

## Benign Prostat Hiperplazisi'nde Medikal Tedavi | Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

**Benign Prostat Hiperplazisine Bağlı Alt Üriner Sistem Semptomlarının Tedavisinde Fosfodiesteraz Tip-5 İnhibitörlerinin Yeri**

## The Role of Phosphodiesterase-5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia

**Mesut Tek, Selahittin Çayan**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Mersin

## Özet | Abstract

Benign prostat hiperplazisi (BPH) klinik olarak alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) yol açan, ileri yaş erkeklerin en önemli sağlık problemlerinden biridir. İleri yaş grubundaki erkeklerde yaşam kalitesini etkileyen önemli bir diğer sorun ise erektil disfonksiyondur (ED). İleri yaş grubu hastalarda yüksek anestezi riski, eşlik eden hastalıkların varlığı ve hemodinamik değişiklikler nedeniyle AÜSS tedavisinde daha çok konservatif tedavi yaklaşımları tercih edilmektedir. Günümüzde BPH ve AÜSS tedavisinde en sık alfa blokörler kullanılmakla birlikte prostat boyutunu azaltan ilaçlar ve erektil disfonksiyon gibi semptomların da eşlik ettiği hasta grubunda tip 5 fosfodiesteraz (PDE-5) grubu ilaçlar ve kombine tedaviler kullanılmaktadır. Bu derlemede AÜSS ile ED arasındaki ilişkiyi gösteren güncel literatür ele alınarak AÜSS/BPH olan olguların medikal tedavisinde PDE-5 inhibitörlerinin kullanımının yeri irdelenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Alt üriner sistem semptomları, benign prostat hiperplazisi, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

Benign prostatic hyperplasia (BPH) causing lower urinary tract symptoms (LUTS) is one of the most common problems in aging men. Erectile dysfunction (ED) is the other important factor affecting the quality of life in aging men. Conservative treatment of BPH in elderly men has been preferred because of the high risk of anesthesia, concomitant diseases and hemodynamic changes. Standard treatment for BPH/LUTS includes  $\alpha$ -blockers and 5  $\alpha$ -reductase inhibitors. PDE-5 inhibitors have been combined with  $\alpha$ -blockers for the treatment of BPH and concomitant ED. This review reports recent evidence of PDE-5 inhibitor use in the treatment of LUTS/BPH.

**Key words:** Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, phosphodiesterase 5 inhibitors

**Giriş**

Benign prostat hiperplazisi (BPH) klinik olarak alt üriner sistem semptomlarıyla (AÜSS) kendini gösteren ileri yaşta erkeklerin en önemli sağlık problemlerinden biridir (1, 2). BPH'nin oluş mekanizmasında etkisi belirlenmiş faktörler androjenler, büyüme faktörleri, nörotransmitterler ve diğer hücre bağlantılarıdır. Kanıtlanmamakla beraber seksüel aktivitenin, alkolün ve genetik faktörlerin BPH'nin oluşmasında rol oynadığı söylenmektedir (3). Histolojik olarak BPH'nin gelişimi prostatın periüretral alanında epitelyal ve stromal hücrelerin sayısında artışla karakterizedir.

BPH'ye bağlı AÜSS, kişinin güncel hayatını etkileyerek hayat kalitesini düşürmektedir. AÜSS'nin iritatif kısmını idrar sıklığında artış, noktüri, acil idrar yapma isteği oluştururken, obstrüktif semptomlar arasında kesik kesik idrar yapma, azalmış idrar akım hızı ve mesanenin tam boşaltılmaması sayılabilir. BPH çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve erektil disfonksiyon (ED) gibi ileri yaşla birlikte artan diğer hastalıklarla eş zamanlı görülebilmektedir (4).

BPH'nin güncel medikal tedavisinde sıklıkla  $\alpha$ -adrenerjik reseptör antagonistleri ve 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörlerinden yararlanılmaktadır.  $\alpha$ -Blokörler artmış adrenerjik aktiviteyi azaltıp, prostat ve mesane boynundaki düz kasların relaksasyonunu sağlayarak BPH'nin dinamik komponentine ait semptomlarda iyileşme sağlamaktadır (5). 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörleri ise testosteronun daha potent formu olan ve androjen bağımlı prostat büyümesini sağlayan dihidrotosterona (DHT) dönüşümünü inhibe ederek etki gösterirler. DHT düzeyindeki azalmayla prostatik epitelyal apoptozisin ve atrofinin indüklendiği ayrıca prostat boyutunda küçülme olduğu gösterilmiştir (6). Prostat boyutunun 40 gram üzeri olduğu olgularda  $\alpha$ -blokerler ve 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörleri kombine olarak kullanılmaktadır.

