

5- α -reductaseremmers

['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas']

Projectgroep

Drs. I. Oldenkamp, projectapotheker

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Dr. G. van Valkenhoef, statistiek en besliskunde

Dr. P.A.F. Jansen, klinisch geriater – klinisch farmacoloog

Prof. dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

1. Prescriptie-advies van Ephor voor kwetsbare oude patiënten

Aanwijzingen bij het gebruik van 5- α -reductaseremmers voor benigne prostaathyperplasie door kwetsbare ouderen

Indien voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie bij kwetsbare oude patiënten moet worden gekozen voor een 5- α -reductaseremmer komen zowel dutasteride als finasteride in aanmerking. Op basis van de beschikbare evidence voor effectiviteit, veiligheid, ervaring en gebruikersgemak kan geen klinisch relevant onderscheid tussen dutasteride en finasteride worden gemaakt. Het bijwerkingenprofiel voor beide 5- α -reductaseremmers is mild; er worden geen verschillen met placebo gezien behoudens seksuele bijwerkingen en gynaecomastie. Dutasteride heeft in vergelijking met finasteride een langere eliminatiewaardetijd, dit heeft echter geen klinische consequenties. Beide middelen worden éénmaal daags gedoseerd en de dosis hoeft niet op grond van de leeftijd of bij verminderde nierfunctie te worden aangepast. Dutasteride en finasteride zijn beschikbaar als capsule, respectievelijk filmomhulde tablet. Bij slikklachten mag de capsule niet worden geopend en de filmomhulde tablet niet worden fijngemalen.

'5- α -reductaseremmers en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Dutasteride 0,5 mg dd	referentiemiddel	
Finasteride 5 mg dd	Wit	Geen klinisch relevante verschillen

Betekenis kleurcoderingen

Groen: Positieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Wit: Geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Oranje: Sterk negatieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met grote voorzichtigheid kan worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.

Inhoudsopgave

1. Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten	2
2. Algemene inleiding	5
2.1 Doel van de analyse	5
2.2 Definitie patiëntencategorie	5
2.3 Zoekstrategie	5
2.4 Methode van beoordeling en rapportage	9
2.5 Definities en afkortingen	10
3. Inleiding 5-α-reductaseremmers	12
3.1 Geneesmiddelengroep	12
3.2 Werkingsmechanisme	12
3.3 Selectie geneesmiddelen	12
3.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	12
4. Uitgangspunten beoordeling	13
4.1 Vaststellen indicatie	13
4.2 Keuze referentiegeneesmiddel	13
4.3 Vaststellen klinisch relevante eindpunten	13
5. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep	15
5.1 Effectiviteit	15
5.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt	15
5.2 Veiligheid	16
5.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	16
5.2.2 Interactiepotentieel	17
5.2.3 Belangrijke contra-indicaties	18
5.2.4 Farmacokinetiek	18
5.2.5 Farmacodynamiek	18
5.3 Ervaring	19
5.4 Gebruiksgemak	19
6. Referenties	20

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Bijlagen: Beoordelingsmodel, geneesmiddelrapporten en kwaliteitsbeoordeling

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen
- III. Dutasteride
- IV. Finasteride
- V. Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE

2. Algemene inleiding

2.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met grote voorzichtigheid kan worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf ‘Ouderen’ toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oude patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 1.

2.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oude patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijds criterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

2.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oude patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Te raadplegen bronnen:

- Pubmed (gezocht tot: maart 2013)
- Embase (gezocht tot: maart 2013)

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- Cochrane (reviews)

Er is gebruik gemaakt van het volgende cochrane review:

- Finasteride for benign prostatic hyperplasia, 2012

- (inter)nationale richtlijnen

Er is gebruik gemaakt van de volgende richtlijnen:

- Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO); European Association of Urology 2012
- Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH); American Urological Association Education and Research, Inc. 2010
- NHG-standaard mictieklachten bij mannen, 2013
- Diagnostiek en behandeling van LUTS/BPH; Nederlandse vereniging van Urologie, 2005

- Trialregisters (ClinicalTrials.gov; ICTRP Search Portal)

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van de SPC-tekst, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatorium Medicamentorum waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht. In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 4.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

Patiënten: Kwetsbare ouderen met benigne prostaathyperplasie

Interventie: Naam geneesmiddel

Comparison: Referentiegeneesmiddel dutasteride (hoofdstuk 4.2)

Outcome: Niet vooraf gedefinieerd (hoofdstuk 4.3)

Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oude patiënt?

Zoekstrategie Pubmed:

(finasteride [Mesh] OR finasteride [tiab] OR dutasteride [tiab] OR 5-alpha Reductase Inhibitors [Mesh] OR (5-alpha reductase inhibitor* [tiab]) AND (prostatic hyperplasia [MeSH] OR benign prostatic hyperplasia [tiab] OR benign prostate hyperplasia [tiab] OR lower urinary tract symptoms [MeSH] OR lower urinary

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

tract symptom* [tiab]) AND (elderly [tiab] OR aged [Mesh] OR aged [tiab] OR geriatrics [Mesh] OR geriatric*[tiab])

Filters: meta-analysis, review, clinical trial, randomized controlled trial, systematic review, zelf samengesteld filter voor observationeel onderzoek (Case-Control Studies [Mesh] OR case-control study [tiab] OR Cohort Studies [Mesh] OR cohort study [tiab] OR prospective [tiab] OR retrospective [tiab])

Zoekstrategie Embase:

(finasteride [Emtree] OR finasteride [ti,ab] OR dutasteride [Emtree] OR dutasteride [ti,ab] OR steroid 5alpha reductase Inhibitor [Emtree] OR (5-alpha reductase inhibitor* [ti,ab]) AND (prostate hypertrophy [Emtree] OR benign prostatic hyperplasia [ti,ab] OR benign prostate hyperplasia [ti,ab] OR lower urinary tract symptom [Emtree] OR lower urinary tract symptom* [ti,ab]) AND (elderly [ti,ab] OR aged [Emtree] OR aged [ti,ab] OR geriatrics [Emtree] OR geriatric*[ti,ab])

Filters: meta-analysis, clinical trial, randomized controlled trial; review, article

In verband met het gering aantal onderzoeken die finasteride vergelijken met het referentiegeneesmiddel dutasteride, is de zoekstrategie aangepast van ‘finasteride AND dutasteride’ naar ‘finasteride OR dutasteride’.

Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie. De invloed van een geneesmiddel op cognitieve prestaties en vallen wordt hierbij expliciet vermeld.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oude patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreden bij kwetsbare oude patiënten dan bij jonge patiënten?

Zoekstrategie Pubmed:

((((finasteride [Mesh] OR finasteride [tiab] OR dutasteride [tiab] OR 5-alpha Reductase Inhibitors [Mesh] OR (5-alpha reductase inhibitor* [tiab]) AND (Drug Toxicity [Mesh] OR adverse drug reaction* [tiab] OR adverse drug event* [tiab] OR adverse event* [tiab] OR safety [tiab])) OR (5-alpha Reductase Inhibitors/adverse effects [Mesh] OR Finasteride/adverse effects [Mesh])) AND (elderly [tiab] OR aged [Mesh] OR aged [tiab] OR geriatrics [Mesh] OR geriatric*[tiab])

Filters: meta-analysis, review, clinical trial, randomized controlled trial, systematic review, zelf samengesteld filter voor observationeel onderzoek (Case-Control Studies [Mesh] OR case-control study [tiab] OR Cohort Studies [Mesh] OR cohort study [tiab] OR prospective [tiab] OR retrospective [tiab])

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Zoekstrategie Embase:

(finasteride [Emtree] OR finasteride [ti,ab] OR dutasteride [Emtree] OR dutasteride [ti,ab] OR steroid 5alpha reductase Inhibitor [Emtree] OR (5-alpha reductase inhibitor* [ti,ab]) AND (Drug Toxicity [Emtree] OR adverse drug reaction [Emtree] OR adverse drug reaction* [ti,ab] OR adverse drug event* [ti,ab] OR adverse event* [ti,ab] OR safety [ti,ab]) AND (elderly [ti,ab] OR aged [Emtree] OR aged [ti,ab] OR geriatrics [Emtree] OR geriatric*[ti,ab])

Filters: meta-analysis, clinical trial, randomized controlled trial; review, article

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor het beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

Zoekstrategie Pubmed:

(finasteride [Mesh] OR finasteride [tiab] OR dutasteride [tiab] OR 5-alpha Reductase Inhibitors [Mesh] OR (5-alpha reductase inhibitor* [tiab]) AND (pharmacokinetics [Mesh] OR pharmacokinetics [All Fields] OR pharmacodynamics [All Fields]) AND (elderly [tiab] OR aged [Mesh] OR aged [tiab] OR geriatrics [Mesh] OR geriatric*[tiab])

Filters: meta-analysis, review, clinical trial, randomized controlled trial, systematic review

Zoekstrategie Embase:

(finasteride [Emtree] OR finasteride [ti,ab] OR dutasteride [Emtree] OR dutasteride [ti,ab] OR steroid 5alpha reductase Inhibitor [Emtree] OR (5-alpha reductase inhibitor* [ti,ab]) AND (pharmacokinetics [Emtree] OR pharmacokinetics [All Fields] OR pharmacodynamics [Emtree] OR pharmacodynamics [All Fields]) AND (elderly [ti,ab] OR aged [Emtree] OR aged [ti,ab] OR geriatrics [Emtree] OR geriatric*[ti,ab])

Filters: meta-analysis, clinical trial, randomized controlled trial; review, article

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inlusiecriteria
 - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
 - Bij gering aantal (≤ 3) studies tevens: artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
 - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
 - Bij gering aantal studies tevens: artikelen waarbij de veiligheid wordt bestudeerd bij een andere indicatie; artikelen waarbij het geneesmiddel niet rechtstreeks met het referentiegeneesmiddel wordt vergeleken (bijv. vergelijking met placebo, vergelijking met een ander geneesmiddel binnen de geneesmiddelgroep)

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- Artikelen waarin harde, klinische eindpunten worden meegenomen
 - Bij gering aantal studies tevens: artikelen waarin surrogaateindpunten worden beschreven
- Exlusiecriteria
 - Wanneer de kwetsbare oude patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse
 - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven
 - Andere dosering dan de gebruikelijke dosering bij benigne prostaathyperplasie (5 mg finasteride of 0,5 mg dutasteride per dag)
 - Follow up duur van 6 maanden of korter bij effectiviteitsstudies (is termijn die 5a-reductaseremmers gemiddeld nodig hebben om hun werking uit te kunnen oefenen)

2.4 Methode van beoordeling en rapportage

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in ‘peer reviewed’ tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de beschreven eindpunten vindt plaats aan de hand van GRADE ¹.

Basisprincipes GRADE

1. Per eindpunt (effectiviteit of veiligheid) wordt de kwaliteit van het bewijs weergegeven als hoog, gemiddeld, laag of zeer laag (hoog: vertrouwen is groot dat het werkelijke effect dicht bij de effectschatting ligt; zeer laag: vertrouwen in de effectschatting is erg laag, het werkelijke effect is mogelijk substantieel anders dan de effectschatting)
2. Bewijs dat gebaseerd is op RCT's gaat in eerste instantie uit van hoge kwaliteit; bewijs gebaseerd op observationeel onderzoek van lage kwaliteit
3. De kwaliteit van zowel RCT's als observationeel onderzoek kan door 5 factoren worden verlaagd: studielimitaties, inconsistentie, indirectheid, onnauwkeurigheid en publicatiebias
4. De kwaliteit van observationeel onderzoek kan door 3 factoren worden verhoogd (mits er niet eerst verlaging van de kwaliteit heeft plaatsgevonden): aanwezigheid van een dosis-responsrelatie, optreden van een substantieel effect ($RR < 0,5$ of > 2), verlaging van het effect door confounders, waarvoor in de analyse niet is gecorrigeerd
5. Per factor kan de kwaliteit met 1 of 2 punten verlaagd /verhoogd worden (afhankelijk van de ernst van de limitatie). RCT's krijgen een gemiddelde, lage of erg lage kwaliteit bij vermindering met 1, 2 of 3 punten.

Voor verdere analyse van de resultaten wordt het softwareprogramma ADDIS ² (Aggregate Data Drug Information System) gebruikt. Twee middelen kunnen direct met elkaar vergeleken worden met behulp van ‘DerSimonian-Laird random effects Meta-analysis’. De resultaten hiervan worden als forest plots weergegeven in de geneesmiddelrapporten (bijlage III en IV). ‘Markov Chain Monte Carlo Network Meta-analysis’ wordt gebruikt om meerdere middelen (zowel direct als indirect) met elkaar te vergelijken. De resultaten van deze analyse worden weergegeven in bijlage V.

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd ten opzichte van het referentiemiddel. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

Groen: Positieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Wit: Geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Oranje: Sterk negatieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met grote voorzichtigheid kan worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.

2.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op vallen/fracturen en bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 4 personen, 1 klinisch geriater – klinisch farmacoloog, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen en 1 projectapotheker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaard behandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandel mogelijkheden.

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.
--------------	---

Afkorting	Betekenis
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan / Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project / College voor zorgverzekeringen
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap

3. Inleiding 5- α -reductaseremmers

3.1 Geneesmiddelengroep

Tot de groep 5- α -reductaseremmers behoren *dutasteride* en *finasteride*. Deze middelen worden regelmatig gecombineerd met de geneesmiddelengroep α -blokkers.^{3,4}

3.2 Werkingsmechanisme

Dutasteride en finasteride remmen competitief het enzym 5- α -reductase dat testosteron intracellulair omzet in dihydrotestosteron (dutasteride remt zowel type I als type II; finasteride alleen type II).

Dihydrotestosteron stimuleert de ontwikkeling van de prostaatklier en bevordert het ontstaan van benigne prostaathyperplasie. Door de remmende werking van dutasteride en finasteride neemt het volume van de prostaat af. Het effect op de mictieklachten is echter beperkt en vaak pas na 2-6 maanden merkbaar. Om een sneller effect te bereiken (binnen 2-6 weken) kunnen 5- α -reductaseremmer de eerste weken van de behandeling worden gecombineerd met een α -blokker.

5- α -reductaseremmers verlagen de incidentie van acute urineretentie en operatief ingrijpen. Het effect is groter naarmate het initiële prostaatvolume en/of de PSA waarden hoger zijn. Behandelen met een 5- α -reductaseremmer is vooral effectief bij een prostaatvolume > 30-40 ml.^{3,4}

3.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen/ -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

Tabel 1: Prescriptiecijfers van 5- α -reductaseremmers in Nederland in 2011

(Bron: GIP/College voor Zorgverzekeringen 2013)

5- α -reductaseremmers	GIPeilingen 2011 Gebruikers > 65 jaar
Dutasteride	33.672
Finasteride	23.026

3.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie

Door de projectgroep is besloten om beide 5- α -reductaseremmers in de beoordeling mee te nemen.

4. Uitgangspunten beoordeling

4.1 Vaststellen indicatie

De belangrijkste indicatie voor het gebruik van 5- α -reductaseremmers is matige tot ernstige symptomen van benigne prostaathyperplasie; daarom wordt in dit rapport uitgegaan van deze indicatie.

4.2 Keuze referentiegeneesmiddel

Volgens de NHG-Standaard “Mictieklachten bij mannen” is voor het gebruik van 5- α -reductaseremmers in de huisartsenpraktijk geen plaats omdat het klinisch effect zeer beperkt is, lang (2-6 maanden) op zich laat wachten en alleen relevant is vanaf een bepaalde prostaatgrootte.

In de richtlijn “Diagnostiek en behandeling van LUTS/BPH” van de Nederlandse vereniging voor Urologie wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen. Dutasteride wordt in Nederland het meest frequent voorgeschreven. Om deze reden wordt **dutasteride als referentiemiddel** gekozen.

4.3 Vaststellen klinisch relevante eindpunten

Bij optreden van benigne prostaathyperplasie kan uit drie ‘behandelopties’ worden gekozen: afwachtend beleid, voorschrijven van medicatie of operatief ingrijpen. Operatief ingrijpen wordt bij kwetsbare ouderen als een risicovolle handeling gezien. Doel van medicatie is de klachten bij BPH te verminderen en operatief ingrijpen te voorkomen. In de volgende gevallen is er sprake van therapiefalen (prostaatoperatie is geïndiceerd)

- de prostaatklaarten nemen niet (voldoende) in ernst af of nemen toe
- het residuvolume is groter dan 100 ml
- er treden regelmatig infecties op (verhoogde kans op sepsis)
- er treden andere complicaties op (bijv. acute urineretentie) ⁵

Vanwege bovenstaande redenen is ervoor gekozen om de volgende eindpunten qua effectiviteit te kiezen

- afname van de klachten, te meten aan de hand van verscheidene symptoomscores
 - AUA-SI/IPSS (zie kader)
 - De symptoomscore volgens Boyarski wordt achterwege gelaten omdat deze alleen wordt toegepast in placebogecontroleerde studies met finasteride
 - De BPH Impact Index (kwaliteit van leven) wordt in enkele placebogecontroleerde onderzoeken met finasteride of dutasteride gebruikt. Vanwege afwijkende behandelperiodes en veelal ontbreken van een maat voor de toevalsvariatie wordt de BPH II in dit rapport niet meegenomen
- grootte van het residuvolume
- optreden van complicaties, als teken voor progressie van BPH
 - Acute urineretentie, urineweginfecties
- indicatie voor operatief ingrijpen, als teken voor therapiefalen

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Door gebrek aan klinisch onderzoek op het gebied van ‘optreden van urineweginfecties’ en ‘grootte van het residuevolume’ zullen deze eindpunten in hoofdstuk 5 niet besproken worden.

