



# Fosfodiësterase type 5-inhibitoren voor LUTS bij mannen met benigne prostaathyperplasie?

### Referentie

Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD010060.pub2

### Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KULeuven

Minerva publiceerde reeds verschillende bijdragen over het gebruik van diverse geneesmiddelen om lage urinewegsymptomen (LUTS) te behandelen bij benigne prostaathyperplasie (BPH). Een systematische review met meta-analyse toonde aan dat silodosine in vergelijking met placebo maar niet ten opzichte van andere alfablokkers de klinische symptomen van benigne prostaathypertrofie verbeterde (1,2). Uit een post-hoc analyse van de REDUCE-studie konden we besluiten dat het gebruik van dutasteride bij asymptomatische mannen met benigne prostaathypertrofie de klinische progressie significant verminderde (3,4). De associatie van een alfablokker (doxazosine) met een 5-alfa-reductase-inhibitor (finasteride) was werkzamer dan elk van deze moleculen afzonderlijk om de klinische progressie of de kans op het optreden van bepaalde complicaties van benigne prostaathypertrofie te reduceren (5,6). Op basis van een systematische review besloten we dat *Serenoa repens* niet werkzaam is voor de behandeling van lage urinewegsymptomen bij benigne prostaathyperplasie, maar het was niet duidelijk in hoeverre dit geldt voor alle gestandaardiseerde extracten (7,8).

Ondank het feit dat verschillende observationele en gecontroleerde studies konden aantonen dat fosfodiësterase type 5-inhibitoren de symptomen van LUTS verbeteren, is het effect op korte termijn, op ziekteprogressie en op het voorkomen van ongewenste effecten, nog onduidelijk. Om deze vraag te beantwoorden werd een systematische review van de Cochrane Collaboration uitgevoerd (9). Vier onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar 16 RCT's uit 8 elektronische gegevensbanken, waaronder CENTRAL, MEDLINE en Embase. Daarnaast raadpleegden ze de literatuurlijsten van gevonden RCT's en systematische reviews, gingen op zoek naar ongepubliceerde studies en screenen 4 urologische tijdschriften en de abstracts van 2 congressen. Toch bleek achteraf dat voor veel uitkomsten de **funnel plot** asymmetrisch was wat publicatiebias doet vermoeden. De meeste studies hadden een korte studieduur (minimaal 6 tot maximaal 12 weken) wat veel te kort is voor de evaluatie van geneesmiddelen voor een chronische aandoening. Alle studies hadden een onduidelijk risico van selectie-, performance- en/of detectiebias. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers varieerde van 69,1 (SD 8,4) jaar tot 62,02 (SD 8,8) jaar. Ze hadden bij inclusie sinds meer dan 6 maanden matige tot ernstige LUTS-symptomen. De gemiddelde **International Prostate Symptoms Score (IPSS)** bedroeg 17,5 (SD 5,5). Negen studies onderzochten het effect van tadalafil, één van sildenafil en één van vardenafil. Alle studies werden gesponsord door de farmaceutische industrie die bovendien een belangrijke invloed hadden op de studieopzet en het studieverloop, de gegevensanalyse, de interpretatie van de resultaten en de publicatie van het artikel.

Vergeleken met placebo leidde het inzetten van fosfodiësterase type 5-inhibitoren tot een klinisch niet-relevante (10) daling van de IPSS (gemiddeld verschil van -1,89 met 95% BI van -2,27 tot -1,50; N=11; n=4 293; GRADE laag) en van de **Benign Prostate Hyperplasia Impact Index (BPHII)** (gemiddeld verschil van -0,52 met 95% BI van -0,71 tot -0,33; N=8; n=3 646; GRADE laag) maar zag men wel een toename van ongewenste effecten (RR 1,42 met 95% BI van 1,21 tot 1,67; N=11; n=4 386; GRADE laag), zoals hoofdpijn, blozen, duizeligheid, syncope, spierpijn, dyspepsie, buikpijn en diarree. Er waren

