkste argumenten. Tadalafil werd in 4 RCT's met placebo vergeleken. Het verschil met placebo in IPSS (een gevalideerde vragenlijst die peilt naar symptomen, score van 0 tot 35) bedroeg maximaal 2,6 punten. Er zijn geen studies gepubliceerd die tadalafil rechtstreeks vergelijken met een  $\alpha$ -blokker of een 5- $\alpha$ -reductase inhibitor.

- a. Overzichtsartikel waarin 4 placebo gecontroleerde RCT's en 1 open-label vervolgstudie worden besproken<sup>1</sup>. Mannen ouder dan 45 jaar met BPH werden gedurende 12 weken behandeld met tadalafil 5mg of placebo. De verschillen met placebo zijn statistisch significant en variëren van 1,9 tot 2,6 op een schaal van 0 tot 35 (IPSS), maar zijn klinisch weinig relevant. De meest frequente ongewenste effecten zijn dyspepsie, gastro-oesofageale reflux, rugpijn en hoofdpijn. In 1 studie was er ook een groep die met tamsulosine behandeld werd en de resultaten suggereren equivalentie<sup>2</sup>. Deze studie was niet opgezet om een verschil met tamsulosine aan te tonen waardoor we hierover geen uitspraak kunnen doen.

Na 18 jaar follow-up van de PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) studie, die preventief gebruik van finasteride vergeleek met placebo bij mannen zonder klachten maar met hoog risico op ontwikkelen van prostaatkanker (zie Folia oktober 2012), bleek er geen verschil in sterfte. De berekende 10-jaarsoverleving bedroeg in beide groepen 79%<sup>4,5</sup>. Dit bevestigt dat finasteride geen plaats heeft in de preventie van prostaatkanker.

- a. Bij de start van de studie werden 18.880 patiënten at random toegewezen aan een behandeling met finasteride of met placebo. Na 7 jaar werd bij 10,5% in de finasteride groep en bij 14,9% in de placebo groep prostaatkanker vastgesteld (RR 0,70; 95%-BI 0,65 tot 0,76,  $p < 0,001$ ). Na het einde van de studie werden de patiënten met prostaatkanker verder gevolgd tot in totaal 18 jaar na het begin van de studie. De hazard ratio voor sterfte in de finasteride groep bedroeg 0,93 ( 95%-BI 0,78 tot 1,12,  $p = 0,45$ ). De berekende 10-jaarsoverleving bedroeg 79% in beide groepen. Er was eveneens geen statistisch significant verschil in sterfte tussen finasteride en placebo bij patiënten met laaggradige tumoren en bij patiënten met hooggradige tumoren.

Bij patiënten met symptomen van BPH die gedurende 4 jaar met een 5- $\alpha$ -reductase-inhibitor werden behandeld, toont een case-control studie een afname van het risico van laaggradige prostaatkanker en geen toename van het risico van hooggradige prostaatkanker. Dit is in tegenspraak met bevindingen uit eerdere studies waarbij 5- $\alpha$ -reductase inhibitoren het risico op hooggradige tumoren zouden verhogen<sup>a</sup>.

- a. In deze case-control studie werden 26.735 cases gematcht met 133.671 controls<sup>6</sup>. In elke groep werd 5% behandeld met een 5- $\alpha$ -reductase-inhibitor omwille van BPH. Een multivariaat analyse toont een verminderd risico van prostaatkanker na een

behandeling van 4 jaar met een 5-alfa-reductase-inhibitor (OR 0,89; 95%-BI 0,84 tot 0,94). Deze reductie geldt enkel voor tumoren met een Gleason score 2-6 (OR 0,88; 95%-BI 0,80 tot 0,96) en met Gleason score 7 (OR 0,85, 95%-BI 0,77 tot 0,94). Er kon geen effect op hooggradige tumoren (Gleason score 8-10) vastgesteld worden.

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving tot januari 2012 negen meldingen van depressie met de  $\alpha_1$ -blokker tamsulosine<sup>7</sup>. Bij acht van deze patiënten verdwenen de depressieve klachten nadat de tamsulosine was gestaakt. Dit maakt een oorzakelijk verband waarschijnlijk.

## Referenties

1. Anonymous. Tadalafil for benign prostatic hyperplasia. DTB 2013;51:93-6
2. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled trial. Eur Urol 2012;61:917-25
3. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003;349:215-24. Epub 2003 Jun 24
4. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010;362:1192-202
5. Thompson IL, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. N Engl J Med 2013;369;7:603-10
6. Robinson D, Garmo H, Bill-Axelsson A, et al. Use of 5-alfa-reductase-inhibitors for lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Swedish men: nationwide, population based case-control study. BMJ 2013; Jun 18;346:f3406. doi: 10.1136/bmj.f3406
7. Anonymous. Tamsulosine en depressieve klachten. Gebu 2012;46:82

## Aanpak van benigne prostaathypertrofie: update 2012

Zoekdatum tot 1 september 2012.

Voor **tadalafil** 5 mg, een fosfodiësterase type 5-inhibitor voor de behandeling van erectiestoornissen, hebben de FDA en het EMA de indicatie "behandeling van benigne prostaathypertrofie" aanvaard. Twee gerandomiseerde studies konden een statistisch significante verbetering van de *International Prostate Symptom Score* (IPSS, een gevalideerde vragenlijst) aantonen in vergelijking met placebo. Het verschil met placebo bedroeg 2,6 punten op een schaal van 0 tot 35 waar een minimumverschil van 4 punten als klinisch betekenisvol wordt beschouwd<sup>a</sup>. Deze studies leveren geen informatie over eventuele combinaties met andere geneesmiddelen voor behandeling van benigne prostaathypertrofie zoals  $\alpha$ -blokkers of 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren.

- a. 2 RCT's met 1.058 en 281 mannen met BPH vergeleken tadalafil (5 tot 20mg) met placebo. Het primair eindpunt was verschil in IPS-score (0-35) na 12 weken. Voor de 5 mg-dosis bedroeg het verschil met placebo 2,6 punten ( $p < 0,001$ ). Er kon geen verschil aangetoond worden op urodynamische parameters (peakflow, residueel volume na mictie). De meest frequente ongewenste effecten waren toename van de erectie (5,1%), dyspepsie (4,3%) en rugpijn (3,6%). Er werd geen ernstig ongewenst effect noch priapisme vastgesteld<sup>1-3</sup>. Enkel de 5 mg-dosis is geregistreerd voor de aanpak van benigne prostaathypertrofie.

Bij patiënten onder actieve opvolging voor laaggradige prostaatkanker werd onderzocht of **dutasteride** de ziekteprogressie kan afremmen. 302 mannen met een recente diagnose van laaggradige prostaatkanker werden gedurende 3 jaar behandeld met 0,5 mg dutasteride of placebo. Het gecombineerd primair eindpunt, pathologische progressie op prostaatbiopsieën of therapeutische progressie, werd na 3 jaar bij 38% in de dutasteridegroep bereikt versus 48% in de placebogroep<sup>a</sup>. Deze studie laat niet toe uitspraken te doen over het effect van dutasteride op het ontwikkelen van hooggradige klinisch betekenisvolle tumoren.

- a. RCT waarin 302 mannen met een recente (<14 maanden) diagnose van laaggradige prostaatkanker (T1c-T2a, Gleasonscore  $\leq 6$ , PSA  $\leq 11$ ng/ml) en een levensverwachting van >5 jaar werden behandeld met 0,5mg dutasteride of placebo. Gecombineerd primair eindpunt van tijd tot pathologische progressie (prostaatbiopsieën) of therapeutische progressie (start van een behandeling zoals prostatectomie, bestraling of hormonen) werd na 3 jaar bereikt bij 38% in de dutasteridegroep versus 48% in de placebogroep (HR 0,62; 95%BI 0,43 tot 0,89;  $p = 0,009$ ). In de placebogroep waren er na 3 jaar 51 patiënten met pathologische progressie en 19 met therapeutische progressie versus 43 en 11 patiënten in de dutasteridegroep.  
Deze studie had te weinig statistische power om pathologische progressie afzonderlijk te beoordelen<sup>4</sup>.

**Silodosine**, één van de vier  $\alpha$ -blokkers voor benigne prostaathypertrofie op de Belgische markt, is even werkzaam als de andere  $\alpha$ -blokkers maar geeft vaker retrograde ejaculatie en erectiestoornissen<sup>a</sup>.

- a. In 3 dubbelblinde placebogecontroleerde RCT's met in totaal 1.900 patiënten bleek silodosine op vlak van symptoomcontrole beperkt werkzamer dan placebo



en even werkzaam als tamsulosine. Met silodosine werd vergeleken met tamsulosine frequenter retrograde ejaculatie vastgesteld (14% vs. 2%). Farmacovigilantie gegevens uit Spanje geven aan dat het merendeel van de door  $\alpha$ -blokkers veroorzaakte gevallen van retrograde ejaculatie of erectiestoornissen met silodosine gemeld worden (52,6% vs. 11,7% voor alle andere  $\alpha_1$ -blokkers)<sup>5</sup>.

Bij de niet-medicamenteuze aanpak van benigne prostaathypertrofie is het van belang na te gaan of de patiënt medicatie neemt die inwerkt op de urinewegen. Antihistaminica, sympathicomimetica, anticholinergica, diuretica en vooral bronchodilatoren en antidepressiva kunnen de blaaslediging verstoren<sup>a</sup>. Welke bronchodilatoren bedoeld worden, is in het artikel niet gespecificeerd.

- a. Observationeel onderzoek waarbij 84.170 patiënten gedurende 1 jaar werden gevolgd via vragenlijsten en waarvan de medicatievoorschriften werden bijgehouden. Na analyse zou 10% van de blaasfunctiestoornissen door medicatie uitgelokt worden. Bronchodilatoren (OR 1,22 (95%BI 1,15-1,29)) en antidepressiva (OR 1,39 (95%BI 1,32-1,47)) houden het grootste risico in<sup>6</sup>.

## Referenties

1. Sarma AV, Wei JT. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *N Engl J Med* 2012; 367: 248-257.
2. Roehrborn C, McVary K, Elion-Mboussa A, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180:1228-34.
3. McVary K, Roehrborn C, Kaminetsky J, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177:1401-7.
4. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:1103-11.
5. Rédaction Prescrire. Silodosine (Silodyx<sup>o</sup>, Urorec<sup>o</sup>): 6e alpha-1 bloquant en urologie, sans plus d'intérêt. *Revue Prescrire* 2011; 31:255.
6. Wuerstle MC, Van Den Eeden SK, Poon TK, et al. Contribution of common medications to lower urinary tract symptoms in men. *Arch Intern Med* 2011;171: 1680-1.

## Aanpak van benigne prostaathypertrofie

Zoekdatum tot 1 september 2011

### Zijn er nieuwe gegevens over medicamenteuze behandeling?

Zowel **finasteride** als **dutasteride** werden onderzocht voor de preventie van prostaatkanker. Finasteride (5 mg per dag gedurende 7 jaar) en dutasteride (0,5mg per dag gedurende 4 jaar) hebben elk in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie aangetoond het risico op prostaatkanker met respectievelijk 25% en 23% te verminderen<sup>a</sup>. Deze risicoreductie wordt voornamelijk gerealiseerd door een daling van het aantal laaggradige (Gleason-score 6 of lager) tumoren. Het aantal hooggradige (Gleason-score 8 -10) tumoren bleek echter verhoogd van 1,1% met placebo naar 1,8% met finasteride en van 0,5% met placebo naar 1% met dutasteride. Op basis van deze gegevens heeft de FDA besloten de SKP's van beide geneesmiddelen uit te breiden met een waarschuwing in verband met een verhoogd risico op hooggradige tumoren. Eerder werd de uitbreiding van de indicatie naar preventie van prostaatkanker reeds geweigerd.

- a. De PCPT-trial<sup>1</sup> met 18.882 patiënten en de REDUCE-trial<sup>2</sup> met 8.231 patiënten onderzochten respectievelijk finasteride en dutasteride voor de preventie van prostaatkanker. De geïncludeerde patiënten vertoonden een verhoogd risico op prostaatkanker (leeftijd, verhoogd PSA). Finasteride verlaagde na 7 jaar het risico op prostaatkanker met 24,8% (95% BI 18,6-30,6), dutasteride na 4 jaar met 22,8% (95%BI 15.2-29.8). Finasteride leidt tot een verhoging van het percentage hooggradige tumoren (Gleason-score 8-10) van 1,1% met placebo naar 1,8% (RR= 1,70 (95% BI 1,23-2,34, p = 0,001). Dutasteride leidde tot een verhoging van 0,5% naar 1% (RR = 2,0; p= 0,0196)<sup>1,2</sup>.

Een recente Cochrane-review over finasteride bevestigt de boodschap van de transparantiefiche. Finasteride kan bij mannen met vergrote prostaat (groter dan 40ml) na minstens 6 maanden behandeling een heel beperkte verbetering geven op vlak van symptoomscores: 1 tot 2,2 punten beter op een schaal van 0-35, vergeleken met placebo, waarbij men een klinisch betekenisvol verschil aanneemt vanaf 4 punten<sup>3</sup>.

Een eerdere update van de Transparantiefiche vermeldde studies met **Serenoa repens** die geen werkzaamheid konden aantonen vergeleken met placebo; er was echter kritiek op de gebruikte lage dosis. Een placebo-gecontroleerde studie onderzocht het effect op een gevalideerde symptoomscorelijst (AUASI, 0-35), van het verhogen van de dosis Serenoa repens van 320 mg naar 640 mg na 24 weken en naar 960 mg na 48 weken. Na 72 weken bedroeg het verschil tussen Serenoa repens en placebo 0,79 punten, een niet-significant verschil<sup>a</sup>.

