



Benign Prostat Hiperplazisi /Alt Üriner Sistem Semptomlarının Medikal Tedavisinde Standartlara Ulaşabildik mi?

Could We Reach the Standard Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostate Hyperplasia?

Dr. Eray Hasırcı¹, Dr. Murat Koşan²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Üroloji Kliniği, Konya, Türkiye

Özet

Benign Prostat Hiperplazisi'ne (BPH) bağlı alt üriner sistem semptomlarının farmakolojik tedavilerinde sıklıkla α -blokerler ve 5α -redüktaz inhibitörleri izole veya kombine şekilde kullanılmaktadır. Bu derlemede BPH tedavisindeki yeni gelişmelerin ve tedavi standartlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu klasik genelleme ise antimuskarinikler, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve β 3 reseptör agonistleri tarafından değişecek gibi görünmektedir. Silodosin tedavisi nokturiyi de kapsayan BPH'ne bağlı alt üriner sistem semptomlarında etkili bir azalma sağlarken aynı zamanda kardiyovasküler yan etkisi de oldukça nadir görülmektedir. İzole veya α -blokerler ile kombine kullanılan antimuskarinikler ise boşaltma fonksiyonlarına olumsuz bir etkileri olmadan depolama semptomlarını iyileştirmektedir. Tek başına kullanılan fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ise aynı şekilde BPH/alt üriner sistem semptomlarını iyileştirmektedir. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile α -bloker kombinasyonunda tek başına α -bloker kullanımına kıyasla daha iyi semptomatik kontrol sağlanabilmektedir. BPH/alt üriner sistem semptomları için standart medikal tedavi halen α -blokerler, 5α -redüktaz inhibitörleri veya bunların kombinasyonları üzerine kuruludur. Gelecekte BPH/alt üriner sistem semptomları tedavisinin semptom tiplerine, seksüel disfonksiyon varlığına veya BPH progresyon riskine göre kişiye özgü olabileceği beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, medikal tedavi, alt üriner sistem semptomları

Summary

Alpha-blockers and 5α -reductase inhibitors are applied as isolated or combined in the medical treatments of lower urinary tract symptoms related Benign Prostate Hyperplasia (BPH). We aimed to review recent improvement and treatment options in benign BPH in this review. This classical paradigm seems to be changed due to antimuscarinics, 5-phosphodiesterase inhibitors and β 3- adrenoceptor agonists. While silodosin medication provides effective reduction including nocturia at low urinary tract symptoms related BPH same time the cardiovascular side effects are rarely occurred. Antimuscarinics used isolated or in combined with α -blockers improved the storage symptoms without any poorly effect for the function of micturation. 5-phosphodiesterase inhibitors which are used solely improve BPH/low urinary tract symptoms. Combination of 5-phosphodiesterase inhibitors and α -blockers provides better symptomatic control than α -blockers alone. The standard medical treatment for BPH/low urinary tract symptoms is still based on α -blockers, 5α -reductase inhibitors or its combination. In the future, it is expected that BPH/low urinary tract symptoms treatment will become individualized, according to the type of symptoms, presence of sexual dysfunction and risk of benign prostate hyperplasia progression.

Key Words: Benign prostate hyperplasia, combined medical treatment, low urinary tract symptoms

Giriş

Alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) en önemli nedeni ilerleyen yaşlarda Benign Prostat Hiperplazisi'dir (BPH). BPH'nin etyopatogenezi ve progresyon mekanizmaları halen netliğe kavuşmadığından selektif, iyi tolere edilen ve daha efektif yeni ajanlar bulma çabaları sonuçlanmamıştır.

Alt üriner sistem semptomlarının farklı klinik tabloları ile başvuran BPH hastalarında tek bir tedavi algoritmasından bahsetmek oldukça zordur. Sonuçta şikayete göre kişiye özgü tedavi gerekebilmektedir. Bazı hastalar için göz ardı edilemeyecek kadar erektil disfonksiyon şikayeti ile başvuranlar da olabilmektedir. Alt üriner sistem semptomlarının varlığı veya şiddeti bu yaş grubu erkeklerde erektil disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (1).