Özellikle aşırı aktif mesane bulguları olan olgularda ise  $\alpha$ -blokerler, antimuskarinik ajanlarla kombine edilerek kullanılmaktadır. Bunların dışında BPH tedavisinde rutin kullanıma girmemiş ancak deneysel çalışmalarla desteklenen tedaviler de yer almaktadır. Bunlar arasında fitoterapi,  $\beta$ 3

adrenoreseptör agonistleri, purinoreseptör antagonistleri, vanilloid reseptörleri, endotelin antagonistleri ve botulinium toksini sayılabilir.

İleri yaş erkeklerde AÜSS ve ED birbirinden bağımsız risk faktörlerine sahip olsalar da ilerleyen yaş, sigara içimi, obezite, hipertansiyon ve diyabet gibi pek çok ortak risk faktörü bulunmaktadır (2, 7, 8). Daha önceden belirtildiği üzere BPH'ye bağlı AÜSS'nin medikal tedavisinde  $\alpha$ -blokerler ve  $5\alpha$  redüktaz inhibitörleri ilk tercih olarak kullanılmakla birlikte, ileri yaşta ED tedavisi amacıyla tip 5 fosfodiesteraz (PDE-5) inhibitörü alan hastalarda AÜSS'de belirgin düzelme gözlenmesi dikkatlerin PDE-5 inhibitörleri üzerine çekilmesine yol açmıştır.

### Fizyopatoloji

Prostat ve mesane dokularının fonksiyonel ve strüktürel yapılarındaki farklılıklar AÜSS patofizyolojisinin anlaşılmasını zorlaştırmakta, işeme ve depolama komponentlerinin etkilendiği geniş bir klinik yelpaze ortaya çıkmaktadır.  $\alpha$ -blokerler prostat düz kaslarında kasılmayı azaltırken,  $5\alpha$  redüktaz inhibitörleri prostat boyutunu küçülterek, antimuskarinikler ise detrüör aşırı aktivitesini ortadan kaldırarak etki gösterirler. Bu ajanlar klinik duruma göre kombine olarak da kullanılabilirler.

PDE inhibitörleri, düz kas tonusunda düzenleyici rol oynamaları nedeni ile günümüzde farklı patolojilerde yaygın olarak araştırılan moleküllerdir (9). Düz kas relaksasyonunda en önemli iki mediatör cAMP ve cGMP'dir (10). cGMP sinyal yolağını kullandığı bilinen başlıca moleküller nitrik oksit (NO) ve natriüretik peptid (NP) ailesidir. NO, ekstrasellüler ve intrasellüler uyarılar sonucunda özel enzimlerin aktivasyonu ile intrasellüler olarak oluşturulan, membranları serbestçe geçebilen, çok kısa yarı-ömrü sahip bir moleküldür. NO, hedef hücrelerde guanilat siklazın hem grubuna bağlanıp cGMP yapımını aktive etmektedir (11). cGMP, NO yolağının hücre içi medyatördür.

Mesane detrüör gevşemesinde de cAMP ve cGMP önemli rol oynar. cAMP ve cGMP'nin 5'-nükleotid monofosfatlara çevrilerek inaktive edilmeleri PDE yolu ile olur ve sonuçta intrasellüler kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) düzeyi artarak düz kaslarda kasılma meydana gelir. PDE inhibisyonu ile intrasellüler cAMP ve cGMP artışı sağlanır. PDE-5 inhibitörleri cGMP'nin GMP'ye dönüşerek inaktive olmasını engelleyerek etki eder. Artmış cAMP ve cGMP, intrasellüler  $Ca^{2+}$  azalmasına,  $Ca^{2+}$  konsantrasyonundaki azalma ile voltaj bağımlı  $K^+$  kanallarının açılarak hücre membranında hiperpolarizasyon ve buna bağlı gevşemeye yol açar (12).

