

74 Erkek Alt Üriner Sistem Semptomlarında Medikal Tedavi Seçimi

Asaf Demirbağ¹, Bahadır Ermeç², Ömer Bayrak¹, Ateş Kadioğlu³

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²İstinye Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan hastaların tedavisindeki ana hedef; şikayetlere sebep olan temel patolojinin tanısını koymak ve hastalara uygun tedavi seçeneğini sunmaktır. Bu sayede hem hastaların hayat kalitesini arttırmak, hem de gelecekte ortaya çıkabilecek olası komplikasyonların (üriner sistem enfeksiyonu, inkontinans, obstruktif üropati, üriner retansiyon, taş, vs.) önüne geçmek mümkün olacaktır. AÜSS ile başvuran bir erkekte; kimi zaman benign prostat hiperplazisi (BPH) gibi izole bir hastalığın, kimi zaman da birbirlerinden farklı birkaç hastalığın kümülatif semptomları karşımıza çıkabilmektedir. Alt üriner sistem semptomları tedavisinde bireysel hasta değerlendirmesiyle çeşitli seçenekler ve kullanılabilir kombinasyonlar ile optimum semptom kontrolü ve minimum yan etkiler tedavi yönetimi için anahtar rol oynar. BPH'a bağlı olan AÜSS'nin tedavisinde alfa-blokerler ilk sırada önerilirken, prostat volümü (PV) >40 mL olan hastalarda 5 alfa-reduktaz inhibitörleri (5-ARİ) yalnız ve/veya alfa-blokerler ile kombine tedavi de kullanılabilir. Günlük tadalafil 5 mg, daha çok BPH + ED birlikteliğinde kullanılsa da ED olmayan hastalarda da etkinliği gösterilmiş ve tedavide yerini almıştır. Aşırı aktif mesane (AAM)'ye bağlı AÜSS'da tek başlarına veya hastanın boşaltım semptomlarına göre alfa-blokerlerle kombine olarak antikolinerjikler verilebilir. Mirabegron, antikolinerjik tedavisine yanıtızsız ya da yan etkilerinden dolayı tedavi alamayan hastalara bir tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Nokturnal poliüri ve noktüri tedavisi içinde desmopressin akıldaki tutulması gereken medikal tedavi seçeneğidir. Bunun dışında henüz kılavuza girmemiş yeni kombine tedaviler de (alfa-bloker + PDE5i, 5-ARİ + PDEi) akıldaki tutulmalıdır. Yeni tedavi alternatifleri arayışında ise prostat büyümesinin nedenleri (genetik, metabolik ve inflamatuvar) ve AÜSS'larına ilişkin konseptler üzerinde durulmaktadır.

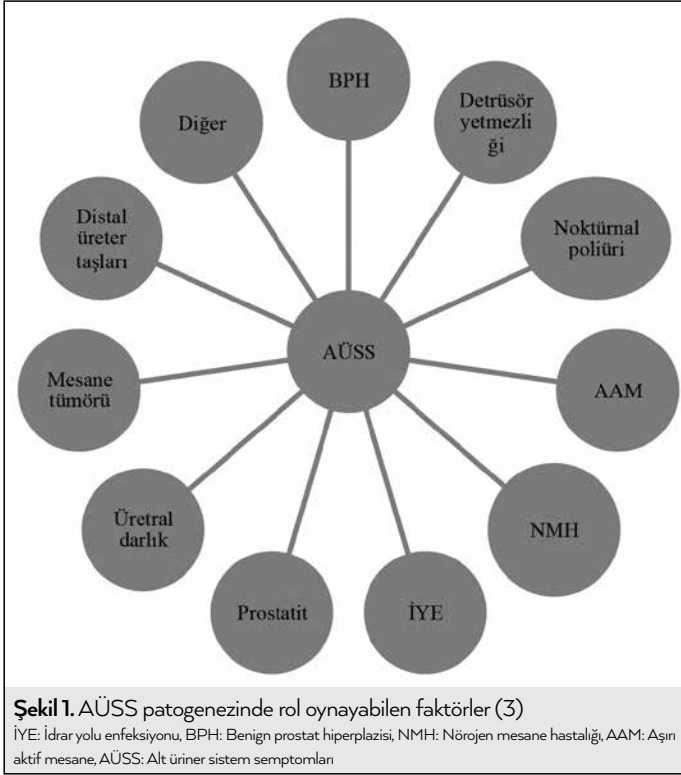
Anahtar Kelimeler: Alt üriner sistem semptomları, medikal tedavi, kombine tedavi

Giriş

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS); idrar depolanması (pollaküri, noktüri, sıkışma, sıkışma inkontinansı), idrar boşaltımı (zayıf idrar akımı, çatallı idrar yapma, kesik kesik idrar yapma, idrarı başlatmada gecikme, zorlanarak idrarı boşaltma, terminal damlama) ve işeme sonrası (rezidü hissi, işeme sonrası damlama) semptomları kapsamaktadır (1). Birçok yeni çalışmada gösterildiği üzere, AÜSS olan her hastada prostat ile ilgili bir patoloji saptanmamaktadır. Erkek AÜSS multifaktöriyel bir patogeneze sahiptir (2). Mesane fonksiyon bozukluğunun çeşitli tipleri de (detrusor

aşırı aktivitesi, detrusor yetmezliği, vs.) AÜSS patogenezinde rol oynayabilmektedir (Şekil 1) (3).

Alt üriner sistem semptomları olan hastaların tedavisindeki ana hedef; şikayetlere sebep olan temel patolojinin tanısını koymak ve hastalara uygun tedavi seçeneğini sunmaktır. Bu sayede hem hastaların hayat kalitesini arttırmak, hem de gelecekte ortaya çıkabilecek olası komplikasyonların (üriner sistem enfeksiyonu, inkontinans, obstruktif üropati, üriner retansiyon, taş, vs.) önüne geçmek mümkün olacaktır (3). Bu derlemede AÜSS

**Tablo 1.** Günümüzde kullanılan alfa bloker ajanlar

İlaç	t _{max} (saat)	t _{1/2} (saat)	Günlük doz (mg)
Alfuzosin XL	9	11	1 x 10
Doksazosin GITS	8-12	20	1 x 4-8
Silodosin	2.5	11-18	1 x 4-8
Tamsulosin MR	6	10-13	1 x 0,4
Tamsulosin OCAS	4-6	14-15	1 x 0,4
Terazosin	1-2	8-14	1 x 5-10

olan hastalarda uygulanabilecek medikal tedavilerin Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları ve güncel literatürler öncülüğünde sunulması amaçlanmıştır.