Benign prostat hiperplazisinin medikal tedavisinin primer amacı AÜSS'yi ve dolayısıyla yaşam koşullarını iyileştirmektir. Dahası üriner enfeksiyonları, akut üriner retansiyonu (AÜR), olası bir hidronefrozu ve cerrahiye gereksinimini azaltmak da tedavi hedefleri arasındadır. Farmakolojik tedavi gerektiğinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar α -blokerler ve 5α redüktaz inhibitörleridir (SARI). Piyasada yaygın olarak bulunan α -blokerler doksazosin, terazosin, tamsulosin, alfuzosin ve silodosindir ki içlerinde α 1A spesifik olan tek molekül silodosindir. Diğer grup olan SARI'lere gelince piyasada 2 ilaç mevcuttur. Bunlar da finasterit ve dutasterittir. Ek olarak BPH/AÜSS tedavisinde bu iki grup ilacın kombinasyonunun daha etkili oldukları gösterilmiştir (2).

Özellikle depolama semptomları baskın olan hastalarda antimuskarinikler ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin (PDE5i) BPH/AÜSS tedavisindeki yerleri son zamanlarda araştırılmaktadır. İlaveten β 3 adrenoreseptör agonisti olan Mirabegron'un piyasaya dahil olması BPH/AÜSS tedavisine farklı bir boyut kazandıracaktır. Böylece bu ilaçların gelişmesi BPH tedavisinde α -blokerler ve SARI ile standartlaşan tedavilere karşı alternatifleri gündeme getirecektir. Bu derlemede bu ifadeyi destekleyecek uygun çalışmalar gözden geçirilecektir.

Alt Üriner Sistem Semptomları/Benign Prostat Hiperplazisi'nde Medikal Tedavi Yaklaşımları

Alfa Blokerler ve 5α Redüktaz İnhibitörleri

Alfa blokerler hala BPH/AÜSS'nin medikal tedavisinde en yaygın kullanılan ajanlardır. Zira Avrupa Üroloji Derneği'nin kılavuzlarına göre orta veya şiddetli AÜSS olan hastalara α -bloker kullanımı önerilmektedir. Adrenerjik reseptörler prostatik tonüsten sorumludur ve bu durumu esas olarak reseptörün α 1 subtipi kontrol eder (3). Bu reseptörlerin bloke olması prostat ve mesane boynundaki düz kasları gevşeterek AÜSS'yi hızlıca rahatlatmaktadır. Ayrıca mesane içinde veya spinal kordda α 1 adrenoreseptörlerin blokajının da bu durumda etkili olabileceği düşünülmektedir (3).

Silodosin BPH/AÜSS tedavisinde güncel olan ve prostat dokusunda baskın olan α 1A adrenerjik reseptör subtipine tek selektif olan alfa blokerdir (4). Silodosin α 1A reseptörlere α 1B reseptörlerden 162 kat α 1D reseptörlerden ise 50 kat daha selektiftir (4). Plasebo kontrollü çalışmalarda doksazosin, terazosin, alfuzosin, tamsulosin ve silodosinin benzer etkinliğe sahip oldukları ve idrar akımının iyileşmesinde ve semptomların baskılanmasında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili oldukları gösterilmiştir (5). Baş dönmesi,

baş ağrısı, halsizlik, rinit, postural hipotansiyon ve retrograd/anormal ejakülasyon gibi benzer yan etkiler bildirilmiştir (5).