PDE-5 inhibitörlerinin BPH/AÜSS tedavisindeki rolünü aydınlatmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla Tinel ve arkadaşları öncelikli olarak alt üriner sistem dokularında PDE-5 mRNA ekspresyonunu göstererek PDE-5 inhibisyonunun ratlarda mesane, üretra ve prostat düz kaslarının kontaktilitesi üzerine etkilerini araştırdılar (13). Yapılan çalışmada PDE-5 mRNA ekspresyonu en fazla oranda mesanede daha sonra üretra ve prostat dokusunda saptandı. PDE-5 inhibitörlerinin etkileri test edildiğinde ise vardenafil en potent olmak üzere sırasıyla sildenafil ve tadalafil gibi diğer PDE-5 inhibitörlerinin de düz kas kontraksiyonunda

azalmaya yol açtığı gösterildi. Yine bu çalışmada PDE-5 inhibitörlerinin BPH gelişiminden sorumlu tutulan stromal hücre proliferasyonuna etkileri de araştırıldı.

Vardenafil başta olmak üzere hem sildenafilin hem de tadalafilin stromal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada ratlarda oluşturulan mesane boynu darlığı modelinde mesane düz kasları hipertrofiye uğratılarak non-voiding kontraksiyonlar oluşturulmuş, bu sayede BPH'ye bağlı irritatif semptomlar taklit edilmiştir. Ratlara vardenafil, sildenafil ve tadalafil verildiğinde vardenafil ve sildenafil düşük dozlarda dahi non-voiding kontraksiyonlarda azalma sağlarken, tadalafil daha yüksek dozlarda kontraksiyonda azalma sağlamıştır. Bu bulgular ışığında PDE-5 inhibitörlerinin rat mesanesinde BPH'ye bağlı irritatif semptomlarda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Filippi ve arkadaşları da hem insan hem de rat ürogenital traktında PDE-5 mRNA ekspresyonunu göstermişlerdir.

### Klinik Çalışmalar

PDE-5 inhibitörlerinin BPH'ye bağlı AÜSS tedavisinde kullanımıyla ilgili literatürde kontrolsüz ve plasebo kontrolü randomize çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 1). Sairem ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında erektil disfonksiyon şikayeti ile gelen 112 hastada sildenafil tedavisi başlamadan önce uluslararası prostat semptom skoru (IPSS; International Prostate Symptom Score) verilerini kaydedip üç ay süreli sildenafil tedavisi sonrası yeniden IPSS sorgulaması yaptıklarında, IPSS değerlerinde iyileşme gözlendiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada özellikle başlangıç IPSS değerleri yüksek (20-35) olanlarda IPSS'de düzelmenin daha belirgin olduğu belirtilmiştir (14).

Mullhal ve arkadaşlarının yayınladığı bir başka kontrolsüz prospektif çalışmada ise ED ile birlikte AÜSS olan ve IPSS değeri 10 ve üzeri olan 48 hastaya üç ay süreyle ortalama 100 mg sildenafil verilmiş başlangıçta ve çalışma sonunda elde edilen IPSS değerleri ve yaşam kalitesi skorları (QoL) karşılaştırılmıştır. Hem IPSS ( $-4,6 \pm 1,9$ ;  $p=0,013$ ) hem de QoL değerlerinde ( $-1,4 \pm 0,2$ ;  $p=0,025$ ) iyileşme gözlenmiştir (8).

McVary ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışma ise PDE-5 inhibitörlerinin AÜSS tedavisinde kullanılmasına yönelik yapılmış çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü ve randomize ilk çalışma olması nedeni ile değerlidir (15). Bu çalışmada ED olan ve IPSS değeri 12 ve üzeri olan 189 hastaya ilk iki hafta 50 mg daha sonraki 10 hafta 100 mg sildenafil verilirken 180 hastaya da plasebo verilmiş, hastaların başlangıçta ve çalışma sonunda IPSS, maksimum idrar akım hızları (Qmax), QoL değerleri karşılaştırılmıştır. IPSS değerlerindeki düzelme sildenafil grubunda ( $-6,3$ ) plaseboya ( $-1,9$ ) oranla anlamlı bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Yine QoL değerlerinde de sildenafil grubunda plaseboya oranla anlamlı derecede düzelme gözlenirken ( $p<0,0001$ ), Qmax değerlerindeki artış minimal olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (15).