Hierdoor werd in de recente update van Clinical Evidence de beoordeling van Serenoa repens veranderd van 'waarschijnlijk voordelig' naar 'waarschijnlijk niet voordelig'<sup>5</sup>.

- a. Dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met 369 mannen met maximale urinestroomsnelheid van minstens 4ml/s en een AUASI-score tussen 8 en 24. Met Serenoa repens 960 mg daalde de score na 72 weken van 14,42 naar 12,22 (-2,20 punten, 95%BI - 3,04 tot -0,36), met placebo van 14,69 naar 11,70 (-2,99 punten, 95%BI -3,81 tot -2,17). Op secundaire uitkomsten zoals nycturie, maximale urinestroomsnelheid, residu na mictie kon er eveneens geen verschil met placebo aangetoond worden<sup>4</sup>.

In de aanpak van benigne prostaathypertrofie is er geen plaats voor transdermaal toegediend **dihydrotestosteron**, wat in de VS soms gebruikt wordt. Transdermaal toegediend dihydrotestosteron (70 mg), in België niet als geregistreerd geneesmiddel verkrijgbaar, geeft vergeleken met placebo geen verkleining van het prostaatvolume. De onderzoekers stelden wel ongewenste effecten vast zoals verhoogde PSA-waarden, polycythemie en lagere waarden op botdensitometrie<sup>6</sup>.

## Referenties

1. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
2. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al; for the REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
3. Tacklind J, Fink HA, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD006015. DOI: 10.1002/14651858.CD006015.pub3
4. Barry MJ, Meleth S, Lee JY et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms. *JAMA* 2011;306:1344-51.
5. McNicholas T, Kirby R. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms (LUTS). *BMJ Clinical Evidence* [online] 2011 [cited September 19]. [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com)
6. Idan A et al. Long term effects of dihydrotestosterone treatment on prostate growth in healthy, middle-aged men without prostate disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2010; 153:621-32.

# Aanpak van benigne prostaathypertrofie: update 2010

Zoekdatum tot 1 september 2010

## Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling?

### *Associatie alfa-blokker met 5-alfa-reductase-inhibitor*

Bij mannen met een vergrote prostaat ( $\geq 30 \text{ cm}^3$ ) geeft de **associatie van tamsulosine en dutasteride** na 4 jaar behandeling een vermindering van het risico van acute retentie of BPH-gerelateerde heekunde in vergelijking met tamsulosine alleen: 13 patiënten moesten in deze studie 4 jaar lang behandeld worden met de associatie om in vergelijking met tamsulosine alleen, één extra acute retentie of ingreep te voorkómen. Vergeleken met dutasteride alleen kon er geen significant verschil aangetoond worden. De associatie geeft daarnaast een statistisch significante symptoomverbetering vergeleken met monotherapie met elk van deze middelen; het verschil is echter klein en klinisch waarschijnlijk niet relevant. Met dutasteride waren er frequenter erectiele disfunctie, retrograde ejaculatie en verminderde libido<sup>a</sup>.

- a. 4-jaar resultaten van de CombAT studie (combinatie Avodart en tamsulosine). RCT met 4.844 mannen  $\geq 50$  jaar met minstens matig ernstige klachten op de IPSS ( $\geq 12$ ) en met vergrote prostaat ( $\geq 30 \text{ cm}^3$ , PSA 1,5-10ng/ml), die werden gerandomiseerd naar de combinatie dutasteride en tamsulosine of naar beide behandelingen in monotherapie. In de combinatie arm trad er bij 4,2% na 4 jaar een retentie of nood aan heekunde op t.o.v. 11,9% in de tamsulosinegroep en 5,2% in de dutasteridegroep. In de combinatie arm daalde de IPSS score (schaal 0-35) na 4 jaar met 6,3, een klein verschil met tamsulosine (3,8) en met dutasteride (5,3)<sup>1</sup>.

### *Associëren van een anticholinergicum*

Een recente studie bevestigt de beperkte plaats van het toevoegen van een **anticholinergicum** aan de behandeling bij mannen met klachten van overactieve blaas ondanks behandeling met een alfa-blokker. Na 12 weken behandeling met tolterodine in vertraagde vrijstelling wordt een minimale en klinisch weinig relevante verbetering vastgesteld op het vlak van de symptomen van overactieve blaas (bv. nachtelijke mictie met urge: 1 mictie minder per 5 nachten). De auteurs concluderen dat de associatie niet leidt tot meer acute retenties maar excluderen wel patiënten met verhoogd risico hierop (residu na mictie  $\geq 200 \text{ ml}$ , voorgeschiedenis van retentie,...)<sup>a</sup>. Een retrospectieve cohort studie toont daarentegen aan dat vooral in de eerste maand van behandeling met anticholinergica voor overactieve blaas een hoger risico van acute retentie aanwezig is en voorzichtigheid nog steeds geboden is<sup>b</sup>.

- a. Dubbelblinde RCT met 652 mannen met minstens matig ernstige symptomen van overactieve blaas weergegeven op de Patient Perception of Bladder Condition die minstens een maand een alfa-blokker kregen. Na 12 weken combinatie therapie (alfa-blokker + tolterodine ER 4mg) werd in vergelijking met alfa-blokker + placebo geen statistisch significant verschil vastgesteld op het primair eindpunt nl verbetering op de PPBC schaal. Op secundaire eindpunten waren er volgende verschillen: IPSS storage onderdeel: -0,5 (schaal op 15); 24u urge episodes: -1,1; 24u micties -0,6; micties overdag: -0,5; urge episodes overdag: -0,8<sup>2</sup>.
- b. Nested case control studie (uit retrospectief cohort), 1.844 patiënten in de eerste lijn, 20 tot 84 jaar, Incidentie acute retentie 1 per 1.000 patiënt-jaren. Het relatieve risico was het grootst tijdens de eerste 30 dagen van de behandeling: RR= 8,3 (95% BI 4,8-14,2), waarbij het risico nog groter is bij patiënten met urogenitale aandoeningen: RR= 14,2 (95% BI 6,8-29,6). Na 30 dagen daalt het RR tot 2,0 (95% BI 1,2-3,1)<sup>3</sup>.

## Referenties

1. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4 year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;57:123-31.
2. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, et al. Tolderodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alfa-blockers. *Eur Urol* 2009;56:534-43.
3. Martin-Merino E, Garcia-Rodriguez LA, Masso-Gonzalez EL, Roehrborn CG. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention? *J Urol* 2009; 182: 1442-8.

## Aanpak van benigne prostaathypertrofie: update 2009

Zoekdatum tot 1 oktober 2009

### Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling?

Een update van de Cochrane review over de werkzaamheid van het extract van *Serenoa repens* vindt na inclusie van nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studies geen werkzaamheid van *Serenoa repens*, vergeleken met placebo, op urinaire symptoomscores en urodynamische parameters. De frequentie van nycturie is wel licht gedaald (- 0,8 keer per nacht) maar dit is waarschijnlijk klinisch niet relevant<sup>a</sup>.

- a. Meta-analyse van 14 RCT's; studieduur 4-60 weken (gemiddeld 19 weken); patiënten met matig ernstige symptomen; *Serenoa repens* 320 mg/d in monotherapie versus placebo. Er worden geen significante verschillen gevonden m.b.t. urinaire symptoomscore (2 RCT's) en de maximale urinestroomsnelheid (10 RCT's). Wat betreft de frequentie van nycturie, blijkt extract van *Serenoa repens* iets werkzamer dan placebo (9 RCT's: -0,78 keer per nacht; 95% BI -1,34 tot -0,22), maar de significantie van dit verschil vervalt indien alleen de studies van betere kwaliteit onderzocht worden (-0,31 nachtelijke bezoeken; 95% BI -0,70 tot 0,08)<sup>1</sup>.

Uit eerdere studies is gebleken dat het associëren van geneesmiddelen niet leidt tot klinisch relevante winst. In een studie van korte duur bij mannen met lagere urinaire tractus symptomen, al dan niet met urge-incontinentie, bleek de **associatie van oxybutinine en tamsulosine** te leiden tot een kleine verbetering in symptoomscore (1,7 punten op een schaal van 0-35) vergeleken met monotherapie met tamsulosine. Het kan betwijfeld worden of dit verschil klinisch relevant is<sup>a</sup>.

- a. Dubbelblinde RCT met 420 patiënten met matige tot ernstige lagere urinaire tractus symptomen (I-PSS  $\geq 13$ ). De klachten waren vnl. frequente mictie en moeilijk te bedwingen aandrang, al dan niet met urge-incontinentie (zogenaamde "storage LUTS"). Of de patiënten prostaatvergroting hebben, wordt niet gerapporteerd. De combinatie van de  $\alpha$ -blokker tamsulosine en het anticholinergicum oxybutinine werd vergeleken met tamsulosine alleen. Na 12 weken was de symptoomverbetering gemeten via de IPSS statistisch significant groter in de groep behandeld met de combinatietherapie (6,9 vs. 5,2 punten verbetering op een schaal 0-35;  $p=0,006$ ). Er was geen verschil in de frequentie van ongewenste effecten<sup>2,3</sup>.

### Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

De 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren inhiberen de omzetting van testosteron tot het meer potente dihydroxytestosteron. Over de mogelijke invloed van langdurige behandeling met deze middelen op de botkwaliteit, waren geen gegevens bekend. Uit recent epidemiologisch onderzoek is gebleken dat behandeling met **finasteride** gedurende 10 jaar niet leidt tot een verhoogde incidentie van heupfracturen<sup>4</sup>.

## Referenties

1. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD001423. DOI: 10.1002/14651858.CD001423.pub2.
2. Schwenk TL. Oxybutinin and tamsulosin for men with lower urinary tract symptoms. Journal Watch General Medicine October 7, 2008. Comment on: MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutinin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Pro 2008;83:1002-10.
3. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutinin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Pro 2008;83:1002-10.
4. Jacobsen SJ, Cheetham TC, Haque R, et al. Association between 5- $\alpha$  reductase inhibition and risk of hip fracture. JAMA 2008;300:1660-4.

# Aanpak van benigne prostaathypertrofie: update 2008

Zoekdatum tot 1 oktober 2008

## Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling?

Een recente grote studie bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: het combineren van verschillende geneesmiddelen biedt geen duidelijke meerwaarde. De associatie van dutasteride en tamsulosine leidt tot een kleine verbetering in symptoomscore vergeleken met monotherapie met elk van deze middelen, maar het kan betwijfeld worden of dit verschil klinisch relevant is<sup>a</sup>. Dit geldt ook voor de associatie van doxazosine plus finasteride versus monotherapie: vergeleken met monotherapie traden in de combinatiegroep per nacht 0,2 episodes van nycturie minder op, een klinisch te verwaarlozen verschil<sup>b</sup>.

- a. Interimanalyse na 2 jaar van een dubbelblinde RCT met totale studieduur 4 jaar. 4.844 patiënten met matige tot ernstige klachten van lagere urinaire tractus symptomen (I-PSS  $\geq 12$ ) en prostaatvergroting ( $\geq 30$  cc) werden gerandomiseerd naar de combinatie tamsulosine plus dutasteride of naar een van beide behandelingen in monotherapie. Na 2 jaar was de symptoomverbetering gemeten via de IPSS significant groter in de groep behandeld met combinatietherapie: eindscore 6,2 voor de combinatie versus 4,9 voor dutasteride en 4,3 voor tamsulosine<sup>1,2</sup>.
- b. Bijkomende analyse van de MTOPS-trial (N Engl J Med 2003). 3.047 patiënten werden gevolgd gedurende 4,5 jaar. Combinatiebehandeling van doxazosine plus finasteride versus elk van beide middelen in monotherapie. Na 1 en 4 jaar traden in de doxazosine- en de combinatiegroep 0,2 episodes van nycturie per nacht minder op, vergeleken met placebo (SS). Finasteride in monotherapie bleek niet werkzaam dan placebo<sup>3,4</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over invasieve behandeling?

Ook na recente meta-analyses blijft het onduidelijk hoe de werkzaamheid van de nieuwere, minder invasieve technieken zich verhoudt tot die van de transurethrale prostaatrectomie (TURP). De beschikbare studies zijn klein en van korte duur. Laserbehandelingen en vaporisatie lijken even werkzaam als TURP, maar leiden tot minder complicaties<sup>a</sup>. Microgolftthermotherapie biedt een statistisch significant, maar klinisch weinig relevant voordeel op TURP<sup>b</sup>. Ook het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg besluit in een recent rapport dat TURP momenteel de standaardbehandeling blijft<sup>8</sup>.

- a. Meta-analyse van 45 RCT's met in totaal 3.970 patiënten. Nieuwere technologieën (vnl. verschillende types laser en vaporisatie; geen microgolven of radiofrequentie) werden vergeleken met TURP. Na 12 maanden kon geen verschil gevonden worden m.b.t. verbetering van de symptoomcontrole en de urodynamische parameters. De nieuwere technieken zijn wel geassocieerd met een lagere nood aan bloedtransfusie (4.8% vs. 0.7%) en een kortere hospitalisatieduur. De studies zijn van middelmatige tot lage kwaliteit en hebben kleine patiëntenaantallen<sup>5,6</sup>.
- b. Meta-analyse van 6 RCT's die microgolftthermotherapie vergelijken met TURP. Er werd een klein, maar statistisch significant voordeel gevonden van microgolftthermotherapie op IPSS symptoomscore ( WMD= -1,36 (95% BI: -2,25 tot -0,46) en urodynamische parameters. Microgolftbehandeling zou geassocieerd zijn met minder complicaties<sup>7</sup>.