Alfa-Bloker Ajanlar

Alfa-blokerler ile tedavide amaç, prostat düz kasından norepinefrin ve epinefrin salınımını inhibe ederek prostat tonusu ve mesane çıkım obstrüksiyonunda azalma sağlamaktır (4). Alfa₁ adrenoseptörlerin prostat dışındaki lokalizasyonları (mesane, spinal kord) ve subtipleri (alfa_{1b} veya alfa_{1d}) etki mekanizmalarında rol oynayabilir. Ayrıca kan damarları, prostat dışı düz kas hücreleri ve santral sinir sistemindeki alfa₂ adrenoseptörler de yan etkilere aracılık edebilir. Günümüzde kullanılan alfa-blokerler alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin ve silodosindir (Tablo 1).

Yapılan çalışmalar tüm alfa-blokerlerin uygun dozlarda benzer etkiye sahip olduğunu göstermiştir (5). İlaçların tam olarak etkinliği görebilmek için birkaç hafta beklemek gerekirken, plasebo kontrollü çalışmalarda günler hatta saatler içinde etkisini göstermeye başladığı vurgulanmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda alfa-blokerler ile hastaların International Prostate Symptom Score (IPSS)'lerinde yaklaşık % 30-40 azalma ve Qmax değerinde yaklaşık %20-25 artış saptanmıştır (6). 2015 yılında yapılan BPH tedavisinde kullanılan ilaçların (alfuzosin, doksazosin, terazosin, tamsulosin, silodosin, finasterid, dutasterid, sildenafil, vardenafil, tadalafil, tolterodin, solifenasin, fesoterodin, naftopidil ve plasebo) etkinlikleri ve güvenilirliklerinin karşılaştırıldığı meta-analizde, alfa-blokerler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri (5-ARI) ve fosfodiesteraz 5 inhibitörleri'nin (PDE5i) BPH tedavisi için etkili tedaviler olduğu, doksazosin ve terazosin'nin de en etkili ajanlar olduğu gösterilmiştir (7).

Alfa-blokerler ile hem depolama hem de boşaltım ile ilgili olan AÜSS'ni azaltmak mümkündür. Uzun dönem çalışmalar sonucuna alfa-blokerlerin 40 mL'den küçük prostatı olan hastalarda daha etkin olduğu görülmüştür. Ancak 1 yıldan kısa izlem süreleri olan çalışmalarda, alfa-blokerlerin prostat büyüklüğüne etkisinin olmadığı belirtilmiştir (8,9). Asteni, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon en sık görülen yan etkilerdir ve en belirgin olarak doksazosin ve terazosinde görülür (10). Bunun aksine silodosin ile hipotansiyon sıklığı plasebo ile karşılaştırılabilir düzeydedir (11). Oküler bir yan etki olarak intra-operatif floppy iris sendromu 2005 yılında rapor edilmiştir ve katarakt cerrahisini etkilemektedir (12). Tüm alfa-blokerler ile görülmesine rağmen en sık tamsulosin ile gözlenir (13). Bu nedenle katarakt cerrahisi planlanan hastalarda tedaviye başlanmamalı ya da ilaçlar 1-2 hafta öncesinde kesilmeli, BPH ve katarakt olan hastalarda önce katarakt tedavisi planlanmalı, BPH tedavisi verilmesi gerekiyorsa selektif alfa_{1a}-blokerler (tamsulosin, silodosin) tercih edilmemelidir.

Alfa-blokerler libidoyu etkilememektedirler fakat bazen anormal ejakulasyona (retrograd ejakulasyon, ejakulasyon azalması veya yokluğu) neden olabilmektedirler (14). Silodosin ve tamsulosinde diğer alfa blokerlere göre daha fazla görülmektedir (15). Anormal ejakulasyon en sık silodosin ile bildirilmiştir. Fakat bu durumu yaşayan hastalarda ilacın etkinliğinin arttığı da gösterilmiştir (16).

Sonuç olarak; alfa-blokerler orta ve şiddetli AÜSS'lerinde hızlı etki, etkinliği, yan etki oranı ve derecesinin düşük olması nedeniyle birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

EAU Kılavuz Önerisi (3)	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
Alfa blokerler orta-şiddetli AÜSS olan erkeklerde kullanılabilir.	1a	A

AÜSS: Alt üriner sistem semptomları

5-Alpha Redüktaz İnhibitörleri

Prostat içindeki androjen etkinliği, 5-alfa redüktaz enzimi aracılığı ile testosterondan (T) dönüşen dihidrotestosteron (DHT) aracılığı ile sağlanır. Bu enzimin 3 tip izoformu vardır.

- 5-alfa redüktaz tip 1 (Santral ve periferik sinir sistemleri, deri, karaciğer, az miktarda prostat)
- 5-alfa redüktaz tip 2 (Prostat, genital organlar, karaciğer)
- 5-alfa redüktaz tip 3 (Çok sayıda doku ve organlarda)

5-alfa redüktaz inhibitörü olan dutasterid ve finasterid; AÜSS'nin progresyonunu önlemek için BPH'ı olan hastalarda etkinliği kanıtlanmış tedavi seçenekleridir. Finasterid sadece 5-ARİ Tip 2'yi inhibe ederken, dutasterid Tip 1 ve 2'yi inhibe etmektedir (Tablo 2). 5-ARİ prostat epitelyal hücrelerde apoptozisi indükleyerek etki gösterir. Tedaviden 6-12 ay sonra prostat büyüklüğünde %18-28, serum PSA düzeyinde %50 dolaylarında azalmaya neden olur (17). Plaseboya göre klinik etkinliği minimum 6-12 ay tedaviden sonra görülür. Tedavinin 2-4. yılında IPSS skorlarında %15-30 iyileşme sağlarken, prostat hacmini yaklaşık %18-28 oranında azaltmakta ve BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda Qmax'ı 1.5-2.0 mL/s arttırmaktadır (9,18,19).