McVary ve arkadaşlarının tadalafille yaptıkları başka bir çift kör plasebo kontrollü çalışmada ise ED yakınması olan ve IPSS değeri 13 ve üzeri olan 138 hastaya altı hafta süreyle tadalafil başlangıç dozu olarak 5 mg daha sonra 20 mg olarak verilmiş, 143 hastaya ise plasebo uygulanmıştır (16). İlk

**Tablo 1. PDE-5 inhibitörlerinin BPH'ye bağlı AÜSS tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışma verileri**

Çalışma	Yıl	Olgu sayısı	Çalışma tipi	PDE5 inhibitörü	Semptomlarda iyileşme	Maksimal akım hızında iyileşme
Sairem et al. (14)	2002	112	Kontrolsüz	Sildenafil	IPSS ve QoL'ta iyileşme var	Yok
Mullhal et al. (8)	2006	48	Kontrolsüz	Sildenafil	IPSS ve QoL'ta iyileşme var	Yok
McVary et al. (16)	2007	138	Plasebo kontrollü	Tadalafil	IPSS ve QoL'ta iyileşme var	Yok
		143	çift kör randomize			
McVary et al. (15)	2007	189	Plasebo kontrollü	Sildenafil	IPSS ve QoL'ta iyileşme var	Yok
		180	çift kör randomize			
Kaplan et al. (17)	2007	21	Plasebo kontrolsüz	Sildenafil	IPSS ve QoL'ta iyileşme var	Yok
Porst et al. (19)	2009	113	Plasebo kontrollü	Tadalafil	IPSS'te iyileşme var	Yok
		117	çift kör randomize			
		120				
		115				
Stief et al. (18)	2009	109	Plasebo kontrollü	Vardenafil	IPSS ve QoL'ta iyileşme var	Yok
		113	çift kör randomize			

altı hafta ve 12 haftalık tedavi sonrası IPSS karşılaştırılmıştır. Tadalafil grubunda altıncı hafta sonunda IPSS'de plaseboya oranla anlamlı düzelmeye gözlenirken (sırasıyla  $2,8 \pm 0,5$  ve  $1,2 \pm 0,5$ ), 12 haftalık tedavi sonrasında IPSS değerleri daha belirgin olmak üzere tadalafil grubunda plaseboya oranla düzelmeye göstermiştir ( $3,8 \pm 0,5$  ve  $1,7 \pm 0,5$ ). Bu çalışma da diğer çalışmalardaki sonuçları doğrular şekilde tadalafil kullanımının alt AÜSS'de düzelmeye sağladığını göstermiştir.

Bir başka çalışmada ise Kaplan ve arkadaşları sildenafil ile alfuzosin tedavisini kombine etmişlerdir (17). Bu çalışmada hastalar üç gruba ayrılarak, 12 hafta süreyle ilk gruba 25 mg sildenafil ( $n=21$ ), ikinci gruba 10 mg alfuzosin ( $n=20$ ), üçüncü gruba ise 25 mg sildenafil ek olarak 10 mg alfuzosin ( $n=21$ ) verilmiş, başlangıç ve tedavi sonrası IPSS ve Qmax değerleri karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda IPSS değerlerinde düzelmeye gözlenmiştir (alfuzosin  $17,3 \pm 4,3$  ve sildenafil  $16,9, 4,1$  ve kombinasyon  $17,8 \pm 4,7$ ). Alfuzosin, Qmax değerini anlamlı derecede arttırırken ( $\%11,7, p<0,05$ ) sildenafilde değişiklik olmamıştır. Kombinasyon tedavisinde hem IPSS ( $\%24,1$ ) hem de Qmax değerlerinde ( $\%21,1$ ) iyileşme gözlenmiştir. Kombinasyon tedavisinin başarısı tek başına alfuzosin ve sildenafil kullanımına oranla daha iyi bulunmuştur.

Stief ve arkadaşlarının yaptıkları plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada ise 45-64 yaş grubunda ED ve beraberinde AÜSS şikayetleri olan 109 hastaya günde iki kez 10 mg vardenafil verilmiş, kontrol grubundaki 113 hastaya ise günde iki kez plasebo verilmiş, başlangıç ve çalışma sonrası IPSS, QoL ve Qmax değerleri karşılaştırılmıştır (18). Vardenafil grubunda IPSS (sırasıyla  $-5,9$  and  $-3,6$ ;  $p=0,0013$ ) ve QoL ( $p<0,0001$ ) değerlerinde plaseboya oranla anlamlı iyileşme gözlenirken, Qmax değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Porst ve arkadaşlarının tadalafil ile yaptıkları plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada hastalara 2,5 mg ( $n=113$ ), 5 mg ( $n=117$ ), 10 mg ( $n=120$ ) ve 20 mg ( $n=116$ ) tadalafil verilirken 115 hastaya da plasebo verilmiş, başlangıç

ve çalışma sonrası IPSS ve Qmax değerleri karşılaştırılmıştır (19). Tüm tadalafil gruplarında IPSS değerlerinde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşme gözlenirken, Qmax değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

