



Prostat Hastalıklarında 5 Alfa Redüktaz İnhibitörlerinin Kullanımında Güncel Durum

Current Situation in the Use of 5-Alpha Reductase Inhibitors for Prostatic Diseases

Dr. Murat Koşan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

5 alfa redüktaz (5-AR) inhibitörleri uzun yıllardır Benign prostat hiperplazisi (BPH) olan ve alt üriner sistem semptomları gelişmiş hastalarda kullanılmaktadır. Yaşlanan erkeklerde önemli bir sağlık sorunu olan bu durum hayat kalitesinde de kayıplara neden olmaktadır. BPH'nin medikal tedavisinde hızla ilerlemeler kaydedilmekte olup bu derlemede medikal tedavinin en önemli ayaklarından biri olan 5-AR inhibitörlerindeki güncel durumu değerlendirmek amaçlanmıştır. 5-AR inhibitörleri özellikle büyük prostati olduğu bilinen hastalarda, akut üriner retansiyon gelişme riskini ve cerrahiye gereksinimi azaltmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar, bu grup ilaçların benzer etkinlikte olup, hastalık progresyon riskini uzun dönem kullanımla azalttığını da desteklemektedir. Yine bu ajanların prostat dokusunda oluşturdukları anjiogenetik değişimler nedeniyle prostat kaynaklı hematuride kullanım alanı olabileceği vurgulanmaktadır. Düşük riskli prostat kanseri olan hastalarda da progresyonun azaltılabileceği ile ilgili bulgular elde edilmeye başlanmıştır. 5-AR inhibitörleri hormonal temelli yan etkilerine rağmen BPH/AÜSS bulunan hastalarda uzun dönemli medikal tedavide klinik etkinliğe sahip önemli ajanlardır. Anjiogeneze olan etkileri ve prostat kanseriyle ilişkisine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: 5 alfa redüktaz inhibitörü, prostat, BPH, prostat kanseri

Summary

5-alpha reductase (5-AR) inhibitors are used in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). BPH is an important disease that decreases the quality of life in aging males. This review aimed to evaluate the current developments in 5-AR inhibitor treatment that was an important part of developing medical treatment of BPH. 5-AR inhibitors reduce the risk of acute urinary retention and requirement of surgery in BPH with higher volumes. Recent studies support the equal symptomatic efficiency of different 5-AR inhibitor drugs that reduces the progression of BPH with long term treatment. It was reported that 5-AR inhibitors has indication in hematuria associated with prostate tissue by regulating the angiogenesis process. There are recent findings that the progression may be reduced in patients with low risk prostate cancer with 5-AR inhibitors. Long-term 5-AR inhibitor treatment has better clinical outcomes in patients with BPH/LUTS despite of hormonal side effects of treatment. The effects on angiogenesis and relationship with prostate cancer of 5-AR inhibitor treatment are currently under investigation.

Key Words: 5 Alpha reductase inhibitors, prostate, BPH, prostate cancer

Giriş

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkekte çok yaygın olarak gözlenen ve hayat kalitesini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle semptomatik hastalardaki iritatif ve obstrüktif semptomlar nedeniyle başvuran hastalar çeşitli tedavilere yönlendirilmektedir. Yaşlanan erkelerin yaklaşık üç tanesinden birinin bu nedenle ürolojik değerlendirme ve tedavilere yönlendirilmesi gerekebileceği söylenebilir (1). Prostatın, periüretral ve transizyonel zonunda büyümeye bağlı olarak mesane çıkım obstrüksiyonuna neden olduğu ve bunun da, dihidrotestosteron (DHT) başta olmak üzere, prostatın

epitelyal ve stromal hücrelerinde hormon bağımlı bir büyümeye bağlı olduğu bilinmektedir (2). Oluşan alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) bu mekanizmaların dışında, eklenen mesane fonksiyon değişikliklerinin de eklenmesiyle karmaşık bir fizyopatolojik bir süreç olduğu da söylenebilir. Uzun yıllardır bu bilgiler ışığında BPH/AÜSS medikal tedavisi şekillenmektedir. Temel amaç, semptomları azaltmak, akut üriner retansiyon riski ve cerrahi girişim gerekliliğini azaltmaktır. Beş alfa redüktaz (5-AR) inhibitörleri bu temel hedeflere yönelik olarak BPH medikal tedavisinde kullanılan ajanlardandır. Prostat kaynaklı ve tedaviye cevap alınamayan, tekrarlayıcı hematurinin azaltılmasında da

faýdalanılan bu grup ilaçların, özellikle düşük riskli prostat kanseri (PCA) ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir (3). Bu derlemede 5-AR inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili güncel bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