geen statistisch significante verschillen tussen fosfodiësterase type 5-inhibitoren en alfablokkers op vlak van verandering in IPSS (N=4; n=933; GRADE matig), BPHII (N=2; n=550; GRADE laag) en ongewenste effecten (N=4; n=786; GRADE laag). Fosfodiësterase type 5-inhibitoren in combinatie met alfablokkers gaven een klinisch niet-relevante daling van IPSS (gemiddeld verschil van -2,56 met 95% BI van -3,92 tot -1,19; N=4; n=193; GRADE laag) maar ook meer ongewenste effecten (RR 2,81 met 95% BI van 1,53 tot 5,17; N=4; n=194; GRADE matig) dan alfablokkers alleen. Fosfodiësterase type 5-inhibitoren in combinatie met 5-alfa-reductase-inhibitoren leidden tot een klinisch niet-relevante daling van IPSS (gemiddeld verschil van -1,40 met 95% BI van -2,24 tot -0,56; N=1; n=695; GRADE matig) zonder verschil in ongewenste effecten. Subgroepanalyses konden geen verschil aantonen naargelang erectiele dysfunctie wel of niet aanwezig was en naargelang de gebruikte fosfodiësterase type 5-inhibitor. Voor tadalafil zag men een statistisch significante dosisafhankelijke toename in effect op IPPSS met een plafond op 20 mg (p=0,008), alsook in incidentie van ongewenste effecten (p=0,02).

## Besluit

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review van gerandomiseerde gecontroleerde studies met een meestal onduidelijk risico op bias voor verschillende domeinen toont aan dat fosfodiësterase type 5-inhibitoren op korte termijn (maximaal 12 weken) de symptomen van benigne prostaathyperplasie op een klinisch niet relevante manier milderden ten opzichte van placebo maar niet ten opzichte van alfablokkers.

## Voor de praktijk

Duodecim is minder instructief dan NHG. Daarom nemen we de NHG-richtlijnen mee op. Bij patiënten met benigne prostaathypertrofie en hinderlijke lage urinewegsymptomen (LUTS) die onvoldoende geholpen zijn met niet-medicamenteuze adviezen kunnen alfablokkers (bij voorkeur tamsulosine of alfuzosine) opgestart worden (11). Indien onvoldoende effect na 6 weken en de patiënt een duidelijk vergrote prostaat heeft bij palpatie of echografie kunnen 5-alfa-reductase inhibitoren (finasteride en dutasteride) (12) of een combinatie van alfablokkers en 5-alfa-reductase inhibitoren overwogen worden (11). In tegenstelling tot de NHG-richtlijn worden fosfodiësterase type 5-inhibitoren als nuttige behandeloptie voorgesteld in de Duodecim-richtlijn (12). De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration stelt de plaats van deze medicatie voor de behandeling van LUTS ernstig in vraag.

## Referenties

1. Elshout PJ, Tailly T. Silodosine voor LUTS bij mannen met benigne prostaathypertrofie? *Minerva bondig* 15/07/2018.
2. Jung JH, Kim J, MacDonald R, et al. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD012615.pub2
3. Leunckens I. Dutasteride vertraagt de progressie van benigne prostaathypertrofie bij mannen met asymptomatische benigne prostaathypertrofie? *Minerva bondig* 15/12/2013.
4. 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. DOI: 10.1136/bmj.f2109
5. Chevalier P. Doxazosine en finasteride bij benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2004;3(5):72-5.
6. McConnell J, Roehrborn C, Bautista O, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa030656
7. Laekeman G. Serenoa repens voor benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2014;13(6):69-70.
8. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, et al. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD001423.pub3

9. Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD010060.pub2
10. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995;154:1770-4. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)66780-6
11. Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, et al. NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen. *Huisarts Wet* 2013;56:114-22.
12. Benigne prostaathyperplasie. *Ebpracticenet*. Laatste update: 23/05/2017. Laatste contextnazicht: 16/02/2018 (geraadpleegd op 25/11/2019).