## Referenties

1. Brett AS. Combined drug therapy for BPH. Journal Watch General Medicine February 7, 2008. Comment on: Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. 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. *J Urol* 2008;179:616-21.

2. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. 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. *J Urol* 2008;179:616-21.

3. Brett AS. Does BPH treatment reduce nocturia? *Journal Watch General Medicine* November 8, 2007. Comment on: Johnson TM et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;178:2045-50.

4. Johnson TM et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;178:2045-50.

5. Lourenco T, Pickard R, Vale L, et al. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;337:36-9.

6. Elliott SP. Endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate. *BMJ* 2008;337:4-5.

7. Hoffman RM, Monga M, Elliot SP, MacDonald R, Wilt TJ. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004135. DOI: 10.1002/14651858.CD004135.pub2.

8. Obyn C, Mambourg F. Rapid assessment van enkele nieuwe behandelingen voor prostaatcancer en goedaardige prostaathypertrofie: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) voor prostaatcancer. Photoselective Vaporization of the Prostate (PVP) en holmium laser voor goedaardige prostaathypertrofie. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2008. KCE reports 89A (D/2008/10.273/61)

# Aanpak van benigne prostaathypertrofie

Juli 2008

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van juli 2005 plus alle informatie uit de updates van januari 2007 t.e.m. januari 2008. De informatie uit de updates is in kleur gemarkeerd.

## Inhoud

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies.....	2
1. Definitie en epidemiologie .....	3
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling .....	3
3. Studie-eindpunten bij de evaluatie van de behandeling .....	4
4. Aanpak van benigne prostaathypertrofie .....	5
4.1. Algemene maatregelen .....	5
4.2. Werkzaamheid van medicamenteuze behandeling .....	6
4.3. Invasieve behandeling.....	13
5. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties .....	15
6. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij benigne prostaathypertrofie .....	16
Referenties.....	19

### Kernboodschappen

- Bij patiënten met benigne prostaathypertrofie (BPH) is het verloop van de klachten zeer grillig. Deze klachten zijn geen reden om actief te zoeken naar prostaatcarcinoom.
- De nood aan behandeling van BPH moet geëvalueerd worden in functie van de klachten van de patiënt.
- Geneesmiddelen hebben slechts een beperkt effect op de klachten.
- De symptomatische winst is best gedocumenteerd voor  $\alpha_1$ -blokkers. Vijf- $\alpha$ -reductase-inhibitoren lijken minder actief op de klachten. Het effect van het extract van *Serenoa repens* blijkt vergelijkbaar met dat van de andere medicamenteuze behandelingen, hoewel geen effect kon aangetoond worden bij meer ernstige klachten.
- Chirurgie heeft een beduidend groter impact op de klachten. De juiste plaats van de minder invasieve chirurgische technieken is onduidelijk.

*De transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)*

## Samenvatting en conclusies

Klachten van benigne prostaathypertrofie (BPH) komen vaak voor. De beleving van de last door de patiënt blijkt zeer variabel. In de literatuur wordt de histologische terminologie "benigne prostaathypertrofie" meer en meer verlaten voor "LUTS" (Lagere Urinaire Tractus Symptomen), omdat de klachten niet alleen met de prostaat verband houden. De aanpak van benigne prostaathypertrofie moet gezien worden als een comfortbehandeling. Complicaties zoals acute urineretentie zijn zeldzaam en het vermijden hiervan kan bijgevolg niet gezien worden als het primaire doel van de behandeling.

Er is geen verband tussen klachten van benigne prostaathypertrofie en bestaan van prostaatkanker; investigatie naar kanker omwille van dergelijke klachten is dus niet zinvol.

Bij prostaathypertrofie is de evolutie van de klachten onvoorspelbaar. Bij een afwachtend beleid gedurende vijf jaar blijken de klachten bij de meerderheid van de patiënten met matig ernstige klachten niet te verergeren. Door de onvoorspelbare spontane evolutie en het grote placebo-effect is het resultaat van eender welke behandeling moeilijk te beoordelen.

Metten van prostaatvolume en van urodynamische parameters zoals maximale urinestroomsnelheid is weinig relevant, omdat deze bevindingen nauwelijks in relatie staan tot de subjectieve last. Met scorelijsten tracht men de klachten beter te objectiveren maar ook tussen scorelijsten en levenskwaliteit is de overeenkomst slechts matig. Toch worden in zowat alle onderzoeken de scorelijsten gebruikt.

Algemene maatregelen zoals vermijden van coffeïne-houdende dranken, verminderde vochtinname 's avonds of urineren in twee tijden kunnen nuttig zijn. Hoewel studies hierover schaars zijn, zijn deze maatregelen het proberen waard.

In alle studies met geneesmiddelen zijn alleen mannen met milde tot matig ernstige klachten geïncludeerd.

- Alfa<sub>1</sub>-blokkers geven een beperkte winst op scorelijsten en urodynamische parameters; de winst treedt op binnen de maand en houdt meerdere jaren aan. Orthostatische hypotensie is een belangrijk ongewenst effect, zeker bij ouderen. Alle  $\alpha_1$ -blokkers zijn even effectief op symptomatisch vlak.
- Vijf- $\alpha$ -reductase-inhibitoren hebben een zeer beperkt effect op de symptomen. Ze kunnen de zeldzame complicaties die optreden bij patiënten met een sterk vergrote prostaat, beperken. Het duurt 6 maanden vooraleer hun effect kan geëvalueerd worden. De mogelijkheid van anti-androgene ongewenste effecten moet in acht genomen worden.
- Alfa<sub>1</sub>-blokkers zijn iets effectiever dan de 5- $\alpha$ -reductase-inhibitor finasteride voor de verbetering van de klachten. Beide klassen van geneesmiddelen werden niet vergeleken wat betreft het voorkómen van complicaties.
- Wat betreft fytotherapie is het extract van Serenoa repens meest onderzocht. De plaats ervan bij de behandeling van prostaathypertrofie blijft onduidelijk.
- Combineren van verschillende geneesmiddelen biedt geen duidelijk bewezen meerwaarde.

Het effect van intermitterend behandelen werd niet onderzocht hoewel dit in de praktijk wordt toegepast.

Bij sommige patiënten, bijvoorbeeld deze met ernstige symptomen of complicaties, moet gedacht worden aan een chirurgische ingreep. Transurethrale prostaatresectie blijft de gouden standaard. De symptomatische verbetering is heel duidelijk bij ongeveer 75% van de patiënten; bij 25% van de patiënten verbeteren de klachten niet of verergeren deze zelfs. Er is een beperkt chirurgisch risico en de ongewenste effecten op (middel)lange termijn zijn gering. Ongeveer 10% van de patiënten meldt impotentie of incontinentie. Een aantal minder ingrijpende invasieve technieken die geen opname vereisen, lijken veelbelovend (zeker voor zeer oude of zieke patiënten). Hun exacte plaats is echter nog onduidelijk.

Concluderend kan men stellen dat de plaats van geneesmiddelen bij prostaathypertrofie beperkt is. Invasieve behandelingen geven duidelijk overtuigender resultaten. Anderzijds is, gezien het grillige verloop van de symptomen, een afwachtend beleid aanvaardbaar.

## 1. Definitie en epidemiologie

In de literatuur worden voor hetzelfde beeld de termen “benigne prostaathyperplasie” en “prostaathypertrofie” gebruikt<sup>29</sup>. *Benigne prostaathypertrofie* (BPH) is in feite een histologisch begrip, waarbij een klinische entiteit wordt bedoeld, gekarakteriseerd door symptomen ter hoogte van de lagere urinewegen: frequente mictie, een zwakkere straal, persdrang, minder goed uitplassen, nycturie en moeilijk te bedwingen aandrang<sup>1,29</sup>.

Uit pathologisch-anatomisch onderzoek blijkt dat prostaathypertrofie zich vanaf het dertigste levensjaar ontwikkelt. De oorzaak van deze hyperplasie is onbekend en het is mogelijk een normaal verouderingsverschijnsel. Op 80-jarige leeftijd vindt men bij 90% van de mannen prostaathyperplasie. Hyperplasie van de prostaat leidt niet altijd tot bij rectaal toucher voelbare prostaatvergroting; de grootte van de prostaat correleert niet met de aanwezigheid en de ernst van de klachten.

Omdat blijkt dat er geen duidelijk verband aantoonbaar is tussen klachten van bemoeilijkte mictie, de grootte van de prostaat en de mate van obstructie, wordt in de internationale literatuur tegenwoordig de term “Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)” gehanteerd. Daar deze term echter zeer ruim is en betrekking heeft op mannen én vrouwen, ongeacht de leeftijd, blijven we in deze Transparantiefiche de term BPH gebruiken. Hiermee wordt dus het klinische beeld van bemoeilijkte mictie bij mannen boven de 50 jaar bedoeld<sup>29</sup>.

Symptomen van BPH worden meestal geclassificeerd als *irritatief* (toegenomen mictiefrequentie, nycturie, branderigheid, aandrang of “urge”-incontinentie) of *obstructief* (moeilijk starten, zwakke stroom, nadruppelen, gevoel van onvolledige blaaslediging en urineretentie)<sup>14</sup>.

Afhankelijk van de gehanteerde definitie wordt de prevalentie van BPH geschat op 10 tot 30% bij mannen van 70 tot 75 jaar<sup>1</sup>.

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat slechts een beperkt deel van de mannen met klachten van bemoeilijkte mictie een arts raadpleegt. Naast de ondervonden hinder, is de onderliggende angst voor prostaatcarcinoom vaak de reden voor bezoek aan de arts<sup>29</sup>.

## 2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Uit studies blijkt dat mannen met BPH een trage progressie van de symptomen mogen verwachten. De symptomen kunnen echter ook afnemen zonder behandeling. Bij mannen met matig ernstige klachten die gevolgd werden gedurende 5 jaar, verbeterden de klachten bij 40%, bleven ze bij 45% onveranderd en verslechterden ze slechts bij 15%<sup>14</sup>. Het is niet mogelijk de evolutie op lange termijn bij de individuele patiënt te voorspellen<sup>15</sup>.

Bovendien zijn er vaak andere factoren die bijdragen aan de symptomatologie, namelijk urineweginfectie, CVA, cerebrale atrofie of angst, hartfalen, leeftijdsgebonden afname van de mogelijkheid tot het concentreren van de urine 's nachts, medicatie<sup>15</sup>.

Langdurige obstructie van de blaasuitgang door een vergrote prostaat kan het functioneel blaasvolume verminderen, de blaaswand doen verdikken en de reflexen verhogen (wat leidt tot detrusor overactiviteit). Hoe die pathofysiologische veranderingen zich vertalen naar symptomen, is niet helemaal duidelijk<sup>15</sup>.

Bemoeilijkte mictie kan behalve door urineweginfecties, ook gecompliceerd worden door acute of chronische urineretentie en een overloopblaas. Deze aandoeningen kunnen samen met hydronefrose, een ander mogelijk gevolg van BPH, leiden tot nierfunctiestoornissen<sup>29</sup> (in minder dan 2% van de gevallen)<sup>30</sup>.

Bij mannen met klachten van BPH bedraagt de incidentie van acute urineretentie 1 tot 2% per jaar<sup>1</sup>. Het risico neemt toe met de leeftijd, een verminderde urinestroomsnelheid, de ernst van de klachten en de grootte van de prostaat<sup>15</sup>.

Op de leeftijd van 80 jaar heeft ongeveer 1 op 4 mannen behandeling ondergaan voor symptoomverlichting van BPH<sup>32</sup>.

Het is niet zinvol om bij mannen met bemoeilijkte mictie systematisch naar prostaatcarcinoom te zoeken omdat bemoeilijkte mictie slechts een zeer zwak verband heeft met prostaatcarcinoom<sup>29,30</sup>. In het kader van een geplande chirurgische ingreep is investigatie naar prostaatkanker wel wenselijk.

De **doelstelling van de behandeling** is dus primair het comfort van de patiënt verbeteren. In tweede instantie wordt ernaar gestreefd complicaties te voorkomen. Dit alles met zo weinig mogelijk ongewenste effecten van de behandeling.

### 3. Studie-eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

- Levenskwaliteit: deze wordt meestal onrechtstreeks geëvalueerd via specifieke, gevalideerde vragenlijsten met symptoomscores: I-PSS (International Prostate Symptom Score), AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), Boyarsky symptoomscore. Subjectieve hinder en symptoomscore correleren vrij zwak.
- Intermediaire eindpunten: maximale urinestroomsnelheid, prostaatvolume, onvolledige blaaslediging.
- Optreden van complicaties: acute urineretentie en infecties.
- Nood aan prostaatrectomie.

#### Levenskwaliteit en symptoomscores

Om niet alleen de ernst van de klachten, maar ook de invloed van de klachten op de levenskwaliteit, dus op de subjectieve hinder te inventariseren, worden specifieke vragenlijsten gebruikt<sup>29</sup>.

