

## NHG-Standaard Bemoeilijkte mictie (1)

Als fabrikant van het geneesmiddel dutasteride (Avodart®) willen wij wijzen op enkele onjuistheden in de nieuwe NHG-Standaard. In noot 27 staat: 'Net als bij finasteride is het klinisch effect beperkt en duurt het lang (12 maanden voor klachten, eerder voor flow) voordat een merkbaar effect optreedt.'

Het is onjuist dat het 12 maanden duurt voordat er met Avodart® een merkbaar effect optreedt. In de IB-tekst staat: 'Hoewel in een vroeg stadium verbetering kan worden gezien, kan het tot 6 maanden duren voordat een respons op de behandeling kan worden bereikt.' De belangrijkste publicatie van Avodart®<sup>1</sup> laat zien dat de symptoomscore na gemiddeld 6 maanden significant verbetert. In één van de onderzoeken was na 3 maanden al een significante verbetering aangetoond, en significante verbetering van de piek-flow werd al na 1 maand aangetoond.

Verder zijn wij verbaasd over de vermelding: 'Er is onderzoek gaande naar de toegevoegde waarde van 5- $\alpha$ -reductaseremmers naast een behandeling met alfablokkers, maar dit heeft nog niet tot een aanbeveling geleid.'

Het MTOPS-onderzoek<sup>2</sup> waarnaar verwezen wordt, is immers in 2003 al gepubliceerd. Dit onderzoek (follow-up 4,5 jaar en meer dan 3.000 patiënten) heeft aangetoond dat combinatietherapie effectiever is dan monotherapie.

Op basis van het MTOPS doet de American Urological Association (AUA) wel degelijk aanbevelingen met betrekking tot combinatietherapie.<sup>3</sup> 'The combination of an alpha-adrenergic receptor blocker and a 5 alpha-reductase inhibitor (combination therapy) is an appropriate and effective treatment for patients with LUTS associated with demonstrable prostatic enlargement.' In de richtlijn is ook nadrukkelijk aandacht voor het realiseren van risicoreducties met combinatietherapie op de incidentie van acute urine-retentie (AUR) en chirurgisch ingrijpen als gevolg van benigne prostaathyperplasie (BPH). In het MTOPS-onderzoek wer-

den deze risicoreducties niet waargenomen met doxazosine monotherapie.

In algemene zin betreuren wij het dat de medicamenteuze behandeling in de nieuwe standaard alleen gericht is op symptoombestrijding en er geen aandacht is voor de progressieve aard van symptomatische BPH en complicaties als AUR en chirurgisch ingrijpen die daarmee gepaard gaan. AUR en chirurgisch ingrijpen worden beschouwd als de meest significante uitkomsten van LUTS en BPH.<sup>1</sup>

D.A.L.G. Aelvoet, *medical director* GSK

1 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;60:434-41.

2 McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.

3 AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):530-547.

## Antwoord

Inderdaad melden Roehrborn et al. al een significante verbetering van de symptoomscore na 6 in plaats van 12 maanden behandeling.<sup>1</sup> De aanbevelingen blijven echter onveranderd.

De tweede vraag luidt waarom combinatietherapie in de eerste lijn niet wordt aanbevolen.

In het MTOPS-onderzoek wordt een additionele waarde van een 5- $\alpha$ -reductaseremmer aan therapie met de alfablokker doxazosine gevonden.<sup>2</sup> Deze positieve resultaten zijn nog niet eerder bij wetenschappelijk onderzoek verkregen. Daarbij beschrijft het de combinatietherapie van finasteride met een alfablokker die in de standaard niet wordt aangeraden. Een en ander staat in noot 25 tot en met 27 van de standaard. Op basis van de genoemde onderzoeksresultaten is de werkgroep van mening dat er onvoldoende bewijs is

om combinatietherapie in de eerste lijn aan te raden.

Het derde kritiekpunt bestaat eruit dat het lijkt alsof in de nieuwe standaard de medicamenteuze behandeling slechts gericht is op symptoombestrijding en er geen aandacht is voor een progressief beloop. Dit is een misverstand. De huisarts voert een beleid waarin voorlichting, goede begeleiding en eventueel medicatie belangrijke aandachtspunten zijn. Bemoeilijkte mictie is niet per definitie progressief. Behandeling met finasteride kent ook aanmerkelijke bezwaren zoals erectiele disfunctie, intolerantie en (zelden) mammacarcinoom. Het is de vraag of het afremmen van de progressie klinisch relevant is: in de genoemde trial is de kans op AUR of operatie uiterst klein (respectievelijk 0,6 en 1,3 per 100 mannen in de placebogroep).<sup>2</sup> De huisarts volgt in overleg met de patiënt nauwgezet het natuurlijk beloop en het effect van eventuele medicamenteuze behandeling. J.S. Starreveld, A.C.M. Romeijnders, R.J. Wolters, A.N. Goudswaard

1 Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-41.