American Urological Association Symptom Index (AUA-SI)

De AUA-SI bestaat uit de volgende 7 vragen, gericht op de frequentie van de plasklachten:

1. Hoe vaak had u in de afgelopen maand (of week) het gevoel dat uw blaas nog niet leeg was nadat u had geplast?
2. Hoe vaak moest u in de afgelopen maand binnen 2 uur nadat u geplast had weer plassen?
3. Hoe vaak merkte u in de afgelopen maand dat tijdens het plassen de straal enkele keren stopte en weer begon?
4. Hoe vaak had u in de afgelopen maand moeite om het plassen uit te stellen?
5. Hoe vaak had u in de afgelopen maand een zwakke urinestraal?
6. Hoe vaak moest u in de afgelopen maand persen om de urinestraal op gang te brengen?
7. Hoe vaak moest u in de afgelopen maand gemiddeld per nacht het bed uit om te plassen? ⁶

Iedere vraag krijgt een waarde tussen 0 (nooit) en 5 (bijna altijd). In totaal kan een waarde van 35 punten worden gehaald, als volgt te interpreteren:

Waarde tussen 0-7: milde klachten

Waarde tussen 8-19: matige klachten

Waarde tussen 20-35: ernstige klachten ⁷

Een afname in AUA-SI van 3,0 punten is voor patiënten een ‘enig merkbaar’ verschil, een afname van 5,1 punten ‘matig’ en een afname van 8,8 punten ‘duidelijk’. ⁶

International Prostate Symptom Score (IPSS)

De IPSS bestaat uit dezelfde 7 vragen als de AUA-SI, aangevuld met een vraag over de kwaliteit van leven:

8. Als het plassen uw hele leven zou blijven zoals het nu is, hoe zou u zich dan voelen?

Vraag 8 krijgt een waarde tussen 0 (gelukkig) en 6 (zeer ongelukkig) en wordt veelal losgekoppeld van de 1^e 7 vragen (waarde tussen 0-35).

Om deze reden worden de AUA-SI en de 7-punts IPSS in de verdere analyse samengevoegd

5. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

5.1 Effectiviteit

5.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt

Gerandomiseerd klinisch onderzoek

Het aantal studies waarbij dutasteride en finasteride bij de kwetsbare oude patiënt zijn onderzocht is zeer beperkt tot afwezig. De meeste gerandomiseerde, klinische onderzoeken richten zich op de ‘algemene’ populatie (> 50 jaar; gemiddelde leeftijd +/- 65 jaar), waarin de oudere patiënt (indien gedefinieerd als 65 jaar of ouder) wel is meegenomen, maar waarbij veelal geen uitspraken gedaan kunnen worden over een mogelijk verschil tussen patiënten jonger dan 65 jaar en patiënten van 65 jaar en ouder. Bovendien is slechts 1 RCT verschenen (EPICS studie)⁸ waarin dutasteride en finasteride rechtstreeks met elkaar worden vergeleken gedurende een onderzoeksperiode langer dan 6 maanden.

Netwerk meta analyses, waarin naast de EPICS studie placebogecontroleerde onderzoeken⁸⁻²³ met dutasteride of finasteride zijn geïnccludeerd, ondersteunen de resultaten van de EPICS studie: er worden geen significante verschillen tussen finasteride en dutasteride gevonden op de eindpunten verbeteren van de symptoomscore, voorkomen van acute urineretentie en voorkomen van operatief ingrijpen, zowel na 1 jaar als 2 jaar behandelen (kwaliteit volgens GRADE: laag tot zeer laag; zie bijlage V; tabel 1 en 2). Opgemerkt moet worden dat een studieduur van 1-2 jaar mogelijk te kort is, gezien het lange termijn progressieve karakter van benigne prostaathyperplasie, om verschillen tussen beide 5- α -reductaseremmers aan te kunnen tonen.

Vertaling naar de kwetsbare oudere patiënt

Er is een relatie aanwezig tussen toenemende leeftijd en toename van het prostaatvolume, verslechtering van prostaatklachten, een toegenomen risico op acute urineretentie (AUR) en de noodzaak tot operatief ingrijpen. Ten opzichte van patiënten van 40-49 jaar nam de incidentie van AUR bij 70-79 jarigen toe van 3 naar 35 per 1000 persoonsjaren; het 10 jaars risico op operatief ingrijpen steeg van 3% naar 35% van de patiëntenpopulatie.²⁴

Overeenkomend met bovenstaande werd in een studie van Kaplan et al²⁵ bij patiënten van 65 jaar en ouder die gedurende 4 jaar waren behandeld met placebo een groter risico op acute urineretentie en/of operatief ingrijpen gevonden dan bij patiënten jonger dan 65 jaar. Behandeling met finasteride leidde als gevolg hiervan in de oudere patiëntenpopulatie tot een grotere absolute risicoafname ten opzichte van placebo. De relatieve risicoreductie, zoals ook toegepast in de uitgevoerde meta-analyses, was daarentegen identiek tussen beide leeftijdsgroepen.

De verbetering in symptoomscore in de placebogroep was geringer bij de patiënten \geq 65 jaar dan bij de patiënten < 65 jaar. Mogelijk hierdoor wordt er in de oudere leeftijdsgroep een groter verschil gezien tussen de finasteridegroep en de placebogroep dan in de jongere leeftijdsgroep (afname in symptoomscore van 2,5 punten versus 1,7 punten). Onduidelijk is of het hier een significant verschil betreft. In een studie van Roehrborn et al²⁶ werden geen duidelijke verschillen gevonden tussen

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

patiënten jonger dan 65 jaar en patiënten \geq 65 jaar in het verminderen van de symptoomscore door 2-jarig gebruik van dutasteride ten opzichte van placebo ($p = 0,62$).

Hoewel er geen duidelijke leeftijdsafhankelijke invloed lijkt te bestaan op de effectiviteit van 5- α -reductaseremmers, is de bewijsvoering hieromtrent te beperkt om duidelijke conclusies te kunnen trekken.

Observationeel onderzoek

Er zijn 4 retrospectieve onderzoeken²⁷⁻³⁰ uitgevoerd waarbij finasteride 5 mg/dag en dutasteride 0,5 mg/dag met elkaar zijn vergeleken gedurende 1 of 5 jaar; 2 maal in een populatie waarin alleen of voornamelijk patiënten > 65 jaar waren geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd 72-73 jaar)^{27, 28} en 2 maal in een populatie waarin de oudere patiënt verreweg de minderheid vormt (gem. leeftijd 59-63 jaar).²⁹⁻³⁰ In tegenstelling tot de resultaten van de gerandomiseerde klinische onderzoeken, werd in enkele observationele onderzoeken een statistisch significante voorkeur voor dutasteride gevonden op de eindpunten voorkomen van acute urineretentie en voorkomen van operatief ingrijpen. Opvallend was hierbij dat dit voornamelijk de 2 studies betrof waarin de oudere patiënt was geïnccludeerd (kwaliteit volgens GRADE: erg laag; zie bijlage V; tabel 3). De koppeling met de kwetsbare oudere is echter niet direct te maken, daar er voornamelijk naar gezonde ouderen is gekeken (De Charlson Comorbidity Index bedraagt in de ene studie gemiddeld 1,2 punten en in de andere studie heeft 85% van de patiënten een score van 0).

Conclusie van Ephor

Op basis van de tegenstrijdige resultaten tussen de RCT's en observationeel onderzoek en de (erg) lage kwaliteit volgens GRADE, kan er op dit moment geen voorkeur voor 1 van beide middelen worden uitgesproken. Ook ten opzichte van placebo werd er geen klinisch relevante afname in de symptoomscore gevonden.

5.2 Veiligheid

5.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd waarbij het optreden van bijwerkingen door gebruik van 5- α -reductaseremmers specifiek is bekeken bij de kwetsbare oudere patiënt. Wel is onderzoek gedaan binnen de ‘algemene’ populatie (leeftijd > 50 jaar; gemiddelde leeftijd +/- 65 jaar), waarin de oudere patiënt (indien gedefinieerd als 65 jaar of ouder) wel is meegenomen. Uitspraken over mogelijke verschillen in de incidentie van bijwerkingen tussen ‘jongere’ patiënten en de kwetsbare oudere patiënt kunnen op basis van deze studies echter niet gemaakt worden.

De meest voorkomende bijwerkingen bij gebruik van dutasteride of finasteride zijn seksuele bijwerkingen (impotentie, verminderd libido, ejaculatiestoornissen) en gynaecomastie. Dit zijn tevens de enige bijwerkingen waarbij een significant verschil tov placebo is aangetoond (veelal alleen in het eerste behandeljaar). Verschillen tussen dutasteride en finasteride zijn niet gevonden. De waarde van deze bijwerkingen is bij de kwetsbare oudere patiënt beperkt.

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

In slechts twee RCT's zijn finasteride en dutasteride rechtstreeks met elkaar vergeleken op het gebied van veiligheid.^{31, 32} Er werden geen verschillen aangetroffen tussen beide 5- α -reductaseremmers betreffende het optreden van duizeligheid en malaise (kwaliteit volgens GRADE: erg laag; zie bijlage V; tabel 4).

Placebogecontroleerde studies met finasteride of dutasteride laten geen verschillen zien tussen de 5- α -reductaseremmers en placebo in het optreden van duizeligheid, maagklachten, posturale hypotensie, asthenie, syncope en somnolentie.^{10, 15-17, 20, 31, 33, 34}

Een verhoogde incidentie van de bijwerkingen duizeligheid, posturale hypotensie, asthenie, syncope en somnolentie wordt wel gezien bij gelijktijdig gebruik van een 5- α -reductaseremmer en een α -blokker.^{16, 17, 20, 34} Veelal ligt de werking van de α -blokker (via aangrijpen op de α -receptor) hieraan ten grondslag. Op basis van de gevonden literatuur bestaan er geen aanwijzingen dat de 5- α -reductaseremmers van elkaar verschillen in grootte van een mogelijk additief effect.

Conclusie van Ephor

Er zijn geen aanwijzingen dat finasteride en dutasteride van elkaar verschillen in het optreden van voor de kwetsbare oudere patiënt relevante bijwerkingen. Het bijwerkingenprofiel voor beide 5- α -reductaseremmers is mild; er worden geen verschillen met placebo gezien behoudens seksuele bijwerkingen en gynaecomastie.

5.2.2 Interactiepotentieel

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een interactie, en ja er moet een actie volgen, is de interactie als klinisch relevant beschouwd.

De volgende KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties “Ja/Ja” worden gezien:

- | | |
|--|--------------------------|
| - Ritonavir + ‘let op’ middelen | Dutasteride |
| - Lopinavir + let op’ middelen | Dutasteride |
| - Efavirenz + ‘let op’ middelen | Dutasteride |
| - Efavirenz + ‘let of effectiviteit’ middelen | Dutasteride, finasteride |
| - Etravirine + ‘let op effectiviteit’ middelen | Dutasteride |
| - Nevirapine + ‘let op effectiviteit’ middelen | Dutasteride, finasteride |

Conclusie van Ephor

Dutasteride en finasteride geven geneesmiddelinteracties met verschillende antiretrovirale middelen. Gezien de indicatie van de antiretrovirale middelen wordt het interactiepotentieel van dutasteride en finasteride niet als groot beschouwd en zijn er geen klinisch relevante verschillen tussen de twee middelen.

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

5.2.3 Belangrijke contra-indicaties

Om te bepalen of een contra-indicatie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een contra-indicatie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een contra-indicatie, en ja er moet een actie volgen, is de contra-indicatie als klinisch relevant beschouwd.

Conclusie van Ephor

Er zijn geen klinisch relevante contra-indicaties voor dutasteride en finasteride.

5.2.4 Farmacokinetiek

- Dutasteride heeft in vergelijking met finasteride een lange eliminatiewaardetijd (3-5 weken vs. 5-6 uur).³
- Ouderen: De farmacokinetische eigenschappen van dutasteride en finasteride worden niet klinisch significant beïnvloed door leeftijd.^{35, 36}
- Nierfunctie: Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van dutasteride en finasteride niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.³

Conclusie van Ephor

Dutasteride heeft in vergelijking met finasteride een langere eliminatiewaardetijd, dit heeft echter geen klinische consequenties. Beide middelen worden éénmaal daags gedoseerd en de dosis hoeft niet op grond van de leeftijd of bij verminderde nierfunctie te worden aangepast.

5.2.5 Farmacodynamiek

Er zijn geen aanwijzingen dat dutasteride en finasteride affiniteit hebben voor receptoren die aanleiding kunnen geven tot sedatie, anticholinerge- of orthostatische effecten.

Invloed op motoriek

Volgens het farmacotherapeutisch kompas en het informatorium medicamentorum kan dutasteride soms (0,1-1%) duizeligheid veroorzaken.^{3, 4} Deze bijwerking kan de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt mogelijk negatief beïnvloeden. Meerdere RCT's geven aan dat de kans op duizeligheid door gebruik van finasteride en dutasteride niet verhoogd is ten opzichte van placebo en dat er geen verschillen worden aangetroffen tussen de beide 5- α -reductaseremmers.^{10, 15-17, 20, 31-33}

Conclusie van Ephor

Het bijwerkingenprofiel van dutasteride en finasteride is mild en niet klinisch relevant verschillend.

5.3 Ervaring

Dutasteride en finasteride zijn sinds 2002 respectievelijk 1992 internationaal in de handel.³

Er is met het gebruik van beide geneesmiddelen voldoende ervaring opgedaan.

5.4 Gebruiksgemak

Dutasteride en finasteride zijn beschikbaar als capsule, respectievelijk filmomhulde tablet. Bij slikklachten mag de capsule niet worden geopend en de filmomhulde tablet niet worden fijngemalen. Beide geneesmiddelen worden éénmaal daags gedoseerd.

Referenties

- [1] <http://www.gradeworkinggroup.org>
- [2] G. van Valkenhoef, T. Tervonen, T. Zwinkels, B. de Brock, H. Hillege, "ADDIS: a decision support system for evidence-based medicine", In Decision Support Systems, in press, 2012.
- [3] <http://kennisbank.knmp.nl>.
- [4] <http://www.fk.cvz.nl>.
- [5] W. de Muinck Keizer, uroloog in het Medisch Centrum Leeuwarden
- [6] Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E, Lepor H. 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 Nov;154(5):1770-4.
- [7] Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Aug 22;335(8):533-9.
- [8] Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 2011 Aug;108(3):388-94.
- [9] Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002 Sep;60(3):434-41.
- [10] Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 2009 Sep;16(9):745-50
- [11] Abrams P, Schäfer W, Tammela TL, Barrett DM, Hedlund H, Rollema HJ, Matos-Ferreira A, Nordling J, Bruskewitz R, Andersen JT, Hald T, Miller P, Kirby R, Mustonen S, Cannon A, Jacobsen CA, Gormley GJ, Malice MP, Bach MA. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. Finasteride Urodynamics Study Group. *J Urol.* 1999 May;161(5):1513-7.
- [12] Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology.* 1995 Nov;46(5):631-7.
- [13] Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. CUSP Investigators. Community based study of Proscar. *Clin Ther.* 1995 Sep-Oct;17(5):956-69.
- [14] The Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1993;22(4):291-9.
- [15] Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med.* 1992 Oct 22;327(17):1185-91.

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- [16] Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*. 2003 Jan;61(1):119-26.
- [17] Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Aug 22;335(8):533-9.
- [18] Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology*. 1998 May;51(5):677-86.
- [19] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Feb 26;338(9):557-63.
- [20] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2387-98.
- [21] Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ*. 1996 Nov 1;155(9):1251-9.
- [22] Polat O, Ozbey I, Gül O, Demirel A, Bayraktar Y. Pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia: inhibitor of 5 alpha-reductase. *Int Urol Nephrol*. 1997;29(3):323-30.
- [23] Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. Primary Care Investigator Study Group. *Clin Ther*. 1997 Mar-Apr;19(2):243-58.
- [24] Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*. 2007 Jan;29(1):17-25.
- [25] Kaplan SA, Holtgrewe HL, Bruskewitz R, Saltzman B, Mobley D, Narayan P, Lund RH, Weiner S, Wells G, Cook TJ, Meehan A, Waldstreicher J; Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study Group. Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. *logy*. 2001 Jun;57(6):1073-7.

