

Den Nationale Rekommandationsliste

Vandladningsbesvær hos mænd

IRF

2020

Indhold

Indledning	3
Emneafgrænsning	4
α1-receptorblokkere	5
5α-reduktasehæmmere	12
PDE-5-hæmmere	18
Relevante danske behandlingsvejledninger	22
Ændringslog	22
Forfattere	22
Juridiske forhold	22
Referencer	23
Ordliste	26
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	27
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	31

Indledning

Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) består af en række anbefalinger (rekommandationer), som fungerer som beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en konkret patientgruppe.

Formålet med NRL er at vurdere den tilgrundliggende evidens for effekt og bivirkninger til lægemidler inden for samme lægemiddelgruppe, når et lægemiddel fra denne gruppe er indiceret til en given tilstand. Rekommandationerne danner grundlag for regionernes basisliste og kan guide valget mellem præparater i forbindelse med udarbejdelsen af behandlingsvejledninger. NRL har baggrund i evidens og gældende specialistviden og formålet er at give klinisk meningsfyldte rekommandationer rettet mod læger i almen praksis.

NRL omfatter udelukkende tilstande, hvor behandling kan iværksættes og varetages i almen praksis. Der foretages i NRL ikke sammenligninger på tværs af lægemiddelgrupper, ligesom overvejelser vedr. pris eller tilskudsstatus ikke indgår i rekommandationerne.

Udarbejdelsen af denne NRL er baseret på fokuserede spørgsmål (bilag 1), en dokumenteret litteraturudvælgelsesproces (bilag 2) og omfatter en gennemgang af evidens for lægemidlers effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer samt relevante patientpræferencer.

Den Nationale Rekommandationsliste udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et Rådgivende Udvalg. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af NRL og der udarbejdes løbende rekommandationer vedr. forskellige lægemiddel- og sygdomsgrupper.

Hvad betyder anbefalingerne?

Rekommanderet

Lægemidlet vurderes mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidler fra denne lægemiddelgruppe. Lægemidler, der er rekommanderede vurderes at være ligeværdige.

Rekommanderet i særlige tilfælde

a) I tilfælde, hvor der er rekommanderede lægemidler: det vurderes at lægemidlet ikke er ligeværdigt med rekommanderede lægemidler, men ikke mere skadeligt end gavnligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidler fra denne lægemiddelgruppe.

b) I tilfælde, hvor der ikke er rekommanderede lægemidler: det vurderes usikkert, om lægemidlet er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidler fra denne lægemiddelgruppe. Lægemidler, der er rekommanderede i særlige tilfælde er ikke nødvendigvis ligeværdige.

Ikke rekommanderet

Lægemidlet vurderes mere skadeligt end gavnligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidler fra denne lægemiddelgruppe eller i forhold til lægemidler, som er rekommanderede eller rekommanderede i særlige tilfælde. Lægemidler, der er ikke rekommanderede, er ikke nødvendigvis ligeværdige.

Emneafgrænsning

Dette baggrundsnotat omhandler mandlige patienter med vandladningsbesvær, hvor farmakologisk behandling er indiceret. Non-farmakologiske tiltag vurderes ikke. Den histopatologiske diagnose benign prostatahyperplasi har tidligere været anvendt og dette baggrundsnotat omhandler lægemidler benyttet til behandling af symptomer svarende til denne. Baggrundsnotatet omhandler ikke lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom. Hvis patienten har en komponent af overaktiv blæresyndrom findes der kombinationspræparater. Dette baggrundsnotat beskæftiger sig imidlertid ikke med kombinationspræparater. Nykturi, urininkontinens og vandladningsbesvær på grund af cancer vil ikke blive berørt i dette baggrundsnotat.

Den mindste klinisk relevante forskel målt på International Prostate Symptom Score (IPSS) er af specialistgruppen valgt at være 3 point.

Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemidler: α 1-receptorblokkere (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin og terazosin), 5α -reduktasehæmmere (dutasterid og finasterid) og phosphodiesterase-5-hæmmere (tadalafil). Der er andre phosphodiesterase-5-hæmmere på markedet, men da kun tadalafil, pga. lang halveringstid, er godkendt til vandladningsbesvær hos mænd, er kun dette medtaget.

α 1-receptorblokkere

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Alfuzosin	2,5 mg p.o. 3 gange dagligt (2,5-10 mg)
Alfuzosin depot	10 mg p.o. 1 gang dagligt
Doxazosin	8 mg p.o. 1 gang dagligt (4-8 mg)
Tamsulosin	0,4 mg p.o. 1 gang dagligt
Terazosin	10 mg p.o. 1 gang dagligt (5-10 mg)

Virkningsmekanisme

De α 1-adrenoreceptor-blokerende lægemidler virker ved selektivt at blokere postsynaptiske α 1-adrenoreceptorer i den glatte muskulatur i prostata, blærebunden og den prostatisk del af urethra. Denne blokade medfører nedsat urethral tonus og dermed nedsat infravesikal obstruktion. Således nedsættes udløbsmodstanden under vandladningen og blæretømningen øges¹.

Evidensgennemgang

Til besvarelse af de fokuserede spørgsmål er der fundet en guideline fra European Association of Urology fra 2017², som tager udgangspunkt i metaanalyser fra hhv. 2004³ og 2008⁴ vedr. α 1-adrenoreceptor-blokerende lægemidler. Til vurdering af effekt er anvendt International Prostate Symptom Score (IPSS) eller Symptom Index of the American Urological Association (AUA-SI). Begge scoringssystemer indeholder 7

spørgsmål vedr. symptomer på vandladningsbesvær, der kan scores med 0-5 point afhængig af sværhedsgrad. IPSS er en udbygning af AUA-SI, som tillægger ét yderligere spørgsmål vedrørende livskvalitet⁵. Det vurderes derfor, at symptomlindring målt ved IPSS og henholdsvis AUA-SI er tæt på ligeværdige og begge medtages derfor.