- I-PSS: gevalideerde vragenlijst met 7 items, ieder item scoort 0 tot 5 punten (met een totaalscore die varieert van 0 tot 35)<sup>29</sup>. Op basis van de I-PSS kunnen patiënten worden onderverdeeld in 3 groepen: patiënten met milde symptomen die niet interfereren met de dagelijkse activiteiten (I-PSS 0 tot 7), patiënten met matig ernstige symptomen (I-PSS 8 tot 19) en patiënten met ernstige symptomen (I-PSS 20 tot 35)<sup>9</sup>. De vragen worden standaard gecombineerd met één vraag naar de mate van hinder (Bother Score of BS: 0 tot 6)<sup>29</sup>.
- Boyarsky Symptom Score: 9 vragen over ernst van symptomen; 0= geen symptomen; maximum ernst= 27.
- AUA-SI: 7 vragen over ernst van symptomen; mild= 0 tot 7; matig ernstig= 8 tot 19; ernstig= 20 tot 35.

De meeste vragenlijsten kunnen door de patiënt zelf ingevuld worden en zijn uitgebreid getest op validiteit en betrouwbaarheid. De I-PSS werd aangenomen door de WGO<sup>33</sup>. Het is in de praktijk het meest gebruikte scoresysteem<sup>29</sup>.

De I-PSS is vooral nuttig om veranderingen in de ernst van de klachten te evalueren in de tijd of na een interventie<sup>15</sup>. Het aspect "obstructieve score" in de I-PSS is nuttig om de evolutie van de ziekte te voorspellen<sup>33</sup>. Kwantificeren van de symptomen kan zowel de arts als de patiënt helpen om tot een beslissing te komen omtrent een toekomstige behandeling<sup>33</sup>. Toch wordt het niet aanbevolen om deze score als enige parameter te gebruiken in het therapeutische beslissingsproces<sup>30</sup>.

De I-PSS heeft enkele beperkingen: de score varieert op korte termijn bij eenzelfde patiënt en het is niet mogelijk hiermee een orgaanspecifieke diagnose te stellen<sup>29,30</sup>. Een ander belangrijk nadeel van de I-PSS en andere scoresystemen is het vaak zwakke verband tussen enerzijds de score en anderzijds de subjectieve hinder en de levenskwaliteit van de patiënt. Zelfs mannen met relatief hoge symptoomscores ondervinden soms weinig subjectieve hinder<sup>14</sup>: mannen die bij de aanvang van een studie verklaarden "helemaal geen last te hebben" bij het urineren, haalden een gemiddelde AUA-SI-score van 12,4 punten. Patiënten met dergelijke scores worden veel voor studies gerecruteerd. Mannen die verklaarden veel last te hebben, hadden een gemiddelde score van 23,6 punten<sup>25</sup>. Bij follow-up werden subjectieve verbetering en symptoomscore vergeleken. Wat sommige patiënten beoordeelden als "matige verbetering", anderen als "lichte verbetering", kwam overeen met een afname van 4,5 punten op de AUA-SI schaal; "geen tot lichte verbetering" kwam overeen met een afname van 2 punten. De beoordeling "duidelijke verbetering" correspondeerde met een afname van 8,8 punten<sup>25</sup>. In de studies wordt vaak een verbetering van slechts 4 punten reeds als "klinisch betekenisvolle" verbetering gedefinieerd.

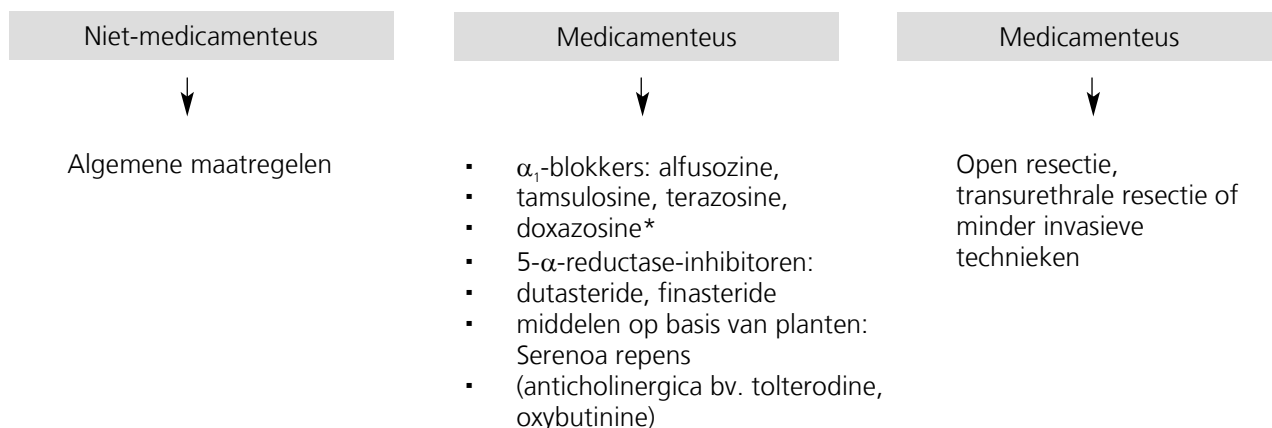
#### Intermediaire eindpunten: prostaatvolume, maximale urinestroomsnelheid, onvolledige blaaslediging

De uitkomstmaten in veel studies, zoals maximale urinestroomsnelheid en prostaatvolume, correleren niet met de symptoomscores. Daarom zijn het geen betekenisvolle indicatoren, noch voor de nood aan behandeling, noch voor de verbetering van de klachten<sup>14</sup>. Toch kan de bepaling van de maximale urinestroomsnelheid nuttig zijn voor het opvolgen van de evolutie en om resultaten tussen studies te vergelijken<sup>31</sup>.

Met betrekking tot verbetering in de maximale urinestroomsnelheid moet men zich realiseren dat een patiënt dit doorgaans pas als een subjectieve verbetering merkt, als deze met meer dan 5 ml/sec toeneemt<sup>16</sup>.

Er is aangetoond dat het "kritische verschil" in maximale urinestroomsnelheid tussen twee metingen ongeveer 4,1 ml/sec is. Dat wil zeggen dat de kans dat dit verschil op toeval berust minder dan 20% is. De kans dat een toename van de maximale urinestroomsnelheid met 1,5 ml/sec op toeval berust, is ongeveer 70%<sup>16</sup>.

## 4. Aanpak van benigne prostaathypertrofie



\* niet in België beschikbaar (juli 2008)

### 4.1. Algemene maatregelen

Voor mannen met milde symptomen van benigne prostaathypertrofie is waakzaam afwachten meestal voldoende. Algemene adviezen zoals vermijden van coffeïne-houdende dranken, verminderde vochtinname 's avonds of urineren in twee tijden kunnen nuttig zijn. Hoewel studies hierover schaars zijn, zijn deze maatregelen het proberen waard.

Voor mannen met milde symptomen van benigne prostaathypertrofie wordt door de *European Association of Urology* een waakzame, afwachterende houding aanbevolen; dit betekent dat geen medische interventie wordt gestart tenzij de symptomen verergeren<sup>9,15</sup>.

Anekdotische gegevens suggereren dat de klachten kunnen verbeteren met self-management technieken, wat bevestigd werd in één gerandomiseerde studie. Mogelijke strategieën zijn het vermijden van coffeïne, vochtrestrictie 's avonds, urineren in twee tijden ("double-voiding", bv. eerst staand en dan zittend), geen diureticum innemen voor het slapengaan, blaastraining en verschillende technieken om de aandacht af te leiden van de blaas en de nood tot urineren<sup>9,15</sup>. In de studie werd self-management aangebracht via voorlichting, advies omtrent leefstijl, probleemoplossing en stellen van doelen. Vergeleken met standaardbehandeling (medicatie of doorverwijzing bij toename van de klachten), leidde de combinatie van self-management met standaardbehandeling tot minder falen van de behandeling en verbetering van de klachten<sup>a</sup>.

- a. Open-label RCT met 140 patiënten met ongecompliceerde "Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)". Standaardbehandeling werd vergeleken met de combinatie van standaardbehandeling en selfmanagement. *Standaardbehandeling* begon met een waakzame, afwachterende houding. Zo nodig werd dit uitgebreid tot medicatie en heelkunde. De groep die gerandomiseerd werd naar *self-management* nam deel aan groepsessies. De primaire uitkomstmaat was *falen van de behandeling*: een toename van  $\geq 3$  punten op de International Prostate Symptom Score (IPSS), gebruik van geneesmiddelen om de urinaire klachten te behandelen, acute urineretentie of heelkundige interventie. Bij uitkomstmeting op 12 maanden was falen van de behandeling opgetreden bij 79% van de patiënten die de standaardbehandeling kregen en bij 31% van de patiënten die ook self-management toepasten, een significant verschil. Na 12 maanden bedroeg de IPSS 15,4 in de groep met standaard behandeling en 10,2 in de groep met de combinatiebehandeling, een significant verschil. De auteurs van de studie besluiten dat deze positieve resultaten moeten bevestigd worden in een grotere RCT<sup>39</sup>.

## 4.2. Werkzaamheid van medicamenteuze behandeling

### ◇ WERKZAAMHEID VAN GENEESMIDDELEN TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

In het algemeen wordt medicamenteuze behandeling alleen aanbevolen als self-management technieken falen en de klachten persisteren en de patiënt last berokkenen<sup>15</sup>. Bij alle besproken onderzoeken van medicamenteuze behandeling zijn alleen mannen met lichte tot matig ernstige klachten betrokken<sup>16</sup>. Behandeling met placebo kan de klachten duidelijk en aanhoudend verlichten<sup>21</sup>. Mannen met ernstige symptomen komen in aanmerking voor chirurgie.

Alfa<sub>1</sub>-blokkers geven een beperkte klinische verbetering, de behandeling heeft geen invloed op de complicaties. Vijf- $\alpha$ -reductase-inhibitoren hebben een zeer beperkt effect op de symptomen. Ze kunnen wel het aantal (zeldzame) complicaties beperken bij patiënten met een sterk vergrote prostaat. De plaats van fytotherapie in de aanpak van prostaathypertrofie blijft onduidelijk. Ook de plaats van anticholinergica in de behandeling van BPH is onduidelijk.

Bij de keuze van een behandeling moet steeds rekening gehouden worden met de mogelijke ongewenste effecten.

### Placeborespons

De resultaten van niet-gecontroleerd onderzoek moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden<sup>20</sup>. Behandeling met placebo kan immers de klachten duidelijk en aanhoudend verlichten<sup>21</sup>. Placebobehandeling brengt verbetering bij 40% van de patiënten met milde tot matig ernstige klachten<sup>3</sup>.

- a. Afzonderlijke analyse van de placebogroep van een grote RCT; 303 patiënten met matig ernstige BPH; placebobehandeling gedurende 25 maanden.

Placebo had de grootste werkzaamheid in de eerste weken van de behandeling: verbetering van de Boyarsky symptoomscore (schaal 0 tot 27) met 2,9 punten versus basismeting en toename van de maximale urinestroomsnelheid met 1,4 ml/sec vergeleken met de basismeting. Na 25 maanden was in de placebogroep de symptoomscore 2,3 punten beter dan bij de basismeting en was de maximale urinestroomsnelheid met 1 ml/sec verhoogd (alle uitkomsten statistisch significant vergeleken met de basismeting). In totaal meldde 81% van de patiënten ongewenste effecten van het placebo. Ejaculatiestoornis trad op bij 2% en impotentie bij 6% van de patiënten op placebo<sup>21</sup>.

### Alfa<sub>1</sub>-blokkers versus placebo

De werking van de  $\alpha_1$ -blokkers berust waarschijnlijk op een daling van de tonus van de gladde spieren in de blaashals en de prostaat; ze hebben geen effect op de prostaatgrootte<sup>9</sup>.

In België zijn de  $\alpha_1$ -blokkers alfuzosine, tamsulosine en terazosine geregistreerd voor gebruik bij prostaathypertrofie. Ook doxazosine werd uitvoerig bestudeerd maar is in België niet beschikbaar (juli 2008).

De verschillende  $\alpha_1$ -blokkers gaven in placebo-gecontroleerd onderzoek een statistisch significante verbetering op verschillende symptoomschalen die overeenkomt met "lichte tot matige" klinische verbetering (alfuzosine<sup>a</sup>, doxazosine<sup>b</sup>, tamsulosine<sup>c</sup>, terazosine<sup>d</sup>). De symptomatische verbetering met de verschillende  $\alpha_1$ -blokkers is iets beter dan met placebo. Sommige auteurs stellen in vraag of de gevonden verbetering voldoende klinisch relevant is<sup>16</sup>.

Behandeling met  $\alpha_1$ -blokkers leidt ook tot een verbetering van de maximale urinestroomsnelheid (doxazosine<sup>b</sup>, tamsulosine<sup>c</sup>, terazosine<sup>d</sup>), waarvan de klinische relevantie kan betwijfeld worden<sup>16</sup> (zie ook "studie-eindpunten"). Studies met  $\alpha_1$ -blokkers over meer dan 4 jaar tonen een blijvend symptomatisch effect zonder duidelijke invloed op de complicaties (doxazosine<sup>e</sup>).

Een aantal studies onderbouwen ook toediening van alfa<sub>1</sub>-blokkers bij acute retentie. De urinaire katheter zou sneller kunnen verwijderd worden (alfuzosine<sup>f</sup>).

Een  $\alpha_1$ -blokker kan geprobeerd worden bij mannen met matig ernstige symptomen bij wie algemene maatregelen niet helpen. Gezien het therapeutisch antwoord in het algemeen snel optreedt, lijkt het aangewezen om 2 tot 4 weken na het starten van de behandeling de gewenste en ongewenste effecten te evalueren<sup>9</sup>.

Er werden geen studies gevonden over de optimale duur van een behandeling met  $\alpha_1$ -blokkers. De NHG-Standaard raadt aan na 3 tot 6 maanden de  $\alpha_1$ -blokker te stoppen en een herevaluatie te doen.