5- α -reductaseremmers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- [26] Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int.* 2005 Sep;96(4):572-7.
- [27] Cindolo L, Fanizza C, Romero M, Pirozzi L, Autorino R, Berardinelli F, Schips L. The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis. *World J Urol.* 2012 Dec 14.
- [28] Fenter TC, Davis EA, Shah MB, Lin PJ. Dutasteride vs finasteride: assessment of differences in acute urinary retention rates and surgical risk outcomes in an elderly population aged ≥ 65 years. *Am J Manag Care.* 2008 May;14(5 Suppl 2):S154-9.
- [29] Issa MM, Runken MC, Grogg AL, Shah MB. A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5- α reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride. *Am J Manag Care.* 2007 Feb;13 Suppl 1:S10-6.
- [30] Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract.* 2012 Nov;66(11):1052-5.
- [31] Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2179-84.
- [32] Andriole GL, Kirby R. Safety and Tolerability of the Dual 5 α -Reductase Inhibitor Dutasteride in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82-88.
- [33] Na Y, Ye Z, Zhang S; Chinese Dutasteride Phase III Trial (ARIA108898) Study Group. Efficacy and safety of dutasteride in Chinese adults with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an open-label extension. *Clin Drug Investig.* 2012 Jan 1;32(1):29-39.
- [34] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. 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 Jan;57(1):123-31.
- [35] SPC tekst Avodart® 0,5 mg
- [36] SPC tekst Proscar® 5 mg

Beoordelingsmodel

Werkzaamheid/ effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymen)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Gebruiksgemak

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

5- α -reductaseremmers [‘Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen’]

Geneesmiddel	Dutasteride	Finasteride
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	0	0
Evidence effectiviteit in algemene populatie	0	0
NNT/NNH	NB	NB
Veiligheid, bijwerkingen	0	0
Interactie potentieel	0	0
Contra-indicaties	0	0
Halfwaardetijd	3-5 weken	5-6 uur (bij ouderen > 70 jaar verlengd tot 8 uur)
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	Nee	Nee
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	NB	NB
Sedatieve effecten	NB	NS (somnolentie)
Orthostatische effecten	NB	NS (posturale hypotensie)
Valneiging/ storing in de motoriek	NS (duizeligheid)	NS (duizeligheid / asthenie)
Bloedingsrisico	NB	NB
Effecten op cognitie	NB	NB
Effecten op voedselinname	NS (maagbezwaren)	NB
Registratie op hoofdindicatie aanwezig	Ja	Ja
Advies binnen professionele behandelrichtlijnen	Geen voorkeur	Geen voorkeur
Ervaring	2002 Voldoende	1992 Voldoende
Toedieningsvorm	Capsule, openen: nee	Filmomhulde tablet, fijnmalen: nee
Doserings-frequentie	1dd	1dd

NB : Niet beschreven

NVT : Niet van toepassing

0 : Neutraal binnen groep (geen verschillen gevonden tussen de geneesmiddelen)

NS : geen significant verschil ten opzichte van placebo

Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Directe vergelijking met finasteride

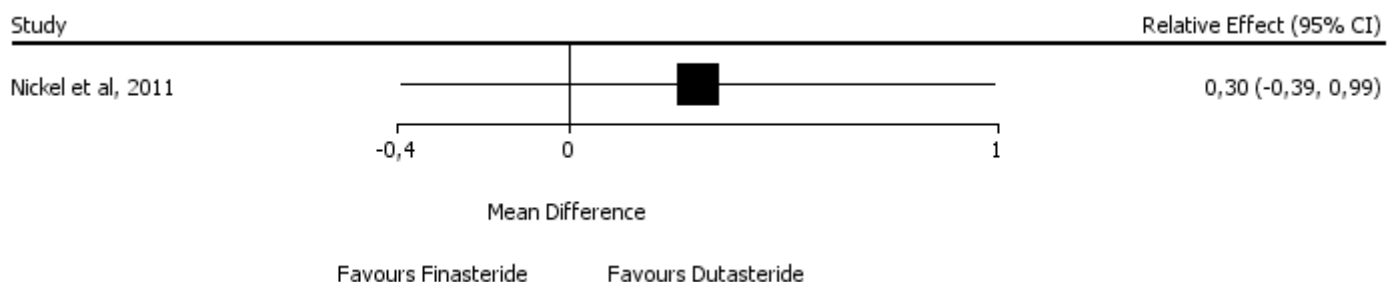
Er is tot nu toe 1 gerandomiseerd klinisch onderzoek (EPICS) uitgevoerd waarbij de geneesmiddelen dutasteride en finasteride rechtstreeks met elkaar worden vergeleken over een tijdsperiode langer dan 6 maanden.¹ Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen finasteride en dutasteride betreffende het verbeteren van de symptoomscore, het verminderen van acute urineretentie en het voorkomen van operatief ingrijpen. Een limitatie van deze studie was het gebruik van het prostaatvolume als een surrogaateindpunt voor acute urineretentie en operatief ingrijpen, terwijl deze relatie niet altijd lijkt op te gaan. Daarnaast is een studieduur van 1 jaar, gezien het lange termijn progressieve karakter van benigne prostaathyperplasie, mogelijk te beperkt om verschillen tussen finasteride en dutasteride aan te kunnen tonen.

Tabel 1: overzicht van RCT's die finasteride en dutasteride met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Inclusiecriteria	Baseline karakteristieken; gemiddelde	Behandeling (dagelijkse dosering)	Aantal patiënten	Symptoomscore (AUA-SI) tov baseline; gemiddelde + standaarddeviatie	Acute urineretentie; aantal patiënten (%)	Operatief ingrijpen; aantal patiënten (%)
Nickel et al, 2011 [1] (EPICS)	1 jaar	Leeftijd: > 50 jaar Prostaatvolume: > 30 cm ³ AUA-SI: > 12 punten Qmax: < 15 ml/s Serum PSA: 1,5-10 ng/ml	Leeftijd: 66,8 PV: 54,2 AUA-SI: 16,7 Qmax: 10,1 Serum PSA: 4,3	Dutasteride 0,5 mg	813	-5,8 +/- 5,6 [a] (795 patiënten)	16 (2,0%)	2 (0,2%)
			Leeftijd: 66,9 PV: 52,4 AUA-SI: 16,5 Qmax: 10,0 Serum PSA: 4,3	Finasteride 5 mg	817	-5,5 +/- 8,2 [a] (795 patiënten)	11 (1,3%)	1 (0,1%)

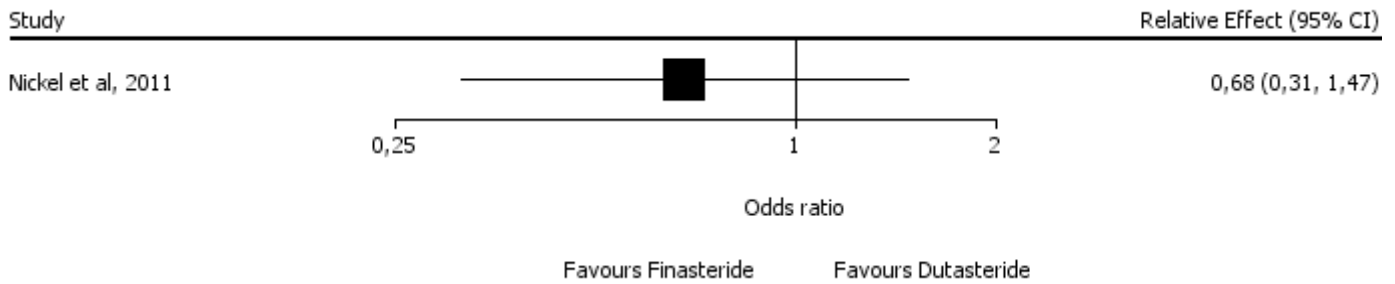
a De standaarddeviatie is berekend adhv de standaardfout (grafisch weergegeven) volgens de formule: $sd = se * \sqrt{n}$

Symptoomscore (AUA-SI):

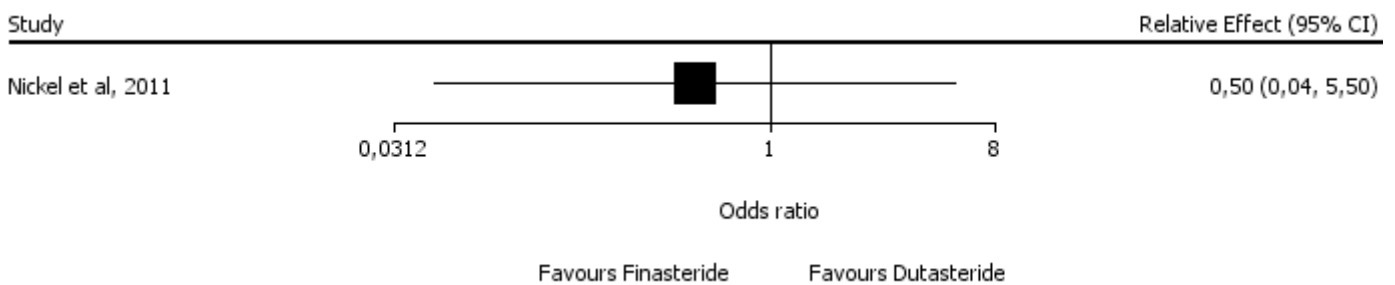


Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Acute urineretentie:



Operatief ingrijpen:



Daarnaast zijn er 4 retrospectieve onderzoeken verschenen die de effectiviteit van finasteride en dutasteride met elkaar hebben vergeleken na een behandelingsduur van 1 of 5 jaar.²⁻⁵

Alleen Kaplan et al⁵ hebben naar de invloed van 5- α -reductaseremmers op de verandering in de symptoomscore gekeken. Er werden geen verschillen tussen finasteride en dutasteride gevonden in deze relatief jonge patiëntenpopulatie.

Drie studies³⁻⁵ beschrijven het optreden van acute urineretentie door gebruik van finasteride versus dutasteride. Er werd een voorkeur voor dutasteride gezien, die in 2 van de 3 studies statistisch significant was.

In alle 4 observationele studies is bekeken bij hoeveel patiënten een prostaatoperatie is uitgevoerd als gevolg van benigne prostaathyperplasie. In de studies waarbij geheel of voornamelijk patiënten waren geïncubeerd met een leeftijd van 65 jaar of ouder^{2,3} werd een statistisch significante voorkeur voor dutasteride gevonden. In de andere 2 studies^{4,5}, waarbij de studiepopulatie voornamelijk bestaat uit patiënten jonger dan 65 jaar, werd daarentegen geen verschil tussen finasteride en dutasteride gezien.

Bij het merendeel van de studies²⁻⁴ bestaat echter de vraag of de groepen voldoende vergelijkbaar waren, daar er niet is gekeken naar mogelijke verschillen in prostaatvolume, serum PSA waarden en symptoomscores. (de effectiviteit van 5- α -reductaseremmers is vergroot bij een prostaatvolume > 40 cm³, een serum PSA waarde > 1,4 ng/ml en een hoge symptoomscore (veelal > 19 punten)).^{6,7} Op basis van deze gegevens kan dan ook geen voorkeur voor dutasteride worden uitgesproken.

Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Tabel 2: overzicht van retrospectieve studies die finasteride en dutasteride met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Baseline karakteristieken; gemiddelde	Behandeling (dagelijkse dosering)	Aantal patiënten	Symptoomscore (IPSS) tov baseline; gemiddelde	Acute urineretentie; aantal patiënten (%)	Operatief ingrijpen; aantal patiënten (%)	Relatief effect (na correctie voor prognostische factoren)
Cindolo et al, 2012 [2,a]	5 jaar	Leeftijd: 72,1 CCI: 85% = 0 punten	Dutasteride 0,5 mg	1021			64 (6,3%)	operatief ingrijpen: HR 1,33 (95% BI: 1,02 - 1,72)
		Leeftijd: 72,6 CCI: 85% = 0 punten	Finasteride 5 mg	7111			611 (8,6%)	
Fenter et al, 2008 [3,a,b,c]	1 jaar	Leeftijd: 73,4 CCI: 1,2	Dutasteride 0,5 mg	2545		305 (12,0%)	99 (3,9%)	operatief ingrijpen: RR 1,30 (p = 0,03)
		Leeftijd: 73,3 CCI: 1,2	Finasteride 5 mg	2545		374 (14,7%)	130 (5,1%)	
Issa et al, 2007 [4,d,e]	1 jaar	Leeftijd: 59,9 CCI: 0,7	Dutasteride 0,5 mg	366		19 (5,3%)	5 (1,4%)	operatief ingrijpen: RR = 1,82 (95% BI = 0,94 - 3,51; p = 0,075)
		Leeftijd: 63,4 CCI: 0,8	Finasteride 5 mg	1626		135 (8,3%)	55 (3,4%)	
Kaplan et al, 2012 [5]	5 jaar	Leeftijd totale populatie: 58,7 Prostaatvolume: 57,6 IPSS: 16,3 Qmax: 10,3 PSA: 4,8	Dutasteride 0,5 mg	211	-6,4	16 (7,6%)	22 (10,4%)	operatief ingrijpen: RR 0,97 (95% BI = 0,55 - 1,73) [f]
		Leeftijd totale populatie: 58,7 Prostaatvolume: 58,7 IPSS: 15,9 Qmax: 10,4 PSA: 4,5	Finasteride 5 mg	197	-6,3	17 (8,6%)	20 (10,2%)	

CCI: Charlson Comorbidity Index: maat voor comorbiditeit voor een patiëntenpopulatie, uitgaande van 19 comorbiditeiten. Aan iedere comorbiditeit wordt een gewicht gehangen van 1-6 punten, met een totale score van maximaal 33-37 punten. Hoe hoger de score, hoe groter de belasting als gevolg van comorbiditeiten [3,4]

a Gebruik van een α -blokker vormde geen exclusiecriteria. Hier is later in de analyse voor gecorrigeerd

b De enige studie waarin alleen patiënten > 65 jaar zijn geïnccludeerd

c Patiënten die binnen 15 dagen na start van de 5- α -reductaseremmer AUR ontwikkelden, werden geëxcludeerd

d Patiënten met een therapietrouw <30% werden geëxcludeerd

e Patiënten die binnen 5 maanden na start van de 5- α -reductaseremmer AUR ontwikkelden, werden geëxcludeerd

f Er heeft geen correctie voor prognostische factoren plaatsgevonden

Placebogecontroleerde studies

Twee gerandomiseerde onderzoeken hebben naar de effectiviteit van dutasteride ten opzichte van placebo gekeken over een tijdsperiode langer dan 6 maanden.^{8,9} Dutasteride verbeterde de symptoomscore na zowel 1 als 2 jaar significant ten opzichte van placebo, al kan niet van een klinisch relevante verbetering worden gesproken (lichte verbetering is van toepassing bij een verschil van 3 punten). In beide studies nam het verschil tussen dutasteride en placebo in de loop van de tijd toe. In de studie van Roehrborn et al.⁸ verbeterde dutasteride de symptoomscore na 1 jaar met 1,3 punten tov placebo. Vanwege ontbreken van een maat voor de toevalsvariatie, kunnen deze resultaten niet verwerkt worden in een meta analyse en wordt het effect van dutasteride tov placebo op het verbeteren van de symptoomscore na 1 jaar louter gebaseerd op de resultaten van Tsukamoto et al.⁹

Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Daarnaast verlaagde dutasteride het optreden van acute urineretentie en operatief ingrijpen ten opzichte van placebo. Dit verschil was na 1 jaar alleen statistisch significant betreffende het eindpunt ‘voorkomen van acute urineretentie’. Na 2 jaar werd op beide eindpunten een statistisch significant verschil waargenomen.

Tabel 3: overzicht van RCT's die dutasteride en placebo met elkaar vergelijken qua effectiviteit

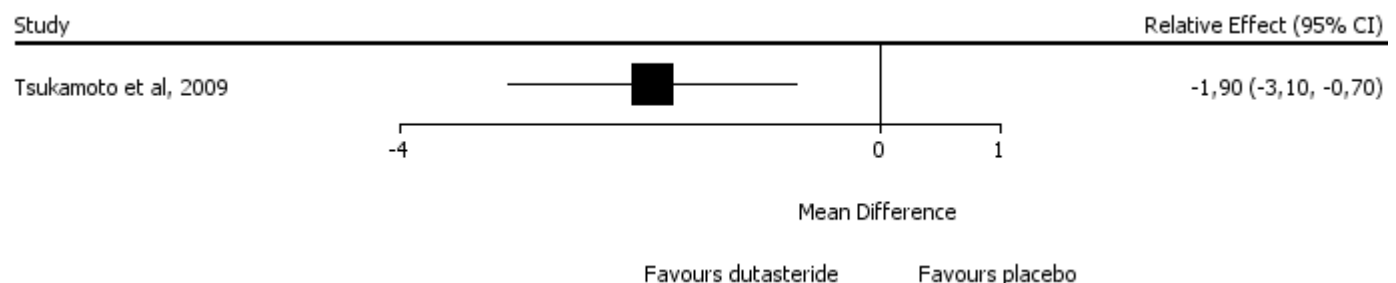
Studie	Duur	Inclusiecriteria	Baseline karakteristieken; gemiddelde	Behandeling (dagelijkse dosering)	Aantal patiënten	Symptoomscore (AUA-SI/IPSS) tov baseline; gemiddelde + standaarddeviatie	Acute urineretentie; aantal patiënten (%)	Operatief ingrijpen; aantal patiënten (%)
Roehrborn et al, 2002 [8,a]	2 jaar	Leeftijd: > 50 jaar Prostaatvolume: > 30 cm ³ AUA-SI: > 12 punten Qmax: < 15 ml/s Serum PSA: 1,5-10 ng/ml	Leeftijd: 66,5 Prostaatvolume: 54,9 AUA-SI: 17,0 Qmax: 10,1 Serum PSA: 4,0	Dutasteride 0,5 mg	2167	-4,5 +/- 6,6 na 1 jaar: -3,8	39 (1,8%) na 1 jaar: 27 (1,2%)	47 (2,2%) na 1 jaar: 25 (1,2%)
			Leeftijd: 66,1 Prostaatvolume: 54,0 AUA-SI: 17,1 Qmax: 10,4 Serum PSA: 4,0	Placebo	2158	-2,3 +/- 6,8 na 1 jaar: -2,5	90 (4,2%) na 1 jaar: 49 (2,3%)	89 (4,1%) na 1 jaar: 40 (1,9%)
Tsukamoto et al, 2009 [9,b]	1 jaar	Leeftijd: > 50 jaar Prostaatvolume: > 30 cm ³ IPSS: > 8 punten Qmax: < 15 ml/s Serum PSA: < 10 ng/ml	Leeftijd: 68,0 Prostaatvolume: 50,2 IPSS: 16,6 Qmax: 11,2	Dutasteride 0,5 mg	193	-5,5 +/- 5,94 [c] (184 patiënten)	1 (0,5%)	
			Leeftijd: 66,9 Prostaatvolume: 49,4 IPSS: 16,0 Qmax: 11,2	Placebo	185	-3,6 +/- 5,72 [c] (181 patiënten)	5 (2,7%)	

a Deze studie beschrijft de resultaten van 3 gepoolde, 2 jaar durende, fase III klinische studies. De inclusie- en exclusiecriteria waren identiek tussen de 3 studies.

b Patiënten die op het moment van randomisatie 4 weken of langer waren ingesteld op een behandeling met de α -blokker tamsulosine, werden niet geëxcludeerd. Voorwaarde was dat het gebruik van tamsulosine tijdens de klinische studie niet werd aangepast. In zowel de dutasteride- als de placebogroep gebruikte 64% van de patiënten tevens tamsulosine. Er werden geen verschillen gevonden in verbetering van de symptoomscore in de tamsulosine- behandelde en onbehandelde subgroepen.