Effekt

Generelt ses der reduktion af symptomer associeret med benign prostatahyperplasi på 10 til 20 % ved behandling med placebo sammenlignet med 30 til 45 % ved behandling med α 1-adrenoreceptor-blokerende lægemidler³.

IPSS:

Med sammenlagt 26 studier med en patientgruppe med en alder på mellem 58 og 68 år og behandlingsperiode mellem 4 og 24 uger er der fundet en vægtet median forbedring af den samlede score på IPSS/AUA-SI i forhold til placebo for hvert enkelt lægemiddel på hhv. 1,67 point [95% CI 1,23 – 2,11] for alfuzosin blandt i alt 2.475 forsøgspersoner, 3,06 point [95% CI 1,33 – 4,79] for tamsulosin blandt i alt 3.004 forsøgspersoner, 3,4 point [95% CI 2,51 – 4,29] for terazosin blandt i alt 305 forsøgspersoner og 2,16 point [95% CI 1,33 – 2,91] for doxazosin blandt i alt 686 forsøgspersoner⁴.

Det bemærkes, at der i ovennævnte studier er anvendt AUA-SI såvel som IPSS. Ved gennemgang af de inkluderede studier er der også nogle forskelle i tidsperioden for forsøgene, studiepopulation samt dosering af lægemidlerne. Det var kun tamsulosin og terazosin, der opnåede den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel (3 point på IPSS). Når dette sammenholdes med, at der i head-to-head studier ikke er fundet statistisk signifikant forskel med hensyn til effekt på IPSS mellem de fire lægemidler^{3,4}, betragtes effekten på IPSS som ligeværdig og for samtlige lægemidler klinisk relevant i forhold til ingen behandling med α 1-receptorblokkere.

Bivirkninger

Vaskulære bivirkninger:

Ved det samlede outcome ”vaskulære bivirkninger” defineret som svimmelhed, hypotension og synkope var sandsynligheden sammenlignet med placebo øget for alfuzosin med odds ratio (OR) på 1,66 [95% CI 1,17 – 2,36], for doxazosin med OR på 3,86 [95% CI 1,86 – 8,02], for terazosin med OR på 3,71 [95% CI 2,48 – 5,53] og for tamsulosin med OR på 1,42 [95% CI 1,00 – 2,05]⁴.

Svimmelhed:

Der er større sandsynlighed for svimmelhed ved behandling med alfuzosin ift. placebo (OR = 1,49 [95% CI 1,02 – 2,17]; 2.475 patienter), terazosin (OR = 3,06 [95% CI 2,22 – 4,20]; 3.701 patienter), doxazosin (OR = 4,2 [95% CI 1,75 – 10,08]; 686 patienter) og tamsulosin (OR = 1,35 [95% CI 0,97 – 1,88]; 3.004 patienter)⁴. Den absolutte risiko for svimmelhed ved behandling med placebo var i disse studier 4,4 %, og svarer således til NNH på 8, 13, 50 og 69 for hhv. doxazosin, terazosin, alfuzosin og tamsulosin.

Ortostatisk hypotension:

Denne bivirkning er for placebo vedkommende rapporteret med en frekvens på 0,5 % (12/2.407) i de 5 studier, der har rapporteret dette separat⁶⁻¹⁰. Der er fundet statistisk signifikant øget forekomst af fænomenet ved behandling med terazosin (OR = 5,36 [95% CI 2,61 – 11,00]) og doxazosin (OR = 2,53 [95% CI 1,58 – 4,04]). Der er ikke fundet statistisk signifikant øget forekomst ved behandling med alfuzosin (OR = 2,44 [95% CI 0,86 – 6,79]) eller tamsulosin (OR = 1,13 [95% CI 0,17 – 7,54])⁴, men da de brede konfidensintervaller er betinget af den lave forekomst kan det dog ikke udelukkes, at sandsynligheden er sammenlignelig med de øvrige.

Intra-operative Floppy Iris Syndrome (IFIS):

Syndromet opstår under kataraktkirurgi og består af en triade af flagrende iris, prolaps af iris mod incisionen og progredierende pupilkonstriktion. Disse forhold gør komplikationsraten i forbindelse med operation højere end ellers. Risikoen kan reduceres ved flere præ- og perioperative tiltag, herunder eks. maksimal pupildilatation, særlige kirurgiske teknikker og operation ved erfaren kirurg¹¹.

En metaanalyse fra 2011¹² har undersøgt sammenhængen mellem α 1-adrenoreceptorblokerende lægemidler og udviklingen af IFIS. Denne samler data fra i alt 17 studier med 17.588 øjne. Incidensen af IFIS i de inkluderede studier med flere end 100 patienter varierede fra 0,9 – 3,7 %. Sandsynligheden for at udvikle IFIS ved behandling med tamsulosin relativt til at udvikle IFIS uden behandling med en α 1-adrenoreceptorblokker var væsentligt forøget med en odds ratio på 672,0 [95% CI 216,4 – 2086,7]. Sandsynligheden for IFIS ved behandling med hhv. alfuzosin, terazosin og doxazosin var øget med odds ratioer på hhv. 40,7 [95% CI 3,2 – 514,8], 15,1 [95% CI 2,8 – 81,1] og 24,2 [95% CI 1,7 – 351,7]¹².