De belangrijkste ongewenste effecten van alfa<sub>1</sub>-blokkers, en ook de meest zorgwekkende bij ouderen, zijn orthostatische hypotensie en duizeligheid; andere ongewenste effecten zijn moeheid en sedatie. De eerste dosis wordt best genomen bij het slapengaan, gezien het risico van syncope. Er wordt aangeraden met een lage dosis te starten en gradueel op te bouwen. Er zijn ook preparaten met vertraagde vrijstelling die meer constante plasmaspiegels geven; dergelijke preparaten zijn in België beschikbaar voor tamsulosine en alfuzosine. Er is geen verschil tussen standaard preparaten en preparaten met vertraagde vrijstelling (SR) met betrekking tot werkzaamheid en ongewenste effecten<sup>11</sup>.

De  $\alpha_1$ -blokkers zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met antecedenten van orthostatische hypotensie en van syncope bij de mictie<sup>9</sup>. Men moet de patiënt aanraden te gaan liggen wanneer duizeligheid, moeheid of zweten optreden. Het effect op de seksuele functie is minimaal.

Tot 15% van de patiënten hebben milde ongewenste effecten, waaronder hoofdpijn, duizeligheid, posturale hypotensie en zeldzaam syncope (<1%)<sup>33</sup>. De incidentie van ongewenste effecten neemt toe met de dosis<sup>2</sup>.

Behandeling met tamsulosine kan leiden tot het zgn. "Floppy Iris Syndrome", dat een cataractoperatie technisch kan bemoeilijken en kan leiden tot een grotere kans op complicaties. Dit fenomeen werd niet gemeld met andere selectieve  $\alpha_1$ -blokkers<sup>40</sup>.

- a. Alfuzosine SR (preparaat met vertraagde vrijstelling) 10 of 15 mg/dag geeft een verbetering van de symptoomscore vergeleken met placebo<sup>1</sup>.  
RCT; 536 patiënten; duur 3 maanden; alfuzosine versus placebo; verbetering I-PSS ten opzichte van de basismetring met 3,6 punten in de alfuzosine 10 mg groep ( $p=0,001$  versus placebo), met 3,4 punten in de 15 mg groep ( $p=0,004$  versus placebo) en met 1,6 punten in de placebo groep<sup>1</sup>.
- b. Behandeling met doxazosine leidt tot een verbetering van de I-PSS en de maximale urinestroomsnelheid<sup>1</sup>.
  - RCT; 795 patiënten; doxazosine SR 4 tot 8 mg/dag versus standaard doxazosine 1 tot 8 mg/dag versus placebo; behandeling gedurende 13 weken; een reductie van minstens 30% in I-PSS wordt bereikt bij 75% van de mannen behandeld met standaard doxazosine, bij 74% behandeld met de SR vorm en bij 54% in de placebogroep. Beide vormen van doxazosine zijn beter dan placebo met betrekking tot verbetering van de maximale urinestroomsnelheid. Er is geen verschil tussen beide galenische vormen van doxazosine voor symptoomscore of urodynamische parameters<sup>1</sup>.
  - RCT; 1.095 patiënten; duur 52 weken; 4 studie-armen waarbij onder andere doxazosine tot maximum 8 mg/dag vergeleken wordt met placebo. De gemiddelde verbetering in I-PSS na 1 jaar vergeleken met de basismetring bedraagt 8,4 punten in de groep behandeld met doxazosine versus 1,6 punten in de placebogroep ( $p<0,001$ ). De maximale urinestroomsnelheid verbetert met 3,6 ml/sec in de behandelingsgroep en met 1,3 ml/sec in de placebogroep ( $p<0,001$ )<sup>1</sup>.
  - RCT; 3.047 mannen; mediane duur 4,5 jaar; 4 studie-armen waarbij onder andere doxazosine 4 tot 8 mg/dag vergeleken wordt met placebo. Behandeling met doxazosine leidt tot een klinisch betekenisvolle verbetering in de symptoomscore (meer dan 4 punten op de AUA-SI) vergeleken met placebo ( $p<0,001$ )<sup>34</sup>.
- c. Behandeling met tamsulosine leidt, vergeleken met placebo, tot verbetering van de urinaire symptomen en de urodynamische parameters<sup>2</sup>.  
Meta-analyse van 6 placebo-gecontroleerde RCT's; 2.758 patiënten met matig ernstige BPH; tamsulosine 0,4 of 0,8 mg/dag versus placebo; maximale duur 13 weken; verbetering van de Boyarski symptoomscore in vergelijking met placebo met 1,1 tot 1,6 punten naargelang de dosis; verbetering van de AUA-SI in vergelijking met placebo met 2,1 tot 3,1 punten naargelang de dosis; gemiddelde verschil voor maximale urinestroomsnelheid vergeleken met placebo: 1 ml/sec<sup>2</sup>.
- d. Terazosine verbetert de urinaire klachten en de urodynamische parameters, vergeleken met placebo<sup>3</sup>.  
Meta-analyse van 10 placebo-gecontroleerde RCT's; 4.549 patiënten met matig ernstige BPH; terazosine 2 tot 10 mg/dag versus placebo; duur 4 tot 52 weken met 7 studies van minstens 26 weken; de Boyarski symptoomscore verbeterde met 37% in de groep behandeld met terazosine versus 15% in de placebogroep; in de twee grootste (68% van alle inclusies) en langste (52 weken) studies bedroeg de verbetering in AUASI in vergelijking met placebo 3,9 en 3,5 punten ( $p<0,001$  voor beide studies). De verbetering in maximale urinestroomsnelheid bedroeg 2,2 ml/sec (22%) voor terazosine en 1,1 ml/sec (11%) voor placebo (statistisch significant)<sup>3</sup>.
- e. Behandeling met doxazosine heeft geen duidelijke invloed op de complicaties.  
RCT; 3.047 mannen; mediane duur 4,5 jaar; 4 studie-armen waarbij onder andere doxazosine 4 tot 8 mg/dag vergeleken wordt met placebo; primaire uitkomst: algemene klinische progressie (composiet eindpunt van verslechtering ten opzichte van de basismetring met minstens 4 punten op de AUA-SI, acute urineretentie, urinaire incontinentie, nierinsufficiëntie of recidiverende urineweginfecties). Het aantal primaire eindpunten nam significant af met doxazosine vergeleken met placebo: 11% versus 17%; risicoreductie= 39%;  $p<0,001$ <sup>34</sup>; NNT voor 5 jaar= 17 (95% BI van 11 tot 39)<sup>10</sup>. Het risico van acute urineretentie en de nood aan invasieve behandeling namen niet af door behandeling met doxazosine<sup>34</sup>.
- f. Alfuzosine SR 2 x 5 mg/dag gedurende 2 tot 3 dagen geeft een significante toename van het aantal patiënten dat kan urineren na het verwijderen van de katheter die geplaatst werd omwille van acute urineretentie<sup>1</sup>. Het nut van de behandeling is waarschijnlijk beperkt tot mannen boven de 65 jaar.
  - RCT; 81 patiënten; spontane blaaslediging binnen de 24 uur bij 55% van de patiënten behandeld met doxazosine vergeleken met 29% in de placebogroep; OR= 2,95 (95% BI 1,08 tot 8,21)<sup>1</sup>.
  - RCT; 360 mannen met een eerste episode van acute urineretentie; gemiddelde leeftijd 69 jaar; alfuzosine 10 mg/dag versus placebo gedurende 3 dagen; spontane blaaslediging binnen de 24 uur trad op bij 62% van de mannen behandeld met alfuzosine versus 48% in de placebogroep (NNT=7). Dit positief effect is enkel vastgesteld bij mannen boven de 65 jaar (56% versus 36%; NNT=5), bij jongere patiënten is er geen verschil tussen beide groepen (73% versus 76%)<sup>22</sup>.



## Vijf- $\alpha$ -reductase-inhibitoren versus placebo

De 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren inhiberen de omzetting van testosteron tot het meer potente dihydroxytestosteron, met een daling van het prostaatvolume tot gevolg<sup>9</sup>. In deze klasse zijn in België momenteel finasteride en dutasteride beschikbaar (juli 2008).

Behandeling met 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren verbetert in de meeste studies de symptoomscores<sup>a</sup> en vermindert het aantal complicaties<sup>b</sup> (progressie naar acute retentie of nood aan heekunde) vergeleken met placebo. De gevonden symptomatische verbetering bedraagt echter slechts 1 tot 4 punten (op een schaal van 0 tot 35)<sup>a</sup>. Dit verschil is klinisch nauwelijks relevant en statistisch alleen significant vanwege de zeer grote aantallen patiënten die in deze onderzoeken zijn opgenomen<sup>16</sup>. Voor de verbetering van de maximale urinestroomsnelheid (grootteorde 1 tot 2 ml/sec) geldt hetzelfde. Deze verbetering van de maximale urinestroomsnelheid onder invloed van 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren is klinisch nauwelijks relevant en valt binnen de normale dagelijkse variatie<sup>16</sup>.

In studies van meer dan 4 jaar leidt een behandeling met 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren tot lagere frequenties van acute urineretentie en prostaatresectie<sup>b</sup>.

Een 5- $\alpha$ -reductase-inhibitor kan geprobeerd worden bij patiënten met een prostaatvolume groter dan 40 ml<sup>c</sup>, en bij patiënten bij wie een  $\alpha$ -blokker niet doeltreffend is of niet verdragen wordt.

Gezien het meerdere maanden kan duren vooraleer het effect van de 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren ten volle tot uiting komt, dient men minstens 6 maanden te wachten alvorens te besluiten of het middel doeltreffend is<sup>9</sup>.

Na het staken van finasteride treedt binnen enkele maanden terug een toename van het prostaatvolume op. In principe zou de behandeling daarom voor de rest van het leven moeten worden voortgezet<sup>16</sup>.

Ongewenste effecten van de 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren zijn: duizeligheid (5%), impotentie (4%), verminderde libido (3%), ejaculatiestoornissen (4%), gynaecomastie en rash<sup>9,29</sup>. Overgevoelighedsreacties en testiculaire pijn zijn eveneens gerapporteerd. Finasteride en dutasteride doen de serumwaarden van prostaatspecifiek antigeen (PSA) dalen met 50%<sup>9</sup>.

Finasteride en dutasteride zijn teratogeen. Gezien hun aanwezigheid in sperma, dient een condoom gebruikt te worden in geval van seksuele betrekkingen met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger zou kunnen worden. Een zwangere vrouw mag geen tabletten op basis van finasteride of dutasteride manipuleren<sup>9</sup>.

- a. Het beperkte symptomatisch effect werd gedocumenteerd voor de verschillende producten.

### *Finasteride*

- Systematisch overzicht; 12 RCT's; 11.338 patiënten; finasteride 5 mg/dag is de meest bestudeerde dosis; uitkomsten zijn Boyarski symptoomscore of AUA-SI; duur varieert tussen 3 en 24 maanden; in 10 van de 12 studies is finasteride beter dan placebo met betrekking tot symptoomscores; in 1 studie is er geen verschil tussen finasteride 1 tot 10 mg en placebo; de twaalfde studie rapporteert geen statistische toets. In de twee grootste studies is de verbetering in symptoomscore in de behandelingsgroep 6 tot 7% hoger dan in de placebogroep<sup>1</sup>:
  - RCT; 2.902 patiënten; duur 24 maanden; verbetering met 1,9 punten op Boyarski symptoomscore (0 tot 27).
  - RCT; 2.112 patiënten; duur 12 maanden; verbetering met 2,1 punten op de AUA-SI (0 tot 35).
- RCT; 3.040 patiënten met matig ernstige tot ernstige klachten én duidelijke prostaatvergroting; finasteride 5 mg/dag versus placebo gedurende 4 jaar. Op een symptoomschaal van 0 tot 34, verbetert finasteride de score met 1,6 punten (95% BI van 0,7 tot 2,5) vergeleken met placebo<sup>17</sup>.
- RCT; 3.047 mannen; mediane duur 4,5 jaar; 4 studie-armen waarbij onder andere finasteride 5 mg/dag vergeleken wordt met placebo. Behandeling met finasteride leidt tot een klinisch betekenisvolle verbetering van de symptoomscore (meer dan 4 punten op de AUA-SI) vergeleken met placebo ( $p < 0,001$ )<sup>34</sup>.

### *Dutasteride*

Gepoolde analyse van 3 RCT's; 4.325 patiënten met matig ernstige tot ernstige symptomen; duur 24 maanden; dutasteride 0,5 mg versus placebo; inclusiecriteria: AUA-SI minstens 12 punten; maximale urinestroomsnelheid 15 ml/sec of minder, prostaatvolume 30 ml of meer<sup>27</sup>. Behandeling met dutasteride leidt tot een verbetering van 4,5 punten op de AUA-SI vergeleken met 2,3 punten in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Het verschil in verbetering van de symptoomscore tussen beide groepen wordt maar significant na 6 maanden behandeling. De toenames in maximale urinestroomsnelheid bedragen respectievelijk 2,2 en 0,6 ml/sec ( $p < 0,001$ )<sup>1</sup>. De werkzaamheid was vooral aantoonbaar bij patiënten met een prostaatvolume  $> 40$  ml<sup>18</sup>.

