

Terazosine G04CA03, april 2018

Indicatie

Benigne prostaathyperplasie (BPH).

Standpunt Ephor

Terazosine wordt door Ephor geadviseerd voor de behandeling van symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH) vergelijkbaar met andere alfablokkers. De klinische relevantie is beperkt.

Terazosine is geregistreerd voor de behandeling van symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH).(1) Terazosine is sinds 1991 internationaal in de handel.

Terazosine is een selectieve alfa-1-blokker met quinazolinestructuur. Door alfa-adrenerg receptorantagonisme wordt de tonus van het spierweefsel van de prostaat en urinewegen beïnvloed. Hierdoor verbeterd de urinestroom.(2)

Ervaring: Het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is onbekend. Er zijn geen data apart gepubliceerd.

Effectiviteit:

BPH: bij 2084 mannen (gemiddelde leeftijd 66 jaar) verbeterde significant ($p < 0,001$) de Amerikaanse Urologische Associatie-score (AUA-score) bij gebruik van 2-10 mg terazosine (7,6 95% BI -8,0;-7,1) in vergelijking met placebo (-3,7 95% BI -4,1;-3,2). De kwaliteit van leven verbeterde significant ($p < 0,001$) met terazosine (-1,3 95% BI -1,4;-1,2) in vergelijking met placebo (-0,6 95% BI -0,7;-0,5).(3)

Terazosine (2-10 mg) gaf bij 134 mannen (gemiddelde leeftijd 65 jaar) een significante toename ($p < 0,001$) van urine stroomsnelheid zonder een significant effect op (post)voided volume. BPH gerelateerde symptomen verbeterden significant ($> 30\%$).(4) Bij 1229 mannen (gemiddelde leeftijd 65 jaar) werd het gebruik van 10 mg terazosine vergeleken met 5 mg finasteride of de combinatie van beide. De gemiddelde verandering van de symptoom score ten opzichte van de baseline nam significant af ($p < 0,001$) met terazosine (6,1) vergeleken met placebo (2,6). De gemiddelde verandering in piek-urinestroom namen significant toe ($p < 0,001$) met terazosine (2,7 ml/s) vergeleken met placebo (1,4 ml/s).(5)

Bijwerkingen: vaak duizeligheid, (orthostatische)hypotensie, tachycardie, palpitaties, pijn op de borst, misselijkheid en braken.

Interactiepotentieel: klein met < 5 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: geen verschil van betekenis tussen oud en jong.(6)

Dosering: geen dosisaanpassing bij ouderen nodig.

Gebruiksgemak: 1x daags, de tabletten mogen niet fijngemalen worden.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Niet bekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?

65-74 jaar: 294 mannen

75+ jaar: 472 mannen

Effectiviteit

In een prospectieve gerandomiseerde dubbelblinde studie werd gedurende 1 jaar bij 2084 patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar) met BPH het gebruik van 2-10 mg terazosine vergeleken met placebo. Patiënten ontvingen een startdosering van 1 mg terazosine de eerste drie dagen, gevolgd door 2 mg, gedurende de volgende vijftwintig dagen, waarna stapsgewijs werd getitreerd tot 5 mg of 10 mg totdat een optimale dosering was bereikt. De AUA-score verbeterde significant ten opzichte van de baseline ($20,1 \pm 0,17$) met terazosine (38%, n=976) in vergelijking met placebo (18%, n=973) (terazosine: -7,6 95% BI -8,0;-7,1 en placebo: -3,7 95% BI -4,1;-3,2, $p < 0,001$). De kwaliteit van leven verbeterde ook significant met terazosine in vergelijking met placebo (-1,3 95% BI -1,4;-1,2 en -0,6 95% BI -0,7;-0,5, $p < 0,001$). De piek in urinestroomsnelheid verbeterde ten opzichte van de baseline (9,6 ml/s) met terazosine (2,2 ml/s) en placebo (0,7 ml/s) ($p < 0,05$). BPH-gerelateerde operatie moest worden uitgevoerd bij 41 patiënten die terazosine gebruikten in vergelijking met 48 patiënten uit de placebogroep.(3)

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werd gedurende 2 jaar bij 134 patiënten (gemiddelde leeftijd: 65 jaar) met BPH het gebruik van 2-10 mg terazosine vergeleken met placebo. Patiënten ontvingen een startdosering van 1 mg terazosine in de eerste week, gevolgd door 2 mg, 5 mg of 10 mg gedurende de volgende twee wekelijkse intervallen, totdat een optimale dosering was bereikt. Terazosine gaf een significante toename in urine stroomsnelheid (gemiddeld en piek) zonder een significant effect op (post)voided volume ($p < 0,001$). Daarbij was er een significante verbetering (>30%) van BPH gerelateerde symptomen met terazosine in vergelijking met placebo: obstructieve symptomen: 63% versus 41%, irritatieve symptomen: 42% versus 24% en totaal aan symptomen: 55% versus 33% (Boyarsky symptoom score).(4)