BPH Tedavisinde 5-AR İnhibitörleri

BPH hafif semptomatik seyrederek izlemde tutulabilecek bir seyir izleyebildiği gibi, akut üriner retansiyon, mesane taşı gelişimi, çeşitli seviyelerde böbrek fonksiyon bozuklukları ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına neden olarak ciddi hayat kalitesi bozukluklarına da neden olabilir. 1990'ların başından beri başta Finasterid olmak üzere 5-AR inhibitörleri ile ilgili çalışmalar bildirilmektedir. Finasterid çalışma grubunun yayınladığı verilerle DHT ve Prostat Spesifik Antijen (PSA) serum düzeylerindeki azalmaya, idrar akım hızında artma ve AÜSS'unda düzeltilmelerin eşlik ettiği anlaşılmıştır (4,5). Bu etkilerin gözlenmesi için, prostatın belli bir büyüklüğün üzerinde olması gerektiği (>40 mL) ve uzun dönemde, özellikle BPH nedeniyle, cerrahi tedavi gerekliliğinin azaldığı belirlenmiştir (6). Daha sonraki yıllarda, non-selektif 5-AR inhibitörü olan Dutasterid klinik kullanıma girmiştir. Finasteride göre daha etkili olabileceğiyle ilgili öngörülere rağmen, çok merkezli, çift kör, prospektif, randomize çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Enlarge Prostate International Comporator Study (EPICS) çalışması ile iki etken maddenin prostat hacim değişiminde, maksimum idrar akım hızındaki azalmada ve Amerika Üroloji Derneği semptom skorundaki düzelmelerin benzer olduğu gösterilmiştir (7). BPH'nin patogenezi göz önünde bulundurulursa, 5-AR inhibitörlerinin yaptığı enzim inhibisyonunun, prostatik hücrelere androjen sunumunu belirgin olarak azaltacağı beklenmelidir. Prostatın periferel ve transizyonel zonunda epitelyum hücresi azalması da prostatın hacminde küçülmeye neden olur (8). Medikal tedavinin önemli ayaklarından birisi olan alfa bloker tedavisi ise düz kas gevşemesi ile etkinlik göstermektedir. Dolayısı ile alfa blokerle BPH tedavisinin dinamik, 5-AR inhibitörleriyle statik komponenti hedef alınmaktadır (9). Farklı etki mekanizmaları olan ilaçların tanımlanması ve mesane fonksiyonlarının da AÜSS'sinde etkili olduğunun belirlenmesi kombinasyon tedavilerini gündeme getirmiştir. Örneğin anti muskarinik etkili ilaçlar bu amaçla kullanılmıştır. Ayrıca alfa blokerle ve 5-AR inhibitörleri de kombine kullanılmış ve çeşitli çalışmalar bildirilmiştir. Bunların en önemlilerinden birisi CombaT çalışmasıdır. Bu çalışmada kombine kullanımla semptomatik düzelmelerin daha iyi olduğu gösterilmişse de, en önemli bulgulardan biri progresyonun da her iki ilaç grubu için monoterapi uygulanan grupta daha fazla olduğudur bu bulgular Dutasterid ve Tamsulosin kullanılarak elde edilen verilere dayanmaktadır (10). Finasterid kullanılarak yapılan 3047 hastalık, kombinasyon tedavisine ait verilerin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği MTOPS çalışmasında kombinasyonun, progresyon görülme insidansını azalttığını destekleyen bulgular bildirilmiştir (11). Bu çalışmalarında desteklediği bulgularla, 5-AR inhibitörlerinin klinik kullanımı için, 40 mL üzerinde BPH nedeniyle AÜSS gelişen hastalarda progresyonu, akut üriner retansiyonu ve cerrahi gereksinimini azaltmak amacıyla, Dutasterid ve Finasterid, Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA onayı almıştır. Ayrıca Amerika Üroloji Derneği tarafından prostatik kaynaklı tedaviye dirençli hematüri için de bu ajanların kullanılması önerilmektedir (3).

Bazı hastalarda bu sonuçlar alınırken %5-7 hastada semptomların tedaviye rağmen kötüleşmeye devam ettiği ve cerrahi gereksinimi doğduğu da gözlenmektedir. Çeşitli çalışmalarda, prostat doku örneklerinde 5-AR2 gen ekspresyonundaki farklılıklar üzerinde durulmuş ve Finasteride karşı gözlenen direnç açıklanmaya çalışılmıştır (12,13).