- b. Effect op acute retentie, urinestroomsnelheid en nood aan prostaatresectie voor de verschillende producten

### *Finasteride*

- RCT; 492 patiënten; geen verschil tussen finasteride 5 mg/dag en placebo in I-PSS en maximale urinestroomsnelheid na 1 jaar behandeling<sup>1</sup>.
- RCT; 3.040 patiënten met matig ernstige tot ernstige klachten én duidelijke prostaatvergroting; finasteride 5 mg/dag versus placebo gedurende 4 jaar<sup>17</sup>. Behandeling met finasteride leidt tot een lagere incidentie van acute urineretentie (3% versus 7%; NNT voor 4 jaar=26 met 95% BI van 22 tot 38) en prostaatresectie (4% versus 8%; NNT voor 4 jaar= 24 met 95% BI van 19 tot 37)<sup>1</sup>. Behandeling met finasteride leidt tot afname van het prostaatvolume en verbetering van de maximale urinestroomsnelheid (beide statistisch significant)<sup>17</sup>.
- RCT; 3.047 mannen; mediane duur 4,5 jaar; 4 studie-armen waarbij onder andere finasteride 5 mg/dag

vergeleken wordt met placebo; primaire uitkomst: algemene klinische progressie (composiet eindpunt van verslechtering ten opzichte van de basismeting met minstens 4 punten op de AUA-SI, acute urineretentie, urinaire incontinentie, nierinsufficiëntie of recurrenente urineweginfectie). De primaire uitkomst nam significant af met finasteride vergeleken met placebo: 12% versus 17%; risicoreductie = 34%;  $p=0,002$ ; NNT voor 4,5 jaar = 18 (95% BI van 11 tot 45). Het risico van acute urineretentie en de nood aan invasieve behandeling namen af bij behandeling met finasteride (risicoreductie respectievelijk 68% en 64%, beide  $p<0,001$ )<sup>8</sup>.

#### Dutasteride

Gepoolde analyse van 3 RCT's; 4.325 patiënten met matig ernstige tot ernstige symptomen; duur 24 maanden; dutasteride 0,5 mg/dag versus placebo; inclusiecriteria: AUASI minstens 12 punten, maximale urinestroomsnelheid 15 ml/sec of minder, prostaatvolume 30 ml of meer<sup>27</sup>. Harde uitkomsten: acute retentie 1,8 % in de groep behandeld met dutasteride versus 4,2% in de placebogroep ( $p<0,001$ ; risicoreductie = 0,43; 95% BI van 0,29 tot 0,62) (NNT/jaar = 83<sup>23</sup>) en nood aan chirurgie 2,2% versus 4,1% ( $p<0,001$ ; risicoreductie = 0,52; 95% BI van 0,37 tot 0,74) (NNT/jaar = 105<sup>23</sup>).

- c. Uit een niet-systematisch overzicht van 6 RCT's (2.600 patiënten) behandeld met finasteride blijkt dat de werkzaamheid (met betrekking tot symptomen en urinestroomsnelheden) van finasteride versus placebo enkel aangetoond is bij mannen met prostaatvolumes groter dan 40 ml<sup>15,26</sup>.

### Middelen op basis van planten versus placebo

Een aantal plantaardige geneesmiddelen is werkzaam bij benigne prostaathyperplasie. Het meeste onderzoek is gedaan naar de werkzaamheid van het extract van *Serenoa repens* (andere benamingen voor deze plant zijn: zaagpalmvrucht, *Serenoa serrulata* of *Sabal serrulata*)<sup>29</sup>. *Serenoa repens*-extract is het enige plantenextract dat in België geregistreerd is als geneesmiddel voor de indicatie BPH.

*Serenoa repens* verbetert, vergeleken met placebo, de urinaire symptoomscores, de klachten van de patiënt en de urodynamische parameters<sup>9</sup>. De gegevens uit de meta-analyses dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden omdat de duur van de studies kort was en er verschillen waren in onderzoeksopzet. In de onderzoeken zijn niet altijd dezelfde preparaten gebruikt. Plantenextracten hebben door het vervaardigingsproces niet een gestandaardiseerde samenstelling; hierdoor is goede vergelijking niet mogelijk<sup>29</sup>.

In een recenter onderzoek bleek dat behandeling met *Serenoa repens* gedurende 1 jaar geen invloed had op de klachten en objectieve parameters van benigne prostaathypertrofie<sup>b</sup>. Dit onderzoek heeft een lange studieduur en de patiënten hebben ernstiger klachten dan in de meeste vroegere studies.

In de studies was de incidentie van ongewenste effecten van het extract van *Serenoa repens* (impotentie en gastro-intestinale symptomen) dezelfde als deze van placebo<sup>15</sup>.

- a. Meta-analyse van 21 studies; 3.139 patiënten; duur 4 tot 48 weken. In één RCT verbetert, vergeleken met placebo, de score op urinaire symptomen met 1,4 punten (op een totale score van 19) (95% BI 0,30 tot 2,52) in de groep behandeld met *Serenoa repens*. Het relatief risico voor door de patiënt ervaren verbetering (op basis van zes RCT's) was 1,76 (95% BI van 1,21 tot 2,54). In de groep behandeld met het plantenextract verbetert (op basis van 9 studies) de maximale urinestroomsnelheid met 1,86 ml/sec (95% BI van 0,60 tot 3,12) vergeleken met placebo<sup>15</sup>. Uit 10 studies blijkt dat in de interventiegroep, vergeleken met placebo, de frequentie van nycturie afneemt met 0,76 keer per avond (95% BI van 0,32 tot 1,22)<sup>4</sup>.
- b. Dubbelblinde RCT met 225 mannen met matig ernstige tot ernstige klachten van prostaathypertrofie. Behandeling met *Serenoa repens* 2x160 mg/d gedurende 1 jaar wordt vergeleken met placebo. Er zijn geen significante verschillen tussen beide behandelgroepen met betrekking tot de AUA-SI (American Urological Association Symptom Index) en de maximale urinestroomsnelheid. Evenmin worden verschillen gevonden in grootte van de prostaat, kwaliteit van leven en frequentie van ongewenste effecten<sup>41</sup>.

Andere middelen op basis van planten, die onderzocht werden voor de behandeling van BPH, zijn: extract van Afrikaanse *Prunus* (*Pygeum africanum*)<sup>5</sup>, extract uit roggekiemen (*Secale cereale*)<sup>6</sup> en  $\beta$ -sitosterol<sup>7</sup>. Voor deze middelen werd een positief effect op klachten en urodynamische parameters gerapporteerd. Deze preparaten zijn in België momenteel niet als geneesmiddel geregistreerd. Voor de fytotherapeutische preparaten zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn en evenmin over de mogelijkheid met deze preparaten complicaties van BPH te voorkomen.

### Anticholinergica

Anticholinergica zoals tolterodine en oxybutinine, en tricyclische antidepressiva met anticholinerge eigenschappen zoals imipramine, nortriptyline en amitriptyline worden occasioneel gebruikt wanneer er ernstige irritatieve klachten zijn en weinig obstructieve symptomen. Deze geneesmiddelen mogen enkel gebruikt worden na een urodynamisch onderzoek dat bevestigt dat het gaat om blaasinstabiliteit en dat significante obstructie uitgesloten is<sup>20</sup>.

Er werden geen gecontroleerde studies gevonden in onze bronnen. Men dient rekening te houden met het risico van acute urineretentie en verergering van problemen van chronische retentie<sup>9</sup>. Ongewenste effecten zijn droge mond, duizeligheid en constipatie. De anticholinergica zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met belangrijke obstructie van de lagere urinewegen of met urineretentie<sup>9</sup> en bij glaucoom<sup>20</sup>.

## ◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Er is geen verschil in werkzaamheid tussen de  $\alpha_1$ -blokkers onderling. Ook tussen de beide 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren werd geen verschil gevonden. Alfa<sub>1</sub>-blokkers zijn effectiever dan finasteride voor de verbetering van de symptomen. Beide klassen van geneesmiddelen werden niet vergeleken voor wat betreft het tegengaan van complicaties. Het effect van het extract van *Serenoa repens* is vergelijkbaar met dat van de  $\alpha_1$ -blokkers en finasteride.

### Alfa<sub>1</sub>-blokkers onderling

Er werden vergelijkende studies gevonden tussen de beschikbare  $\alpha_1$ -blokkers onderling, (tamsulosine versus andere  $\alpha_1$ -blokkers<sup>a</sup>, terazosine versus andere  $\alpha_1$ -blokkers<sup>b</sup>, alfuzosine versus prazosine<sup>c</sup>). Er is geen verschil in werkzaamheid tussen de  $\alpha_1$ -blokkers voor het verbeteren van de symptoomscores en het verhogen van de maximale urinestroomsnelheid. Gegevens uit indirecte vergelijking bevestigen dit<sup>d</sup>. Er is geen verschil in werkzaamheid tussen alfuzosine<sup>e</sup> of doxazosine<sup>f</sup> met vertraagde vrijstelling en dezelfde producten in een standaardpreparaat.

- a. *Tamsulosine versus andere  $\alpha_1$ -blokkers*
  - Tamsulosine 0,2 mg/dag versus terazosine 2 tot 5 mg/dag; 4 RCT's; geen verschil in verandering in I-PSS en maximale urinestroomsnelheid<sup>1,2</sup>.
  - Tamsulosine 0,4 mg/dag versus alfuzosine 2,5 mg/dag; 1 RCT; geen verschil in Boyarsky symptoomscore en maximale urinestroomsnelheid<sup>1,2</sup>.
  - Tamsulosine 0,2 mg/dag versus prazosine 2 mg/dag; 1 RCT; geen verschil in I-PSS en toename van de maximale urinestroomsnelheid<sup>1,2</sup>.
- b. *Terazosine versus andere  $\alpha_1$ -blokkers*
  - Terazosine 2 tot 5 mg/dag versus tamsulosine 0,2 mg/dag; 4 RCT's; geen verschil in I-PSS en maximale urinestroomsnelheid<sup>3</sup>.
  - Terazosine 5 mg/dag versus doxazosine 4 mg/dag; 1 RCT; geen verschil in Boyarsky symptoomscore<sup>3</sup>.
  - Terazosine 2 mg/dag versus prazosine 2 mg/dag; 1 RCT; geen verschil in I-PSS<sup>3</sup>.
- c. Uit 1 RCT blijkt dat er geen verschil is tussen 21 dagen behandeling met alfuzosine vergeleken met prazosine met betrekking tot de Boyarsky symptoomscore<sup>1</sup>.
- d. Meta-analyse van 25 RCT's, waarvan 21 placebo-gecontroleerd; indirecte vergelijking op basis van data uit de placebo-gecontroleerde studies en data uit de directe vergelijkingen; onderzochte producten zijn alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, terazosine; 6.840 mannen met LUTS suggestief voor BPH; studieduur 1 maand tot 1 jaar; geen verschil tussen de onderzochte producten met betrekking tot verbetering van de symptoomscore en maximale urinestroomsnelheid<sup>15</sup>.
- e. Dubbelblinde RCT; 447 mannen; alfuzosine SR 10 mg/dag versus alfuzosine 3 x 2,5 mg/dag versus placebo; beide vormen van alfuzosine zijn beter dan placebo met betrekking tot de I-PSS, het urinair debiet en het residueel blaasvolume; geen verschil in effect tussen beide vormen van alfuzosine<sup>11</sup>.
- f. Meta-analyse van 2 RCT's; doxazosine SR versus standaard preparaat; geen verschil in I-PSS<sup>1</sup>.

### 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren onderling

Er is geen verschil in werkzaamheid tussen finasteride en dutasteride voor de symptoomcontrole en de urodynamische parameters<sup>3</sup>.

- a. Dubbelblinde RCT; 1.630 patiënten; duur 1 jaar; dutasteride 0,5 mg/dag versus finasteride 5 mg/dag; geen verschil tussen beide groepen wat betreft de verbetering van de AUA-SI en de toename in maximale urinestroomsnelheid<sup>12</sup>.

### $\alpha_1$ -blokkers versus 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren

Uit een beperkt aantal RCT's blijkt dat  $\alpha_1$ -blokkers de symptoomscore meer verbeterden dan finasteride<sup>a</sup>. Op langere termijn werd dit verschil niet meer gevonden<sup>b</sup>. Dutasteride werd niet vergeleken met  $\alpha_1$ -blokkers. Met betrekking tot harde eindpunten zoals het tegengaan van acute urineretentie of heekunde, geven de beschikbare studies geen informatie. De prostaatgrootte van de geïncludeerde patiënten zou mogelijk een invloed kunnen hebben op de uitkomsten, gezien de slechte respons van mannen met een kleine prostaat op een behandeling met finasteride<sup>30</sup>.

- a.
  - Terazosine 5 tot 10 mg/dag versus finasteride 5 mg/dag  
RCT; 1.229 patiënten; duur 1 jaar; verbetering in AUA-SI met 6,1 punten voor terazosine versus 3,2 punten voor finasteride;  $p < 0,001^{1,3}$ ; de maximale urinestroomsnelheid verbeterde meer in de groep behandeld met terazosine ( $p < 0,01$ )<sup>3</sup>.
  - Alfuzosine 10 mg/dag versus finasteride 5 mg/dag  
RCT; 1.051 patiënten; duur 6 maanden; de verbetering in I-PSS is groter in de groep behandeld met alfuzosine (geen p-waarde vermeld)<sup>1</sup>.
  - Doxazosine 1 tot 8 mg/dag versus finasteride 5 mg/dag  
RCT; 1.095 patiënten; duur 1 jaar; de verbetering in I-PSS en maximale urinestroomsnelheid is groter in de groep behandeld met doxazosine<sup>1</sup>.
  - Tamsulosine 0,2 mg/dag versus finasteride 5 mg/dag  
RCT; 205 patiënten; bij meting op 4 weken is tamsulosine significant beter dan finasteride met betrekking tot I-PSS en maximale urinestroomsnelheid; bij meting op 24 weken is het verschil niet langer significant<sup>1</sup>.
- b. RCT; 3.047 mannen; mediane duur 4,5 jaar; 4 studie-armen waarbij onder andere finasteride 5 mg/dag vergeleken werd met doxazosine 4 tot 8 mg/dag; primaire uitkomst: algemene klinische progressie (composiet eindpunt van verslechtering ten opzichte van de basismeting met minstens 4 punten op de AUA-SI, acute urineretentie, nierinsufficiëntie, recidiverende urineweginfectie of urine-incontinentie). Voor de primaire uitkomst is er geen verschil tussen finasteride: RRR (relatieve risicoreductie) = 39% en doxazosine: RRR = 34%. Voor de verbetering van de symptoomscore is er evenmin een verschil tussen beide groepen: RRR = 30% voor finasteride versus RRR = 45% voor doxazosine. Er worden geen resultaten gegeven voor elke complicatie afzonderlijk<sup>34</sup>.