Alfa blokerlerin kendi aralarında direkt karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Chapple ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 50 yaş üzeri, IPSS skoru \geq 13, Qmax 4-15 ml/sn olan 1228 hasta 8 mg silodosin ve 0,4 mg tamsulosin tedavisi altında karşılaştırılmış. Her iki tedavi kolu da plaseboya kıyasla IPSS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiş. Silodosin grubunda hem depolamada hem de idrar akımının hızında tamsulosine kıyasla benzer sonuçlar alınmış (6). Bir başka çalışmada ise silodosin, tamsulosine göre nokturiye istatistiksel olarak daha belirgin iyileşme sağladığı bildirilmiştir (7). Silodosinin α 1A selektivitesini daha yüksek olmasından dolayı diğer α -blokerlere kıyasla tedavide oldukça az kardiyoasküler yan etki görülmektedir. Dolayısıyla kardiyoasküler komorbiditesi olan hastalarda, ilaç etkileşimi düşük olacağından silodosin akılda tutulmasında yarar vardır. Silodosin kullanımı ile birlikte ejakülatör disfonksiyon görülme sıklığı da artmaktadır. Hastalar sıklıkla retrograd ejakülasyon şikayeti ile başvurursa da aslında bu bir emisyon eksikliğidir. Bu yan etki üzerine özellikle genç ve seksüel aktif kişilerde bilgilendirme anlaşılacak şekilde yapılmalı, tedaviye devam edildiği takdirde kaybolabileceğinden, beklenmesinde yarar olduğu belirtilmelidir (6).

5α redüktaz inhibitörlerinden Finasterit tercihen tip 2 5α -redüktazı inhibe eder ve testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü %70 oranında engeller. Dutasterit ise hem tip 1'i hem de tip 2'yi inhibe ederek testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü %95 oranında inhibe eder. Bu farklı mekanizmaya rağmen finasterit ile dutasterit arasında ciddi klinik farklılık bulunmamaktadır. Dutasterit ile finasteritin karşılaştırıldığı bir çalışmada AÜSS, Qmax ve prostat hacimleri açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (8).

Alfa blokerlere kıyasla bu grup ilaçların etkisi yavaş ortaya çıkar ve çoğu hastada 6 aydan önce klinik etkinlik gözlenmez (2). İlaveten büyük prostat hacimlerinde daha etkilidirler (9). Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre 5 ARI'leri orta ve şiddetli AÜSS'li olan, prostat hacmi 40 ml ve üzeri olan, PSA'sı 1,4-1,6 mg/l üzeri olan hastalarda uzun dönem tedavinin temelini oluşturmalıdırlar (10). Büyük prostati olan ve total Prostat Spesifik Antijeni (PSA) yüksek olan hastalarda SARI'ler akut üriner retansiyon (AÜR), BPH ilişkili cerrahi ve BPH progresyon riskini azaltmaktadır (11,12). İlaveten Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışmasında asemptomatik yada hafif semptomatik hastalarda BPH ilişkili semptom görülmesini, AÜR ve BPH ilişkili cerrahi riskini azalttığı gözlemlenmiştir (13).

Her iki ilacın yan etkileri benzerdir. Hastaların yaklaşık %10'unda plaseboya kıyasla daha yüksek oranda erektil disfonksiyon, libido azalması, ejakülat hacminde azalma gibi seksüel ilişkili yan etkiler bildirilmiştir (14).

Alfa Blokerler ve 5α Redüktaz İnhibitörlerinin Kombine Kullanımı

Etki mekanizmaları farklı olan α blokerlerin ve SARI'lerin birlikte kullanılma fikirleri kombinasyon tedavisini araştırılmasına öncülük etmiştir. Yazarlar The Medical Therapy of Prostatic Symptoms Study (MTOPS) çalışmasında 3047 hastayı doksazosin, finasterit ve kombinasyonunun etkinliği açısından araştırmışlardır (11). Oysaki COMBAT 4 yıl boyunca

4844 hastada tamsulosin, dutasterit veya her iki ilacın kombinasyonunun etkinliğini araştırmıştır (12). COMBAT çalışmasında MTOPS çalışmasının aksine plasebo kolu yoktur. Bu geniş serili uzun dönem COMBAT ve MTOPS çalışmaları, kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre semptom progresyonunu önlemekte, AÜR riskini engellemekte ve BPH ilişkili cerrahiye engellemekte olan üstünlüğünü göstermiştir (12). Bu iki çalışma prostat hacimleri açısından farklılık göstermektedir, nitekim MTOPS'a göre COMBAT'da progresyon açısından daha yüksek riskli olan, daha büyük prostat hacimleri bulunmaktadır (55,0 ml'ye karşın 36,3 ml). Sonuç olarak prostat hacmi büyüdükçe kombinasyon tedavisinin etkinliğinin de arttığı izlenmiştir (15). Günümüzde Avrupa ve Amerikan Üroloji Dernekleri tarafından α -blokerler ile 5ARİ kombinasyonu kullanımı orta ve şiddetli semptomları olan, yüksek progresyon riskli (>40 ml) prostatlarda, yüksek PSA düzeylerinde ve ileri yaşlarda tavsiye edilmektedir (10,16).