Fundene er yderligere bekræftet i et prospektivt studie af 1.274 konsekutive patienter, som fik foretaget katarakt-kirurgi. Disse blev under operationen karakteriseret som IFIS eller non-IFIS. Medicinforbrug i minimum 1 måned før operationen blev registreret af en uafhængig læge. Der blev fundet i alt 63 tilfælde af IFIS (4,9 %). I gruppen, der udviklede IFIS var 28,6 % i behandling med tamsulosin (relativt til 9,7 % i non-IFIS gruppen), 19,0 % i behandling med alfuzosin (relativt til 9,0 % i non-IFIS gruppen) og 9,5 % med terazosin (relativt til 4,0 % i non-IFIS gruppen). Disse var alle statistisk signifikante med p-værdi lig med eller under 0,05. Odds ratio for tamsulosin, alfuzosin og terazosin var hhv. 3125,0 [95% CI 287,3 – 35991,1], 788,9 [95% CI 73,4 – 5145,2] og 512,3 [95% CI 51,9 – 2281,3]¹³. Man fandt i dette studie ikke en sammenhæng mellem varigheden af behandlingen og risikoen for IFIS, og risikoen synes ikke at reduceres ved at pausere behandlingen forud for kirurgi¹¹.

Hjerteinsufficiens:

Begrænsede data har ikke vist øget risiko for forværring af eksisterende hjertesvigt blandt patienter behandlet med α 1-adrenoreceptor^{4,14}, men forsigtighed er anbefalet ved behandling af patienter med akut hjertesvigt¹.

Behandlingsophør pga. bivirkninger:

Der er fundet statistisk signifikant højere ophør med behandlingen med doxazosin (5,7 %) relativt til placebo (2,6 %) blandt 822 patienter ($p < 0,001$)⁸ på grund af bivirkninger. Samme tendens er fundet i et review fra 2004, der viste en ikke statistisk signifikant relativ risiko på 1,88 [95% CI 0,88 – 4,01], med et frafald på 8,4 % (108/1282) på doxazosin versus 6,1 % (39/640) for placebo¹⁵.

I et studie af terazosin med 610 patienter frafaldt 5,9 % (18/305) behandlingen med terazosin pga. bivirkninger og 1,6 % (5/305) behandlingen med placebo pga. bivirkninger⁹, og i et ældre studie med 1.053 patienter behandlet med terazosin og 1.031 patienter behandlet med placebo, ophørte hhv. 16 og 11,1 % med behandlingen pga. bivirkninger¹⁰. Begge studier fandt statistisk signifikant større frafald ved aktiv behandling i forhold til placebo. Dette er også set i et review fra 2002, hvor man har fundet et ophør med behandlingen med terazosin pga. bivirkninger i 12,6 % af tilfælde (229/1817) versus 8,7 % (140/1607) for placebo, hvilket var statistisk signifikant med en relativ risiko på 1,50 [95% CI 1,23 – 1,83]¹⁶.

Baseret på fire studier har et review fra 2002 fundet et ophør med behandling med tamsulosin på 7,2 % (71/982) mod 6,7 % (32/475) for placebo, hvilket ikke var statistisk signifikant (relativ risiko = 1,08 [95% CI 0,72 – 1,62]). Resultatet er et samlet resultat fra tre forskellige doser af tamsulosin (0,2 mg, 0,4 mg og 0,8 mg), men det bemærkes, at frekvensen af ophør pga. bivirkninger for tamsulosin 0,4 mg var på 5 % (36/666), hvilket er på niveau med placebo¹⁷.

Et review fra 2005 finder et ophør med behandling med alfuzosin pga. bivirkninger med en frekvens på 5,8 % (53/907) relativt til 5,8 % (43/742) for patienter på placebo med en relativ risikoratio på 1,11 [95% CI 0,75 – 1,66]¹⁸.

Relevante kontraindikationer

- Alfuzosin: Stærkt nedsat leverfunktion og lavt blodtryk, inkl. hjerteinsufficiens.
- Doxazosin: Gastrointestinal eller øsofageal obstruktion inkl. formindsket lumen af spiserør eller mave-tarmkanal.

Relevante interaktioner

- Hele gruppen: Samtidig behandling med andre antihypertensiva eller PDE-5-hæmmere kan medføre symptomatisk hypotension. Særligt kombinationen med doxazosin anbefales ikke¹⁹.
- Tamsulosin: Stærke hæmmere af CYP3A4 (eks. itraconazol, clarithromycin) bør ikke anvendes i kombination med tamsulosin og forsigtighed anbefales ved anvendelse af CYP2D6-hæmmere (eks. paroxetin, fluoxetin).
- Alfuzosin: Stærke hæmmere af CYP3A4 (eks. itraconazol, clarithromycin) bør ikke anvendes i kombination med alfuzosin. Samtidig indgift af alfuzosin og calciumantagonister (diltiazem, nifedipin, verapamil) kan medføre kraftig hypotensiv reaktion.

Relevante patientpræferencer

Patienter må forventes at foretrække engangsdosering med alfuzosin depot dagligt frem for 3 gange dagligt med alfuzosin.

Sammenfatning og rekommandationer

Det er specialistgruppens vurdering, at samtlige α 1-receptorblokkere giver en klinisk relevant effekt på symptomer ved vandladningsbesvær.

Alfuzosin, doxazosin og terazosin er i modsætning til tamsulosin fundet associeret med større forekomst af vaskulære hændelser defineret som svimmelhed, hypotension og synkope. Det er bivirkninger, som kan føre til indlæggelser, fald og fraktur, som kan have alvorlige konsekvenser for den enkelte.

Risikoen for IFIS er statistisk set størst for tamsulosin, dernæst hhv. alfuzosin, terazosin og doxazosin. Særlige kirurgiske teknikker kan reducere forekomsten af IFIS, hvorfor det er vigtigt for kirurgen at blive gjort opmærksom på, at patienten er eller har været i behandling med en α 1-adrenoreceptor¹¹.