### Fytotherapie versus $\alpha_1$ -blokkers

Extract van *Serenoa repens* is even werkzaam op de symptoomscores en de maximale urinestroomsnelheid als de  $\alpha_1$ -blokker tamsulosine<sup>a</sup>.

- a. Dubbelblinde RCT; 704 patiënten met symptomatische BPH (I-PSS  $\geq 10$ ); tamsulosine 0,4 mg/dag versus *Serenoa repens* 320 mg/dag gedurende 1 jaar. Na een jaar was de I-PSS met 4,4 punten afgenomen in beide groepen en werden geen verschillen geobserveerd in zowel irritatieve als obstructieve symptomen. De toename in maximale urinestroomsnelheid was niet verschillend tussen beide groepen<sup>1,4</sup>.

### Fytotherapie versus 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren

Extract van *Serenoa repens* geeft, vergeleken met finasteride, gelijkaardige verbeteringen in symptoomscores en maximale urinestroomsnelheid<sup>a</sup>.

- a. Meta-analyse van 2 RCT's; 1.440 patiënten; *Serenoa repens* versus finasteride; geen verschil tussen beide groepen qua verbetering van de I-PSS of qua verbetering van de maximale urinestroomsnelheid<sup>4</sup>. *Serenoa repens* veroorzaakt minder impotentie dan finasteride (1,1% versus 4,9%; geen statistische toets)<sup>15</sup>.

#### Noot

Uit de resultaten van de vergelijkende studies met fytotherapie zou men kunnen afleiden dat het klinische effect van  $\alpha_1$ -blokkers en 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren hetzelfde is. Dit is echter een onjuiste conclusie. Twee producten (bv.  $\alpha_1$ -blokkers en 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren) met een niet-significant verschil in werkzaamheid ten opzichte van een derde product (bv. fytotherapie) kunnen wel onderling significant verschillen in werkzaamheid. Dit wordt bijvoorbeeld vastgesteld als de werkzaamheid van het derde product zich situeert tussen deze van de twee eerste. De resultaten kunnen sterk afhangen van populatiegrootte en studie-opzet.

De bevinding dat fytotherapie even werkzaam is als  $\alpha_1$ -blokkers in vergelijkend onderzoek (die op hun beurt iets werkzamer zijn dan placebo) lijkt tegenstrijdig met de bevinding dat een jaar behandeling met *Serenoa repens* niet beter is dan placebo. Het bevestigt dat het effect van gelijk welke medicatie erg klein is bij benigne prostaathypertrofie, een aandoening met een sterk wisselend verloop en waarbij een duidelijk placebo-effect vastgesteld wordt.

#### ◆ COMBINATIES VAN GENEESMIDDELEN

Combineren van verschillende geneesmiddelen biedt geen duidelijk bewezen meerwaarde.

### Combinaties van middelen versus placebo

De combinatie van doxazosine met finasteride is werkzamer dan placebo<sup>a</sup>.

- a. RCT; 3.047 mannen; mediane duur 4,5 jaar; 4 studie-armen waarbij onder andere de combinatie van finasteride 5 mg/dag met doxazosine 4 tot 8 mg/dag vergeleken wordt met placebo; primaire uitkomst: algemene klinische progressie (composiet eindpunt van verslechtering ten opzichte van de basismeting met minstens 4 punten op de AUA-SI, acute urineretentie, urinaire incontinentie, nierinsufficiëntie of recurrenente UWI)<sup>34</sup>. De primaire uitkomst nam

significant af met de combinatiebehandeling vergeleken met placebo: 6% versus 17%; RRR= 64% (95% BI van 51 tot 74); NNT voor 4,5 jaar= 9 (95% BI van 7 tot 13)<sup>8</sup>.  
Het risico van acute retentie en de nood aan invasieve behandeling verminderen significant door de combinatiebehandeling ( $p < 0,001$ )<sup>34</sup>.

### **Combinatie van $\alpha_1$ -blokker en finasteride versus $\alpha_1$ -blokker alleen.**

Heeft het zin finasteride toe te voegen aan een behandeling met  $\alpha_1$ -blokkers?

De beschikbare resultaten zijn tegenstrijdig. In studies met een maximum duur van 1 jaar kon geen meerwaarde gevonden worden van de combinatiebehandeling met betrekking tot symptoomscores en urodynamische parameters<sup>a,b</sup>. Bij een langer durende follow-up blijkt dat de combinatiebehandeling zowel de symptoomscores als het risico van complicaties meer verlaagt dan monotherapie<sup>c</sup>. Het kan echter betwijfeld worden of het kleine verschil in symptoomscore tussen doxazosine en de combinatie van doxazosine met finasteride klinisch relevant is<sup>24</sup>.

- De combinatie van terazosine en finasteride is niet werkzaam dan terazosine alleen* RCT; 1.229 patiënten; duur 1 jaar; geen significant verschil tussen beide groepen met betrekking tot de AUA-SI<sup>1,3</sup> (verbetering van 3,5 punten met terazosine en 3,6 punten met de combinatie<sup>19</sup>); ook de verbeteringen in maximale urinestroomsnelheid zijn niet significant verschillend tussen beide groepen<sup>3</sup> (+ 1,3 ml/sec met terazosine en + 1,8 ml/sec met combinatie)<sup>14</sup>.
- De combinatie van alfuzosine en finasteride is niet werkzaam dan alfuzosine alleen* RCT; 1.051 patiënten; duur 6 maanden; alfuzosine SR 2 x 5 mg/dag plus finasteride 5 mg/dag versus alfuzosine alleen; de verbetering in I-PSS is niet verschillend tussen beide groepen<sup>1</sup>.
- De combinatie van doxazosine met finasteride is werkzaam dan doxazosine alleen* RCT; 3.047 mannen; mediane duur 4,5 jaar; 4 studie-armen waarbij onder andere de combinatie van finasteride 5 mg/dag met doxazosine 4 tot 8 mg/dag vergeleken wordt met doxazosine alleen; primaire uitkomst: algemene klinische progressie (composiet eindpunt van een verslechtering ten opzichte van de basismetings met minstens 4 punten op de AUA-SI, acute urineretentie, urinaire incontinentie, nierinsufficiëntie of recurrenente urineweginfectie). Voor de primaire uitkomst is de combinatie beter dan doxazosine alleen: 6% versus 11%; RRR= 45% (95% BI van 23 tot 60); NNT voor 4,5 jaar=20 (95% BI van 13 tot 46)<sup>8</sup>. Voor de symptoomscore is de combinatiebehandeling beter, maar het verschil bedraagt slechts 0,8 punten op een schaal van 0 tot 35<sup>34</sup>. Voor urineretentie worden geen afzonderlijke resultaten gegeven.

### **Combinatie van $\alpha_1$ -blokker en finasteride versus finasteride alleen**

Heeft het zin een  $\alpha_1$ -blokker toe te voegen aan een behandeling met finasteride? De combinatie van een  $\alpha_1$ -blokker en finasteride is werkzaam dan monotherapie met finasteride met betrekking tot symptomen en urodynamische parameters<sup>a,b,c</sup>. De nood aan heekunde en het risico van acute retentie zijn met de combinatie niet lager dan met finasteride alleen<sup>c</sup>.

- RCT; 1.051 patiënten; duur 6 maanden; alfuzosine SR 2 x 5 mg/dag plus finasteride 5 mg/dag versus finasteride alleen; de combinatie van beide producten leidt tot grotere verbeteringen in I-PSS en maximale urinestroomsnelheid dan behandeling met finasteride alleen<sup>1</sup>.
- RCT; 1.095 patiënten; duur 1 jaar; de combinatie van beide producten leidt tot grotere verbeteringen in I-PSS en maximale urinestroomsnelheid dan behandeling met finasteride alleen<sup>1</sup>.
- RCT; 3.047 patiënten; mediane duur 4,5 jaar; 4 studie-armen waarbij onder andere de combinatie van finasteride 5 mg/dag met doxazosine 4 tot 8 mg/dag vergeleken wordt met finasteride alleen; primaire uitkomst: algemene klinische progressie (composiet eindpunt van een verslechtering ten opzichte van de basismetings met minstens 4 punten op de AUA-SI, acute urineretentie, urinaire incontinentie, nierinsufficiëntie of recurrenente urineweginfectie). Voor de primaire uitkomst is de combinatie beter dan finasteride alleen: 6% versus 12%; RRR= 46% (95% BI van 25 tot 61); NNT voor 4,5 jaar= 19 (95% BI van 13 tot 40)<sup>8</sup>. De combinatie is iets beter voor de symptoomscore: verbetering met 7 punten in de combinatiegroep versus 5 punten voor finasteride alleen (op een schaal van 0 tot 35)<sup>34</sup>. Nood aan heekunde en risico van acute retentie zijn met de combinatie niet lager dan met finasteride alleen<sup>24</sup>.

### **Combinatie van tamsulosine en Serenoa repens-extract versus tamsulosine alleen**

De combinatie van tamsulosine en Serenoa repens-extract is niet werkzaam dan tamsulosine alleen<sup>9</sup>.

- RCT; 352 patiënten; duur 1 jaar; combinatie van tamsulosine 0,4 mg/dag met Serenoa repens 2 x 160 mg/dag versus tamsulosine alleen; de groep behandeld met de combinatie heeft een verbetering van 6 punten op de I-PSS; behandeling met tamsulosine alleen leidt tot een verbetering van 5,2 punten. Het verschil is niet significant. Evenmin is er een verschil tussen beide groepen met betrekking tot maximale urinestroomsnelheid en levenskwaliteit<sup>1</sup>.

### 4.3. Invasieve behandeling

Transurethrale prostaatrectie (TURP) blijft de gouden standaard bij patiënten met ernstige symptomen of complicaties. De symptomatische verbetering is zeer duidelijk, maar 25% van de patiënten vertoont geen verbetering of zelfs verslechtering. Voor- en nadelen van een chirurgische behandeling moeten bij elke patiënt afgewogen worden. Er is een beperkt chirurgisch risico en de ongewenste effecten op (middel)lange termijn zijn beperkt. Blijvende incontinentie en impotentie behoren tot de risico's van heelkundige behandeling. Een aantal minder invasieve technieken gaan mogelijk gepaard met minder risico's dan TURP, maar de langetermijneffecten van deze behandelingen zijn meestal nog niet goed gekend.

Indicaties voor verwijzing naar de uroloog zijn: wens van de patiënt wegens de klachten of complicaties van de BPH<sup>29</sup>. De meest voorkomende indicatie voor invasieve behandeling is hinderlijke bemoeilijkte mictie, ondanks medicamenteuze behandeling<sup>29</sup>.

Bij noodzaak tot operatieve behandeling is transurethrale resectie van de prostaat (TURP) nog steeds de gouden standaard. Deze behandeling is het meest effectief, er is het langst ervaring mee. Er zijn langetermijngegevens beschikbaar over het effect op symptomen, urodynamische parameters en complicaties<sup>29</sup>. Na ongeveer 75% van de operaties meldt de patiënt een verbetering, in 15 tot 20% van de gevallen een gelijkblijvende situatie en in 5 tot 10% een verslechtering<sup>29</sup>.

Sommige klachten zoals frequente mictie, aandrang en "urges-incontinentie" wijzen op detrusor-overactiviteit en zijn geassocieerd met een slechte uitkomst na prostaatrectie<sup>33</sup>.

Het voordeel van de operatieve behandeling is een sterke afname van de ervaren klachten. Hiertegenover staan complicaties van blijvende of tijdelijke aard. Het overlijdenspercentage als direct gevolg van het operatief ingrijpen loopt in de literatuur uiteen van 0,5 tot 3%, met een leeftijdsgebonden stijging<sup>29</sup>. Blijvende incontinentie wordt gemeld in 0,7 tot 14% van de gevallen<sup>30</sup>. De frequentie van blijvende impotentie loopt in de literatuur uiteen van 2 tot 40%<sup>30</sup>. In de regel treedt retrograde ejaculatie op. Urethrastenose treedt op na 0,5 tot 10% van de operaties<sup>30</sup>. Afhankelijk van het type operatie is binnen de 8 jaar een nieuwe ingreep nodig in 10 tot 20% (TURP) of 4 tot 10% (open prostaatrectie) van de gevallen<sup>29</sup>.

Wat betreft de tijdelijke complicaties gaat het om acute retentie, intermitterende catheterisatie, urineweginfecties en incontinentie. Deze problemen treden op bij ongeveer 40% van de patiënten. Heropname kan noodzakelijk zijn<sup>29</sup>.