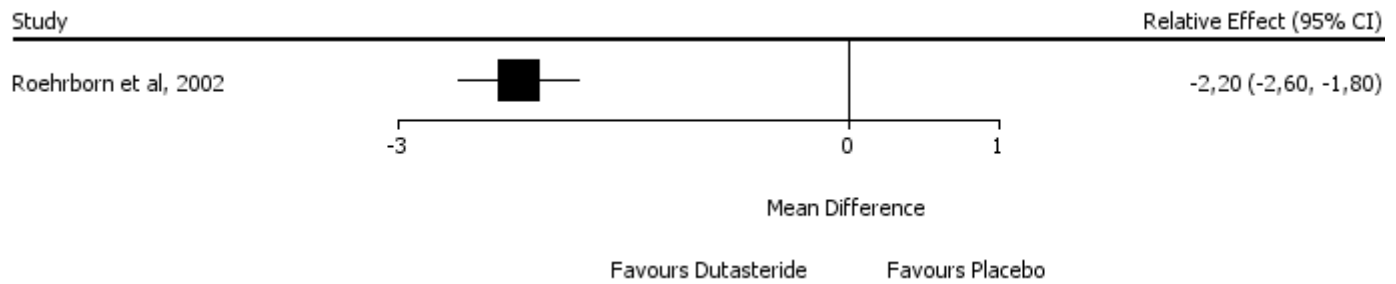
c De waarden zijn overgenomen uit het trialregister Clinicaltrials.gov

Symptoomscore (AUA-SI/IPSS): Na 1 jaar

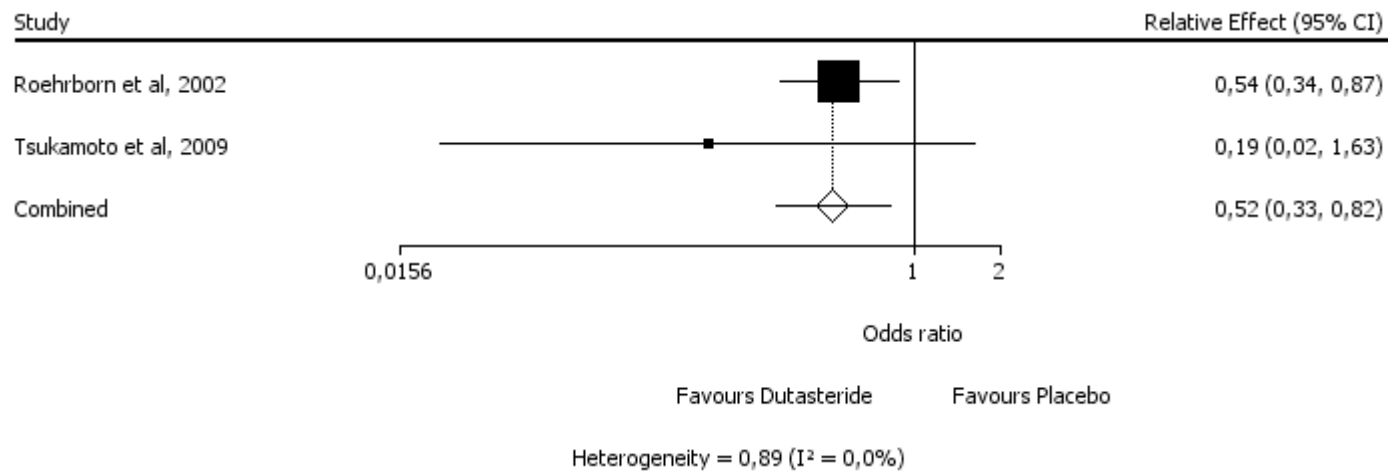


Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

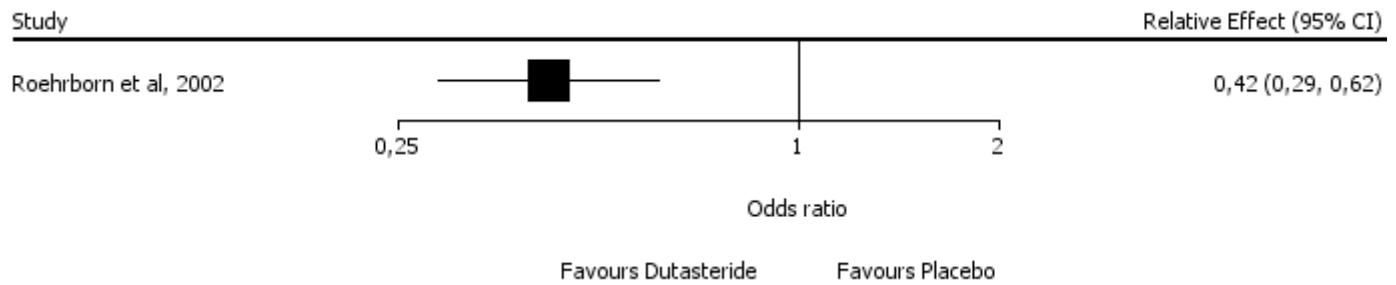
Na 2 jaar



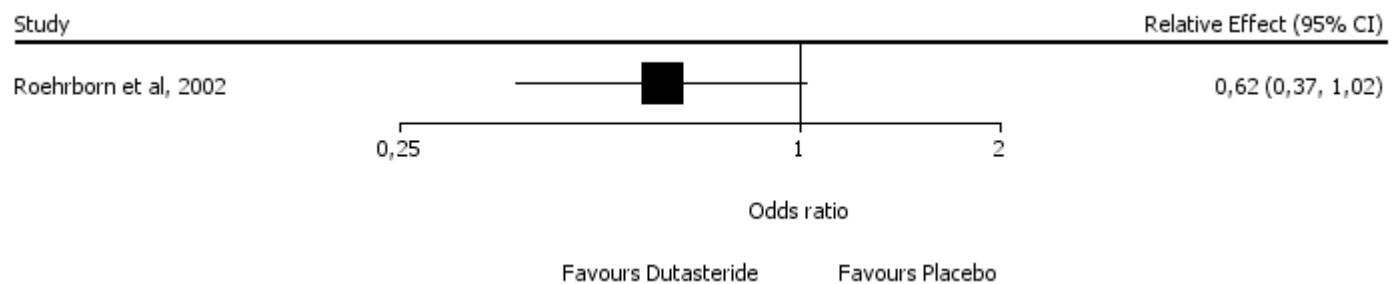
Acute urineretentie: Na 1 jaar



Na 2 jaar

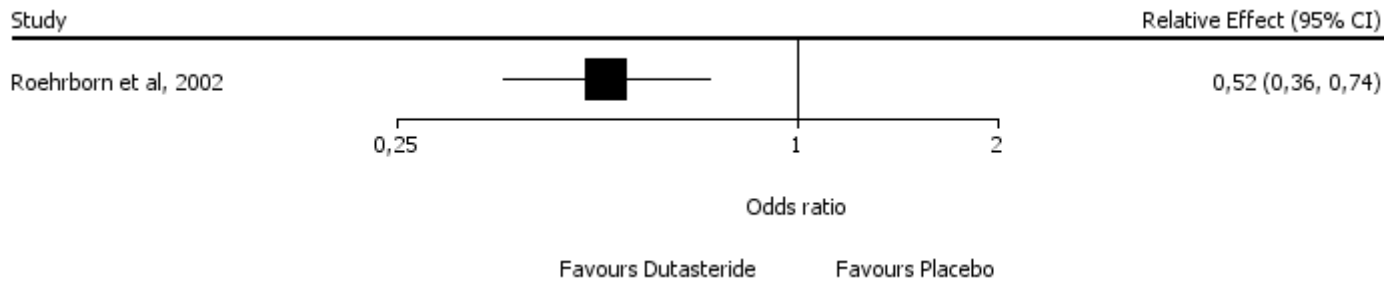


Operatief ingrijpen: Na 1 jaar



Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Na 2 jaar



Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie hierboven

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Seksuele bijwerkingen (impotentie, verminderd libido, ejaculatiestoornissen) en gynaecomastie komen vaak (1-10%) voor bij gebruik van dutasteride. Veelal neemt de frequentie van deze bijwerkingen af in de loop van de tijd en wordt er vanaf het 2^e behandeljaar geen significant verschil meer gevonden ten opzichte van placebo. Soms (0,1%-1%) treden duizeligheid, alopecia en hypertrichose op. Daarnaast zijn meldingen gedaan van mammacarcinoom bij mannen, allergische reacties en hartfalen.^{10,11} Bij de kwetsbare oudere patiënt zijn duizeligheid en cardiovasculaire bijwerkingen het meest relevant.

Duizeligheid

Clark et al¹² en Andriole et al¹³ hebben finasteride en dutasteride rechtstreeks met elkaar vergeleken op het gebied van veiligheid. Er werden geen significante verschillen tussen beide middelen gevonden betreffende het optreden van duizeligheid. Clark et al vonden daarnaast ook geen verschillen tussen de 5- α -reductaseremmers en placebo. Deze resultaten worden bevestigd door Tsukamoto et al⁹, waarbij eveneens geen statistisch significante verschillen tussen dutasteride en placebo werden gevonden.

Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

In de CombAT studie ¹⁴ werd combinatietherapie met dutasteride (0,5 mg/dag) en tamsulosine (0,4 mg/dag) vergeleken met monotherapie gedurende 4 jaar. Duizeligheid werd alleen in het 1^e behandeljaar significant vaker gezien bij gebruik van het combinatiepreparaat dan bij gebruik van dutasteride. De verhoogde incidentie lijkt vrijwel volledig veroorzaakt te worden door tamsulosine, daar er geen verschil bestaat in het optreden van duizeligheid in de tamsulosine- en de combinatiegroep. In de studie van Clark et al trad duizeligheid bij een beduidend hoger percentage van de patiënten op dan in de andere studies, waarin specifiek is gekeken naar een mogelijke relatie tussen het geneesmiddel en het optreden van duizeligheid. Daarnaast is niet bekend op welke manier de onderzoekers de bijwerkingen hebben geregistreerd (spontane meldingen van de patiënt, gebruik van een vragenlijst ed), zodat de resultaten ook hierdoor beïnvloed kunnen zijn.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In de CombAT studie ¹⁴ verhoogde het combinatiepreparaat het risico op hartfalen ten opzichte van monotherapie. Alleen ten opzichte van dutasteride werd een statistisch significant verschil gevonden. In de andere studies waarin de veiligheid van dutasteride is onderzocht, wordt het optreden van hartfalen niet vermeld. Dit kan enerzijds betekenen dat er daadwerkelijk geen hartfalen is opgetreden bij de geïnccludeerde patiënten; anderzijds kan dit betekenen dat de onderzoekers er bewust voor gekozen hebben om deze bijwerking niet te vermelden vanwege een lage incidentie of ontbreken van significante verschillen tussen de groepen.

Overige bijwerkingen

In de studies van Na et al ¹⁵ en Tsukamoto et al ⁹ worden maagbezwaren gemeld als 1 van de geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen. Het aantal patiënten waarbij deze bijwerking werd gevonden is erg laag, onder andere veroorzaakt door de kleine patiëntenpopulatie. Er werden geen verschillen tussen dutasteride en placebo gevonden.

In de studies van Clark et al ¹² en Andriole et al ¹³ trad tijdens de onderzoeksperiode bij enkele patiënten malaise / vermoeidheid op. Er werden geen statistisch significante verschillen tussen finasteride en dutasteride gevonden. Clark et al vonden daarnaast ook geen verschillen tussen de 5- α -reductaseremmers en placebo.

Tabel 4: overzicht van RCT's die dutasteride, finasteride en placebo met elkaar vergelijken qua veiligheid

Studie	Duur	Behandeling (dagelijkse dosering)	Aantal patiënten	Duizeligheid	Hartfalen	Maagbezwaren	Malaise / vermoeidheid	Soort bijwerkingen
Clark et al, 2004 [12]	0,5 jaar	Dutasteride 0,5 mg	57	4 (7%)			3 (5%)	Alle 'bijwerkingen'
		Finasteride 5 mg	55	2 (4%)			3 (5%)	
		Placebo	59	5 (8%)			6 (10%)	
Andriole et al, 2003 [13,a] (EPICS)	1 jaar	Dutasteride 0,5 mg	813	6 (0,7%)			12 (1,5%)	Alleen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen
		Finasteride 5 mg	817	11 (1,3%)			12 (1,5%)	
Na et al, 2012 [15]	0,5 jaar	Dutasteride 0,5 mg	126			2 (1,6%)		Alleen geneesmiddelgerelateerde
		Placebo	127			1 (0,8%)		

Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

						bijwerkingen
Tsukamoto et al, 2009 [9,b]	1 jaar	Dutasteride 0,5 mg	70	1 (1,4%)	0 (0%)	Alleen geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen
		Placebo	66	0 (0%)	1 (1,5%)	
Roehrborn et al, 2010 [14] (CombAT)	4 jaar	Dutasteride 0,5 mg	1623	Na 1 jaar [c] : 11 (0,7%)	4 (0,2%)	Alleen geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen
		Dutasteride 0,5 mg + tamsulosine 0,4 mg	1610	Na 1 jaar [c] : 23 (1,4%) #	14 (0,9%)	
		Tamsulosine 0,4 mg	1611	Na 1 jaar [c] : 21 (1,3%)	10 (0,6%)	
# p<0,05 tov dutasteride						
a Twee artikelen beschrijven het optreden van bijwerkingen in de EPICS studie (Andriole et al, 2003 en Roehrborn et al, 2002) Omdat alleen in de studie van Andriole et al de geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen worden vermeld, is ervoor gekozen om deze studie aan te houden						
b Alleen de bijwerkingen die optraden in de subgroep zonder tamsulosine zijn weergegeven						
c De 1 jarige resultaten zijn overgenomen uit de SPC tekst van avodart. De aantallen zijn berekend uit de weergegeven percentages						

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja ¹¹

- Ritonavir + 'let op' middelen
- Lopinavir + 'let op' middelen
- Efavirenz + 'let op effectiviteit' middelen
- Etravirine + 'let op effectiviteit' middelen
- Nevaripine + 'let op effectiviteit' middelen

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja ¹¹

- Geen

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

Dutasteride heeft een eliminatiehalfwaardetijd van drie tot vijf weken.¹¹

SPC tekst ¹⁶: "De farmacokinetiek van dutasteride werd geëvalueerd bij 36 gezonde mannen in de leeftijd van 24-87 jaar na toediening van een eenmalige dosering van 5 mg dutasteride. Er werd geen belangrijke leeftijdsinvloed gezien op de blootstelling aan dutasteride, maar de halfwaardetijd was korter bij mannen onder de 50. De halfwaardetijd was niet statistisch verschillend wanneer men 50-69 jarigen vergeleek met de groep van 70 jaar en ouder."