Hormonal temelleri açık olan bu tedavinin yan etkileri de kaçınılmazdır. Özellikle ejakulat volumünde azalma, erektil disfonksiyon, libido kaybı (%5-10 hasta) ve yine yaklaşık olarak %1 hastada jinekomasti bildirilen başlıca yan etkilerdir (7). Elbette alerjik reaksiyonlar, erkek fetustaki teratojenik etkiler ve yüksek dereceli PCA ile ilişkisi gibi ciddi yan etkileri de gözardı etmemek gereklidir (3).

Prostat Kaynaklı Hematüriler ve 5-AR İnhibitörleri

Hematüri ile başvuran hastalara yönelik tüm etyolojik faktörlerin değerlendirilmesi tamamlandığında, bu grup hastaların bazılarının BPH'si olduğu ve hematürinin kaynağının prostat olduğu anlaşılmaktadır. Bu grup hastaların insidansı tam olarak bilinmemektedir. Birçok üroloğun pratik uygulamasında da yer bulan, 5-AR inhibitörleriyle bu hastaların tedavi edilebileceği, çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Genel olarak çalışmalar Finasterid ile ilgili olmakla beraber, etki mekanizmalarında ki benzerlikler Dutasterid için de geçerli olabileceğini düşündürmektedir.

Çeşitli hayvan deneylerinde gösterilen doku büyüme faktörlerindeki değişimler, etyopatogeneze anjiogenezdeki değişimlerin etkili olduğunu destekler niteliktedir. Plasebo kontrollü çalışmalarda, Finasteridin hematüriyi anlamlı olarak azalttığı belirlenen grupta, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (14,15). Finasteride tedaviye alınan hasta grubunda, plaseboya göre, hematürinin tekrarlama oranlarının düşüklüğü de vurgulanan önemli bir bulgudur (%63'e karşılık %14). Bu çalışmalarda da anjiogenezde gözlenen değişimlere vurgu yapılmaktadır. Başka bir çalışmada da, 5 mg Finasteridle tedavi edilen grupta, plasebo kullananlara göre, transüretal rezeksiyon materyallerindeki doku örneklerinde azalmış mikrovasküler dansite (MVD) ve VEGF oranları gösterilmiştir (16). Prostat cerrahisi sırasında kanamanın azaltılmasıyla 5-AR, inhibitörlerinin ilişkilendirilebileceğine dair bilgiler de bu doğrultuda gündeme gelmektedir.

Prostat Kanseri ve 5-AR inhibitörleri

Prostat kanserinin tanı ve tedavisindeki ilerlemeler, artan sıklığı ve gelişen tedavi modaliteleri birçok çalışmanın konusunu oluşturmaktadır. Gereksiz olduğu tartışılan tedaviler, eklenen tedavi maliyetleri ve oluşan komplikasyonlar hayat kalitesini etkilemeye devam etmektedir. Özellikle 2000'li yılların başlarında izlem politikalarının gündeme gelmesi ve kemopreventif yaklaşımlarla ilgili çalışmaların bildirilmesi, 5-AR inhibitörlerinin bu alanda kullanılabilirliğine dikkati çekmiştir. Prostate Cancer Prevention çalışması (PCPT), Finasteridin bu alanda kullanımıyla ilgili plasebo kontrollü, çok merkezli dikkat çekici bir çalışmadır. Finasteridle PCA gelişimde rölatif risk azalmasının %24,8 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, yüksek dereceli PCA riskinde %26,9'luk bir artışında bildirilmiş olması tartışmaları beraberinde getirmiştir (17). Bunu Reduction by Dutasteride of Prostate

Cancer Events (REDUCE) çalışması da desteklemiştir (18). Bu bulgular kanseri önleme amaçlı olarak bu ajanların kullanımına dair beklentileri şimdilik ortadan kaldırmıştır. Son yıllarda 5-AR inhibitörlerinin klinik kullanımıyla ilgili başka bir alana yönelinmiştir. Bu ajanların PCA progresyonunda sekonder bir önleyici ajan olup olamayacakları üzerine çalışmalar bildirilmektedir. Biyopsi ile kanıtlanmış ve obstrüktif semptomları olan PCA'lı hastalar, 5-AR inhibitörlerinden birisini (Finasterid veya Dutasterid) kullanan ve kullanmayan hastalar olarak gruplandırılmıştır. PCA prodresyonu tedavi alanlarda %18,6, almayanlarda %36,75 olmuştur (19). Bu bulguyu, düşük risk grubunda olup Dutasterid alan hastalarda, almayanlara oranla %40 azalmış progresyon riskinin bildirildiği başka birçok merkezli çalışma da desteklemiştir (20). Ancak bu bulgular, 5-AR inhibitörlerini, PCA progresyonunu önlemek veya azaltmak amacıyla (klavuzlar eşliğinde) klinikte kullanılabilecek duruma getirememiştir.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Klavuzlarında 5-AR İnhibitörleri