Finasteridin, 40 mL'den küçük prostat hacmi olan hastalarda plaseboya göre daha etkili olmadığı gösterilmiştir (20). Finasteridin uzun dönem etkilerini inceleyen "Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS)" çalışmasında 5-ARİ ile olan düzelmenin; prostatı 40 gramdan büyük ve PSA'sı 1,4 µg/L'nin üstünde olan hastalarda gözlemlendiği belirtilmiştir. Yine bu çalışmada 5-ARİ'nin akut üriner retansiyon (AÜR) riskini %57 oranında, cerrahi girişim gerekliliğini %55 oranında azalttığı gösterilmiştir (21). Dutasteridin ise, başlangıçta prostat hacmi 30-40 mL olan hastalarda bile IPSS skorlarını ve AÜR riskini azalttığı, prostat volümünü küçülttüğü ve Qmax değerlerini arttırdığı gösterilmiştir (22). Başlangıç PV veya serum PSA konsantrasyonu daha yüksek olan hastalar tedaviden daha hızlı ve daha belirgin fayda görürler.

5-ARİ kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler seksüel fonksiyonlarla ilgilidir ve libido azalması, seksüel disfonksiyon, daha az olarak ejakulasyon bozuklukları (retrograd ejakulasyon, ejakulasyon yokluğu yada semen volüm

Tablo 2. 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin fizyolojik özellikleri

Fizyolojik etki	Finasterid	Dutasterid
5-AR inhibisyonu	Tip 2	Tip 1 ve 2
Serum DHT	- %70 ↓	> %90 ↓
Serum T	%14 - %20 ↑	
Intraprostatik DHT	> %90 ↓	> %90 ↓
Serum PSA'ya etki	Total PSA - %50 ↓; serbest PSA % -50 ↓	
F/T oranı değişmez		
Serum yarılanma ömrü	6 - 8 saat	5 hafta
Doz	5 mg/gün	0,5 mg/gün

5-AR: 5 alfa-redüktaz, DHT: Dihidrotestosteron, PSA: Prostat spesifik sntijen

azalması) şeklindedir (17). Trost ve ark.'nın (23) yaptığı bir çalışmada libido azalması (5-ARİ %21,5, plasebo %20,5 fark: %1), ED (5-ARİ %24, plasebo %22,4 fark: %1,6), ejakulasyon bozukluğu (5-ARİ %18,9, plasebo %15,5 fark: %3,4) olarak bildirilmiş ve bu yan etkiler tedaviden sonra 6. ve 12. aylar arasında en yüksek olarak gözlenmiştir. Diğer görülen yan etkiler, jinekomasti, depresyon ve/veya anksiyetedir.

Sonuç olarak; 5-ARİ tedavisi orta-ciddi AÜSS'ları olan ve prostat hacmi >40 mL olan ve/veya PSA yüksekliği (>1,4-1,6 ng/mL) olan hastalarda önerilmelidir. Yavaş başlangıç etkisi nedeniyle sadece uzun dönem tedaviler için uygundur. Serum PSA düzeyine etkisi nedeniyle prostat kanser taramasında dikkat edilmelidir.

EAU Kılavuz Önerisi (3)	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
5-ARİ, orta-şiddetli AÜSS ve büyük prostatı olan hastalara tedavi seçeneği olarak sunulabilmektedir (>40mL).	1b	A
5-ARİ; akut üriner retansiyon hikayesi ve cerrahi ihtiyacı olan hastalarda hastalığın progresyonunu engelleyebilmektedir.	1b	A

5-ARİ: 5 alfa-redüktaz inhibitörleri, AÜSS: Alt üriner sistem semptomları

Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri

PDE5'i'leri, intraselüler siklik guanozin monofostat'ı arttırarak detrusor, prostat ve üretrada ki düz kas tonusunu azaltır (24). Ayrıca prostat ve mesanedeki kronik enflamasyonu azalttığı ve afferent sensor sinirlere etki ettiği, alt üriner sistemin kan akımını ve oksijenizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (25,26). AÜSS olan hastalarda birçok selektif oral PDE5i ile yapılan çalışma olmasına rağmen, lisanslı tek ilaç tadalafil 5 mg'dır.

Tadalafil 5 mg ile IPSS' de %22-37 azalma rapor edilmekte, iyileşme tedavinin birinci haftasında görülmeye başlamaktadır. Qmax'ta anlamlı artış rapor eden ilk çalışmadır (+2.4 mL/s) (27). Chapple ve ark.'ı (28) tadalafilin depolama ve boşaltım semptom skorlarına etkilerini 1499 hasta üzerinden araştırdıkları dört plasebo kontrollü çalışmada, tedavi öncesi depolama alt skorunun katkısı %38,8 iken, tedavi sonrası %39,2, boşaltım alt skorunun katkısı %61,2 iken tedavi sonrası %60,7 bulunmuştur. Buna göre tadalafil ile BPH hastalarında hem depolama hem boşaltım skorlarında sabit oranda iyileşme gözlenmiştir. Oelke ve ark.'ı (29) dört çiftkör, plasebo kontrollü çalışmada (post hoc analiz) tadalafil ile klinik anlamlı iyileşmenin başlangıç zamanını araştırmışlardır. Tadalafil ile BPH hastalarının 2/3'ünde klinik anlamlı iyileşme gözlenmiş ve bu grubun yarısından fazlasında bu iyileşmeye ilk haftada ulaşılmıştır. Brock ve ark.'nın (30) yaptığı bir çalışmada ise ED'nu olan ve olmayan BPH hastalarında tadalafilin etkinliğini araştırmışlar ve ED'den bağımsız olarak tadalafilin direkt etkiyle AÜSS'larını iyileştirdiği bulunmuştur. Yine Oelke ve ark.'nın (31) yaptığı başka bir çalışmada, tamsulosin, tadalafil 5mg ve plasebo karşılaştırılmıştır. 3. ayda tedavi başarısı tadalafil 5mg grubunda plasebodan anlamlı olarak daha iyi iken (p=0,005), tamsulosin ve plasebo arasında fark gözlenmemiştir (p>0,409). Yan etkiler, flashing, gastroözofajial reflü, baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve nazal konjesyondur (32). Yan etkiden dolayı ilacı bırakma oranı %2'dir (33).

Sonuç olarak; günümüzde sadece günlük tadalafil 5 mg, ED'nu olan veya olmayan BPH hastalarında kullanılan lisanslı üründür. Uzun dönem etkinliği ve tolerabilitesi (>1 yıl) ile ilgili verilere ihtiyaç vardır.