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Dutasteride wordt uitgebreid gemetaboliseerd, onder andere door CYP3A4 en grotendeels in de vorm van metabolieten met de feces uitgescheiden. Ongeveer 5% wordt in onveranderde vorm met de feces uitgescheiden.¹¹

Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van dutasteride niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.¹¹

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Dutasteride kan soms duizeligheid veroorzaken.^{10,11} Deze bijwerking kan de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt mogelijk negatief beïnvloeden. Er werd geen significant verschil ten opzichte van placebo aangetoond.^{9,12} Combinatie met de α -blokker tamsulosine verhoogde het optreden van duizeligheid gedurende het 1^e behandeljaar; dit lijkt voornamelijk veroorzaakt te worden door tamsulosine en niet zo zeer door een additief effect van dutasteride.¹⁴

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Door combinatie van dutasteride met de α -blokker tamsulosine wordt een verhoogd risico op hartfalen gevonden ten opzichte van monotherapie ($p < 0,05$ tov dutasteride). De incidentie na een 4-jarig gebruik is laag (<1%).¹⁴

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)

Dutasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Ten opzichte van placebo werden geen verschillen in het optreden van maagbezwaren aangetoond.^{9,15}

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja, dutasteride is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van benigne prostaathyperplasie en preventie van urologische complicaties zoals acute urineretentie en prostaatchirurgie bij prostaathyperplasie.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

NHG-Standaard mictieklachten bij mannen: Indien na 6 weken behandelen met een α -blokker geen verbetering is opgetreden, wordt geadviseerd de behandeling te stoppen en verwijzing te overwegen. In de tweede lijn zou, bij patiënten met een fors vergrote prostaat, de combinatie van een alfablokker met een 5-alfa-reductaseremmer overwogen kunnen worden. Deze combinatiebehandeling heeft een zeer beperkt effect op actuele klachten (vergeleken met alfablokker monobehandeling), maar richt zich vooral op het voorkomen van progressie van klachten. Voor monobehandeling met 5-alfa-reductaseremmers, zoals finasteride en dutasteride, is in de huisartsenpraktijk geen plaats. Richtlijn diagnostiek en behandeling van LUTS/BPH van de Nederlandse vereniging voor Urologie: “De werkgroep beschouwt behandeling met een 5- α -reductaseremmer (finasteride, dutasteride) als een passende mogelijkheid voor patiënten met matige tot ernstige klachten met een prostaatvolume > 30-40 ml. Indien een snelle klachtenvermindering is gewenst, kan (tijdelijk) combinatietherapie met een α -blokker worden gegeven.”

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Dutasteride is sinds 2002 internationaal in de handel.¹¹ Er is voldoende ervaring met het gebruik van dutasteride opgedaan. Bij ouderen is aanpassing van de dosering van dutasteride niet noodzakelijk.¹⁶

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 1 maal per dag

Toedieningsvorm

Capsule, openen: nee

Referenties

- [1] Nickel JC, Gillig P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 2011 Aug;108(3):388-94.
- [2] Cindolo L, Fanizza C, Romero M, Pirozzi L, Autorino R, Berardinelli F, Schips L. The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis. *World J Urol.* 2012 Dec 14.
- [3] Fenter TC, Davis EA, Shah MB, Lin PJ. Dutasteride vs finasteride: assessment of differences in acute urinary retention rates and surgical risk outcomes in an elderly population aged ≥ 65 years. *Am J Manag Care.* 2008 May;14(5 Suppl 2):S154-9.
- [4] Issa MM, Runken MC, Grogg AL, Shah MB. A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride. *Am J Manag Care.* 2007 Feb;13 Suppl 1:S10-6.
- [5] Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract.* 2012 Nov;66(11):1052-5.
- [6] Kaplan S, Garvin D, Gilhooly P, Koppel M, Labasky R, Milsten R, Reddy P, Rosenberg S, Sussman D, White C, Lee M, Pappas F, Waldstreicher J. Impact of baseline symptom severity on future risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and long-term response to finasteride. The Pless Study Group. *Urology.* 2000 Oct 1;56(4):610-6.
- [7] Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology.* 1996 Sep;48(3):398-405.
- [8] Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002 Sep;60(3):434-41.
- [9] Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 2009 Sep;16(9):745-50
- [10] <http://www.fk.cvz.nl>
- [11] <http://kennisbank.knmp.nl>, monografie dutasteride.
- [12] Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2179-84.
- [13] Andriole GL, Kirby R. Safety and Tolerability of the Dual 5 α -Reductase Inhibitor Dutasteride in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82-88.

Dutasteride **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

- [14] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. 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 Jan;57(1):123-31.
- [15] Na Y, Ye Z, Zhang S; Chinese Dutasteride Phase III Trial (ARIA108898) Study Group. Efficacy and safety of dutasteride in Chinese adults with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an open-label extension. *Clin Drug Investig.* 2012 Jan 1;32(1):29-39.
- [16] SPC tekst Avodart® 0,5 mg

Finasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Directe vergelijking met dutasteride

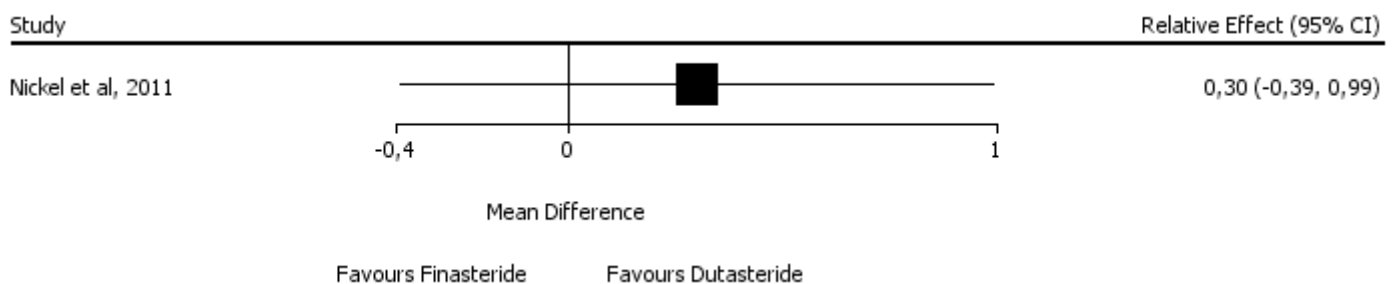
Er is tot nu toe 1 gerandomiseerd klinisch onderzoek (EPICS) uitgevoerd waarbij de geneesmiddelen dutasteride en finasteride rechtstreeks met elkaar worden vergeleken over een tijdsperiode langer dan 6 maanden.¹ Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen finasteride en dutasteride betreffende het verbeteren van de symptoomscore, het verminderen van acute urineretentie en het voorkomen van operatief ingrijpen. Een limitatie van deze studie was het gebruik van het prostaatvolume als een surrogaateindpunt voor acute urineretentie en operatief ingrijpen, terwijl deze relatie niet altijd lijkt op te gaan. Daarnaast is een studieduur van 1 jaar, gezien het lange termijn progressieve karakter van benigne prostaathyperplasie, mogelijk te beperkt om verschillen tussen finasteride en dutasteride aan te kunnen tonen.

Tabel 1: overzicht van RCT's die de geneesmiddelen finasteride en dutasteride met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Inclusiecriteria	Baseline karakteristieken; gemiddelde	Behandeling (dagelijkse dosering)	Aantal patiënten	Symptoomscore (AUA-SI) tov baseline; gemiddelde + standaarddeviatie	Acute urineretentie; aantal patiënten (%)	Operatief ingrijpen; aantal patiënten (%)
Nickel et al, 2011 [1] (EPICS)	1 jaar	Leeftijd: > 50 jaar Prostaatvolume: > 30 cm ³ AUA-SI: > 12 punten Qmax: < 15 ml/s Serum PSA: 1,5-10 ng/ml	Leeftijd: 66,8 PV: 54,2 AUA-SI: 16,7 Qmax: 10,1 Serum PSA: 4,3	Dutasteride 0,5 mg	813	-5,8 +/- 5,6 [a] (795 patiënten)	16 (2,0%)	2 (0,2%)
			Leeftijd: 66,9 PV: 52,4 AUA-SI: 16,5 Qmax: 10,0 Serum PSA: 4,3	Finasteride 5 mg	817	-5,5 +/- 8,2 [a] (795 patiënten)	11 (1,3%)	1 (0,1%)

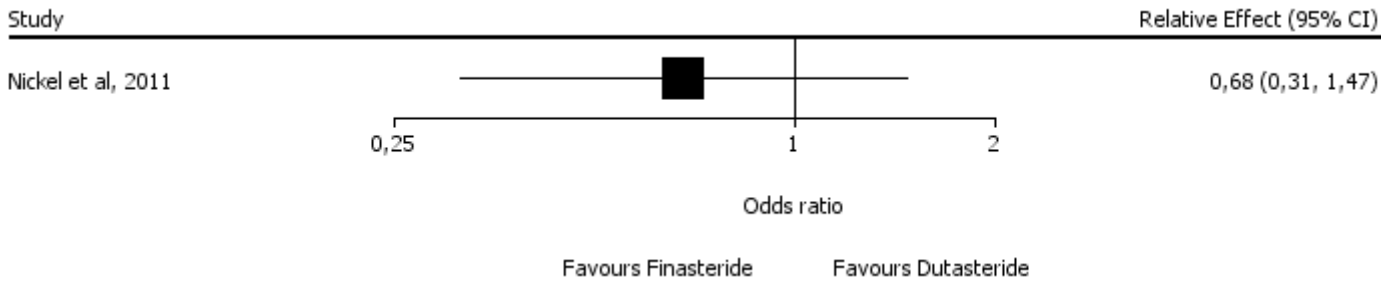
a De standaarddeviatie is berekend adhv de standaardfout (grafisch weergegeven) volgens de formule: $sd = se * \sqrt{n}$

Symptoomscore (AUA-SI):

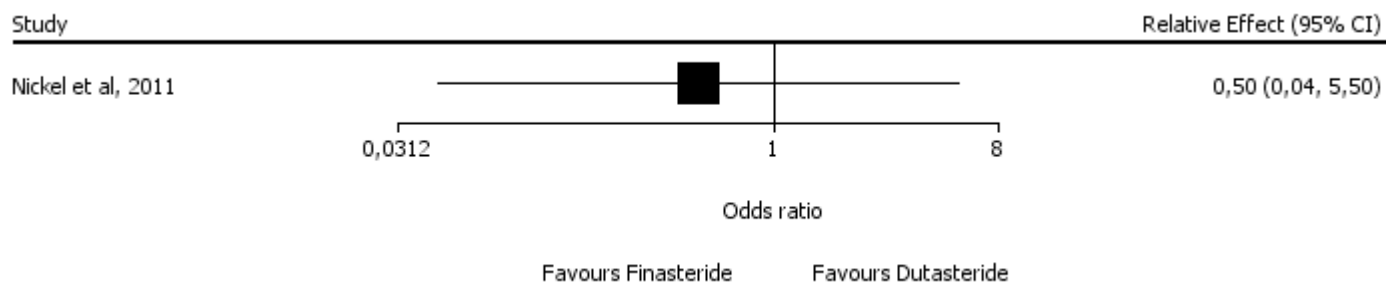


Finasteride ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Acute urineretentie:



Operatief ingrijpen:



Daarnaast zijn er 4 retrospectieve onderzoeken verschenen die de effectiviteit van finasteride en dutasteride met elkaar hebben vergeleken na een behandelingsduur van 1 of 5 jaar.²⁻⁵

Alleen Kaplan et al⁵ hebben naar de invloed van 5- α -reductaseremmers op de verandering in symptoomscore gekeken. Er werden geen verschillen tussen finasteride en dutasteride gevonden in deze relatief jonge patiëntenpopulatie.

Drie studies³⁻⁵ beschrijven het optreden van acute urineretentie door gebruik van finasteride versus dutasteride. Er werd een voorkeur voor dutasteride gezien, die in 2 van de 3 studies statistisch significant was.

In alle 4 observationele studies is bekeken bij hoeveel patiënten een prostaatoperatie is uitgevoerd als gevolg van benigne prostaathyperplasie. In de studies waarbij geheel of voornamelijk patiënten waren geïncludeerd met een leeftijd van 65 jaar of ouder^{2,3} werd een statistisch significante voorkeur voor dutasteride gevonden. In de andere 2 studies^{4,5}, waarbij de studiepopulatie voornamelijk bestaat uit patiënten jonger dan 65 jaar, werd daarentegen geen verschil tussen finasteride en dutasteride gezien.

Bij het merendeel van de studies²⁻⁴ bestaat echter de vraag of de groepen voldoende vergelijkbaar waren, daar er niet is gekeken naar mogelijke verschillen in prostaatvolume, serum PSA waarden en symptoomscores (de effectiviteit van 5- α -reductaseremmers is vergroot bij een prostaatvolume > 40 cm³, een serum PSA waarde > 1,4 ng/ml en een hoge symptoomscore (veelal > 19 punten)).^{6,7} Op

Finasteride ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

basis van deze gegevens kan dan ook niet zondermeer geconcludeerd worden dat er een voorkeur voor dutasteride bestaat qua effectiviteit.

Tabel 2: overzicht van retrospectieve studies die finasteride en dutasteride met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Baseline karakteristieken; gemiddelde	Behandeling (dagelijkse dosering)	Aantal patiënten	Symptoomscore (IPSS) tov baseline; gemiddelde	Acute urineretentie; aantal patiënten (%)	Operatief ingrijpen; aantal patiënten (%)	Relatief effect (na correctie voor prognostische factoren)
Cindolo et al, 2012 [2,a]	5 jaar	Leeftijd: 72,1 CCI: 85% = 0 punten	Dutasteride 0,5 mg	1021			64 (6,3%)	operatief ingrijpen: HR 1,33 (95% BI: 1,02 - 1,72)
		Leeftijd: 72,6 CCI: 85% = 0 punten	Finasteride 5 mg	7111			611 (8,6%)	
Fenter et al, 2008 [3,a,b,c]	1 jaar	Leeftijd: 73,4 CCI: 1,2	Dutasteride 0,5 mg	2545		305 (12,0%)	99 (3,9%)	operatief ingrijpen: RR 1,30 (p = 0,03)
		Leeftijd: 73,3 CCI: 1,2	Finasteride 5 mg	2545		374 (14,7%)	130 (5,1%)	
Issa et al, 2007 [4,d,e]	1 jaar	Leeftijd: 59,9 CCI: 0,7	Dutasteride 0,5 mg	366		19 (5,3%)	5 (1,4%)	operatief ingrijpen: RR = 1,82 (95% BI = 0,94 - 3,51; p = 0,075)
		Leeftijd: 63,4 CCI: 0,8	Finasteride 5 mg	1626		135 (8,3%)	55 (3,4%)	
Kaplan et al, 2012 [5]	5 jaar	Leeftijd totale populatie: 58,7 Prostaatvolume: 57,6 IPSS: 16,3 Qmax: 10,3 PSA: 4,8	Dutasteride 0,5 mg	211	-6,4	16 (7,6%)	22 (10,4%)	operatief ingrijpen: RR 0,97 (95% BI = 0,55 - 1,73) [f]
		Leeftijd totale populatie: 58,7 Prostaatvolume: 58,7 IPSS: 15,9 Qmax: 10,4 PSA: 4,5	Finasteride 5 mg	197	-6,3	17 (8,6%)	20 (10,2%)	

CCI: Charlson Comorbidity Index: maat voor comorbiditeit voor een patiëntenpopulatie, uitgaande van 19 comorbiditeiten. Aan iedere comorbiditeit wordt een gewicht gehangen van 1-6 punten, met een totale score van maximaal 33-37 punten. Hoe hoger de score, hoe groter de belasting als gevolg van comorbiditeiten [3,4]

a Gebruik van een α -blokker vormde geen exclusiecriteria. Hier is later in de analyse voor gecorrigeerd

b De enige studie waarin alleen patiënten > 65 jaar zijn geïnceludeerd

c Patiënten die binnen 15 dagen na start van de 5- α -reductaseremmer AUR ontwikkelden, werden geëxcludeerd

d Patiënten met een therapietrouw <30% werden geëxcludeerd

e Patiënten die binnen 5 maanden na start van de 5- α -reductaseremmer AUR ontwikkelden, werden geëxcludeerd

f Er heeft geen correctie voor prognostische factoren plaatsgevonden

Placebocontroleerde studies

Tien studies^{8,10,13,14,16-21} beschrijven een verandering in symptoomscore (AUA-SI/IPSS) door gebruik van finasteride (5 mg per dag) tov placebo. Zeven van deze studies zijn verwerkt in een meta-analyse (vanwege ontbreken van een maat voor de toevalsvariatie in de overige 3 studies^{17,19,21}; de gemiddelde afname in symptoomscore in deze studies wijkt niet beduidend af van de andere 7 studies).

Zowel na 1 jaar als na 2 jaar verlaagde finasteride de symptoomscore significant ten opzichte van placebo. Het verschil was klinisch niet relevant (lichte verbetering is van toepassing bij een verschil van 3 punten).

Finasteride ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

In 8 gerandomiseerde klinische studies^{9-11, 13, 15-17, 20} zijn finasteride en placebo met elkaar vergeleken op het eindpunt 'voorkomen van acute urineretentie'. Er werd een significante voorkeur voor finasteride gevonden, zowel na 1 jaar als na 2 jaar behandelen.

Dezelfde 8 studies, aangevuld met 3 andere RCT's^{12, 14, 19}, beschrijven het aantal uitgevoerde prostaatoperaties bij gebruik van finasteride ten opzichte van placebo. Het risico op operatief ingrijpen werd significant verminderd door gebruik van finasteride na een behandelduur van 1 of 2 jaar. De geringe heterogeniteit ($I^2 = 28,5\% / 20,6\%$) kan mogelijk verklaard worden door verschillen in het prostaatvolume aan het begin van de studie. In de studies waarin patiënten zijn geïnccludeerd met een prostaatvolume $> 40 \text{ cm}^3$ ^{11, 12, 16} verlaagde finasteride het risico op operatief ingrijpen na 1 jaar met 45% (RR = 0,55; 95% BI = 0,33 - 0,90; $I^2 = 0,0\%$). Bij patiënten met een prostaatvolume $< 40 \text{ cm}^3$ ^{13-15, 17, 19} werd na 1 jaar geen significant verschil tussen finasteride en placebo gevonden en was sprake van een sterke mate van heterogeniteit (RR = 0,73; 95% BI = 0,26-2,07; $I^2 = 62,4\%$). Daarnaast kunnen cultuurverschillen ertoe leiden dat in de ene studie sneller tot een prostaatoperatie wordt overgegaan dan in de andere studie.