Kombinasyon tedavisi sıklıkla monoterapiye dirençli BPH ilişkili semptomların varlığında başlanmalıdır. Halbuki ne MTOPS'un ne de COMBAT'ın klinik pratikte ne zaman başlangıç tedavisi olarak kombinasyonu önerdiği, monoterapi alan hastalarda kombinasyona geçmek için ne kadar süre bekleneceği belirtilmemektedir. İlaveten başlangıç tedavisi olarak kombinasyon tedavisinin endikasyonu belirsizdir. Çoğu klinisyen şiddetli semptomatik ve BPH progresyon riski yüksek hasta grubunda başlangıçtan itibaren kombinasyon tedavisini amprik kullanma eğilimindedir.

Alt Üriner Sistem Semptomları/Benign Prostat Hiperplazisi'nde Antimuskarinikler

Detrüsör aşırı aktivitesi BPH'li erkeklerin yaklaşık %45-50'sinde tanımlanmıştır ve bu sayı obstrüksiyon derecesi arttıkça giderek artmaktadır. Daha ağır obstrüksiyonu olan hastaların neredeyse %90'a yakınında detrüsör aşırı aktivitesi bulunmaktadır (17). Bu ürodinamik olarak tespit edilen durumun kolinerjik reseptörlerin denervasyon hipersensitivitesinden veya mesane iskemisi ve detrüsör hipertrofisi ile sonuçlanan yapısal değişiklikler gibi mesane içerisindeki lokal faktörlerden dolayı olabileceği düşünülmüştür (18). Böylece BPH'de depolama semptomlarının kontrolü kadınlarda olduğu gibi antimuskarinik ilaçlar ile sağlanmaktadır. Antimuskarinik ile tedavi seçenekleri monoterapiyi, α blokerlerle başlanan tedavinin yetersiz olmasını ve α bloker ve 5ARİ ile kombinasyon tedavilerini içermektedir.

Antimuskarinik İlaçlarla Monoterapi

Mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda yapılan bir araştırmada tolterodin ile idrar akım hızlarında, postmiksiyonel rezidüel idrar miktarında (PMR) ve üriner retansiyonda plasebo koluna kıyasla anlamlı bir değişiklik izlenmemiş (19). Antimuskariniklerin etkinliğini araştıran randomize klinik çalışmaların çoğunda hastalar kısa bir dönem izlenmiş olup yine çoğunda antimuskarinik olarak 4 mg tolterodin kullanılmıştır. Genel olarak çalışmaya sık idrara çıkma ($\geq 8/24$ saat), üriner inkontinansın eşlik ettiği veya etmediği sıkışma atakları ve nokturi şikayetleri olan aşırı aktif mesane (AAM) tanısı almış erkekler dahil edilmiştir. Genel olarak antimuskarinikler plaseboya kıyasla önemli ölçüde miksiyon sıklığını ve sıkışma tipi inkontinansı azaltmaktadır. Nokturi ve uluslararası prostat semptom skorunu (IPSS) sayısal olarak azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (20,21).