EAU Kılavuz Önerisi (3)	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
PDE5 inhibitörleri erektil disfonksiyon olsun veya olmasın AÜSS'larını azaltmaktadır.	1a	A
Sadece tadalafil (5 mg günde bir kez), Avrupa' da erkek AÜSS tedavisinde ruhsat almıştır.	1a	A

PDE5: Fosfodiesteraz tip 5, AÜSS: Alt üriner sistem semptomları

Antimuskarinik Ajanlar

Detrusor, düz kas hücrelerindeki muskarinik reseptörleri stimüle eden parasempatik sinirler (asetilkolin) tarafından innerve edilir. Beş muskarinik reseptör tipi tanımlanmıştır (M1-M5). M2 ve M3 detrusorda baskın olanlardır. M2 sayı olarak daha fazladır fakat M3 sağlıklı insanlarda mesane kontraksiyonlarında daha etkindir (34). Antimuskarinikler bu etkiyi

Tablo 3. Antimuskarinik olarak kullanılan lisanslı ürünler

İlaç	t _{max} (saat)	t _{1/2} (saat)	Günlük doz (mg)
Darifenasin	7	12	1x7,5-15
Fesoterodin	5	7	1x4-8
Oksibutinin	0,5-1	2-5	3-4x2,5-5
Propiverin	2,5	13	2-3x15
Solifenasin	3-8	45-68	1x5-10
Tolterodin	1-3	2-10	2x1-2
Tolterodin SR	4	6-10	1x4
Tropisium	5	18	2x20

bloke ederek özellikle depolama semptomlarının iyileşmesini sağlar.

Erkeklerde AAM semptomları zaman zaman BPH ile karışabilmesine rağmen, birçok erkekte hem AAM hem de BPH semptomları bir arada gözlenebilmektedir. Antimuskarinikler bu hastalarda tek başlarına veya alfa blokerlerle; AAM ve depolama semptomlarının tedavisinde etkili olabilmektedir. Antimuskarinik olarak kullanılan lisanslı ürünler: darifenasin, fesoterodin, oksibutinin, propiverin, solifenasin, tolterodin ve tropisiumdur (Tablo 3).

Çeşitli çalışmalarda bu ajanların hepsinin; sıkışmayı, sıkışma inkontinansını, gündüz işeme sıklığını veya 24 saatlik işeme frekansını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda birçok yayında tolterodin, IPSS'i 12-25 hafta sonra azalttığı da rapor edilmiştir (35-37). Antimuskariniklerin teorik olarak mesanenin kontraksiyon yeteneğini azaltabileceği ve dolayısıyla post voiding rezidü (PVR)'de artışa veya idrar retansiyonuna yol açabileceği bildirilmektedir. Hafif-orta derecede mesane çıkım obstruksiyonu (MÇO) olan erkeklerde yapılan bir çalışmada tolterodin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Oniki hafta sonunda PVR'nin tolterodin grubunda plaseboya göre 25 mL arttığı görülmüş, AÜR riskinin artmadığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada tolterodin alan hastalarda ürodinamik olarak; ilk detrusor kontraksiyonunun gerçekleştiği hacmin ve maksimum sistometrik kapasitenin arttığı, istemsiz detrusor kontraksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Qmax değerinin değişmediği tespit edilmiş olup, MÇO olan hastalarda antimuskariniklerin kısa dönemde güvenli şekilde kullanılabileceği vurgulanmıştır (38). Fesoterodin'in de AAM ile ilişkili hasta profillerinde klinik etkinliği ve güvenilirliği 2015 yılında bildirilen derleme de gösterilmiştir (39). Maruyama ve ark.'nın (40)

yaptığı randomize kontrollü çalışmada, BPH' a bağlı depolama semptomu olan 101 hasta 2 gruba (naftopidil ve naftopidil + propiverin) ayrılmıştır. Her 2 grupta IPPS ve Qmax'da iyileşme görülmüş, ancak gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak; tüm antimuskariniklerin yaşlı erkeklerdeki etkinliği ve AÜSS'ları olan herhangi bir yaştaki erkeklerdeki etkinliği ile ilgili uzun dönem sonuçlar henüz mevcut değildir. Orta ve şiddetli AÜSS'ları olan hastalarda depolama semptomları belirgin ise kullanılabilir. Hastalar semptomlar ve rezidüel idrar açısından düzenli kontrol edilmelidir.

EAU Kılavuz Önerisi (3)	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
Muskarinik reseptör antagonistleri, mesane depolama semptomları belirgin orta-şiddetli AÜSS olan erkeklerde kullanılabilir.	1b	B
MÇO' u olan erkeklerde dikkatli kullanımı tavsiye edilmektedir.	4	C

AÜSS: Alt üriner sistem semptomları, MÇO: Mesane çıkım obstruksiyonu

Mirabegron

Mirabegron AAM hastalığında ilk klinik uygulamaya giren beta-3 agonisti ajandır. Çeşitli faz III çalışmalarda mirabegron, erkek AÜSS'da etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur (41). Mirabegrona bağlı en sık rapor edilen yan etkiler; hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve nazofarenjitir. Chapple ve ark.'nın (42) 2444 erkek ve kadın hastayı içeren randomize çalışmasında; mirabegron 50 mg (n=812), mirabegron 100 mg (n=820), tolterodine ER 4 mg (n=812) karşılaştırılmıştır. Bir yıllık takip sonrasında hastaların mirabegronu rahatlıkla tolere edebildiği, gruplarda hipertansiyon ve idrar yolu enfeksiyon oranlarının birbirine yakın olduğu saptanmıştır. Baş ağrısı ve nazofarenjit oranları mirabegron 50 mg'da %4,1 ve %3,9, mirabegron 100 mg'da %3,2 ve %4,3, tolterodin ER 4 mg'da %2,5 ve %3,1 olarak rapor edilmiştir.

Herschorn ve ark. (43) ise 1305 hastalık 3 çalışma koluna randomize edilen çalışmalarında; mirabegron 25 mg (n=139), mirabegron 50 mg (n=137) ve plasebo (n=132) uygulanan erkek hastaların verilerini karşılaştırmışlardır. Mirabegron 25 mg ve mirabegron 50 mg' ın plaseboya göre inkontinans epizodlarını ve 24 saatlik işeme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (sırasıyla -1,36; p=0,005 ve -1,65; p=0,007), (sırasıyla -1,38; p=0,001 ve -1,60; p=0,015). Mirabegronun inkontinans, sıkışma, işeme sıklığını azaltmada etkili bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir.