### Sonuç

Son yıllarda BPH'ye bağlı AÜSS tedavisinde yeni alternatifler ortaya atılmıştır. Bu alternatiflerden biri olan PDE 5 inhibitörlerinin, düz kas tonusunda düzenleyici rol oynamaları ve stromal hücre proliferasyonunu inhibe edici özelliklerinin olmasından yola çıkarak BPH'ye bağlı AÜSS tedavisinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür (9). Literatürde sınırlı sayıda çalışma olmasına karşın, bu çalışmaların hemen hepsinde AÜSS'de gerileme olması umut vericidir. Özellikle IPSS değerlerindeki düzelmeye konvansiyonel  $\alpha$ -bloker tedavileri ile kıyaslanabilir durumdadır. Bunun yanında PDE-5 inhibitörleri ile tedavide semptomatik iyileşme sağlanırken Qmax'da anlamlı bir artışın olmaması etki mekanizmasının daha iyi değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. PDE-5 inhibitörlerinin etkisinin ağırlıklı olarak mesane üzerinde olduğu kabul edilirse (detrüsör kontraksiyonlarını azaltıcı yönde), depolama ile ilgili şikayetleri belirgin olan hastalar işeme semptomları olanlara göre daha fazla yarar görecektir. Bu durumun aydınlatılmasında iyi planlanmış ürodinamik çalışmalar yararlı olacaktır.

Literatürde yer alan çalışmaların ortak özelliklerinden birisi de çalışmaların 12 haftalık çalışmalar olarak planlanmış olmalarıdır. 12 haftalık tedavi genel olarak iyi tolere edilmiş ancak uzun dönem tedavinin güvenliği açısından yeterince veri bulunmamaktadır. Günümüzde BPH'ye bağlı AÜSS sıklıkla  $\alpha$ -blokerlerle tedavi edilmekte ve bu ajanların PDE-5 inhibitörleri ile kombine edilmeleri durumunda hipotansiyon gelişme riski bulunmaktadır. Özellikle non selektif  $\alpha$ -blokerlerin PDE-5 inhibitörleri ile kombinasyonları, selektif  $\alpha$ -blokerlere oranla daha fazla hipotansif etki göstermektedir.

Sonuç olarak günümüzde BPH'ye bağlı AÜSS'nin tedavisinde pek çok tedavi alternatifi bulunmaktadır. PDE-5 inhi-

bitörlerinin BPH'ye bağlı semptomları gidermede yararlı olacağına dair yeterince iyi planlanmış çalışma bulunmamasına karşın, bugüne kadar yapılan çalışmalar umut verici niteliktedir. Bu nedenle PDE-5 inhibitörlerinin BPH'ye bağlı AÜSS'nin tedavisinde yerinin olup olmadığının gösterilmesi için daha iyi planlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*, 1984; 132: 474-9.
- Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637-49.
- Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gomez JM, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1076-86.
- Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: What have learned in the last decade? *Urol* 2000; 56: 3-6.
- Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J, Berger P, Schatzl G. The long term outcome of medical therapy for BPH. *Eur Urol* 2007; 51: 1522-33.
- Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/ two enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 25-61.
- Chang SH, Park CH, Kim C, et al. Influence of sildenafil on lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2006; 175(suppl): 299-302.
- Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3: 662-7.
- Truss MC, Stief CG, Uckert S, Becker AJ, Wefer J, Schultheiss D, et al. Phosphodiesterase 1 inhibition in the treatment of lower urinary tract dysfunction: From bench to bedside. *World J Urol* 2001; 19: 344-50.
- Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, Weiner CP: Molecular mechanism of cGMP mediated smooth muscle relaxation. *J Cell Physiol* 2000; 184: 409-20.
- Blaise GA, Gauvin D, Gangal M, Authier S. Nitric oxide, cell signalling and cell death. *Toxicology* 2005; 208: 177-92.
- Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, Marini M, et al. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology* 2007; 148: 1019-29.
- Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hutter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of PDE5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006; 98: 1259-63.
- Sairem K, Kulinskya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90: 836-9.
- McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, Van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177: 1071-7.
- McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 19: 253-64.
- Kaplan SA, Gonzalez RR, TE AE. Combination of alfuzosin with sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 51: 1717-23.
- Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 53: 1236-44.
- Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Ellion-Mboussa A, Wolka AM, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009; 56: 727-35.