Tabel 3: overzicht van RCT's die finasteride en placebo met elkaar vergelijken qua effectiviteit

Studie	Duur	Inclusiecriteria	Baseline karakteristieken; gemiddelde	Behandeling (dagelijkse dosering)	Aantal patiënten	Symptoomscore (AUA-SI/IPSS) tov baseline; gemiddelde + standaarddeviatie	Acute urineretentie; aantal patiënten (%)	Operatief ingrijpen; aantal patiënten (%)
Abrams et al, 1999 [8]	1 jaar	Leeftijd: > 55 jaar Serum PSA < 10 ng/ml	Leeftijd: 68,1 Prostaatvolume: 45,4 IPSS: 19,4 Qmax: 6,7	Finasteride 5 mg	81	-4,8 +/- 8,4 [a]		
			Leeftijd: 67,4 Prostaatvolume: 44,8 IPSS: 17,4 Qmax: 7,0	Placebo	40	-3,3 +/- 5,9 [a]		
Andersen et al, 1995 [9]	2 jaar	Leeftijd: < 80 jaar Prostaatvolume: vergroot Qmax: 5-15 ml/s Serum PSA: < 10 ng/ml	Leeftijd totale groep: 65,5 Prostaatvolume: 40,6 Boyarski: 13,4 Qmax: 10,2	Finasteride 5 mg	353		4 (1,1%)	0 (0%)
			Leeftijd totale groep: 65,5 Prostaatvolume: 41,7 Boyarski: 13,1 Qmax: 10,5	Placebo	354		15 (4,2%)	9 (2,5%)
Byrness et al, 1995 [10]	1 jaar	Leeftijd: > 45 jaar Prostaatvolume: vergroot Serum PSA: < 10 ng/ml	Leeftijd: 65,0	Finasteride 5 mg	1821	-4,8 +/- 7,5 [b] (1759 patiënten)	11 (0,6%) [c]	29 (1,6%) [c]
			Leeftijd: 65,1	Placebo	596	-3,3 +/- 7,0 [b] (583 patiënten)	4 (0,7%) [c]	8 (1,3%) [c]
Finasteride study group, 1993 [11]	1 jaar	Leeftijd: 40-80 jaar Prostaatvolume: $> 30 \text{ cm}^3$ Qmax: < 15 ml/s Serum PSA: < 40 ng/ml	Leeftijd: 66 Prostaatvolume: 47,0 Boyarski: 18,6 Qmax: 9,2 Serum PSA: 5,8	Finasteride 5 mg	246		3 (1,2%)	3 (1,2%)
			Leeftijd: 66 Prostaatvolume: 46,3	Placebo	255		3 (1,2%)	4 (1,6%)

Finasteride ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

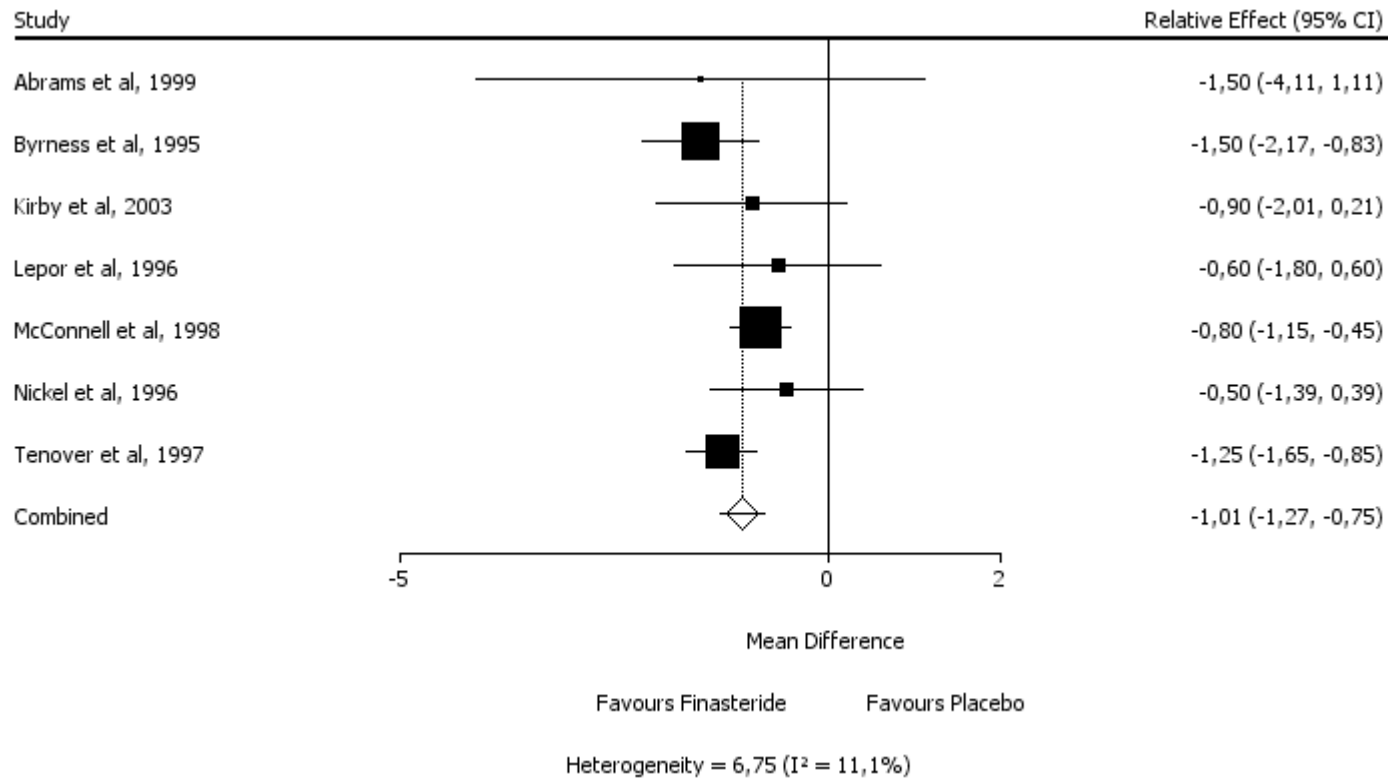
			Boyarski: 18,2 Qmax: 8,6 Serum PSA: 5,7					
Gormley et al, 1992 [12]	1 jaar	Leeftijd: 40-83 jaar Prostaatvolume: vergroot Qmax: < 15 ml/s Serum PSA: < 40 ng/ml	Leeftijd: 64 Prostaatvolume: 58,6 Boyarski: 10,2 Qmax: 5,6 Serum PSA: 3,6	Finasteride 5 mg	297			3 (1,0%)
			Leeftijd: 64 Prostaatvolume: 61,0 Boyarski: 9,8 Qmax: 5,6 Serum PSA: 4,1	Placebo	300			3 (1,0%)
Kirby et al, 2003 (PREDICT) [13]	1 jaar	Leeftijd: 50-80 jaar Prostaatvolume: vergroot IPSS: > 12 punten Qmax: 5- 15 ml/s Serum PSA: < 10 ng/ml	Leeftijd: 63 Prostaatvolume: 36 IPSS: 17,1 Qmax: 10,2 Serum PSA: 2,6	Finasteride 5 mg	264	-6,6 +/- 6,2 [d] (237 patiënten)	3 (1,1%)	3 (1,1%)
			Leeftijd: 64 Prostaatvolume: 36 IPSS: 17,2 Qmax: 10,8 Serum PSA: 2,6	Placebo	269	-5,7 +/- 6,3 [d] (252 patiënten)	4 (1,5%)	7 (2,6%)
Lepor et al, 1996 [14]	1 jaar	Leeftijd: 45-80 jaar Prostaatvolume: vergroot AUA-SI: > 8 punten Qmax: 4 -15 ml/s Serum PSA: < 10 ng/ml	Leeftijd: 65 Prostaatvolume: 36,2 AUA-SI: 16,2 Qmax: 10,6 Serum PSA: 2,2	Finasteride 5 mg	310	-3,2 +/- 6,9 [e] (260 patiënten)		5 (1,6%)
			Leeftijd: 65 Prostaatvolume: 38,4 AUA-SI: 15,8 Qmax: 10,4 Serum PSA: 2,4	Placebo	305	-2,6 +/- 7,1 [e] (265 patiënten)		4 (1,3%)
Marberger et al, 1998 [15] (PROWESS)	2 jaar	Leeftijd: 50-75 jaar Prostaatvolume: vergroot Qmax: 5-15 ml/s Serum PSA: < 10 ng/ml	Leeftijd: 63,0 Prostaatvolume: 38,7 Boyarski: 14,5 Qmax: 11,2	Finasteride 5 mg	1450		15 (1,0%) Na 1 jaar: 8 (0,6%) [ff]	51 (3,5%) Na 1 jaar: 20 (1,4%) [ff]
			Leeftijd: 63,4 Prostaatvolume: 39,2 Boyarski: 14,3 Qmax: 10,9	Placebo	1452		37 (2,5%) Na 1 jaar: 18 (1,2%) [ff]	86 (5,9%) Na 1 jaar: 36 (2,5%) [ff]
McConnell et al, 1998 [16] (PLESS)	4 jaar	Leeftijd: onbekend Prostaatvolume: vergroot Qmax: < 15 ml/s Serum PSA: < 10 ng/ml	Leeftijd: 64 Prostaatvolume: 54 Quasi-AUA-SI: 15 Qmax: 11 Serum PSA: 2,8	Finasteride 5 mg	1513	-3,3 +/- 6,5 [g,i] (965 patiënten)	42 (2,8%) Na 1 jaar: 14 (0,9%) Na 2 jaar: 25 (1,7%)	69 (5%) Na 1 jaar: 18 (1,2%) Na 2 jaar: 40 (2,6%)
			Leeftijd: 64 Prostaatvolume: 55 Quasi-AUA-SI: 15 Qmax: 11 Serum PSA: 2,8	Placebo	1503	-1,3 +/- 6,4 [g,i] (853 patiënten)	99 (6,5%) Na 1 jaar: 36 (2,4%) Na 2 jaar: 61 (4,1%)	152 (8%) Na 1 jaar: 37 (2,5%) Na 2 jaar: 89 (5,9%)
McConnell et al, 2003 [17]	4,5 jaar	Leeftijd: > 50 jaar AUA-SI: > 8 punten Qmax: 4-15 ml/s	Leeftijd: 62,6 Prostaatvolume: 36,9	Finasteride 5 mg	768	-5,6 +/- 5,0 [e]	6 (0,8%) Na 1 jaar:	14 (2%) Na 1 jaar:

Finasteride ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

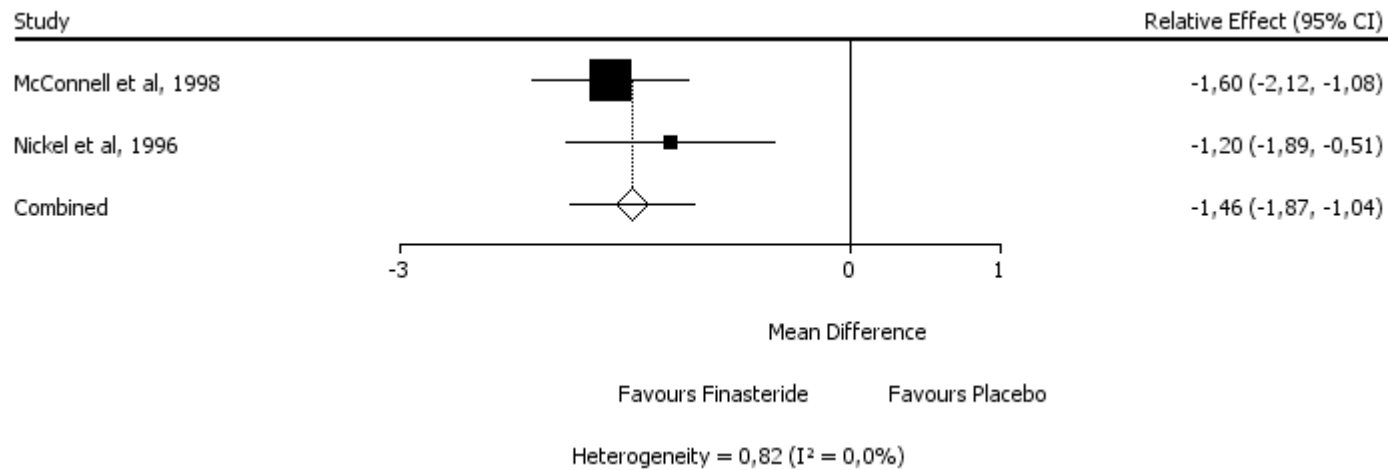
(MTOPOS)	Serum PSA: < 10 ng/ml	AUA-SI: 17,6 Qmax: 10,5 Serum PSA: 2,4			1 (0,1%) [h]	5(0,7%) [h]	
					Na 2 jaar: 6 (0,8%) [h]	Na 2 jaar: 12 (1,6%) [h]	
		Leeftijd: 62,5 Prostaatvolume: 35,2 AUA-SI: 16,8 Qmax: 10,5 Serum PSA: 2,3	Placebo	737	-4,9 +/- 4,1	18 (2,4%)	37 (5%)
						Na 1 jaar: 6 (0,8%) [h]	Na 1 jaar: 18 (2,4%) [h]
						Na 2 jaar: 14 (1,9%) [h]	Na 2 jaar: 26 (3,5%) [h]
Nickel et al, 1996 [18] (PROSPEC T)	2 jaar	Leeftijd: 45-80 jaar Prostaatvolume: vergroot Qmax: 5- 15 ml/s Serum PSA: < 10 ng/ml	Leeftijd: 63,0 Prostaatvolume: 44,1 Boyarski: 15,8 Qmax: 11,1	Finasteride 5 mg	310	-1,7 +/- 4,0 [b,j]	
			Leeftijd: 63,5 Prostaatvolume: 45,8 Boyarski: 16,6 Qmax: 10,9	Placebo	303	-0,5 +/- 4,7 [b,j]	
						Na 1 jaar: -1,5 +/- 5,8	
						Na 1 jaar: -1,0 +/- 5,4	
Polat et al, 1997 [19]	1 jaar	Leeftijd: 50-80 jaar Prostaatvolume: > 30 cm ³ Qmax: < 15 ml/s	Leeftijd: 61 Prostaatvolume: 39,1 AUA-SI: 15,1 Qmax: 9,9 Serum PSA: 2,2	Finasteride 5 mg	62	-4,6	6 (9,6%)
			Leeftijd: 59 Prostaatvolume: 38,2 AUA-SI: 15,3 Qmax: 10,1 Serum PSA: 2,3	Placebo	61	-1,6	2 (3,2%)
Tenover et al, 1997 [20]	1 jaar	Leeftijd: > 45 jaar Prostaatvolume: vergroot AUA-SI: > 9 punten Serum PSA: < 10 ng/ml	Leeftijd: 63,6 AUA-SI: 19,0	Finasteride 5 mg	1736	-4,96 +/- 4,8 [b] (1589 patiënten)	3 (0,2%) c)
			Leeftijd: 62,7 AUA-SI: 18,4	Placebo	579	-3,71 +/- 3,8 [b] (523 patiënten)	2 (0,4%) 5 (0,9%)
<p>a de standaarddeviatie is berekend uit het 95% BI (-4,1 – 1,1) van het verschil tussen finasteride en placebo: $sd = ((5,2/3,92)/\sqrt{2}) \cdot \sqrt{n}$</p> <p>b de standaarddeviatie is berekend uit het 95% BI (grafisch weergegeven): $sd = \text{totale foutenbalk}/3,92 \cdot \sqrt{n}$</p> <p>c de aantallen zijn berekend adhv de weergegeven percentages</p> <p>d de standaarddeviatie is berekend adhv de standaardfout: $sd = se \cdot \sqrt{n}$</p> <p>e de standaarddeviatie is overgenomen uit een systematisch literatuuroverzicht (NICE) ²⁷</p> <p>f berekend adhv een Kaplan-Meier curve</p> <p>g de standaarddeviatie is berekend adhv de standaardfout (grafisch weergegeven): $sd=se \cdot \sqrt{n}$</p> <p>h de aantallen zijn berekend adhv de percentages (grafisch weergegeven)</p> <p>i er is gebruik gemaakt van een zelf opgestelde vragenlijst. Deze is later vertaald naar de AUA-SI</p> <p>j er is gebruik gemaakt van de Boyarski vragenlijst. Deze is later vertaald naar de IPSS</p>							

Finasteride ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Symptoomscore (AUA-SI/IPSS):
Na 1 jaar