Nitti ve ark.'nın (44) AÜSS ve MÇO olan 200 erkek hastayı kapsayan çalışmalarında, mirabegron 50, 100 mg ve plasebonun 12. hafta sonundaki etkinliği karşılaştırılmıştır. Mirabegron 50 ve 100 mg alan hastalardaki Qmax'daki detrusor basıncı, plasebo grubuna göre düşük bulunmuş, işeme sıklığında da belirgin bir azalma dikkat çekmiştir.

EAU Kılavuz Önerisi (3)	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
Beta-3 agonistleri mesane depolama semptomları belirgin orta-şiddetli AÜSS olan erkeklerde kullanılabilir.	1b	B

AÜSS: Alt üriner sistem semptomları

Desmopressin

Desmopressin anti-diüretik hormon olan vazopressinin sentetik formudur, çocuklarda ve erişkinlerde noktüri ve nokturnal enürezis tedavisi için kullanılmaktadır. Desmopressin; intravenöz infüzyon, nasal, tablet ya da melt formülasyonlarıyla uygulanabilmektedir. Nasal veya oral alınan desmopressin hızla böbrekler tarafından emilir ve %55 oranında deşişmeden atılır (45).

Weiss ve ark. (46) toplam 1412 hastalık 4 hafta takip süreli, 5 çalışma koluna randomize edilen çalışmalarında; plasebo (n=90), desmopressin 10 µg (n=82), desmopressin 25 µg (n=87), desmopressin 50 µg (n=77) ve desmopressin 100 µg (n=80)' ın etkinliği değerlendirilmiştir. Gruplar plasebo ile karşılaştırıldığında, gece idrara çıkma sıklığı sadece 100 µg alan grupta, nokturnal idrar volümü ise 50 µg ve 100 µg alan grupta istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Weiss ve ark.'nın (47) diğer bir çalışmasında 385 hasta 3 çalışma koluna (plasebo, desmopressin 50 µg, desmopressin 75 µg) randomize edilmiştir. Gece idrar çıkma sıklığı ve nokturnal idrar volümü; desmopressin 50 µg (-1,25 ve -208) ve desmopressin 75 µg (-1,29 ve -217) kullanan hastalarda plaseboya göre (-0,88 ve -130) belirgin düşük olarak tespit edilmiştir. Bu ve benzer çalışmalar ışığında; desmopressinin noktüri tedavisinde iyi tolere edilen ve etkili bir yöntem olduğu, verimli uyku süresini uzattığı ve hastanın yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir.

Hastalarda ortaya çıkabilecek en önemli yan etki hiponatremidir. Rembratt ve ark.'nın (48) 632 hastalık çalışmasında bu riskin yaşla birlikte arttığı, başlangıçtaki düşük serum sodyum konsantrasyonunun seviyesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. EAU kılavuzlarında da benzer şekilde yaşlı hastalarda (≥65 yaş) normal aralığın altında bir başlangıç serum sodyum konsantrasyonunun (%75) hiponatremi için yüksek risk oluşturduğu bildirilmiştir (3). Genç hastalarda (<65 yaş)

ise hiponatremi riski %1 olarak bulunmuştur. Özellikle tedavi verilecek yaşlı hastalarda serum konsantrasyonu dikkatle izlenmeli, bazal seviyeden daha düşük sodyum seviyesi mevcutsa ilaç önerilmemelidir. Juul ve ark.'nın (49) yakın zamanlı bir çalışmasında; 50-100 µg desmopressinin oral formlarının (melt) da erkeklerde güvenilir ve etkin şekilde kullanılabilirliği gösterilmiştir.

EAU Kılavuz Önerisi (3)	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
Vazopresin analogu noktürnal poliüri ile noktüri tedavisi için kullanılabilir.	1b	A

Fitoterapi

Fitoterapi bileşikleri arasında fitosteroller, β-sitosterol, yağ asitleri ve lektinler yer almaktadır (50). Farklı ilaç firmaları tarafından üretilen aynı bitki ekstraktları, aynı biyolojik ve klinik etkilere sahip değildirlir (51). Bitki özlerinin in vitro olarak, anti-inflamatuar, anti-androjenik ve östrojenik etkileri, seks hormon bağlayıcı globulinde azalma, aromataz, lipooksijenaz inhibisyonu, büyüme faktörü uyarılması ile prostatik hücrelerin, alfa-adrenoseptörlerin, 5 alfa-redüktazların, muskarinik kolinoseptörlerin, dihidropiridin reseptörlerin ve vanilloid reseptörlerin proliferasyonu ve serbest radikallerin nötralizasyonu gibi etkileri vardır (50). Bu etkiler in vivo olarak doğrulanmamıştır ve gerçek etki mekanizmaları hala belirsizdir.

Cochrane metaanalizine göre:

1. Pygeum africanum ile tedavi edilenlerde semptom skorlarında iyileşme iki kat fazla saptanmıştır.
2. Secale cereale ile tedavi edilenlerde plasebo ile karşılaştırıldığında iyileşme iki kat fazla olarak rapor edilmiştir.
3. Serenoa repens ile IPSS' de iyileşmenin; plasebo, finasterid veya tamsulosinden daha üstün olmadığı belirtilmiştir (52).

Yan etkiler genellikle hafif ve plasebo ile eşdeğerdir. En sık gastrointestinal şikayetler rapor edilmiştir.

Fitoterapötik ajanlar heterojen gruptur ve içeriğindeki aktif bileşenler farklı konsantrasyonda yer alır. Bu nedenle meta-analizler doğru değil ve analiz sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır. EAU kılavuzunda bu sebeplerle herhangi bir öneride bulunmamaktadır.

Kombinasyon Tedavileri

• Alfa-blokerler + 5-ARİ

BPH ile ilişkili AÜSS olan hastalarda alfa-bloker ile 5-ARİ kombinasyonu hastalara bir seçenek olarak sunulmakta-

dır. Semptomatik hastalığın progresyonunu ve AÜR riskini azalttığı, operasyon gereksinim süresini geciktirdiği gösterilmiştir. Kombinasyon tedavisi başarılı ise 6-9 ay sonra alfa blokerin kesilmesi önerilmekte, eğer hasta tekrar semptomatik hale gelirse alfa blokerin yeniden başlanabileceği bildirilmiştir (19,53,54).