Muskarinik reseptör antagonistleri genel olarak iyi tolere edilirler ve plaseboya kıyasla PMR artışı veya AÜR insidansları benzerdir (19,20,21). Ancak Herschorn ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada fesoterodin 8 mg alan erkeklerin %5,3'ünde üriner retansiyon görülmüş ki plaseboya göre daha yüksek olduğu vurgulanmış (20). Eldeki tüm çalışmalara rağmen antimuskarinik monoterapi ile ilgili daha fazla randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

Alfa Blokerler ile Antimuskariniklerin Kombinasyonu

Kaplan ve ark. AAM'yi de kapsayan AÜSS olan erkeklerde tamsulosin ve tolterodin birlikte kullanımını araştırmışlar (22). Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü yapılan bu çalışmada 40 yaş üzeri, IPSS>12, 24 saatte 8 ve üzeri idrar yapan ve günde 3 ve daha fazla sıkışma atakları geçiren erkekler çalışmaya dahil edilmiş. Çalışmanın sonunda belirgin azalma alan hastalarda sıkışma ataklarının sayısında belirgin azalma gözlemlenmiş. Tedavi miksiyon paterninde, PMR'de ve AÜR episodlarında farklılık olmadan iyi tolere edilmiş. İlginç olarak bu çalışmada kombinasyon tedavisi tolterodin monoterapisine göre daha etkili görülmemiş. Sonuç olarak tek başına α blokerler ile kıyaslandığında kombinasyon tedavisinin miksiyon sıklığı, nokturi ve IPSS üzerine daha fazla etkili olduğu vurgulanmış. BPH ile ilişkili AÜSS olan erkeklerde solifenasinin ve tamsulosinin kombinasyonunun araştırıldığı faz 2 çalışmasının (SATURN) sonuçları yakın zamanda yayınlandı. Hem boşaltma hem de depolama sıkıntıları olan AÜSS'li 45 yaş ve üzeri 937 hasta 8 tedavi grubuna (tamsulosin hidroklorid 0,4 mg, solifenasin 3-6-9 mg, solifenasin 3-6-9 mg ve tamsulosin hidroklorid ve plasebo grubu) randomize edilmiş. Hasta seçiminde IPSS'si en az 13, Qmax 4-15 ml/sn ve PMR'nin 200 ml'de düşük olmasına dikkat edilmiş. Sonuç olarak birlikte kullanımda IPSS'de belirgin bir iyileşme kaydedilmemiş. Buna rağmen kombinasyon tedavisi boşaltma sıklığı ve miksiyon hacmi açısından tek başına tamsulosin hidroklorid alan gruba kıyasla önemli iyileşme göstermiş. İlaveten tüm kombinasyon gruplarında tamsulosin monoterapisine kıyasla IPSS'de önemli bir gelişme bulunmuş. Tek başına ya da kombinasyonla solifenasinin artan dozlarında ortalama PMR hacimlerinde artış izlenmiş. Sonuç olarak yazarlar solifenasin tamsulosin kombinasyonunun AÜSS'nin subgrubu; hem boşaltma hem de şiddetli depolama semptomları olan hasta grubuna fayda ettiğini vurgulamışlardır (23). Daha yakın zamanda literatürde şiddetli depolama sıkıntıları olan erkeklerde solifenasin süksinat ve tamsulosin hidroklorid deneyimi (NEPTUNE çalışması) paylaşıldı. Neptune çalışması şiddetli depolama ve boşaltma semptomları olan hastalarda, solifenasin ve tamsulosin hidroklorid kombinasyonunda sabit bir dozun tek başına tamsulosin hidroklorid ve plasebo kullanımına karşı etkinlik ve güvenliğini belirlemeyi amaçlamıştır (24). Bu 12 haftayı kapsayan çift-kör, faz 3 çalışmada IPSS>13 olan, Qmax'ı 4-12 ml/sn olan, 24 saatte 2 veya daha fazla sıkışma atakları olan ve 24 saatte en az 8 ve üzeri idrara çıkan erkekler çalışmaya dahil edilmiş. Bu hastalar plasebo, tamsulosin hidroklorid 0,4 mg, solifenasin 6 mg ve tamsulosin hidroklorid 0,4 mg veya solifenasin 9 mg ve tamsulosin hidroklorid 0,4 mg şeklinde randomize edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda solifenasin 6 mg ve tamsulosin hidroklorid 0,4 mg kombinasyonunun plaseboya kıyasla yaşam kalitesini yanı sıra depolama ve boşaltma

semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterilmiş. Halbuki yaşam kalitesini ve depolama semptomlarını geliştirmede kombinasyon tedavisinin tek başına α bloker kullanımına kıyasla daha uygun ve üstün olduğu gösterilmiş (24).