#### ◆ TURP VERSUS OPEN PROSTAATRESECTIE

Er zijn geen RCT's die TURP vergelijken met open prostaatrectie<sup>33</sup>.

Het indicatiegebied is grotendeels verschillend: TURP wordt voorbehouden voor kleine prostaten, bij grote prostaten gebeurt een open prostaatrectie.

#### ◆ TURP VERSUS AFWACHTENDE HOUDING

In gerandomiseerd onderzoek verbetert TURP in een grotere mate de symptoomscores dan een afwachterende houding; het risico van erectiele dysfunctie en incontinentie verhoogt niet door TURP<sup>a,b,c</sup>.

- RCT; 556 mannen met matig ernstige klachten van BPH; opvolgingsduur 5 jaar. Verbetering van de symptoomscore treedt vaker op bij TURP vergeleken met de groep die geen behandeling krijgt (90% versus 39%;  $p < 0,001$ ). Na 5 jaar faalt de behandeling (zoals verder gedefinieerd) bij 10% van de patiënten in de TURP-groep vergeleken met 21% in de groep die niet behandeld werd (NNT voor 5 jaar = 9; 95% BI van 7 tot 17). Na vijf jaar is bij 36% van de patiënten die niet behandeld werd, overgegaan tot heelkunde. Falen van de behandeling wordt gedefinieerd als een composiet eindpunt van dood, acute retentie, hoog residueel blaasvolume, verdubbelen van het serumcreatinine, blaasstenen, persisterende incontinentie of een hoge symptoomscore. TURP heeft vooral een invloed op het vermijden van acute retentie, van ontwikkelen van een hoog blaasresidu (>350 ml) en van optreden van ernstige klachten<sup>1</sup>.  
Uit deze studie blijkt dat patiënten die aanvankelijk afwachterend behandeld werden en later TURP ondergingen, minder verbeteren in urodynamische parameters dan zij die initieel gerandomiseerd werden naar TURP. Er zijn echter geen verschillen in symptomen of aantal ernstige complicaties<sup>33</sup>.  
Mannen die gerandomiseerd werden naar prostaatrectie vertonen geen hogere incidentie van erectiele dysfunctie of incontinentie dan mannen toegewezen aan een afwachterende houding<sup>1</sup>.
- RCT; 223 mannen; opvolgingsduur 7,5 maanden; TURP, vergeleken met een afwachterende houding, verbetert significant de I-PSS-score (verschil van 10,4 punten; 95% BI van 8,5 tot 12,3)<sup>1</sup>.
- RCT; 340 mannen; opvolgingsduur van 7,5 maanden. TURP leidt tot minder erectiele dysfunctie (OR= 0,37; 95% BI van 0,19 tot 0,74), minder pijn en ongemak bij ejaculatie (OR= 0,06; 95% BI van 0,007 tot 0,49) en leidt tot méér ejaculatoire dysfunctie (OR=3,27; 95% BI van 1,69 tot 6,35) vergeleken met conservatieve behandeling<sup>1</sup>.

## ◇ TURP VERSUS MINDER INVASIEVE BEHANDELINGEN

Naast TURP zijn er andere, minder invasieve behandelingen beschikbaar<sup>29</sup>.

Snelle technische veranderingen en de schaarste aan RCT's met adequate follow-up, maken het moeilijk een vergelijking te maken tussen TURP en nieuwere technieken. De studies zijn per definitie niet dubbelblind, zijn vaak klein en hebben vaak een korte follow-up<sup>1</sup>.

### **Transurethrale incisie van de prostaat (TUIP)**

TUIP geeft een gelijkaardige verbetering van symptomen en maximale urinestroomsnelheid als TURP. Dit effect is echter alleen vastgesteld bij kleine prostaatvolumes (<30-40 ml) en bij een follow-up van ten hoogste één jaar. De ingreep gaat gepaard met een veel kleiner aantal complicaties dan TURP. Voor TUIP is nog geen eenduidig afkappunt voor de prostaatkroon vastgesteld<sup>29</sup>.

### **Laserprostatectomie**

Bij 70% van de patiënten is er verbetering van symptomen en maximale urinestroomsnelheid. De resultaten zijn net iets slechter dan bij TURP, maar er zijn minder complicaties en de opnameduur is korter. Op dit ogenblik zijn er nog te weinig gegevens voor een definitieve plaatsbepaling<sup>13,29</sup>.

### **Transurethrale microgolfthermotherapie (TUMT)**

Bij 67 tot 80% van de patiënten is er verbetering van klachten en maximale urinestroomsnelheid<sup>29</sup>. Behandeling met TUMT lijkt effectiever dan placebo<sup>30</sup>, maar minder werkzaam dan TURP<sup>1</sup>. De juiste indicatiestelling en de resultaten op lange termijn zijn niet gekend. De behandeling is niet vrij van ongewenste effecten, met name op seksueel vlak. Langetermijnstudies zijn nodig om de juiste plaats van deze ingreep in de klinische praktijk te bepalen<sup>13,30</sup>.

### **Transurethrale naaldablatie (TUNA)**

TUNA kan uitgevoerd worden in een ambulante setting. Bij meting na 1 jaar geeft TUNA minder verbetering van de symptoomscores dan TURP, maar TUNA gaat gepaard met minder ongewenste effecten. De langetermijneffecten van deze behandeling werden niet voldoende geëvalueerd<sup>1</sup>. De ingreep is momenteel nog als experimenteel te beschouwen<sup>13,30</sup>.

### **Transurethrale elektro vaporisatie (TUVP)**

Deze behandeling is even effectief als TURP voor de symptoomscores en er is geen verschil in ongewenste effecten<sup>1</sup>.

### **High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)**

Behandeling met gefocaliseerde ultrason valt momenteel nog als experimenteel te beschouwen<sup>13</sup>.

### **Andere minder invasieve behandelingen**

- Transurethrale ballondilatatie (TUBD): de meeste patiënten hebben verdere behandeling nodig binnen de twee jaar. Deze behandeling wordt niet langer aanbevolen<sup>28</sup>.
- Stent: er werden geen studies gevonden.

## ◇ INVASIEVE BEHANDELING VERSUS MEDICAMENTEUZE AANPAK

Er werden geen gecontroleerde studies gevonden die het effect van invasieve behandeling vergelijken met de werkzaamheid van 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren of extract van *Serenoa repens*.

### **TUMT versus $\alpha_1$ -blokkers**

Er is beperkt bewijs dat  $\alpha_1$ -blokkers minder effectief zijn dan TUMT (Transurethrale microwave thermotherapy) voor symptoomverbetering over 18 maanden. Terazosine geeft een snelle verbetering van de klachten, maar na 6 maanden zijn de resultaten van TUMT beter<sup>29</sup>.

### **TURP versus $\alpha_1$ -blokkers**

Er zijn geen RCT's beschikbaar die het effect van chirurgische behandeling vergelijken met de werkzaamheid van  $\alpha_1$ -blokkers<sup>1</sup>. De beschikbare studies waarin  $\alpha_1$ -blokkers vergeleken werden met TURP zijn niet gerandomiseerd en retrospectief. De mannen die een TURP ondergingen waren vaak ouder en hadden meer klachten. De symptoomscores verbeterden meer bij TURP (in alle studies behalve één) en ook de tevredenheid was groter in deze groep. Wel hebben mannen behandeld met TURP meer klachten op seksueel gebied na de operatie<sup>29</sup>.

## 5. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinische relevante interacties

De klinisch meest relevante **ongewenste effecten** en **contra-indicaties** worden in deze Transparantiefiche vermeld bij de bespreking van de geneesmiddelen versus placebo (p. 6) en van de geneesmiddelen onderling (p. 10).

Voor uitgebreide lijsten van ongewenste effecten en contra-indicaties, verwijzen we naar de wetenschappelijke bijsluiters<sup>38</sup> en gespecialiseerde bronnen (Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium<sup>35</sup>, Farmacotherapeutisch Kompas<sup>36</sup>, British National Formulary<sup>37</sup>).

**Klinisch relevante interacties** voor de verschillende geneesmiddelengroepen gebruikt bij de behandeling van BPH:

### 1. *Alfa<sub>1</sub>-blokkers*

Verhoogd hypotensief effect indien gebruikt samen met antihypertensiva, nitraten, anxiolytica en hypnotica, neuroleptica, levodopa, mono-amine-oxidase-inhibitoren, alcohol en middelen tegen impotentie (fosfodiësterase type 5-inhibitoren).

### 2. *Vijf- $\alpha$ -reductase-inhibitoren*

Verhoging van de plasmaconcentraties (door vertraging van de afbraak) van dutasteride bij gezamenlijk gebruik met krachtige CYP3A4-remmers, zoals o.a. ritonavir, itraconazol en ketoconazol. Met finasteride werden geen geneesmiddeleninteracties van klinisch belang aangetoond.

### 3. *Extract van *Serenoa repens**

Met extract van *Serenoa repens* werden geen geneesmiddeleninteracties van klinisch belang aangetoond.



## REFERENTIES

1. Clinical evidence. Webber R. Benign prostatic hyperplasia. *Clin Evid* 2004;12:1231-50.
2. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002081. DOI: 10.1002/14651858.CD002081.
3. Wilt TJ, Howe RW, Rutks IR, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD003851. DOI:10.1002/14651858.CD003851.
4. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD001423. DOI: 10.1002/14651858.CD001423.
5. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. No.: CD001044. DOI:10.1002/14651858.CD001044.
6. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 3. Art. No.: CD001042. DOI:10.1002/14651858.CD001042.
7. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001043. DOI: 10.1002/14651858.CD001043.
8. Hoffman R. Doxazosin plus finasteride reduced clinical progression of benign prostatic hyperplasia more than either drug used alone. *ACP Journal Club* 2004;141:20. Comment on: McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
9. Anonymous. Aanpak van benigne prostaathypertrofie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:100-3.
10. Chevalier P. Doxazosine en finasteride bij benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2004;3:72-5.
11. Anonymous. Alfuzosine. *La Revue Prescrire* 2001;21:112.
12. Anonymous. Dutasteride (Avodart) en urologie: pas mieux que la finastéride. *La Revue Prescrire* 2004;24:485-8.
13. Anonymous. Hypertrophie bénigne de la prostate (suite). Ne pas précipiter les interventions thérapeutiques. *La Revue Prescrire* 2004;24:532-5.
14. Anonymous. Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Therapeutics Letter* may/june 1997;19a-b. <http://www.ti.ubc.ca/PDF/19.PDF>
15. Anonymous. Managing lower urinary tract symptoms in men. *Drug Ther Bull* 2003;41:18-21.
16. Anonymous. De plaats van farmacotherapie bij benigne prostaathypertrofie. *Geneesmiddelenbulletin* 1995;29:57-62.
17. Anonymous. Behandeling van benigne prostaathypertrofie met finasteride (Proscar®). *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:109.
18. Anonymous. Prikbord. Nieuwe geneesmiddelen: dutasteride. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:25-6.
19. Anonymous. Een  $\alpha_1$ -blokker en/of finasteride bij benigne prostaathypertrofie? *Geneesmiddelenbulletin* 1996;30:122.
20. Stricker PD. Drug treatment of benign prostatic hypertrophy. *Aust Prescr* 1995;18:30-2.
21. Anonymous. Zum Placeboeffekt bei Prostataadenom. *Arzneitelegamm* 1998;5:51.
22. Anonymous. Alfuzosin (Uroxatral Uno Retard u.a.) bei Akutem Harnverhalt. *Arznei-telegramm* 2004;35:71.
23. Anonymous. Dutasterid (Avodart®) bei benignen Prostatahyperplasie. *Arznei-telegramm* 2003;34:43.
24. Anonymous. Benigne Prostatahyperplasie: Alphablokker plus Finasterid (Proscar®) besser als Einzelwirkstoffe? *Arznei-telegramm* 2004;35:13-4.
25. Anonymous. How men rate symptom score changes. *Bandolier* 1995. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/Prostate/change.html>
26. Anonymous. Prostate volume predicts BPH outcome with finasteride. *Bandolier* 1997. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band46/b46-4.html>
27. Anonymous. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *CCOHTA* may 2003 n°43. <http://www.ccohta.ca/>
28. Anonymous. Pre-assessment. Treatments for benign prostatic hypertrophy. *CCOHTA* no. 17 february 2003 <http://www.ccohta.ca/>
29. Wolters RI, Spigt MG, Van Reedt Dortland PF et al. NHG-Standaard Bemoelijkte mictie bij oudere mannen. *Huisarts Wet* 2004;47:571-86.
30. ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Mars 2003. <http://www.anaes.fr/anaes/anaesparametrage.nsf/HomePage?ReadForm>
31. American Urological Association. Guideline on the management of prostatic hyperplasia. 2003. <http://www.auanet.org/guidelines/bph.cfm>
32. Wilt TJ. Treatment options for benign prostatic hyperplasia. *BMJ* 2002;324:1047-8.
33. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 2003;361:1359-67.
34. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
35. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2005. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. <http://www.bcfi.be>
36. Farmacotherapeutisch Kompas 2005. College voor Zorgverzekeraars. Nederland. <http://www.cvzkompassen.nl/fk/>
37. British National Formulary 2005. <http://www.bnf.org/bnf/>

38. AVGI Compendium 2004.
39. Brown CT, Yap T, Cromwell DA et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:25-8.
40. Lareb. Selectieve  $\alpha_1$ -blokkers en het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS). *Geneesmiddelenbulletin* 2006;40:105-6.
41. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES et al. Saw Palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006;354:557-66.