Alfa bloker ve 5-ARİ kombinasyonunu inceleyen en önemli iki çalışmadan biri; doksazosin ile finasterid kombinasyonunu değerlendiren "Medical Therapy of Prostate Symptoms (MTOPS)" çalışması, diğeri "Combination Avodart and Tamsulosin (CombAT)" çalışmasıdır. Bu iki çalışmanın 4 yıllık sonuçlarına göre, kombinasyon tedavisinin; AÜR ve cerrahi girişim gereksinimini azalttığı, işeme semptomlarında ve Qmax' da sağladığı düzelmelerin tek başına alfa bloker veya 5-ARİ'nin sağladığı düzelden daha fazla olduğu bildirilmiştir (9,18). Roehrborn ve ark. (55) 4 yıllık takip süreli 4844 hastalık (≥50 yaş) çalışmasında, tamsulosin, dutasterid veya kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisi, dutasterid monoterapisi ve tamsulosin monoterapisi alan tüm grupların Qmax değerlerinde artış saptanmıştır (kombinasyon tedavisi > dutasterid >> tamsulosin). Ancak kombinasyon tedavisi alan grupta; Qmax ve IPSS' de daha fazla iyileşme gözlenmiş, uzun süreli kombinasyon tedavisinin kullanımı önerilmiştir.

Sonuç olarak, kombinasyon tedavisi, alfa-bloker ve 5-ARİ monoterapileri ile karşılaştırıldığında AÜSS'lerinin iyileşmesinde, Qmax artışında ve hastalık progresyonunun önlenmesinde daha üstün bulunmuştur fakat yan etki sıklığı da anlamlı derecede daha sık gözlenmiştir. Kombinasyon tedavisi 1 yıldan kısa süreli olmamalıdır.

EAU Kılavuz Önerisi (3)	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
Alfa-bloker ile 5-ARİ kombinasyon tedavisi rahatsız edici orta-şiddetli AÜSS'leri olan, büyük prostatlı ve Qmax'ı azalmış (hastalık ilerleme riski olanlar) hastalarda kullanılabilir.	1b	A

5-ARİ: 5 alfa-redüktaz inhibitörleri, AÜSS: Alt üriner sistem semptomları

• Alfa-blokerler + Antimuskarinikler

"Solifenacin and Tamsulosin in Males with Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia (SATURN)" çalışmasında, 937 erkek toplam 12 ay takip süresi ile 8 tedavi kolundan herhangi birine randomize (plasebo, Tamsulosin 0,4 mg, Solifenacin 3, 6 ya da 9 mg; Solifenacin 3, 6 ya da 9 mg+Tamsulosin 0,4 mg) edilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan gruplar tek başına tamsulosin

monoterapisi ile karşılaştırıldığında; işeme sıklığı ve işenen hacimde iyileşmenin kombinasyon tedavisi alan grupta daha iyi olduğu görülmüş, fakat bu durum IPSS skorlarına anlamlı olarak yansımamıştır. AÜR oranlarının tüm gruplarda düşük olduğu bildirilmiş, solifenasinin artan dozuyla birlikte belirgin bir ilişki bulunmadığı ve kombinasyon tedavisinin iyi tolere edildiği gösterilmiştir (56). Van Kerrebroeck ve ark.'nın (57) çalışmasında (NEPTUNE) 1334 erkek dört çalışma koluna (plasebo, tamsulosin oral kontrol absorpsiyon sistemi, solifenasin 6 mg+0,4 mg tamsulosin oral kontrol absorpsiyon sistemi mg ve solifenasin 9 mg + tamsulosin oral kontrol absorpsiyon sistemi 0,4 mg) randomize edilmiştir. Kombine tedavi alan grupta depolama ve yaşam kalitesi parametrelerinin yanı sıra, işeme semptomlarında belirgin düzeldiği gözlenmiştir. Yine bu çalışmada AÜR insidansında düşük olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmanın uzun dönem (52 hafta) open-label, solifenasin 6 mg + tamsulosin oral kontrol absorpsiyon sistemi 0,4 mg ve solifenasin 9 mg+tamsulosin oral kontrol absorpsiyon sistemi 0,4 mg olarak devam eden araştırmasında semptom iyileşmelerinin tedavi boyunca devam ettiği bildirilmiştir (58). Kaplan ve ark.'nın (59) çalışmasında ise 879 erkek hasta dört çalışma koluna (plasebo, Tolteradin ER, Tamsulosin, Tolteradin ER+Tamsulosin) randomize edilmiş, ilaçların etkinliği değerlendirilmiştir. Tolteradin monoterapisi alan grupta sadece sıkışma inkontinansında azalma olmuş, plasebo ile karşılaştırıldığında sıkışma epizotları ve IPSS'de iyileşme olmamıştır. Tolteradin ER++Tamsulosin alan hastalarda ise plasebo ile karşılaştırıldığında ise; sıkışma inkontinansı (-0,88 ve -0,31, p=0,005), 24 saatlik işeme sıklığı (-2.54 ve -1.41, p<0.001), noktüri (-0,59 ve -0,39, p=0,002) ve IPSS (-8,02 ve -6,19, p=0,003)' de azalma, hayat kalitesinde artış olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada da AÜR insidansı düşük olarak tespit edilmiştir. Başka bir analizde ise tolterodin ER, tamsulosin ve tolterodin ER+ tamsulosin kullanımının PSA düzeyine göre ayrılmış, AAM+BPH hastalarındaki etkinliği araştırılmıştır. Antimuskarinik ilaçların, PSA <1,3 ng/mL (küçük prostatı) olan hastalarda, PSA ≥1,3 ng/mL olan hastalara göre daha fazla fayda gösterebileceği gösterilmiştir (60).

Li ve ark.'nın (61) 6 randomize kontrollü çalışmayı inceledikleri meta-analizde kombinasyon tedavi alan grupta, alfa-bloker monoterapisi alan gruba göre total IPSS, depolama IPSS, 24 saatlik işeme ve 24 saatlik sıkışma epizotlarında daha iyi sonuçlar gözlenmiştir. Kombinasyon grubunda en sık yan etki olarak ağz kuruluğu ve artmış PVR (+10 cc) ortaya çıkması daha muhtemeldir. Alfa blokerler + antimuskarinikler; özellikle depolama semptomları monoterapiyle düzelmeyen

hastalarda önerilir. Tedavi süresince hastalar rezidüel idrar ve akut üriner retansiyon açısından takip edilmelidir.