Specialistgruppen betragter IFIS som en forudsigelig og håndterbar bivirkning, som kan håndteres ved planlægning af kirurgi med særlig fokus på nuværende eller tidligere behandling med α 1-adrenoreceptorer samt teknik til at reducere forekomsten blandt den del af populationen, der skal have foretaget kataraktkirurgi. Dette er i modsætning til bivirkninger som svimmelhed, hypotension og synkope, som kan medføre fald og kan opstå uden forvarsel i hele populationen. Specialistgruppen vægter derfor sidstnævnte bivirkninger tungere end risikoen for IFIS, hvilket kommer til udtryk i nedenstående rekommandationer.

α1-receptorblokkere		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentarer
Rekommanderet		
Tamsulosin	0,4 mg p.o. 1 gang dagligt	Associeret med færre vaskulære bivirkninger end doxazosin og terazosin. Særlig opmærksomhed på øget risiko for IFIS ved kataraktoperation.
Alfuzosin depot	10 mg p.o. 1 gang dagligt	Associeret med færre vaskulære bivirkninger end doxazosin og terazosin. Opmærksomhed på øget risiko for IFIS ved kataraktoperation.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Alfuzosin	2,5 mg p.o. 3 gange dagligt	Rekommanderes kun i særlige tilfælde pga. dosering 3 gange dagligt frem for 1 som depot. Opmærksomhed på øget risiko for IFIS ved kataraktoperation.
Doxazosin	8 mg p.o. 1 gang dagligt (4-8 mg)	Associeret med flere vaskulære bivirkninger sammenlignet med tamsulosin og alfuzosin. Opmærksomhed på øget risiko for IFIS ved kataraktoperation.
Terazosin	10 mg p.o. 1 gang dagligt (5-10 mg)	Associeret med flere vaskulære bivirkninger sammenlignet med tamsulosin og alfuzosin. Opmærksomhed på øget risiko for IFIS ved kataraktoperation.
Ikke Rekommanderet		
<i>IFIS: Intra-operative Floppy Iris Syndrome</i>		

5 α -reduktasehæmmere

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Dutasterid	0,5 mg p.o. 1 gang dagligt
Finasterid	5 mg p.o. 1 gang dagligt

Virkningsmekanisme

Lægemidlerne hæmmer specifikt det intracellulære enzym 5- α -reduktase, som metaboliserer testosteron til DHT. Eftersom prostata er afhængigt af dette mere potente androgen for funktion og vækst, vil en hæmning medføre reduceret mængde DHT i serum og dermed en reduktion af størrelsen af prostata. Dette medfører nedsat tryk omkring urethra og øget urinflow.

Finasterid hæmmer 5- α -reduktase isoenzym type 2, mens dutasterid hæmmer både isoenzym type 1 og 2. Dutasterid medfører således en signifikant større reduktion af DHT sammenlignet med finasterid²⁰.

Behandling med 5- α -reduktasehæmmere medfører en reduktion af PSA og vil efter måneders behandling indstille sig på et niveau på ca. 50 % af baseline-værdien²¹.

Evidensgennemgang

Til besvarelse af de fokuserede spørgsmål er fundet et review fra 2017. Der indgår i alt fire head-to-head studier mellem finasterid og dutasterid. To af disse studier sammenligner behandlingerne i monoterapi, mens de resterende to sammenligner lægemidlerne som tillæg til en behandling med alfa₁-adrenoreceptorblokerende lægemidler²⁰. Ydermere foreligger der et Cochrane review fra 2010 vedr. finasterid⁵.

Effekt

Symptomscore (IPSS og AUA-SI):

I forhold til placebo

Effekten af 5- α -reduktasehæmmere viser sig først efter seks til tolv måneders behandling. Finasterid 5 mg dagligt og dutasterid 0,5 mg dagligt er vist at forbedre IPSS-score med 15-30 % efter to til fire års behandling i forhold til placebo. Mens finasterid muligvis ikke er mere effektivt end placebo for patienter med et prostatavolumen på mindre end 40 ml, så synes dutasterid også at reducere IPSS hos patienter med et prostatavolumen mellem 30 og 40 ml².

Et Cochrane review fra 2010 har samlet data fra i alt 19 placebo-kontrollerede studier med finasterid 5 mg dagligt med 11.086 patienter behandlet med finasterid og 6.956 patienter behandlet med placebo. Medianalderen var 62 år, og de inkluderede havde moderate til svære nedre urinvejssymptomer med baseline-IPSS for finasterid-gruppen på 18,2 point, mens placebogruppens baseline IPSS var 17,0 point⁵.

Heri indgår tre studier med effektmålet IPSS, en samlet population på 696 patienter. De havde en median baseline IPSS på 17 point og en behandlingsvarighed på 6 til 12 måneder. Man fandt en ikke-signifikant effekt af finasterid. Reduktionen af IPSS var mellem 3,3 og 5,7 point i placebogruppen og 4,8 og 6,6 point i finasterid-gruppen⁵, og således mindre end den mindste kliniske relevante forskel på 3 point.

Fire studier med i alt 4.905 patienter og en behandlingsvarighed på 6 til 12 måneder viste alle en statistisk signifikant effekt af finasterid på AUA-SI med p-værdier under 0,05. Den mediane reduktion var på mellem 2,36 og 3,71 i placebogruppen og 4,6 og 5,98 i finasterid-gruppen, hvilket gør, at der ikke vil være klinisk relevant forskel for alle patienter⁵.