Antimuskarinikler ile 5 α Redüktaz İnhibitörleri'nin Kombinasyonu

Chung ve ark. >30 gr prostatı olan, ilerleyici depolama tarzı AÜSS olan ve 6 ay üzeri tek başına dutasterit almasına rağmen fayda görmeyen erkeklerde dutasterit ile tolteradin ER'nin etkinliğini ve güvenliğini araştırmışlardır (25). Çalışmanın sonunda sıklığın, sıkışma ataklarının ve nokturinin, tolterodin eklenmeden önceki döneme kıyasla önemli derecede gerilediği gösterilmiş. Dutasterit tedavisi ile birlikte IPSS skorları 19,3'den 14,3'e gerilemişken, tolterodin eklenmesi ile birlikte 7,1'e gerilemiş ($p<0,001$). Depolama semptom skorları, tolterodin eklendikten sonra 9,8'den 4,5'e düşmüş ($p<0,001$). Hastalarda 4,2 ml'lik PMR artışı, 0,2 ml/sn Qmax azalması görülürken hiçbir hastada AÜR izlenmemiş. Yazarlar büyük prostatlı ve persistan depolama şeklinde AÜSS şikayeti olan dutasterite dirençli hastaların tedavisine tolterodine eklenmesinin efektif, güvenli ve iyi tolere edildiğini vurgulamışlar (25). Yine de büyük prostatlı erkeklerde BPH/AÜSS tedavisinde 5ARI ile antimuskarinik kombinasyonun etkinliğini doğrulamak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

β 3 Adrenereseptör Agonistleri

β 3 adrenoreseptör subtipi mesanenin esas β reseptördür. Bu reseptörün uyarılması ile boşaltma basıncı, PMR ve miksiyon kontraksiyonları etkilenmeden mesane kapasitesinin arttığı gösterilmiştir (26). Khullar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada β 3 agonisti olan mirabegronun AÜSS'li erkeklerde etkin, güvenilir ve iyi tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (27).

Nitti ve ark. tarafından yapılan çalışmada AÜSS ve mesane çıkım obstrüksiyonu olan erkeklerde mirabegron sonrası ürodinamik parametreler değerlendirilmiştir (28). Nititi ve ark.'nın yaptığı faz 2 çalışmada, 45 yıldan fazla süredir AÜSS ve mesane çıkım obstrüksiyonu olan erkekler mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg ve plasebo grubu olarak 3 gruba randomize edilmiş, tedaviden 12 hafta sonra mirabegron 50 veya 100 mg'nin plasebo grubuna kıyasla detrusör basıncına ve Qmax'a olumsuz etkisinin olmadığı izlenmiştir. Ayrıca her iki tedavi kolunda plaseboya kıyasla miksiyon sıklığında önemli bir azalma görülmüş ve 50 mg mirabegron grubunda sıkışma ataklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu izlenmiştir (28). Alt üriner sistem semptomu ve mesane çıkım obstrüksiyonu olan erkeklerde mirabegron kullanımının ürodinamik olarak güvenli olduğunu gösteren bu sonuçlar BPH/AÜSS'li hastaların kişiselleştirilmiş tedavilerinde umut verici gibi görünmektedir.

α Blokerler ve PDE5 İnhibitörleri

Alt üriner sistem semptomları/BPH ile erektil disfonksiyon arasında epidemiyolojik ve patofizyolojik bağlantı daha önceden gösterilmiştir (1). Bu grup hastalarda mevcut medikal tedavideki eğilim etkili olmasına rağmen seksüel fonksiyonlarla ilgili potansiyel yan etkilere sahiptir. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, intraselüler cGMP aktivitesini ve konsantrasyonunu artırarak

detrusör, prostat ve üretranın düz kas tonusunu azaltmaktadır (29). Bu mekanizmanın BPH/AÜSS tedavisine katkı sağladığına inanılmaktadır.