EAU Kılavuz Önerisi (3)	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
Depolama semptomları monoterapiyle düzelmeyen rahatsız edici orta-şiddetli AÜSS'ları olan hastalarda kombinasyon tedavisi kullanılabilir.	1b	B
Kombinasyon tedavisi MÇO olan erkeklerde dikkatli reçete edilmelidir.	2b	B

AÜSS: Alt üriner sistem semptomları, MÇO: mesane çıkım obstruksiyonu

EAU Kılavuzunda Yer Almayan Kombinasyonlar

• Alfa-blokerler + PDE5i

5 RKC'nin incelendiği meta-analizde (iki çalışma tadalafil 20 mg, iki çalışma sildenafil 25 mg ve bir çalışma vardenafil 20 mg) kombinasyon tedavisi alan gruplarda sadece alfa-bloker kullanan gruplara göre IPSS (-1,8), IIEF (+3,6) ve Qmax (+1,5 mL/s) skorlarında önemli iyileşmeler gözlenmiştir. Bununla birlikte hiçbir çalışmada tadalafil 5 mg kullanılmamıştır ve hasta popülasyonları küçüktür (32).

Singh ve ark.'nın (62) yaptığı tamsulosin ve tadalafil 10 mg kombinasyonunun tadalafil 10 mg veya tamsulosin ile karşılaştırdıkları çalışmada her üç tedavide AÜSS'larında önemli iyileşmeler sağlamıştır. IIEF5 skoru kombinasyon ve tadalafil gruplarında tamsulosin grubundan üstün, IPSS kombinasyon ve tamsulosin gruplarında tadalafilden üstün, Qmax ve PVR açısından her üç grup arasında fark gözlenmemiştir. Kombinasyon tedavisi monoterapilerle karşılaştırıldığında daha fazla iyileşme sağlamıştır. Daha geniş ve tadalafil 5mg'ın da kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

• 5-ARİ + PDE5i

Bu kombinasyon tedavisi birkaç sebepten ilgi çekicidir. 5-ARİ'nin hastalığın doğal seyirindeki pozitif etkisi fakat geç başlayan klinik etkinliği ve negatif seksüel etkisi, diğer yandan tadalafilin hızlı klinik etkinliği ve özellikle ED' da pozitif seksüel fonksiyon etkisidir.

Casabe ve ark.'nın (63) kombinasyon tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini araştırdığı randomize çift kör ve plasebo kontrollü 26 haftalık çalışmasında hastalar, plasebo/finasterid (PBO/FİN) ve tadalafil 5 mg/finasterid (TAD/FİN) olmak üzere ayrılmışlardır. 4. 12. ve 26. haftalarda IPSS ve IIEF skorları karşılaştırılmış ve TAD/FİN grubu diğer gruptan anlamlı iyileşmeler (IPSS -1,7,-1,4,-1) (IIEF +4,9, +4,1, +4,7) göstermiştir. Yine aynı çalışmanın tedavi başarısını ve klinik anlamlı semptom iyileşmesini değerlendirdikleri araştırma-

da ise tedavi başarı skalası 26. haftada TAD/FİN grubunda PBO/FİN grubuna göre anlamlı derecede iyi bulunmuştur ($p=0,031$) Prostat semptom skorunda ≥ 3 puan iyileşme 4, 12 ve 26. haftalarda TAD/FİN grubunda %57, %68,8 ve %71,4, PBO/FİN grubunda %47,9, %60,7 ve %70,2, IPSS de ≥ 25 azalma 4,12 ve 26. haftalarda TAD/FİN grubunda %44,8, %55,5 ve %62, PBO/FİN grubunda %32,9, %51,9 ve %58,3 olarak bulunmuştur (64). Glin ve ark.'nın (65) seksüel fonksiyonları değerlendirdiği benzer dizayn edilen çalışmada da TAD/FİN grubu PBO/FİN grubuna göre tedavi öncesi ED'si olan ve olmayan BPH hastalarının hepsinde IIEF ve IIEF-EF skorlarında anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır.

Yeni Tedavi Konseptleri

Yeni tedavi alternatifleri arayışında prostat büyümesinin nedenleri (genetik, metabolik ve inflamatuvar) ve AÜSS'larına ilişkin konseptler üzerinde durulmaktadır. Bu konuda özellikle genetik ve epigenetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda BPH ve metabolik sendromun ortak patofizyolojiyi paylaştığı desteklenmektedir. Bu ortak mekanizmanın tedavi edilmesi aynı zamanda her iki hastalığın da iyileşmesi yönünde ümit vermektedir. Günümüzde BPH'ın gelişiminde inflamasyonun rolü açıktır. Şimdiye kadar anti-inflamatuvar ilaçların kullanımını gösteren kanıtlar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Fakat yeni anti-inflamatuvar ilaçların gelişmesiyle bu durum değişebilir. Ayrıca 'prostata inflamasyonun mu neden olduğu?' sorusuna cevap verilmesi nedene yönelik tedavi açısından büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda AÜSS'larına yönelik yeni anlayışların ortaya çıkması ile birçok yeni moleküller tespit edilmiştir. Özellikle geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı altfamilya V member 1 (TRPV1), yağlı asit amid hidrolaz (FAAH), çözünür guanil siklaz (sGC), Rho-kinazlar ve purinerjik reseptörler ilaç hedefi yönünden ümit verici adaylardır. Bu reseptörler ile ilgili moleküller ürolojik endikasyonlar dışında erken klinik çalışmalarıyla test edilmektedir. AÜSS'ları olan hastalarda bu maddelerin biriyle klinik denemeler başlatma denemeye değer olabilir (66).

Sonuç

AÜSS olan hastalarda şikayetlere yol açan nedenler detaylı olarak sorgulanmalı ve eşlik eden depolama, boşaltım, ve erektil fonksiyonlarına göre tedavi seçenekleri hastaya anlatılmalıdır. AÜSS tedavisinde bireysel hasta değerlendirmesiyle çeşitli seçenekler ve kullanılabilir kombinasyonlar ile optimum semptom kontrolü ve minimum yan etkiler tedavi yönetimi için anahtar rol oynar. BPH'a bağlı olan AÜSS' nın tedavisinde α -blokerler ilk sırada önerilirken, prostat volümü (PV) >40

mL olan hastalarda 5-ARİ yalnız ve/veya α -blokerler ile kombine tedavide kullanılabilir. Günlük tadalafil 5 mg, daha çok BPH+ED birlikteliğinde kullanılsada ED olmayan hastalarda da etkinliği gösterilmiş ve tedavide yerini almıştır. AAM'ye bağlı AÜSS'da tek başlarına veya hastanın boşaltım semptomlarına göre alfa blokerlerle kombine olarak antikolinerjikler verilebilir. Mirabegron, antikolinerjik tedavisine yanıt-sız ya da yan etkilerinden dolayı tedavi alamayan hastalara bir tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Nokturnal poliüri ve noktüri tedavisi içinde desmopressin akıldaki tutulması gereken medikal tedavi seçeneğidir. Bunun dışında henüz kılavuza girmemiş yeni kombine tedavilerde (alfa-bloker+PDE5i, 5-ARİ+PDE5i) göz önünde bulundurulmalıdır. Yeni tedavi alternatifleri arayışında ise prostat büyümesinin nedenleri (genetik, metabolik ve inflamatuvar) ve AÜSS'larına ilişkin konseptler üzerinde durulmaktadır.