Blandt 2.951 patienter med moderat til svær BPH med median baseline AUA-SI på 17 point blev der i et randomiseret forsøg med dutasterid og placebo og en behandlingsvarighed på 2 år vist en reduktion af AUA-SI på 4,5 point i dutasterid-gruppen i forhold til 2,3 i placebo-gruppen, således en forskel på 2,2 point. Reduktionen var statistisk signifikant i begge grupper i forhold til baseline og også i forhold til hinanden ($p < 0,001$)²², men mindre end den mindste kliniske relevante forskel. Ved at

forlænge behandlingsvarigheden for i alt 1.570 patienter (569 primært behandlet med dutasterid og 1.001 med placebo) med aktiv behandling med dutasterid i et 2 års open-label forsøg blev reduktionen til hhv. 6,1 point for dutasterid/dutasterid-gruppen og 5,3 point for placebo/dutasterid-gruppen målt på AUA-SI²³.

Head-to-head

I review fra 2017 med i alt fire studier, hvor dutasterid blev sammenlignet head-to-head med finasterid blev patienter med moderat til svær BPH over 40 år inkluderet.

Medianalderen var hhv. 63 og 67 i de to studier, der angav denne. Tre af studierne anvendte IPSS, mens det sidste, og største, anvendte AUA-SI.

I det største og eneste blindede studie med i alt 1.630 patienter blev AUA-SI anvendt, og her fandt man en reduktion på hhv. 5,8 og 5,5 point for dutasterid og finasterid²⁰, således en forskel på 0,3 point.

Kun ét af de tre øvrige studier viste en statistisk signifikant forskel mellem de to lægemidler med en reduktion af IPSS på hhv. 10,4 point for dutasterid og 6,3 point for finasterid ($p < 0,001$). Dette studie inkluderede 100 patienter, og behandlingen blev givet i tillæg til α 1-adrenoreceptorblokerende behandling²⁰.

I de to andre studier blev der observeret en reduktion af IPSS i begge grupper på mellem 5,8 point og 6,7 point. Reduktionen var således på niveau med reduktionen i ovenstående finasterid-gruppe og et stykke under, hvad der blev observeret i dutasterid-gruppen i førstnævnte studie²⁰. Det ene studie sammenlignede dutasterid overfor finasterid i tillæg til α 1-adrenoreceptorblokerende behandling i begge grupper, og det andet studie sammenlignede dutasterid og finasterid i monoterapi. Der var der ingen statistisk signifikant forskel lægemidlerne imellem på IPSS²⁰.

Et prospektivt, observationelt studie, som ikke er inkluderet i ovenstående men lokaliseret fra guidelines, har fulgt hhv. 197 patienter behandlet med finasterid og 211 patienter behandlet med dutasterid. De inkluderede patienter havde en median alder på 59 år, baseline IPSS på 16 point og blev fulgt i 5 år. Der blev ikke fundet signifikant forskel i effekt målt på IPSS. Reduktion i IPSS var i begge grupper på ca. 6 point²⁴. Ved afslutningen 5 år efter inklusion var der 57,4 % tilbage i finasterid-gruppen og 42,5 % tilbage i dutasterid-gruppen, hvilket kan have noget at gøre med, at der blev fundet statistisk signifikant flere seksuelle bivirkninger i dutasterid-gruppen (se nedenstående).

I alle ovenstående studier var doserne finasterid 5 mg og dutasterid 0,5 mg dagligt.

Bivirkninger

Reduceret libido:

I en metaanalyse af studier med follow-up op mod 1 år er risikoen for reduceret libido ved behandling med finasterid sammenlignet med placebo fundet øget med en relativ risiko på 2,12 [95% CI 1,40 – 3,23] med en absolut risiko på hhv. 4,7 % (117/2488) og 1,9 % (25/1294)⁵.

I de randomiserede forsøg var der ved sammenligning mellem finasterid og dutasterid ingen statistisk signifikant forskel på forekomsten af reduceret libido (OR=0,83 [95% CI 0,64 – 1,08])²⁰. Det var der dog i et prospektivt studie med hhv. 3,1 % (6/197) i finasterid-gruppen og 5,2 % (11/211) i dutasterid-gruppen ($p<0,01$)²⁴.

Erektile dysfunktion:

I studier med follow-up data op mod 1 år fandtes risikoen for impotens ved behandling med finasterid sammenlignet med placebo øget med en relativ risiko på 2,02 [95% CI 1,38 – 2,97]⁵ med absolut risiko på hhv. 6,2 % (170/2726) og 2,5 % (39/1552)⁴. Ved follow-up perioder over 1 år var den relative risiko på 1,84 [95% CI 1,26 – 2,68] svarende til hhv. 8,3 % (182/2197) og 4,9 % (107/2199).

I de randomiserede forsøg var der ingen statistisk signifikant forskel mellem finasterid og dutasterid (OR=0,83 [95% CI 0,64 – 1,08])²⁰. I det prospektive studie var der hhv. 3,6 % (7/197) i finasterid-gruppen og 7,1 % (15/211) i dutasterid-gruppen ($p<0,01$)²⁴.

Gynækomasti:

I fase 2 studiet med dutasterid blev der rapporteret gynækomasti hos 2,3 % af patienter behandlet med dutasterid (50/2167) sammenlignet med 0,7 % i placebo-armen (16/2158)²². I det prospektive studie var der statistisk signifikant øget forekomst af gynækomasti i dutasterid-gruppen med 3,3 % (9/211) sammenlignet med 1,5 % (3/197) i finasterid-gruppen ($p<0,01$)²⁴.

Behandlingsophør pga. bivirkninger:

Der var ingen statistisk signifikant forskel i ophør med behandling mellem finasterid og placebo ved studier med behandlingsvarighed op til 1 år (RR = 1,03 [95% CI 0,93 – 1,15]). I de fire studier med behandlingsvarighed over 1 år var der dog statistisk signifikant større frafald i placebo-gruppen end finasterid-gruppen med en relativ risiko for frafald i finasterid-gruppen på 0,87 [95% CI 0,80 – 0,94]. Samlet set var frafaldet i disse fire studier på 27 % for finasterid-gruppen (985/3637) og 31 % for placebo-gruppen (1134/3625)⁵.

Numerisk var der i det randomiserede studie med 1.630 patienter et større frafald i gruppen behandlet med dutasterid sammenlignet med gruppen behandlet med finasterid, men dette var ikke statistisk signifikant (OR = 1,10 [95% CI 0,68 – 1,75])²⁰. Det var dog statistisk signifikant i det prospektive studie med et frafald på hhv. 43 % i finasterid-gruppen og 57 % i dutasterid-gruppen (p<0,01)²⁴.

Generelt var der ikke flere personer, der oplevede bivirkninger ved behandling med dutasterid sammenlignet med finasterid blandt 1.630 patienter (OR = 0,94 [95% CI 0,78 – 1,14])²⁰.

Relevante kontraindikationer

Ingen

Relevante interaktioner

Ingen

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Ingen

Sammenfatning og rekommandationer

Behandling med 5 α -reduktasehæmmere reducerer ikke symptomer på vandladningsbesvær hos mænd i en grad, der er klinisk relevant. Der er samlet set ikke vist forskel mellem dutasterid og finasterid. Lægemidlerne betragtes derfor som ligeværdige med hensyn til effekt.

Behandling med 5 α -reduktasehæmmere er associeret med en øget relativ risiko for såvel reduceret libido, erektil dysfunktion som gynækomasti. Randomiserede forsøg har vist et muligt større frafald på behandlingen med dutasterid sammenlignet med finasterid, og et enkelt prospektivt, observationelt studie har fundet denne forskel statistisk signifikant. De ovenstående bivirkninger blev i dette studie ligeledes fundet statistisk signifikant hyppigere i gruppen behandlet med dutasterid.

Samlet set vurderes det usikkert, om 5 α -reduktasehæmmere er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter i forhold til ingen behandling, og en eventuel effekt indtræder først efter seks til tolv måneders behandling.

5α-reduktasehæmmere		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen		Pga. lille og for de fleste en ikke klinisk relevant effekt rekommanderes ingen lægemidler i denne gruppe.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Finasterid	5 mg p.o. 1 gang dagligt	
Dutasterid	0,5 mg p.o. 1 gang dagligt	Risikoen for bivirkninger og ophør med behandlingen synes højere end finasterid.
Ikke Rekommanderet		

PDE-5-hæmmere

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Tadalafil	5 mg p.o. 1 gang dagligt

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en potent og selektiv, reversibel hæmmer af PDE-5, som er det specifikke enzym, der er ansvarlig for nedbrydningen af cGMP.

Ud over effekten af denne hæmning i corpus cavernosum i penis, er den også observeret i den glatte muskulatur i prostata, blære og de tilførende kar. Den resulterende vaskulære afslapning øger blodgennemstrømningen, og denne mekanisme menes at medføre reduktion af symptomer ved benign prostatahyperplasi. De vaskulære virkninger suppleres muligvis af hæmning af aktiviteten af blærens afferente nerver og afslapning af den glatte muskulatur i prostata og blære^{2,19}.

Evidensgennemgang

Evidensgrundlaget består af en guideline² fra 2018 og et systematisk review fra 2012²⁵ samt yderligere 2 randomiserede forsøg^{27,28} og et dose finding studie³⁰.

Effekt

IPSS:

I det systematiske review er der samlet set 2.250 patienter behandlet med PDE-5-hæmmere og 964 patienter med placebo²⁵. Patienterne havde en median alder mellem 56 og 65 år og en IPSS-score på mellem 16 og 19 ved baseline. Studiernes varighed var 12 uger, på nær ét enkelt med vardenafil (ej godkendt til vandladningsbesvær hos mænd) med i alt 215 patienter, som strakte sig over 8 uger. Der blev fundet en statistisk signifikant forbedring af IPSS-scoren på median 2,8 point i forhold til placebo [95% CI 2,1 – 3,6]. Fire af disse studier var med tadalafil i doserne 2,5, 5, 10, 20 og 100 mg og bidrog med data fra i alt 1.928 patienter. Effekten i regressionsanalyser var lavere blandt ældre, patienter med højt BMI samt patienter med en lav baseline IPSS²⁵.

I tre senere studier med i alt 534 patienter behandlet med tadalafil 5 mg dagligt sammenlignet med 526 patienter behandlet med placebo over 12 uger blev der i alle tre studier fundet statistisk signifikant bedring i IPSS-score på mellem 1,7 og 2,3 point i forhold til placebo²⁶.

Et nyere placebokontrolleret forsøg med i alt 610 asiatiske patienter randomiseret 1:1 til placebo eller tadalafil 5 mg dagligt i 12 uger inkluderede patienter med en median alder på 61 år og en IPSS-score på 18,7 ved baseline. Der blev her vist en forbedring i IPSS-score i forhold til placebo på 1,5 point [95% CI 0,6 – 2,4]²⁷. Dette resultat ligger også tæt på, hvad der blev vist med tadalafil 5 mg dagligt i et randomiseret forsøg fra 2011, som indgår i ovenstående metaanalyse. Dette forsøg randomiserede i alt 325 patienter med en median alder på 65 år og en baseline IPSS-score på 17 og viste en forbedring på 1,9 point [95% CI 0,6 – 3,2] på IPSS-scoren efter 12 ugers behandling²⁸.

Poolede data fra 4 randomiserede forsøg med en lignende population som i ovenstående studier og med i alt 1.498 patienter randomiseret 1:1 til enten tadalafil 5 mg dagligt eller placebo har vist en median reduktion i IPSS på 2,7 point for placebo og 5 point for tadalafil, hvilket svarer til en forskel i medianværdi på 2,3 point [95% CI 1,7 – 2,9] mellem aktiv behandling og placebo²⁹.