Gacci ve ark. yakın zamanda 12 makalelik bir meta-analiz yayınlamışlardır. Bu makalelerden 7'sinde 3214 hasta ile plaseboya karşı PDE5i kıyaslanırken, diğer 5'inde 216 hasta ile PDE5i ve α bloker kombinasyonuna karşılık tek başına α bloker kullananlar kıyaslanmıştır (30). Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ile α bloker kombinasyonunda IPSS skorunda (-1,8, $p=0,05$), IIEF skorunda (+3,6, $p<0,0001$) ve ilginç olarak qmaxda (+1,5, $p<0,0001$) iyileşme olduğu bildirilmiştir (30).

Oelke ve ark. IPSS'si en az 13 ve Qmax'ı 4-15 ml/sn arasında olan en az 45 yaşında BPH/AÜSS'li hastaların olduğu çalışma sunmuşlardır (31). Dört haftalık plasebo sonrası hastalar plasebo ($n=172$), tadalafil 5 mg ($n=171$) ve tamsulosin 0,4 mg ($n=168$) günde 1 adet 12 hafta süreyle, 3 gruba randomize edilmiş. Tadalafil ve tamsulosin grubunun ikisinde de plaseboya kıyasla IPSS ve BPH etki indexinde benzer gelişmeler izlenmiştir. Beklendiği üzere plaseboya kıyasla tadalafil kolunda IIEF skorlarında iyileşme görülmüş, hem tadalafil kolunda (2,4 ml/sn, $p=0,009$) hem de tamsulosin kolunda (2,2 ml/sn, $p=0,014$) plaseboya kıyasla Qmax'da önemli artış tespit edilmiştir (31).

Sonuç

BPH/AÜSS'nin tedavisi yavaş fakat sürekli gelişmektedir. Çok çeşitli tedavi seçenekleri arasından doğru tedavinin başlanması ancak hastaya özgü kişiselleştirilmiş tedavi ile, tedavinin kişiselleştirilmesi ise ancak baskın semptomun ön plana çıkarılması ile mümkün gibi görünmektedir. Doğru hasta grubunda doğru kombinasyonla etkin tedavi başlayabilmenin standardizasyonu için daha geniş planlanmış çalışmalara ve bunların meta-analizlerine ihtiyaç vardır.

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

Kaynaklar

1. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637-649.
2. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008;179:616-621.
3. Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2008;15:193-199.
4. Rossi M, Roumegue`re T. Silodosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:291-297.
5. Lepor H, Kazzazi A, Djavan B. α -Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. *Curr OpinUrol* 2012;22:7-15.
6. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, et al. European Silodosin Study Group Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011;59:342-352.
7. Osman NI, Chapple CR, Cruz F, et al. Silodosin: a new subtype selective alpha-1 antagonist for the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Expert OpinPharmacother* 2012;13:2085-2096.

8. 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;08:388-394.
9. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptoms corewith dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol* 2009;55:461-471.
10. Oelke M, Bachmann A, Descalcaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of nonneurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013;64:118-140.
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. 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.
13. Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013;346:2109.
14. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-441.
15. Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for nonneurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2013;64:228-243.
16. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011;185:1793-1803.
17. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008;54:419-426.
18. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006;49:651-659.
19. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006;175:999-1004.
20. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2010;75:1149-1155.
21. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;51:1054-1064.
22. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006;296:2319-2328.
23. Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol* 2013;64:398-407.
24. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol* 2013. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.034
25. Chung DE, Te AE, Staskin DR, Kaplan SA. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates >30 grams. *Urology* 2010;75:1144-1148.
26. Tyagi P, Tyagi V. Mirabegron, a b3-adrenoceptor agonist for the potential treatment of urinary frequency, urinary incontinence or urgency associated with overactive bladder. *IDrugs* 2010;13:713-722.
27. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a b(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013;63:283-295.
28. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, et al. Urodynamics and safety of the b3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol* 2013;190:1320-1327.
29. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2011;8:2746-2760.
30. 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 ablockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012;61:994-1003.
31. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012;61:917-925.