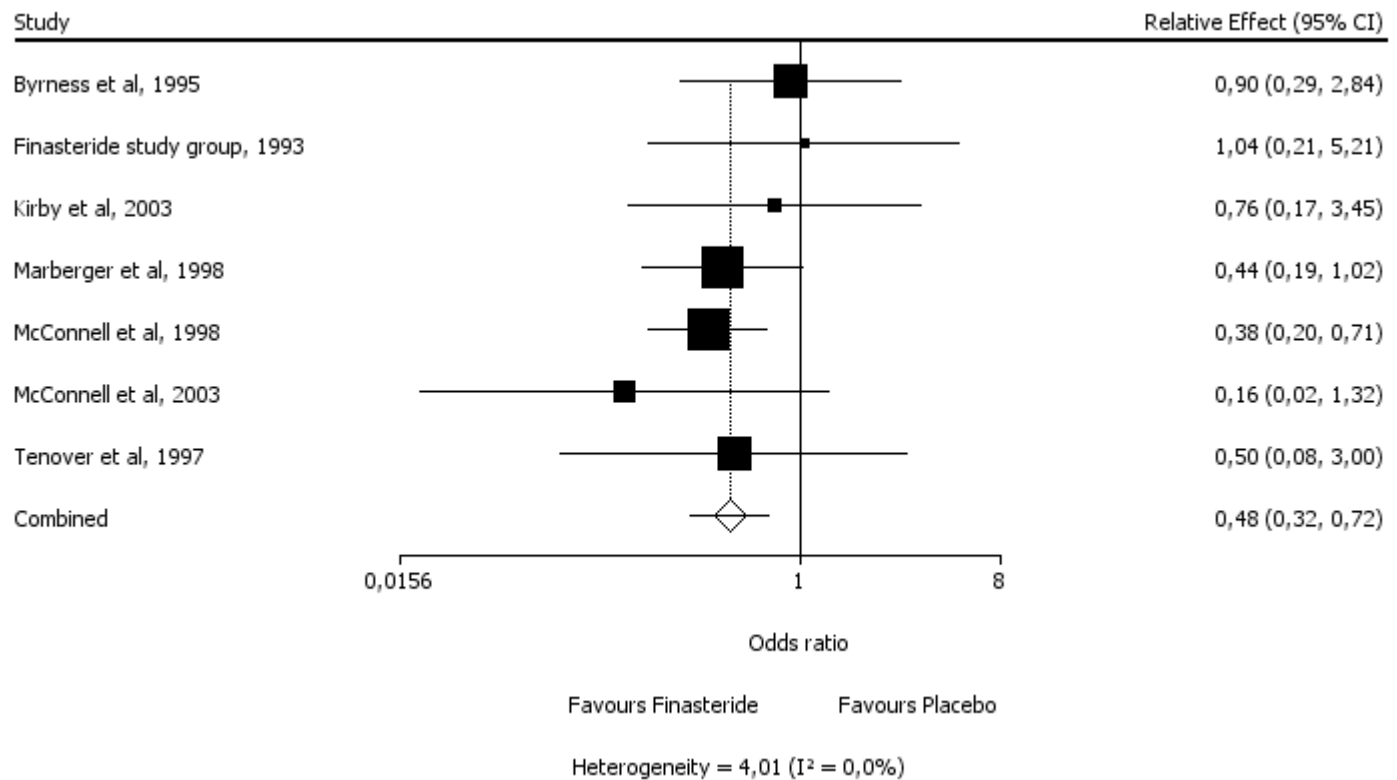


Na 2 jaar

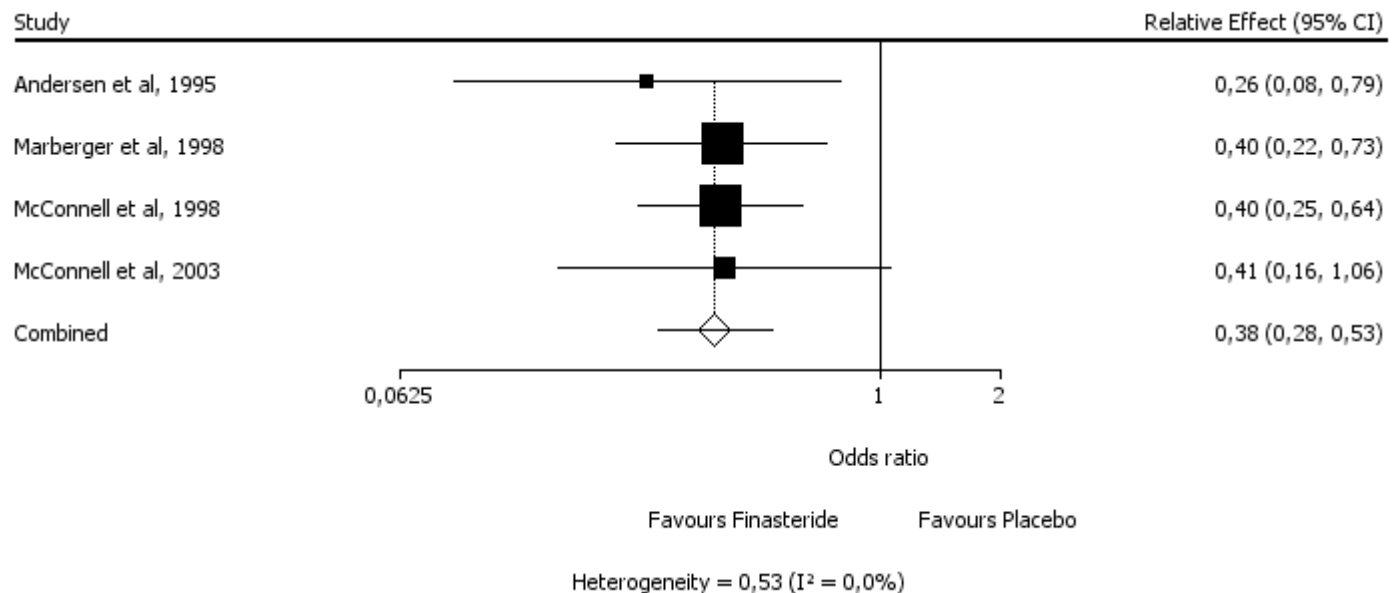


Finasteride ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Acute urineretentie: Na 1 jaar

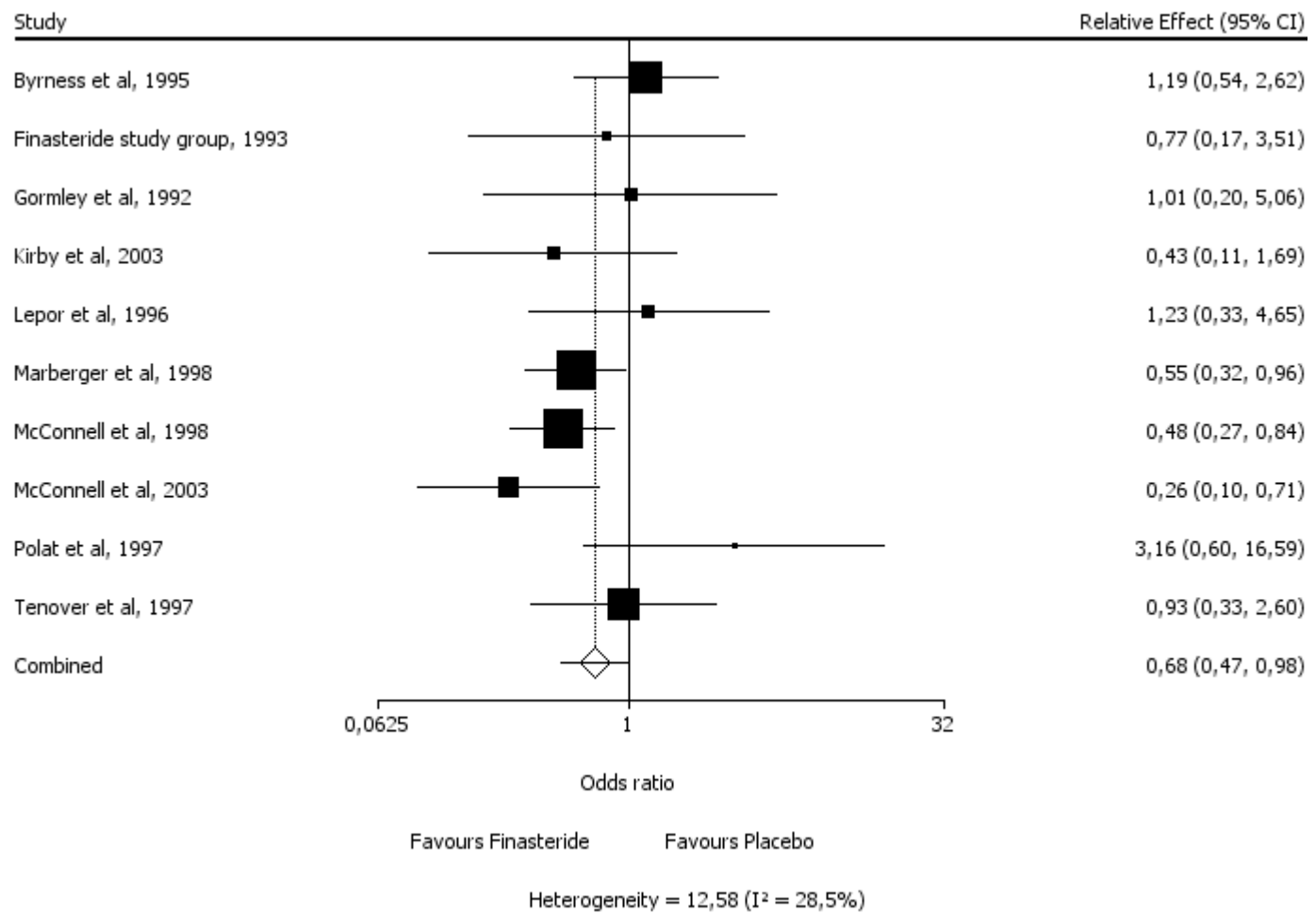


Na 2 jaar

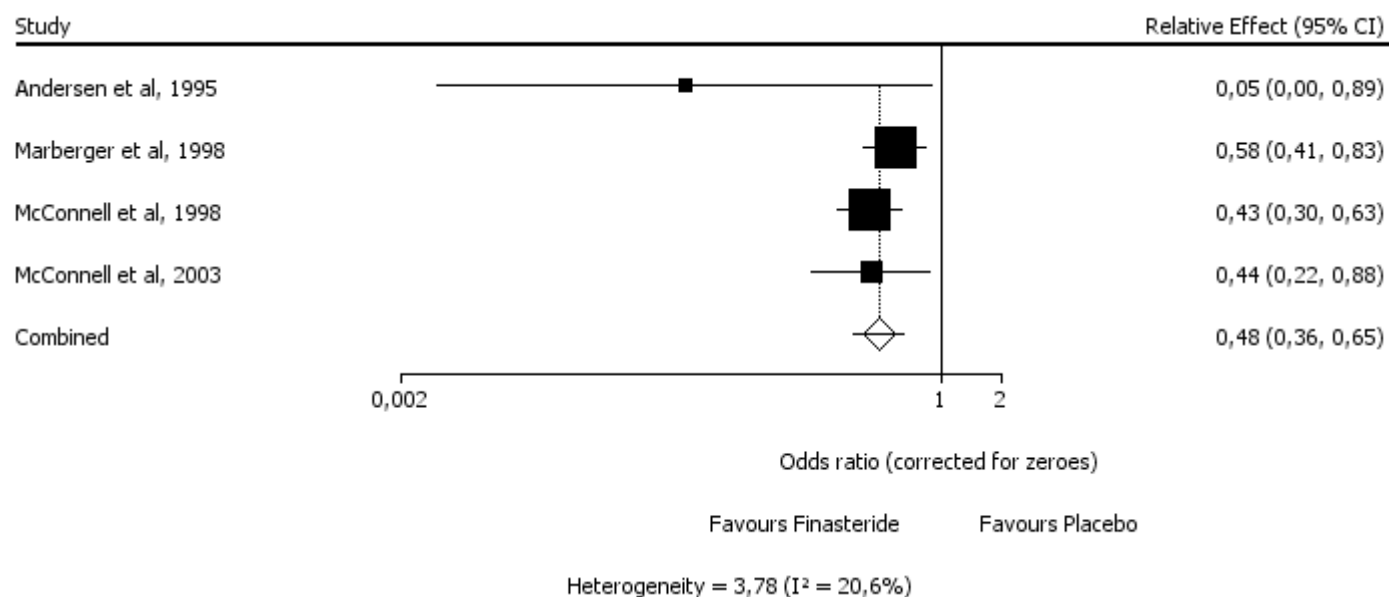


Finasteride ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Operatief ingrijpen: Na 1 jaar



Na 2 jaar



Finasteride **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie hierboven

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Seksuele bijwerkingen (impotentie, verminderd libido, verminderd volume van het ejaculaat) komen vaak (1-10%) voor bij gebruik van finasteride, gevolgd door ejaculatiestoornissen, gynaecomastie en depressieve stemming bij minder dan 1% van de patiënten. Verder zijn mammacarcinoom bij mannen, netelroos, overgevoelighedsreacties, duizeligheid en hartkloppingen gemeld.^{22,23}

Duizeligheid en cardiovasculaire bijwerkingen zijn bij de kwetsbare oudere het meest relevant.

Duizeligheid

Clark et al²⁴ en Andriole et al²⁵ hebben finasteride en dutasteride rechtstreeks met elkaar vergeleken op het gebied van veiligheid. Er werden geen significante verschillen tussen beide middelen gevonden betreffende het optreden van duizeligheid. Clark et al vonden daarnaast ook geen verschillen tussen de 5- α -reductaseremmers en placebo. Deze resultaten worden bevestigd door 4 placebogecontroleerde studies^{12-14, 17}, waarin eveneens geen statistisch significante verschillen tussen finasteride en placebo werden gevonden.

In 3 RCT's^{13, 14, 17} is combinatietherapie met finasteride (5 mg/dag) en een α -blokker vergeleken met monotherapie. Duizeligheid trad significant vaker op bij gebruik van combinatietherapie dan bij gebruik van finasteride. Uitgezonderd de MTOPS studie¹⁷, werd geen statistisch significant verschil tussen de α -blokker en combinatietherapie gevonden. De rol van finasteride bij het optreden van duizeligheid lijkt dan ook beperkt.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Ondanks de vermelding van hartkloppingen in enkele farmaceutische naslagwerken^{22, 23, 26}, wordt deze bijwerking van finasteride niet weergegeven in de gepubliceerde gerandomiseerde onderzoeken. In de studie van Kirby et al¹³ trad bij enkele patiënten congestief hartfalen (inclusief longoedeem) of myocardinfarct / ischemie op. Significante verschillen tussen finasteride, doxazosine, combinatietherapie en placebo werden niet gevonden.

Finasteride [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Op het gebied van posturale hypotensie werden geen significante verschillen tussen finasteride en placebo gevonden.^{13, 14, 17} Combinatietherapie, bestaande uit finasteride en een α -blokker, verhoogde het risico op orthostatische hypotensie in 2 studies^{14, 17} ten opzichte van finasteride, maar niet ten opzichte van de α -blokker. Opnieuw lijkt de invloed van finasteride op het optreden van posturale hypotensie beperkt.

Overige bijwerkingen

In verscheidene studies is naar het optreden van asthenie, syncope en somnolentie gekeken.^{12-14, 17} Er werden geen significante verschillen gevonden tussen finasteride en placebo. Veelal was het risico op deze bijwerkingen significant verhoogd bij gebruik van combinatietherapie ten opzichte van finasteride. Een significant verschil in incidentie werd niet gevonden tussen combinatietherapie en een α -blokker.

In de studies van Clark et al²⁴ en Andriole et al²⁵ trad tijdens de onderzoeksperiode bij enkele patiënten malaise op. Er werden geen statistisch significante verschillen tussen finasteride en dutasteride gevonden. Clark et al vonden daarnaast ook geen verschillen tussen de 5- α -reductaseremmers en placebo.

Tabel 4: overzicht van RCT's die dutasteride, finasteride en placebo met elkaar vergelijken qua veiligheid

Studie	Duur	Behandeling (dagelijkse dosering)	Aantal patiënten	Duizeligheid	Posturale hypotensie	Asthenie	Syncope	Somnolentie	Malaise	Soort bijwerkingen
Clark et al, 2004 [24]	0,5 jaar	Dutasteride 0,5 mg	57	4 (7%)					3 (5%)	Alle 'bijwerkingen'
		Finasteride 5 mg	55	2 (4%)					3 (5%)	
		Placebo	59	5 (8%)					6 (10%)	
Andriole et al, 2003 [25] (EPICS)	1 jaar	Dutasteride 0,5 mg	813	6 (0,7%)					12 (1,5%)	Alleen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen
		Finasteride 5 mg	817	11 (1,3%)					12 (1,5%)	
Gormley et al, 1992 [12]	1 jaar	Finasteride 5 mg	297	0 (0%)		3 (1,0%)				Alleen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen
		Placebo	300	2 (0,7%)		3 (1,0%)				
Kirby et al, 2003 [13] (PREDICT)	1 jaar	Finasteride 5 mg	264	21 (8,0%)	2 (0,8%)	11 (4,2%)	0 (0%)	8 (3,0%)		Alleen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen
		Placebo	270	20 (7,4%)	4 (1,5%)	11 (4,1%)	1 (0,4%)	6 (2,2%)		
		Finasteride 5 mg + doxazosine 1-8 mg	286	39 (13,6%) #	8 (2,8%)	26 (9,1%)	6 (2,1%)	9 (3,1%)		
		Doxazosine 1-8 mg	275	43 (15,6%)	16 (5,8%)	29 (10,5%)	2 (0,7%)	11 (4,0%)		
Lepor et al, 2003 [14]	1 jaar	Finasteride 5 mg	310	26 (8%)	7 (2%)	23 (7%)	3 (1%)			Alle 'bijwerkingen'
		Placebo	305	22 (7%)	3 (1%)	21 (7%)	0 (0%)			
		Finasteride 5 mg + terazosine 1-10 mg	309	66 (21%) #	27 (9%) #	43 (14%)	5 (2%)			
		Terazosine 1-10 mg	305	79 (26%)	23 (8%)	42 (14%)	3 (1%)			
McConnel et al, 2003 [17] (MTOPS)	4,5 jaar	Finasteride 5 mg	768	84 (10,9%)	92 (12,0%)	56 (7,3%)		14 (1,8%)		Alle 'bijwerkingen'
		Placebo	737	80 (10,9%)	80 (10,9%)	72 (9,8%)		13 (1,8%)		
		Finasteride	786	205	166 (21,1%)	161		30		

Finasteride ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

5 mg + doxazosine 1-8 mg		(26,1%) # \$	#	(20,5%) #	(3,8%) #
Doxazosine 1-8 mg	756	161 (21,3%)	147 (19,4%)	149 (19,7%)	30 (4,0%)
# p<0,05 tov finasteride					
\$ p<0,05 tov α-blokker					

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja²³

- Efavirenz + 'let op effectiviteit' middelen
- Nevirapine + 'let op effectiviteit' middelen

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja²³

- Geen

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

Finasteride heeft een eliminatiehalfwaardetijd van vijf tot zes uur en is bij ouderen boven de 70 jaar verlengd tot ongeveer acht uur.⁷

SPC tekst²⁶: "De eliminatiesnelheid van finasteride is bij ouderen iets verminderd. Bij stijgende leeftijd loopt de halfwaardetijd van gemiddeld zes uur bij mannen van 18-60 jaar op tot acht uur bij mannen boven de 70 jaar. Deze bevinding heeft geen klinische betekenis en vandaar dat doseringsverlaging niet nodig is."

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Finasteride wordt in de lever gemetaboliseerd tot twee minder actieve metabolieten en voor ongeveer 39% uitgescheiden met de urine, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten. Ongeveer 57% wordt uitgescheiden met de feces.²³

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van finasteride niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.²³

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

In enkele gerandomiseerde trials trad na gebruik van finasteride somnolentie op.^{13,17} Er werd geen verschil met placebo gevonden. In 1 studie was het risico op somnolentie verhoogd door finasteride te combineren met een α -blokker.¹⁷ De invloed van finasteride is hierbij beperkt. Binding aan de histaminereceptor is niet van toepassing.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Ten opzichte van placebo leidt finasteride niet tot een verhoogde incidentie van posturale hypotensie.^{13, 14, 17} In enkele studies wordt wel een verhoogd risico gevonden door finasteride te combineren met een α -blokker (door binding aan de α -receptor).^{14, 17}

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Ten opzichte van placebo leidt gebruik van finasteride niet tot een significant hogere incidentie van duizeligheid of asthenie.^{12-14, 17, 24} Door finasteride te combineren met een α -blokker worden deze bijwerkingen beduidend vaker gezien.^{13, 14, 17} Met name de α -blokker lijkt hieraan ten grondslag te liggen.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

In een gerandomiseerde studie werd na 1 jaar geen verschil gevonden tussen finasteride, doxazosine, combinatietherapie en placebo betreffende het optreden van congestief hartfalen (inclusief longoedeem) of myocardiinfarct / ischemie.¹³

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)

Niet bekend

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja, finasteride is geregistreerd voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie, en preventie van urologische complicaties, zoals acute urineretentie en prostaatchirurgie, bij matige tot ernstige symptomen en een vergrote prostaat.²³

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

behandelrichtlijnen gegeven?

NHG-Standaard mictieklachten bij mannen: Indien na 6 weken behandelen met een α -blokker geen verbetering is opgetreden, wordt geadviseerd de behandeling te stoppen en verwijzing te overwegen. In de tweede lijn zou, bij patiënten met een fors vergrote prostaat, de combinatie van een alfablokker met een 5-alfa-reductaseremmer overwogen kunnen worden. Deze combinatiebehandeling heeft een zeer beperkt effect op actuele klachten (vergeleken met alfablokker monobehandeling), maar richt zich vooral op het voorkomen van progressie van klachten. Voor monobehandeling met 5-alfa-reductaseremmers, zoals finasteride en dutasteride, is in de huisartsenpraktijk geen plaats.

Richtlijn diagnostiek en behandeling van LUTS/BPH van de Nederlandse vereniging voor Urologie:

“De werkgroep beschouwt behandeling met een 5- α -reductaseremmer (finasteride, dutasteride) als een passende mogelijkheid voor patiënten met matige tot ernstige klachten met een prostaatvolume > 30-40 ml. Indien een snelle klachtenvermindering is gewenst, kan (tijdelijk) combinatietherapie met een α -blokker worden gegeven.”

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Finasteride is sinds 1992 internationaal in de handel.²³ Er is voldoende ervaring met het gebruik van finasteride opgedaan. Bij ouderen is aanpassing van de dosering van finasteride niet noodzakelijk.²⁶

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 1 maal per dag

Toedieningsvorm

Filmomhulde tablet; fijnmalen: nee

Referenties

- [1] Nickel JC, Gillig P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 2011 Aug;108(3):388-94.
- [2] Cindolo L, Fanizza C, Romero M, Pirozzi L, Autorino R, Berardinelli F, Schips L. The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis. *World J Urol.* 2012 Dec 14.
- [3] Fenter TC, Davis EA, Shah MB, Lin PJ. Dutasteride vs finasteride: assessment of differences in acute urinary retention rates and surgical risk outcomes in an elderly population aged ≥ 65 years. *Am J Manag Care.* 2008 May;14(5 Suppl 2):S154-9.
- [4] Issa MM, Runken MC, Grogg AL, Shah MB. A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride. *Am J Manag Care.* 2007 Feb;13 Suppl 1:S10-6.
- [5] Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract.* 2012 Nov;66(11):1052-5.
- [6] Kaplan S, Garvin D, Gilhooly P, Koppel M, Labasky R, Milsten R, Reddy P, Rosenberg S, Sussman D, White C, Lee M, Pappas F, Waldstreicher J. Impact of baseline symptom severity on future risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and long-term response to finasteride. The Pless Study Group. *Urology.* 2000 Oct 1;56(4):610-6.
- [7] Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology.* 1996 Sep;48(3):398-405.
- [8] Abrams P, Schäfer W, Tammela TL, Barrett DM, Hedlund H, Rollema HJ, Matos-Ferreira A, Nordling J, Bruskewitz R, Andersen JT, Hald T, Miller P, Kirby R, Mustonen S, Cannon A, Jacobsen CA, Gormley GJ, Malice MP, Bach MA. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. Finasteride Urodynamics Study Group. *J Urol.* 1999 May;161(5):1513-7.
- [9] Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology.* 1995 Nov;46(5):631-7.
- [10] Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. CUSP Investigators. Community based study of Proscar. *Clin Ther.* 1995 Sep-Oct;17(5):956-69.
- [11] The Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1993;22(4):291-9.
- [12] Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, et al. The effect of finasteride in men with

Finasteride **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med.* 1992 Oct 22;327(17):1185-91.
- [13] Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology.* 2003 Jan;61(1):119-26.
- [14] Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Aug 22;335(8):533-9.
- [15] Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology.* 1998 May;51(5):677-86.
- [16] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Feb 26;338(9):557-63.
- [17] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25):2387-98.
- [18] Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ.* 1996 Nov 1;155(9):1251-9.
- [19] Polat O, Ozbey I, Gül O, Demirel A, Bayraktar Y. Pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia: inhibitor of 5 alpha-reductase. *Int Urol Nephrol.* 1997;29(3):323-30.
- [20] Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. Primary Care Investigator Study Group. *Clin Ther.* 1997 Mar-Apr;19(2):243-58.
- [21] Marks LS, Partin AW, Gormley GJ, Dorey FJ, Shery ED, Garris JB, Subong EN, Stoner E, deKernion JB. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1997 Jun;157(6):2171-8
- [22] <http://www.fk.cvz.nl>
- [23] <http://kennisbank.knmp.nl>, monografie finasteride.

Finasteride **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [24] Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. J Clin Endocrinol Metab. 2004 May;89(5):2179-84.
- [25] Andriole GL, Kirby R. Safety and Tolerability of the Dual 5 α -Reductase Inhibitor Dutasteride in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol 2003; 44: 82-88.
- [26] SPC tekst Proscar® 5 mg
- [27] The management of lower urinary tract symptoms in men. National Clinical Guideline Centre (NICE). Via: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12984/48554/48554.pdf>.

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Tabel 1: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking effectiviteit finasteride - dutasteride (RCT's)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studie-limitaties	Inconsisten-tie	Indirectheid	Onnauw-keurigheid	Publicatie-bias	Kwaliteit
Verandering in symptoomscore - 1 jaar	9	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Relevant ³ (-1)	Niet gedetecteerd	Zeer laag
Verandering in symptoomscore - 2 jaar	3	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Relevant ³ (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
Optreden van acute urineretentie - 1 jaar	10	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant ²	Relevant ² (-1)	Relevant ³ (-1)	Niet gedetecteerd	Zeer laag
Optreden van acute urineretentie - 2 jaar	5	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Relevant ³ (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
Noodzaak tot operatief ingrijpen - 1 jaar	12	RCT	Relevant ¹ (-1)	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Relevant ³ (-1)	Niet gedetecteerd	Zeer laag
Noodzaak tot operatief ingrijpen - 2 jaar	5	RCT	Niet relevant	Niet relevant	Relevant ² (-1)	Relevant ³ (-1)	Niet gedetecteerd	Laag
Startwaarde RCT: hoge kwaliteit								
<p>1 In het grootste deel van de studies bestaat onduidelijkheid over de randomisatie en de geblindeerde toewijzing van de interventie. Uitgezonderd 1 RCT, worden de studies beschreven als dubbelblind; onduidelijk is wie dit precies betreft</p> <p>2 Door ontbreken van studies die finasteride en dutasteride rechtstreeks met elkaar vergelijken, is voornamelijk (eindpunten na 2 jaar geheel) uitgegaan van placebogecontroleerde studies met dutasteride of finasteride (indirecte vergelijkingen)</p> <p>3 Breed 95% BI, dat zowel de waarde 1 bevat (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor dutasteride en finasteride</p>								

Tabel 2: resultaten van de netwerk meta-analyse: vergelijking effectiviteit finasteride tov dutasteride (RCT's)

Eindpunt	Aantal patiënten - finasteride	Aantal patiënten – dutasteride (referentie)	Relatief risico + 95% BI (odds-ratio)	Absoluut risico + 95% BI
Verandering in symptoomscore - 1 jaar	6345	979	-	0,47 (-0,33 – 1,31) ^{1,2}
Verandering in symptoomscore - 2 jaar	1463	2167	-	0,77 (-1,95 – 3,55) ²
Optreden van acute urineretentie - 1 jaar	54/8615 (0,63%)	44/3173 (1,4%)	0,86 (0,44 – 1,89)	2 minder per 1000 (8 minder – 12 meer)
Optreden van acute urineretentie - 2 jaar	50/4084 (1,2%)	39/2167 (1,8%)	0,88 (0,29 – 2,55)	2 minder per 1000 (13 minder – 28 meer)
Noodzaak tot operatief ingrijpen - 1 jaar	107/9284 (1,2%)	27/2980 (0,9%)	1,00 (0,32 – 2,89)	0 minder per 1000 (6 minder – 17 meer)
Noodzaak tot operatief ingrijpen - 2 jaar	47/2167 (2,2%)	103/4084 (2,5%)	0,76 (0,01 – 12,51)	6 minder per 1000 (25 minder – 290 meer)
1 Indien tevens de studie van Roehrborn et al geïnccludeerd had kunnen worden in de netwerk meta-analyse, zou het absolute risicoverschil dichterbij 1 hebben gelegen (inclusie was niet mogelijk vanwege ontbreken van een maat voor de				

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

toevalsvariatie na 1 jaar)

2 Weergegeven is het verschil in afname tov baseline tussen finasteride en dutasteride. Een positief getal houdt in dat de afname van de symptoomscore voor finasteride kleiner is dan voor dutasteride, oftewel dat er een voorkeur (in dit geval niet significant) bestaat voor dutasteride

Tabel 3: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking effectiviteit finasteride - dutasteride (observatieel onderzoek)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studielimitaties	Kwaliteit
Verandering in symptoomscore - 5 jaar	1	Observatieel	Relevant (-1) ¹	Erg laag
Optreden van acute urineretentie - 1 of 5 jaar	3	Observatieel	Relevant (-1) ²	Erg laag
Noodzaak tot operatief ingrijpen - 1 of 5 jaar	4	Observatieel	Relevant (-1) ²	Erg laag
<p>Startwaarde observatieel onderzoek: lage kwaliteit</p> <p>In verband met het verlagen van de kwaliteit van alle eindpunten als gevolg van studielimitaties, is het niet meer noodzakelijk om de andere 4 factoren te beoordelen en zijn deze derhalve achterwege gelaten</p> <p>Omdat de kwaliteit van de eindpunten onafhankelijk is van de studieduur, zijn de eindpunten AUR en operatief ingrijpen niet verder opgesplitst in een 1 jarige en 5 jarige behandelperiode</p> <p>1 Er is niet gecorrigeerd voor belangrijke prognostische confounders; hoog percentage uitvallers (43-58%) en verschillen in aantal/redenen voor uitval tussen beide groepen</p> <p>2 Uitgezonderd 1 studie zijn belangrijke baselinekarakteristieken onbekend (prostaatvolume, serum PSA, symptoomscore), waardoor niet bepaald kan worden of de groepen voldoende vergelijkbaar zijn; in alle studies vindt geen adequate correctie voor belangrijke prognostische confounders plaats; de follow-up duur is mogelijk te kort in 2 studies (1 jaar)</p>				

De uiteindelijke resultaten, na correctie voor belangrijke prognostische factoren, kunnen niet in ADDIS verwerkt worden. Bovendien zijn de studies te verschillend om de resultaten op een verantwoorde manier samen te voegen. Om deze redenen worden de gepoolde resultaten in dit rapport niet weergegeven. Voor de resultaten van de afzonderlijke studies wordt verwezen naar bijlage III en IV.

Tabel 4: kwaliteitsbeoordeling adhv GRADE: vergelijking veiligheid finasteride - dutasteride (RCT's)

Eindpunt	Aantal studies	Design	Studielimitaties	Inconsistentie	Indirectheid	Onnauwkeurigheid	Publicatiebias	Kwaliteit
Duizeligheid	7	RCT	Relevant (-1) ¹	Niet relevant	Relevant (-1) ²	Relevant (-1) ³	Niet gedetecteerd	Erg laag
Malaise / vermoeidheid	2	RCT	Relevant (-1) ¹	Niet relevant	Niet relevant	Relevant (-2) ⁴	Niet gedetecteerd	Erg laag
<p>Startwaarde RCT: hoge kwaliteit</p> <p>1 In het grootste deel van de studies bestaat onduidelijkheid over de randomisatie en de geblindeerde toewijzing van de interventie. Alle studies worden omschreven als dubbelblind; onduidelijk is wie dit precies betreft</p> <p>2 Door een gering aantal studies die finasteride en dutasteride rechtstreeks met elkaar vergelijken, zijn tevens placebogecontroleerde studies met dutasteride of finasteride meegenomen (indirecte vergelijkingen)</p> <p>3 Breed 95% BI, dat zowel de waarde 1 bevat (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor dutasteride en finasteride</p> <p>4 Aantal events ligt 10 maal onder de grens van 300. Daarnaast breed 95% BI, dat zowel de waarde 1 bevat (geen verschil) als een duidelijke voorkeur voor dutasteride en finasteride</p>								

Het vergelijken van dutasteride en finasteride betreffende het optreden van voor de kwetsbare patiënt relevante bijwerkingen is complex vanwege de volgende redenen:

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

- de incidentie is veelal laag. Sommige onderzoekers kiezen ervoor om alleen de meest voorkomende bijwerkingen (> 1-2%) te vermelden of alleen die bijwerkingen waarbij een significant verschil tussen de groepen is aangetoond
- in de ene studie worden alleen die bijwerkingen gemeld die volgens de onderzoekers geneesmiddelgerelateerd zijn; in de andere studie worden alle 'bijwerkingen' genoemd. Hierdoor kan de incidentie tussen de verscheidene studies sterk van elkaar verschillen
- Veelal is onbekend op welke manier de onderzoekers de informatie over de bijwerkingen hebben verzameld (spontane meldingen door de patiënt, invullen van een vragenlijst ed).

Vanwege deze redenen is ervoor gekozen om de resultaten van de verschillende onderzoeken niet samen te voegen in een meta-analyse. Voor de resultaten van de afzonderlijke studies wordt verwezen naar bijlage III en IV.