Metaanalyser af randomiserede forsøg finder ikke en klinisk relevant effekt, men i meta-regressionsanalyser er der fundet en mulig større effekt blandt yngre patienter, mindre overvægtige patienter og mere symptomatiske patienter²⁵.

Bivirkninger:

Blandt de 1.498 patienter behandlet med enten tadalafil 5 mg dagligt eller placebo var antallet af personer med bivirkninger henholdsvis 27,4 % og 20,9 %. Der var således en statistisk signifikant øget forekomst af bivirkninger under behandling med tadalafil i forhold til placebo ($p = 0,003$)²⁹.

Dyspepsi:

I de poolede data med i alt 1.498 patienter behandlet med tadalafil 5 mg dagligt eller placebo blev dyspepsi som bivirkning rapporteret i 2,4 % af tilfælde i gruppen behandlet med tadalafil og 0,1 % i gruppen behandlet med placebo. Der var en statistisk signifikant forskel ($p < 0,001$)²⁹.

Kardielle bivirkninger:

Et enkelt studie med i alt 1.056 patienter med i alt 5 arme (placebo og tadalafil i doser på hhv. 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg dagligt) har rapporteret hypertension hos 3,6 % behandlet med tadalafil 5 mg dagligt og 0 % for patienter behandlet med placebo. I doserne 2,5 – 20 mg blev hypertension rapporteret med en hyppighed på mellem 2,8 og 3,6 %³⁰.

Der er ikke fundet data til yderligere kvalificering af dette outcome, men i modsætning til placebo er der i ét af studierne et dødsfald under behandling med tadalafil 5 mg dagligt, som er beskrevet som sandsynlig bivirkning til behandlingen. Det drejer sig om en 81-årig patient med hyperlipidæmi og hypertension, som døde af akut myokardieinfarkt²⁹.

Hovedpine:

I de poolede data med i alt 1.498 patienter behandlet med tadalafil 5 mg dagligt eller placebo blev hovedpine som bivirkning rapporteret i 3,9 % af tilfælde i gruppen behandlet med tadalafil og 2 % i gruppen behandlet med placebo. Der var en statistisk signifikant forskel ($p = 0,036$)²⁹.

Behandlingsophør pga. bivirkninger:

I de poolede data med i alt 1.498 patienter behandlet med tadalafil 5 mg dagligt eller placebo ophørte henholdsvis 3,1 % i gruppen behandlet med tadalafil og 1,5 % i gruppen behandlet med placebo pga. bivirkninger. Dette var statistisk signifikant ($p = 0,039$)²⁹.

Relevante kontraindikationer

- Samtidig behandling med enhver form for nitratpræparater eller guanylatcyklase-stimulatorer (bl.a. riociguat), da det kan føre til symptomatisk hypotension.
- Hypotension (< 90/50 mmHg)
- AMI inden for 3 mdr.
- Apopleksi inden for 6 mdr.
- Hjerteinsufficiens (NYHA ≥ II)
- Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Relevante interaktioner

- Samtidig behandling med alfa-1-blokkere kan give symptomatisk hypotension hos visse patienter¹⁹. Særligt kombinationen med doxazosin anbefales ikke¹⁹.
- Samtidig anvendelse af stærke induktorer (eks. rifampicin) samt hæmmere (eks. ketoconazol, ritonavir) af CYP3A4 anbefales ikke pga. klinisk signifikant påvirket plasmakoncentration af tadalafil.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Patienten med samtidig erektil dysfunktion kan have et ønske om behandling med tadalafil.

Sammenfatning og rekommandationer

Der er ikke fundet klinisk relevant effekt på symptom score målt ved IPSS.

Bivirkninger som dyspepsi, hovedpine og hypertension er set med let øget hyppighed ved behandling med tadalafil.

Det vurderes usikkert om tadalafil er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling, men tadalafil kan overvejes til yngre, normalvægtige patienter med svære symptomer og med et element af erektil dysfunktion i anamnesen. Her vurderer specialistgruppen, at tadalafil har en plads i den farmakologiske behandling.

PDE-5-hæmmere		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen		Pga. lille og for de fleste en ikke klinisk relevant effekt rekommanderes ingen lægemidler i denne gruppe.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Tadalafil	5 mg 1 gang dagligt	Kan forsøges hos yngre, normalvægtige patienter med svære symptomer.
Ikke Rekommanderet		

Relevante danske behandlingsvejledninger

- Dansk Selskab for Almen Medicin. Udredning og behandling af nedre urinvejssymptomer hos mænd og kvinder.

(http://www.dsam.dk/files/9/urinvejssymptomer_rettet.pdf)

Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
[21.02.2019]	Høringsversion	Offentlig høring til 18. marts 2019
[27.05.2020]	Version 1.0	Publicering Tilrettet ud fra indkomne høringssvar

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Allan Ryhammer (Dansk Urologisk Selskab)
- Charlotte Graugaard-Jensen (Dansk Urologisk Selskab)
- Karen-Dorthe Bach Nielsen (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Karin Glavind (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)
- Mette Hornum Bing (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)
- Søren Barton McNair (Dansk Selskab for Almen Medicin)

Habilitetserklæringer kan findes [her](#).

Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen, kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe i specifikke kliniske situationer. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

Referencer

1. Alfuzosin. Produktresumé 2017. Orifarm. (Accessed April, 2018)
2. Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1 2017. European Association of Urology. (Accessed April, 2018, at <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#1>).
3. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64:1081-8.
4. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008;62:1547-59.
5. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD006015. doi:CD006015.
6. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000;37:306-13.
7. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int* 2006;97:734-41.
8. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Hoye K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001;87:192-200.
9. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. 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;335:533-9.

10. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, et al. 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;47:159-68.
11. Storr-Paulsen A, Norregaard JC, Borme KK, Larsen AB, Thulesen J. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS): a practical approach to medical and surgical considerations in cataract extractions. *Acta Ophthalmol* 2009;87:704-8.
12. Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2011;118:730-5.
13. Chatziralli IP, Peponis V, Parikakis E, et al. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a prospective study. *Eye (Lond)* 2016;30:1039-44.
14. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005;95 Suppl 4:19-28.
15. MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int* 2004;94:1263-70.
16. Wilt TJ, Howe W, MacDonald R. Terazosin for treating symptomatic benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int* 2002;89:214-25.
17. Wilt TJ, MacDonald R, Nelson D. Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *J Urol* 2002;167:177-83.
18. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology* 2005;66:780-8.
19. Tadalafil. Produktresumé 2018. Sandoz. (, 2018, at
20. Jun JEJ, Kinkade A, Tung ACH, Tejani AM. 5alpha-Reductase Inhibitors for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Hosp Pharm* 2017;70:113-9.

21. Finasterid. Produktresumé 2018. Stada. (Accessed April, 2018, at
22. 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.
23. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;63:709-15.
24. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5alpha-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;66:1052-5.
25. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012;61:994-1003.
26. Male LUTS. Guidelines. Supplementary Online Material 2018. European Association of Urology. (, 2018, at <http://uroweb.org/wp-content/uploads/2018-Male-LUTS-Guidelines-Supplementary-Online-Material.pdf>).
27. Takeda M, Yokoyama O, Lee SW, Murakami M, Morisaki Y, Viktrup L. Tadalafil 5 mg once-daily therapy for men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial carried out in Japan and Korea. *Int J Urol* 2014;21:670-5.
28. Porst H, Kim ED, Casabe AR, et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:1105-13.
29. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013;82:667-73.

30. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. J Urol 2008;180:1228-34.

Ordliste

I alfabetisk rækkefølge

AUA-SI	Symptom Index of the American Urological Association
BPH	Benign prostatahyperplasi
cGMP	Cyklisk guanosinmonophosphat
DHT	Dihydrotestosteron
PDE-5	Phosphodiesterase type 5
IFIS	Intra-operative Floppy Iris Syndrome
IPSS	International Prostate Symptom Score
NAION	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati
NNH	Number needed to harm
OR	Odds Ratio
PSA	Prostata-specifikt antigen
QoL	Quality of Life

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Hvad er et fokuseret spørgsmål?

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe.

De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx ”Er langtidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?”. Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. De valgte outcomes er valgt med henblik på relevans for klinikerens såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome ønskes vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål.

Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, og patientværdier.

Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på sst.dk

α 1-receptorblokkere

- 1) Er α 1-receptorblokkere rekommanderede og ligeværdige til behandling af mænd med benign prostatahyperplasi?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Alfuzosin	2,5 mg p.o. 3 gange dagligt (2,5 – 10 mg 3 gange dagligt)
Alfuzosin depot	10 mg p.o. 1 gang dagligt
Doxazosin	8 mg p.o. 1 gang dagligt (4-8 mg)
Tamsulosin	0,4 mg p.o. 1 gang dagligt
Terazosin	10 mg 1 gang dagligt (5-10 mg)

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
IPSS	1 måned	3 point
Svimmelhed	Længste follow-up	
Ortostatisk hypotension	Længste follow-up	
IFIS	Længste follow-up	
Behandlingsophør pga. bivirkninger	Længste follow-up	
Hjerteinsufficiens	Længste follow-up	
IPSS: International Prostate Symptom Score. IFIS: Intra-operative floppy iris syndrome		

5 α -reduktasehæmmere

- 2) Er 5 α -reduktasehæmmere rekommanderet og ligeværdige ved behandling af mænd med prostatahyperplasi?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Dutasterid	0,5 mg p.o. 1 gang dagligt
Finasterid	5 mg p.o. 1 gang dagligt

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
IPSS	6 måneder	3 point
Reduceret libido	Længste follow-up	
Erektile dysfunktion	Længste follow-up	
Gynækomasti	Længste follow-up	
Behandlingsophør pga. bivirkninger	Længste follow-up	

IPSS: International Prostate Symptom Score

Behandling med 5 α -reduktasehæmmere halverer PSA under behandlingen. En potentiel prostatacancer under udvikling kan derfor maskeres.

PDE-5-hæmmere

3) Er tadalafil rekommanderet til behandling af mænd med benign prostatahyperplasi?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Tadalafil	5 mg p.o. 1 gang dagligt

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
IPSS	1 måned	3 point
Dyspepsi	Længste follow-up	
Kardielle bivirkninger	Længste follow-up	
Hovedpine	Længste follow-up	
Behandlingsophør pga. bivirkninger	Længste follow-up	

IPSS: International Prostate Symptom Score

Behandling med PDE-5-hæmmer kan frem for de andre overvejes, hvis der også er en komponent af erektil dysfunktion hos patienten.

Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Guidelines

Der er fundet en guideline fra det europæiske urologiske selskab, European Association of Urology, fra 2017 med opdateret litteratursøgning og suppleret med Cochrane udgivelser. Relevante outcomes er i ovenstående beskrevet.

Litteratursøgning

Der er foretaget søgning i Cochrane Library, NICE database samt på hjemmesiden for European Association of Urology. Søgning i disse såvel som nedenstående har ikke genereret yderligere studier vurderet relevant, som ikke var inkluderet i ovenstående litteratur.

```
(((((Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[ Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR "network metaanalysis"[ Title/Abstract] OR "comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract]))) AND "Prostatic Hyperplasia"[Mesh])
```

Flowdiagram