In een dubbelblinde placebogecontroleerde studie werd gedurende een jaar bij 1229 patiënten (gemiddelde leeftijd 65 jaar) met BPH werd het gebruik van 10mg terazosine vergeleken met 5 mg finasteride of de combinatie van beide. De gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline van de symptoom score namen af voor placebo (2,6), finasteride (3,2), terazosine (6,1) en de combinatietherapie (6,2, $p < 0,001$ voor de vergelijking van terazosine met de combinatie therapie, met finasteride en met placebo). De gemiddelde verandering gedurende een jaar voor de piek urinestroom nam toe met placebo (1,4 ml/s), finasteride (1,6 ml/s), terazosine (2,7 ml/s) en de combinatietherapie (3,2 ml/s, $p < 0,001$ voor de vergelijking van terazosine met de combinatie therapie, met finasteride en met placebo).(5)

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

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De tijd tot effect wordt binnen 1 jaar weken bereikt.(3,5)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

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

Duizeligheid trad significant vaker ($p \leq 0,001$) op bij het gebruik van terazosine (12%) dan bij placebo (6%). Daarnaast treden significant vaker op: asthenie (8% versus 3%, $p \leq 0,001$) en perifeer oedeem (4% versus 1%, $p \leq 0,001$). (3)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Nee.

Duizeligheid

Vaak (1-10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie

Vaak (1-10%) duizeligheid, flauwvallen, vertigo en wazig zien. Dit kan het valrisico verhogen.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Vaak (1-10%) (orthostatische)hypotensie.

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) misselijkheid en braken.

Hemostase

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Vaak (1-10%) tachycardie, palpitaties en pijn op de borst. Zelden (<0,01%) atriumfibrilleren.

Cognitie

Nee.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Vaak duizeligheid, (orthostatische)hypotensie, tachycardie, palpitaties, pijn op de borst, misselijkheid en braken.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, terazosine heeft interacties met calciumantagonisten. Gelijktijdige toediening met fosfodiësterase-remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) kan leiden tot symptomatische hypertensie. Het interactiepotentieel is klein: klinisch relevante interacties met <5 geneesmiddelen (groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Het 'Intra-operative Floppy Iris Syndrome' (IFIS) is waargenomen tijdens een cataractoperatie bij enkele patiënten met alfa-1-blokkers. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen.

Farmacokinetiek

De resorptie is 80-100%. Terazosine wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever. De eliminatie is voornamelijk in metabolieten via de galwegen. De onveranderde stof wordt voor 10% met de urine en voor 20% met de feces uitgescheiden.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Ja, geen verschil van betekenis gevonden.(6)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee, de biologische beschikbaarheid is circa 100%.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

1 mg 1×/dag gedurende 3-7 dagen, gevolgd door 2 mg 1×/dag gedurende 11-14 dagen. De dosering met intervallen van één tot twee weken zo nodig langzaam verhogen tot een onderhoudsdosering van 5-10 mg 1×/dag. Als de behandeling enkele dagen is onderbroken, opnieuw instellen op startdosering.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: terazosinedosis zorgvuldig titreren bij leverfunctiestoornissen. Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, wordt het gebruik van terazosine bij hen niet aanbevolen.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

De dosering is eenmaal daags, tablet innemen met voldoende water. De tabletten mogen niet fijngemalen worden

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

De initiële dosis moet 0,5 mg bedragen. Langzame dosisverhogingen moeten onder strikt toezicht worden uitgevoerd.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Indien na 6 weken geen verbetering is opgetreden de behandeling staken. Wanneer plotseling wordt gestopt, zullen de klachten weer toenemen. Als het gebruik van dit geneesmiddel gedurende meerdere dagen wordt stopgezet, moet de behandeling opnieuw worden gestart met het aanvankelijke dosisregime.

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Terazosine

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO MAIN,P0 LANG,P3 RVG1:H,NL,16646

2. Farmacotherapeutisch Kompas: Terazosine

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/terazosine>

3. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DE, Padley RJ.

The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. Urology. 1996 Feb;47(2):159-68.

4. Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J, Casey RW, Boake RC, Beland G, Fradet Y,

Trachtenberg J, Orovan WL, Schick E, Klotz LH. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology. 1996 Mar;47(3):335-42.

5. 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.

6. Sennello LT, Sonders RC, Glassman HN, Jordan DC, Luther RR, Tolman KG. Effect of age on the pharmacokinetics of orally and intravenously administered terazosin. *Clin Ther.* 1988;10(5):600-7.