Kaynaklar

1. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185: 1793-803.
2. Soler R, Andersson KE, Chancellor MB, Chapple CR, de Groat WC, Drake MJ, et al. Future direction in pharmacotherapy for nonneurogenic male lower urinary tract function. *Eur Urol* 2013; 64: 610-21.
3. Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, et al. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *Eur Urol* 2015; 67: 1099-109.
4. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006; 147 Suppl 2: p. S88-119.
5. 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.
6. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1: 332-5.
7. Yuan JQ, Mao C, Wong SY, Yang ZY, Fu XH, Dai XY, et al. Comparative effectiveness and safety of monodrug therapies for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e974.
8. Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58: 717-22.
9. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, 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: 123-31.
10. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alphaadrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: p. 1547-59.

11. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E, et al. 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: p. 342-52.
12. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: p. 664-73.
13. Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2011; 118: p. 730-5.
14. Van Dijk MM, De la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006; 66: p. 287-301.
15. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006; 98: p. 1019-24.
16. Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14: p. 143-8.
17. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007; 29: p. 17-25.
18. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-98.
19. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, 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: 616-21.
20. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398-405.
21. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999; 54: 662-9.
22. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006; 176: 1045-50.
23. Trost L, Saitz TR, Hellstrom WJG. Side effects of 5-alpha reductase inhibitors: A comprehensive review. *Sex Med Rev* 2013; 1: 24-41.
24. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2013; 63: p. 506-16.
25. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, 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: p. 2746-60.
26. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Morelli A, Maneschi E, Comeglio P, et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate* 2013; 73: p. 1391-402.
27. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. 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: 917-25.
28. Chapple CR, Roehrborn CG, McVary K, Ilo D, Hennes C, Viktrup L. Effect of tadalafil on male lower urinary tract symptoms: an integrated analysis of storage and voiding international prostate symptom subscores from four randomised controlled trials. *Eur Urol* 2015; 67: 114-22.
29. Oelke M, Shinghal R, Sontag A, Baygani SK, Donatucci CF. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo controlled studies. *J Urol* 2015; 193: 1581-9.
30. Brock GB, McVary KT, Roehrborn CG, Watts S, Ni X, Viktrup L, et al. Direct effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms versus indirect effects mediated through erectile dysfunction symptom improvement: integrated data analyses from 4 placebo controlled clinical studies. *J Urol* 2014; 191: 405-11.
31. Oelke M, Giuliano F, Baygani SK, Melby T, Sontag A. Treatment satisfaction with tadalafil or tamsulosin vs placebo in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH): results from a randomised, placebo-controlled study. *BJU Int* 2014; 114: 568-75.
32. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, 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.
33. Gacci M, Salvi M, Sebastianelli A, Vignozzi L, Corona G, McVary KT, et al. The use of a single daily dose of tadalafil to treat signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Res Rep Urol* 2013; 5: p. 99-111.
34. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001; 21: p. 243-8.
35. Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007; 25: 627-33.
36. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 2273-5.
37. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Schiavina R, Brunocilla E, Novara G, et al. Tolterodine in the Treatment of Male LUTS. *Curr Urol Rep* 2015; 16: 531.
38. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175: 999-1004.
39. Chapple C, Oelke M, Kaplan SA, Scholfield D, Arumi D, Wagg AS. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1201-43.
40. Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, Koizumi K, Yamashita R, Sugimura S, et al. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anti-

- cholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006; 13: 1280-5.
41. Silva J, Silva CM, Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard? *Curr Opin Urol* 2014; 24: 21-8.
 42. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 296-305.
 43. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82: 313-20.
 44. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the beta(3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol* 2013; 190: 1320-7.
 45. Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Lundin S, Paulsen O. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 177-82.
 46. Weiss JP, Zinner NR, Klein BM, Nørgaard JP. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 441-7.
 47. Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 965-72.
 48. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 105-9.
 49. Juul KV, Klein BM, Sandström R, Erichsen L, Norgaard JP. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: 1116-22.
 50. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol* 2008; 18: 16-20.
 51. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 195-200.
 52. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: 1423.
 53. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434-41.
 54. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The PLESS Study Group. 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: 557-63.
 55. Roehrborn CG, Barkin J, Tubaro A, Emberton M, Wilson TH, Brotherton BJ, et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. *BJU Int* 2014; 113: 623-35.
 56. Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, 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.
 57. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, 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; 64: 1003-12.
 58. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol* 2015; 67: 262-70.
 59. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-28.
 60. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008; 72: 1061-7.
 61. Li J, Shi Q, Bai Y, Pu C, Tang Y, Yuan H, et al. Efficacy and safety of muscarinic antagonists as add-on therapy for male lower urinary tract symptoms. *Sci Rep* 2014; 4: 3948.
 62. Singh DV, Mete UK, Mandal AK, Singh SK. A comparative randomized prospective study to evaluate efficacy and safety of combination of tamsulosin and tadalafil vs. tamsulosin or tadalafil alone in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2014; 11: 187-96.
 63. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014; 191: 727-33.
 64. Roehrborn CG, Casabé A, Glina S, Sorsaburu S, Henneges C, Viktrup L. Treatment satisfaction and clinically meaningful symptom improvement in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: Secondary results from a 6-month, randomized, double-blind study comparing finasteride plus tadalafil with finasteride plus placebo. *Int J Urol* 2015; 22: 582-7.
 65. Glina S, Roehrborn CG, Esen A, Plekhanov A, Sorsaburu S, Henneges C, et al. Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tadalafil coadministered with finasteride. *J Sex Med* 2015; 12: 129-38.
 66. Füllhase C, Hakenberg O. New concepts for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2015; 25: 19-26.