2 Mc Connell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.

## NHG-Standaard Bemoeilijkte mictie (2)

Met veel belangstelling las ik de tweede herziening van de NHG-Standaard Bemoeilijkte mictie bij oudere mannen (H&W 2005;47:571-86). Helaas staan er mijns inziens een aantal onjuistheden in. Ten eerste adviseert men om het 'gebruik van alfablokkers te stoppen na 3-6 maanden'. Deze uitspraak mist elke wetenschappelijke grond. Alleen het SMART-onderzoek, een onderzoek naar het effect

van de combinatie tamsulosine en dutasteride, doet een uitspraak over een subgroep van patiënten waarbij op basis van de initiële IPSS < 20 de tamsulosine gestopt kan worden.<sup>1</sup>

Vervolgens staat op bladzijde 572 dat de IPSS voor de huisarts geen duidelijk voordeel oplevert voor diagnostiek en beleid. Een gemiste kans. Juist de IPSS heeft zijn nut ruimschoots bewezen als objectief instrument in de diagnostiek en therapie van LUTS. De richtlijnen van de American Urological Association (AUA) gebruiken in een diagnostische en therapeutische beslissboom primair het mictiedagboek en de IPSS.<sup>2</sup>

Op bladzijde 573 staat: 'voor 5- $\alpha$ -reductaseremmers (...) is in de huisartsenpraktijk geen plaats' en 'men onderzoekt momenteel de meerwaarde van 5- $\alpha$ -reductaseremmers'. Deze uitspraken zijn onjuist en niet onderbouwd. Voor de huidige twee 5- $\alpha$ -reductaseremmers hebben verschillende onderzoeken de effectiviteit duidelijk aangetoond.<sup>3-5</sup> Dutasteride laat zelfs na een periode van vier jaar nog steeds een verbetering in symptoomscore en uroflowmetrie zien ten opzichte van de data na twee jaar.<sup>5</sup>

Tot slot tonen de in 2003 in de *New England Journal of Medicine* gepubliceerde MTOPS-onderzoeken aan dat combinatie therapie van een 5- $\alpha$ -reductaseremmer en een alfablokker effectiever is dan monotherapie van een van de beide geneesmiddelen.<sup>6</sup>

Ik hoop dat het NHG zich realiseert dat door deze onjuistheden huisartsen in hun dagelijkse praktijk de nog steeds groeiende groep mannen met LUTS een therapie onthouden die niet alleen effectief is wat betreft symptoomreductie maar ook de progressie van LUTS significant reduceert.

E.B. Cornel, uroloog

EBC heeft in de afgelopen 5 jaar financiële vergoedingen ontvangen voor nascholingsactiviteiten voor huisartsen en urologen van de firma's Sanofi-Synthelabo, Yamanouchi, en GSK. Voor het geven van adviezen op incidentele basis aan de firma Yamanouchi heeft EBC in 2002 en 2003 een financiële vergoeding ontvangen.

Sedert 1 jaar is EBC lid van de redactieraad van *Uromotief*. De vakgroep Urologie ZGT, waar EBC lid van is, heeft de afgelopen 5 jaar aan de volgende wetenschappelijke onderzoeken meegedaan waarvoor de vakgroep een tegemoetkoming in de kosten is ontvangen: EOQUIN trial (NDDO, Amsterdam), TOSCANE study (Sanofi-Synthelabo), REDUCE study (GSK).

- 1 Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. *Alpha-Blocker Therapy Can Be Withdrawn in the Majority of Men Following Initial Combination Therapy with the Dual 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor Dutasteride*. *European Urology* 2003;44:461-6.
- 2 AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: *Diagnosis and treatment recommendations*. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):530-47.
- 3 Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, Mc Connell JD, et al. *The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia*. *The finasteride study group*. *N Engl J Med* 1992;327:1185.
- 4 O'leary MP, Roehrborn C, Andriole G, Nickel C, Boyle P, Hofner K. *Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor*. *BJU Int* 2003;92(3):262.
- 5 Debruyne FMJ, Barkin J, Van Erps P, Reis M, Tammela TLJ, Roehrborn C. *Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia*. *European Urology* 2004;46:488-95.
- 6 McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr., Dixon CM, Kusek JW, et al. *The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia*. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.

## Antwoord

De keuze voor '3-6 maanden' is – zoals Cornel terecht opmerkt – niet gemaakt op basis van wetenschappelijk onderzoek. Er ligt een praktische huisartsenredenering aan ten grondslag: het beloop van bemoeilijkte mictie wordt gekenmerkt door een wisselend klachtenpatroon. De klachten kunnen verergeren, maar óók stabiel blijven en zelfs verdwijnen.<sup>1</sup> Daarnaast is in onderzoek naar de effectiviteit

van alfablokkers slechts gedurende enkele maanden tot hooguit een jaar gemeten.<sup>2,3</sup> Dat betekent dat de patiënt die aanvankelijk baat heeft bij medicatie na enkele maanden niet meer weet of een verminderd klachtenpatroon zijn oorsprong vindt in het innemen van medicatie dan wel in het natuurlijk beloop. Deze overwegingen rechtvaardigen naar de mening van de werkgroep een stoppoging na 3-6 maanden.

Cornel vraagt zich af waarom het gebruik van de IPSS als diagnostisch instrument in de eerste lijn niet wordt aangeraden. De IPSS is ontwikkeld om de effecten van therapie te beoordelen en is als zodanig ruimschoots getest en gevalideerd. In het verleden is bij herhaling aangetoond dat het niet geschikt is voor diagnostisch gebruik.<sup>4-6</sup> In de Amerikaanse richtlijn<sup>7</sup> wordt de hoogte van de IPSS alleen gebruikt om mannen met lichte klachten te kunnen onderscheiden van anderen. Verder adviseert deze richtlijn om het instrument niet te gebruiken als substituuut voor een individuele weging van de ervaren hinder en ernst van de klachten. De werkgroep meent daarom dat de meerwaarde te beperkt is om als een aanbeveling in de standaard te worden opgenomen.

Cornel vraagt zich af waarom 5- $\alpha$ -reductaseremmers niet worden aangeraden. Het effect van 5- $\alpha$ -reductaseremmers treedt in vergelijking met alfablokkers veel later op, is beperkter van omvang, en alleen significant bij prostaatvolumes >40ml. Bij patiënten in de eerste lijn is de werking om deze reden onpraktisch en minder klinisch relevant. In de eerste lijn is een alfablokker daarom eerste keus: het gemiddelde effect laat niet lang op zich wachten en is duidelijker dan dat van een alfareductaseremmer en onafhankelijk van het prostaatvolume.

J.S. Starreveld, A.C.M. Romeijnders,  
R.J. Wolters, A.N. Goudswaard

- 1 Temml C, Brossner C, Schatzl G, Pomholzer A, Knoepp L, Madersbacher S. *The natural history of lower urinary tract symptoms over five years*. *Eur Urol* 2003;43:374-80.
- 2 Clifford GM, Farmer RD. *Medical therapy for*

*benign prostatic hyperplasia: a review of the literature.* Eur Urol 2000;38:2-19.

- 3 Wilt TJ, Mac DR, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2003.*
- 4 Ezz El Din K, Koch WFRM, De Wildt MJAM, Kiemeny LALM, Debruyne FMJ, De la Rosette JJMCH. Reliability of the international prostate symptom score in the assessment of patients with lower urinary tract symptoms and/or benign prostatic hyperplasia. J Urol 1996;155:1959-64.
- 5 Chancellor MB, Rivas DA, Keeley FX, Lotfi MA, Gomella LG. Similarity of the American Urological Association Symptom Index among men with benign prostatic hyperplasia (BPH), urethral obstruction not due to BPH and detrusor hyperreflexia without outlet obstruction. Br J Urol 1994;74(2):200-3.
- 6 Stoevelaar HJ, Van de Beek C, Nijs HG, Casparie AF, McDonnell J, Janknegt RA. The symptom questionnaire for benign prostatic hyperplasia: an ambiguous indicator for an ambiguous disease. Br J Urol 1996;77(2):181-5.
- 7 American Urological Association. Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. <http://www.auanet.org/guidelines>. 2003.

## Perniones

Het artikel van Lagro-Janssen over pernioles (H&W 2004;47:561-4) bevat weinig meer informatie dan de Kleine kwaal in 2003 (H&W 2003;46:778-81) met dien verstande dat daar geen onderzoek gevonden werd waaruit enige positieve werking bleek van vitamine-D<sub>3</sub>-injecties intramusculair. Het is jammer dat het artikel niet vermeldt dat de ampullen niet meer te verkrijgen zijn tot verdriet van een kleine, maar constante groep patiënten.

J.C.Ponten, apotheekhoudend huisarts

## Antwoord

De bedoeling van ons literatuuronderzoek was om dat wat bekend is over de behandeling van pernioles samen te vatten. Inderdaad, we schreven dat al in de inleiding, zijn de vitamine-D<sub>3</sub>-injecties in Nederland niet meer verkrijgbaar. Of dat een gemis is voor de patiënten valt te bezien. Het onderzoek dat wij beschreven le-

vert in ieder geval het overtuigende bewijs van de werkzaamheid van vitamine D<sub>3</sub> bij pernioles niet. Wij zien de in ons artikel genoemde opties (vitamine D<sub>3</sub>, nifedipine en fluocinoloncrème) vooral als mogelijke onderwerpen voor nieuw onderzoek.

A.L.M. Lagro-Janssen, I.H. Souwer

## Indicatie voor een bètablokker? Kies voortaan metoprolol!

Afgelopen weken werden wij gebeld door patiënten en huisartsen, die in onzekerheid verkeren over de bètablokker die wij voorschrijven aan patiënten met coronaire hartziekten. Zij verwijzen daarbij naar de adviezen van het NHG (H&W 2004;47:651).

In dit advies refereren Wiersma et al. aan de meta-analyse van Carlberg over atenolol bij hypertensie (Lancet 2004;364:1684-9). Hieruit bleek atenolol ten opzichte van een placebo bij hypertensie alleen beroerte te voorkomen, terwijl sterfte en hartinfarcten niet afnamen. In vergelijking met andere strategieën bleek atenolol sterfte, hartinfarct en beroerte minder goed te voorkomen dan alternatieve anti-hypertensiva. De auteurs van het artikel in de Lancet twijfelen derhalve of atenolol een eerstelijnsantihypertensiva moet zijn. Een belangrijke tekortkoming van deze meta-analyse is dat zij hoofdzakelijk berust op het LIFE-onderzoek, waarbij atenolol is vergeleken met losartan bij oudere hypertensiepatiënten met ECG-linkerkamerhypertrofie. Dé grote beperking van dit zwaar bekritiseerde onderzoek is dat het gebruik van ACE-remmers was uitgesloten, terwijl die van groot nut zijn gebleken bij vrijwel alle hartziekten. Wiersma et al. trekken evenwel de lijn van atenolol bij hypertensie meteen door naar myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen of anderszins en adviseren huisartsen om patiënten om te zetten naar metoprolol, waar dit in de Lancet is onderzocht noch geadviseerd.

Kwalijker dan deze onjuiste berichtgeving is de NHG-patiëntenbrief *Bètablokker? Voortaan metoprolol!* Hierin wordt naast uit-

leg over de werking van bètablokkers een 'nieuw onderzoek aangekondigd, waarin een belangrijk verschil naar voren komt tussen de bètablokkers atenolol en metoprolol'. Het is ons onduidelijk waar deze vergelijking op berust. Directe vergelijking tussen atenolol en metoprolol op grote schaal bestaat niet. De beschermende werking van bètablokkers bij cardiovasculaire aandoeningen inclusief hartfalen is al meer dan twintig jaar bekend, maar verschillen tussen bètablokkers zijn niet of slechts marginaal onderzocht. Patiënten worden door deze brief in verwarring gebracht en zoeken contact met hun specialist of huisarts, die afgaand op richtlijnen en goed gedocumenteerd onderzoek op het gebied van myocardinfarct, angina pectoris, hartrit-mestoonissen en hartfalen tot een weloverwogen besluit is gekomen.

Het is onbegrijpelijk dat het NHG deze foutieve informatie afdrukt in zijn tijdschrift en tevens onjuiste informatie in een patiëntenbrief zo formuleert, dat patiënten en hun huisartsen in verwarring raken. Met name het doortrekken van een bevinding bij hypertensie naar hartinfarct, angina pectoris en hartfalen is wetenschappelijk onjuist en tevens onnodig beangstigend voor patiënten en hun huisartsen.

prof. dr. F.W.A. Verheugt, cardioloog,  
prof.dr. Th. Thien, internist

## Antwoord

Graag maken we van de reactie van de collega's Verheugt en Thien gebruik om onze mededeling over de voorkeur voor metoprolol te verduidelijken. De voorkeur voor het lipofiele bèta-1-selectief middel metoprolol bij patiënten met een myocardinfarct, angina pectoris of hartfalen berust niet primair op de meta-analyse van Carlberg et al., die immers gaat over patiënten met hypertensie, maar op het feit dat metoprolol voor deze indicaties op betere resultaten kan bogen, dan wel beter onderzocht is. Voor atenolol ontbreekt goeddeels overtuigend bewijs voor deze indicaties. Een en ander wordt aangeduid in het begin van onze mededeling en is uitvoeriger na te lezen in de noten