5-AR inhibitörlerinden Finasterid, 5-AR tip 2'yi inhibe ederken, Dutasterid 5-AR tip1 ve 2'yi birlikte inhibe etmektedir. Serum DHT düzeylerinde her iki ilaç için de azalma beklenmelidir. Bu azalma Dutasterid için %95 iken, Finasterid için %70 olmaktadır. Ancak her iki ilaç da prostatda DHT %85-90 oranında birbirlerine benzer oranlarda azaltmaktadır (21). Avrupa üroloji klavuzunda da her iki ilacın benzer etkinliğe sahip olduğu vurgulanmaktadır. Uzun dönemde (>1 yıl) 5-AR inhibitörleri, akut üriner retansiyon riskini ve cerrahi gereksinimini azaltmaktadır. Alfa blokerlerin uzun dönem etkileri için böyle bir vurgu yapılmamıştır. Daha önce de belirtildiği gibi 5-AR inhibitörleri ile hastalık progresyonunun önlenmesi de mümkün görülmektedir. Yine özellikle uzun dönem kullanımına ait bilgiler bunu desteklemektedir.

Sonuç

EAU klavuzunda, 5-AR inhibitörleri, orta ve ciddi semptomatik AÜSS ve özellikle >40 mL prostatı olan hastalarda "A" öneri derecesine sahiptir. Özellikle uzun yıllar kullanımıyla etkinliği ön plana çıkmaktadır. PSA seviyelerindeki azalma nedeniyle bu hastalarda PCA açısından takipte dikkatli olunmalıdır. Prostatik vaskülarizasyondaki etkileri nedeniyle özellikle prostat cerrahisi sırasındaki kanama oranlarındaki azalma dikkat çekicidir (22). Bu alanda çalışmalar devam etmektedir. 5-AR inhibitörleri, hastalık progresyonunda ve uzun dönemde üriner retansiyon riskinde oluşturdukları azalma oranlarıyla, özellikle büyük prostatı olan hastalarda klinik kullanım alanına sahiptir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia: a review of its histogenesis and natural history. *Prostate Suppl* 1996;6:67-73.
2. Guess HA. Benign prostatic hyperplasia: antecedents and natural

history. *Epidemiol Rev* 1992;14:131-153.

3. Carrasquillo RJ, Nealy SW, Wang DS. 5-Alpha-reductase inhibitors in diseases of the prostate. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:488-492.
4. Stoner E. The clinical effects of a 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride on benign prostatic hyperplasia. *The Finasteride Study Group. J Urol* 1992;147:1298-1302.
5. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *The Finasteride Study Group. N Engl J Med* 1992;327:1185-1191.
6. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;338:557-563.
7. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011;108:388-394.
8. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46:488-494.
9. Ozer C, Tekin M. Benign Prostat Hiperplazisinin alfa bloker ve 5-alfa redüktaz kombinasyonu ile uzun dönem tedavisi. *Üroonkoloji Bülteni* 2013;12:263-265.
10. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. 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;57:123-131.
11. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, 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;349:2387-2398.
12. Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, et al. Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. *Urology* 1999;53:574-580.
13. Niu Y, Ge R, Hu L, et al. Reduced levels of 5-alpha reductase 2 in adult prostate tissue and implications for BPH therapy. *Prostate* 2011;71:1317-1324.
14. Foley S, Solomon L, Wedderburn A, et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000;163:496-498.
15. Haggstrom S, Topping N, Moller K, et al. Effects of finasteride on vascular endothelial growth factor. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:182-187.
16. Donohue JF, Hayne D, Karnik U, et al. Randomized, placebo-controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks. *BJU Int* 2005;96:1319-1322.
17. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-224.
18. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-1202.
19. Fenelli A, Trottier G, Lawrentschuk N, et al. Impact of 5-alpha reductase inhibitors on men followed by active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:509-514.
20. Fleshner N, Gomella LG, Cookson MS, et al., REDEEM Study Group. Delay in the progression of low-risk disease cancer: rationale and design of the Reduction by dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management (REDEEM) trial. *Contemp Clin Trials* 2007;28:763-769.
21. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5-alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007;29:17-25.
22. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, et al. Transurethral prostate resection and bleeding: arandomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol*