

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

Benign Prostat Hiperplazisinin Medikal Tedavisinde 5-Alfa Redüktaz Enzim İnhibitörlerinin Kullanımı

The Use of 5-Alpha Reductase Enzyme Inhibitors in Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

Mümtaz Dadalı, Melih Sunay

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Ankara

Özet | Abstract

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) altmış yaş üzeri erkeklerin büyük bir kısmında izlenmektedir. Önceleri BPH sadece cerrahi olarak tedavi edilebilirken, özellikle alfa bloker ve 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin (5 ARİ) kullanılması BPH'nin medikal tedavisini mümkün hale getirmiştir. 5 alfa redüktaz enzimi testosteronun dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü sağlar. DHT, testosterona göre prostatta daha yüksek oranda bulunur ve testesterona göre affinitesi daha fazladır. 5 ARİ'nin temelde 2 tip izoenzimi vardır. Finasterid, sadece 5 alfa redüktaz tip 2 enzimini inhibe ederken, dutasterid 5 alfa redüktaz tip 1 ve tip 2 enzimini inhibe eder. 5 ARİ'leri özellikle 30-40 cc üzerindeki prostatlarda etkilidir. 5 ARİ'nin etkileri uzun süreli tedavi sonrası (6 ay) ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, 5 ARİ akut üriner retansiyon ve cerrahi girişim oranlarını da düşürmektedir.

Anahtar kelimeler: Dihidrotestosteron, medikal, tedavi, prostat hiperplazisi

Benign prostatic hyperplasia (BPH) occurs in the majority of men over 60 years of age. Previously, BPH could only be treated surgically but currently, the usage of alpha blockers and 5 alpha-reductase inhibitors (5 ARI) especially, enable medical treatment of BPH. 5-alpha reductase enzyme converts testosterone to dihydrotestosterone (DHT). DHT has greater affinity to prostate than testosterone and its rate in the prostate is also higher than testosterone. 5 ARI has two main forms of isoenzymes. While Finasteride only inhibits the enzyme 5 alpha-reductase type 2, Dutasteride inhibits the enzyme 5 alpha-reductase type 1 and type 2. 5 ARIs are effective especially on prostates over 30-40 cc. The effects of 5 ARI emerge after long-term treatment (6 months). Moreover, 5-ARIs decrease the incidence of acute urinary retention and surgery.

Key words: Dihydrotestosterone, medical treatment, prostatic hyperplasia

Giriş

Erişkin erkeklerin, yaklaşık %70'inde altmış yaş sonrasında benign prostat hiperplazisi (BPH) izlenmektedir (1). BPH'de semptomların mesane çıkım tıkanıklığına bağlı olduğu düşünülmekte ve alt üriner sistem semptomları (AÜSS) bu tıkanıklık ile ilişkilendirilmektedir (2). AÜSS hastayı ciddi oranda rahatsız etmekte, günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (3).

1970'li yıllara kadar BPH tedavisinde tek seçenek cerrahi girişimdi. Prostataktomi etkin ve güvenilir bir tedavi şekli olarak uzun yıllar kabul görmüştür (4). Ancak 1989 yılında Mebus ve arkadaşlarının yaptığı değerlendirme, prostataktominin tamamen sorunsuz bir ameliyat olmadığını ortaya koymuştur (5). Ayrıca bir grup hafif semptomlu olgu da başka seçenekler olmadığı için gereksiz yere ameliyat edilmiştir.

Günümüzde artık terapötik amacın, histolojik BPH'nin klinik hastalık haline dönüşmesinin engellenmesi olduğu düşünülmektedir. Bunun sağlanması ise; prostatik üretra düzeyindeki basıncın azaltılması ile sağlanmaktadır. Bu

amaçla çeşitli medikal tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır. Temel olarak, değişik etki mekanizmalarına sahip iki ana grup ilaç tercih edilmektedir. Bunlar, alfa reseptör blokerleri ve 5 alfa redüktaz inhibitörleridir (5 ARİ). Bu bölümde 5 ARİ'nin etkisi ve klinik kullanımı gözden geçirilecektir.

Androjen Baskılanmasının Mantığı

Androjen baskılanmasının mantığı, prostatın embriyolojik gelişiminin bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) bağımlı olduğu gerçeğine dayanır (6). Testosteron, 5 alfa redüktaz enzimi tarafından DHT'a dönüştürülür. Bu enzimin genetik olarak eksikliği rudimenter bir prostat ve feminize dış genital organ gelişimine neden olur (7). BPH gelişimi de androjen bağımlı bir süreçtir. Testosteron erkeklerde dolaşımdaki ana androjendir ve öncelikli olarak testislerden, daha az miktarda da sürrenal bezlerden salgılanır (8). Prostata gelen testosteronun hemen hemen tamamının prostat bezinde etkisini gösterebilmesi için 5 alfa redüktaz enzimi ile DHT'ye çevrilmelidir. DHT, prostat bezinde testosterona oranla iki

kat daha etkilidir. Androjen reseptörlerine afinitesi testosteron dan daha yüksek olduğu için DHT prostatta birikebilir (8). Normalde yaşlanma ile plazma testosteron seviyesi düşmesine rağmen, BPH'lı hastalarda prostat dokusunda DHT seviyesi sabit kalır (9). Diğer androjen bağımlı dokularda ise; androjen reseptör sayısı yaşla birlikte azalmaktadır. Ancak bu sayı prostat dokusunda değişmez. Bu yüzden yaşla birlikte serum testosteron düzeyi düşmesine rağmen prostatın androjene bağımlı büyümesi devam eder (10).

5 Alfa Redüktaz Enziminin Alt Tipleri

İki farklı alt tipi olduğu bilinmektedir (Tablo 1). Tip 1 5 alfa redüktaz enzimi hemen hemen bütün dokularda bulunurken, en çok yağ bezlerinde mevcuttur. Genetik olarak bu enzimi bozuk olarak doğanlarda günümüze kadar herhangi bir patoloji bildirilmemiş olup, gerçek fonksiyonu tam olarak anlayamamıştır (11). Tip 2 5 alfa redüktaz enzimi prostatla birlikte diğer genital dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. 5 alfa redüktaz enzimi eksikliğine bağlı pseudohermafroditizmi olan erkeklerde tip 2 izoenzim mutasyonu vardır (11). Bu hastalarda erkek dış genital organları eksikliğinin yanı sıra prostat dokusunun da gelişmemesi, BPH'nin patofizyolojisinde 5 alfa redüktaz tip 2 enziminin etkisi olduğunu göstermektedir. 5 ARİ'nin sadece tip 2 üzerinde etkili olan finasterid ve hem tip 1 hem de tip 2 üzerinde etkili olan dutasterid etken maddeli iki preparatı piyasada mevcuttur.

Finasterid

5 Alfa redüktaz tip 2 izoenziminin selektif kompetitif bir inhibitörüdür. Semptomatik tedavide ilk kullanıma giren 5 ARİ'dür. Finasterid serumdaki DHT oranını %70, prostattaki DHT oranını ise %85-90 düzeyinde baskılar (12). Fakat kastasyon indirmez.

BPH olan hastalarda, özellikle prostat boyutları belli bir seviyenin üzerinde olan kişilerde (>30cc), 5 ARİ'nin toplam ve tranzisyonel zon hacmini belirgin düzeyde azalttığı gösterilmiştir (13-15). Mesane çıkım tıkanıklığının statik bileşenindeki bu azalma maksimum idrar akımında (Qmax) artışa ve AÜSS'de iyileşmeye yol açmaktadır (13-15). Buna paralel olarak uzun dönem, plasebo kontrollü çalışmalarda 5 ARİ'nin BPH hastalarında akut üriner retansiyon (AÜR) ve cerrahi girişim gereksinimini sırasıyla %57 ve %48 oranında azalttığı da saptanmıştır (13, 14).

Tablo 1. 5 Alfa Redüktaz Alt Tipleri

	TİP 1	TİP 2
Bulunma Yeri	Yağ bezleri, cilt, karaciğer (Prostatta düşük miktarda)	Prostat ve genital organlar (diğer organlarda düşük miktarda)
Optimum pH	6,5 - 9	5,5
Kromozom	5	2
Mutasyon	Bilinmiyor	Erkek Pseudohermafroditizm

Yapılan çalışmalarda, altı yıllık takiplerde; finasterid ile prostat volümünde %24 oranında azalma meydana geldiği ve bunun sonucu olarak da semptom skorunda %15 iyileşme, Qmax'ta 1,3-1,6 ml/sn artış sağladığı bildirilmiştir (16, 17). İlacın maksimum etkisi altıncı ayda ortaya çıkmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarda beş yıl ve uzun süreli kullanımında iyi tolere edildiği ve etkinliğinin bu süre içerisinde devam ettiği gösterilmiştir. İlaç bırakıldıktan sonra prostat volümü üç ayda eski seviyesine tekrar ulaşır (18).

Finasterid 12 aylık tedavi sonrasında serum PSA düzeyini %50 oranında düşürmektedir (19). Bu değişimin başlangıç PSA değeri ve yaşla ilgili olmadığı bildirilmiştir. PSAx2 kuralı ile prostat kanseri tanısının maskelenmesi önlenmektedir (19). Plasebo ile karşılaştırıldığında, özellikle başlangıç PSA değeri 1,4 ng/ml ve üzerinde olduğunda daha belirgin olmak üzere, finasterid kullanan hastaların idrar yolları ile ilgili daha az sıkıntı duydukları ve günlük aktivitelerinin daha az kısıtlandığı gösterilmiştir. PSA değeri yüksek olan hastalarda hayat kalitesinde daha fazla iyileşme belirtilmektedir (20). Histopatolojik olarak da finasteridin iğne biyopsisi örneklerinde kanser tanısı için sorun yaratmadığı çünkü kanserli dokunun değişmeden kaldığı gösterilmiştir (21).

Prostat büyüklüğünde azalmaya neden olan 5 ARİ tedavisinin özellikle uzun dönemde etkili olabileceğini gösteren çalışmaların en önemlilerinden biri PLESS (The Proscar Long-Term Efficacy Safety Study) çalışmasıdır. Orta ve şiddetli AÜSS olan, toplam 3040 hastanın günde 5 mg finasterid veya plasebo tedavilerine randomize edildiği bu çalışmanın dört yıllık izleminde, aktif tedavi grubunda AÜR gelişme riskinin yarı yarıya azaldığı gözlenmiştir (finasterid %3, plasebo %7). Bunun yanında BPH nedeniyle cerrahi girişim gereksiniminin de azaldığı (finasterid %5, plasebo %10) saptanmıştır (22). Ortaya çıkan bu farkların aktif tedavi ile elde edilen prostat boyutlarındaki azalmaya bağlı olduğu anlaşılmaktadır. Finasterid tedavisi prostat hacmini yaklaşık olarak %20 oranında azaltmaktadır (23). Buna karşılık PLESS çalışmasında plasebo grubunda bulunan hastalarda prostat büyüklüğünde yıllık ortalama artışın 1,8 ml olduğu saptanmıştır (22). SMART-1 (The Symptom Management After Reducing Therapy) çalışmasında da 30'cc den büyük plazma hacmine sahip, serum PSA değeri >1,5 ng/ml olan ve BPH'nin klinik progresyonu açısından yüksek riskli kabul edilen hastalarda, uzun dönem 5 ARİ kullanımı ile semptomlarda ve cerrahi girişim gereksiniminde, prostat hacmindeki düşüş ile ilgili olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu vurgulanmaktadır (24).

Finasterid BPH ile ilişkili hematüri tedavisinde de kullanılabilir. Birçok çalışma BPH'ye bağlı hematüri ve aynı zamanda anlamlı tıkanıklık veya prostat adenokarsinomu bulunmayan hastalar için bu alternatifini doğrulamıştır (25-27).

Yan etkileri çoğunlukla cinsel işlev ile ilgilidir. PLESS çalışmasında bildirilen yan etkiler azalmış libido (%6,4), erek-

siyon kaybı (%8,1), azalmış ejakülat (%3,7) ve hastaların %1'den azında döküntü, meme büyümesi ve meme gerginliği gibi diğer bozukluklar bildirilmiştir (20). Bu yan etkiler zamanla artış göstermediğinden ve birçok hastanın tedaviyi bırakmasına neden olmadığı için minimal olarak kabul edilir. PLESS çalışma grubunun son yayınında finasterid'e bağlı istenmeyen cinsel yan etkilerin daha çok tedavinin ilk yılında meydana geldiği gösterilmiştir (28). PLESS çalışmasının başka bir sonucu da; finasteridin hem yaşlı hem de genç semptomatik BPH hastalarında aynı güvenlik profiline sahip olduğu ve klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerinin gözlenmediğidir (29). Ayrıca finasteridin kemik mineral dansitesini olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (30).

Dutasterid

5 Alfa redüktaz tip 1 ve 2 izoenziminin her ikisini birlikte inhibe ederek serum DHT seviyesinde %90 azalma meydana getirmektedir (31). Dutasterid, serum PSA seviyesinde altı aydan sonra %50 oranında azalmaya neden olur ve prostat volümünü iki yılda %25 oranında azaltır (32). Semptomatik BPH tedavisinde orta ve şiddetli semptomlu hastaların tedavisinde endikedir. Total prostat ve tranzisyonel zon volümünü ilk aydan itibaren plaseboya göre anlamlı derecede düşürmüştür. 12 aylık tedavide prostat volümü %23,6, tranzisyonel zon volümü %17,8 oranında azalmıştır (33). Üçüncü ayda başlayıp altıncı ayda daha belirgin olarak semptom skorunda iyileşme sağlayan; iki yıllık plasebo kontrollü klinik çalışmalarda prostat volümünü yaklaşık %26 oranında azalttığı, idrar akım hızını artırdığı, AÜR ve cerrahiye maruz kalma insidansını azalttığı gözlemlenmiştir (15).

Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, iki yıl süreli ve açık uçlu bir çalışma elli yaş üzeri, prostat volümü 30 cm³ ve üzeri hastalar seçilerek yapılmıştır (34). Semptom skoru 12 ve üzeri, Qmax 15 ml/sn altı ve PSA 1,5-10 ng/ml olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan 2802 hastadan 1908 (%68)'i çalışmayı tamamlamıştır. Kırk sekiz aylık tedavide prostat volümünün %26,2 azaldığı, semptom skorlarının %6,1 oranında gerilediği, Qmax'daki iyileşmenin 2,8 ml/sn olduğu ve %93 oranında DHT supresyonunu sağladığı bildirilmiştir (35). Dutasterid tedavisinin iki yıl içinde AÜR riskini ve cerrahiye gereksinimi yarı yarıya azalttığı bulunmuştur. Dutasterid'e bağlı görülen yan etkiler; erektil disfonksiyon (%6), libido kaybı (%3,7), ejakülasyon bozukluğu (%1,8), jinekomasti (%1,3) ve deride döküntü, kızarıklık, lokalize ödemdir (%1) (34).

BPH tedavisinde kullanılan alfa bloker ajanlar, 1-2 hafta içerisinde semptomlarda ve Qmax'ta iyileşme sağlar. Ancak prostat hacminde küçülme sağlamaz, uzun dönemde AÜR ve cerrahinin uzun dönem riskinde azalma oluşturmaz (36). 5 ARI'nin kullanılmasının, semptomlarda ve Qmaks'ta iyileşme sağlamaları, prostat hacminde küçülme, uzun dönem AÜR ve cerrahi riskinin azaltılması gibi avantajları mevcuttur. Ancak etkilerini üçüncü aydan sonra göstermektedirler (37).

BPH progresyonu için bilinen risk faktörleri; serum PSA seviyesinin 1,5-10 ng/ml düzeylerinde ve prostat hacminin transrektal ultrasonografi ile >30cc'nin üzerinde olmasıdır (38). 5 ARI bu iki komponenti de uzun dönemde düşürerek BPH tedavisinde faydalı olmaktadır. Literatür bilgileri ve kılavuzlar incelendiğinde BPH tedavisinde 5 ARI'leri; uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) >7, orta ve ileri dereceli semptomatik olan, PSA değeri 1,5 ng/ml üzerinde olan, prostat volümü >30-40 cc üzerinde olan olgularda daha etkilidir.

5 ARI'nin etkisi altıncı aydan itibaren başlamakta ve uzun dönem (en az iki yıl) kullanıldığında daha belirgin olmaktadır. BPH'lı erkeklerde, AÜR ve cerrahi tedavi ihtiyacını anlamlı derecede azaltmaktadır. Prostat hacmini %30, IPSS'yi %15 azaltırken Qmaks'ta 1,3-1,6 ml/sn'lik artışa neden olmaktadır. Ancak serum PSA seviyesini 12 aylık tedavi sonrası %50 oranında azaltmaktadır. Bu nedenle takiplerde PSA değerinin iki katına çıkarılması prostat kanseri tanısının maskelenmesini önlemektedir. Uzun dönemde etkili olduğu belirtilse de; ne kadar süre kullanmak gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur ve halen literatürde devam eden çalışmalar mevcuttur.

Kaynaklar

1. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338: 469-71.
2. Speakman MJ. Initial choices and final outcomes in lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2001; 40(Suppl 4): 21-30.
3. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette JJ, Porru D, et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997; 157: 885-9.
4. Lepor H, Stoner E. Longterm results of medical therapies for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 1995; 5: 18.
5. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 1989; 141: 243-7.
6. Botto H, Lan O, Poulain JE, Comenducci A. Effect of dutasteride on reduction of plasma DHT following finasteride therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prog Urol* 2005; 15: 1090-5.
7. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med* 1974; 291: 944-9.
8. Grino PB, Griffin JE, Wilson JD. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 1990; 126: 1165-72.
9. Walsh, PC, Hutchins GM, Ewing LL. Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. *J Clin Invest* 1983; 72: 1772-7.
10. Wilson JD. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Am J Med* 1980; 68: 745-56.

11. Bartsch G, McConnell JD, Mahler C, Calais Da Silva F, Klocker H, Richard F. Committee 11. Endocrine Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Paris 2000; 423-57.
12. Norman RW, Coakes KE, Wright AS, Rittmaster RS. Androgen metabolism in men receiving finasteride before prostatectomy. *J Urol* 1993; 150(5 Pt 2): 1736-9.
13. Roehrborn CG, Andriole G, Schalken JA. Dutasteride a novel dual 5-alpha reductase inhibitor, reduces serum DHT to a greater extent versus finasteride and achieves finasteride maximal reduction in a larger proportion of patients. *Eur Urol* 2003; 2(Suppl): 635.
14. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, 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.
15. 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.
16. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995; 46: 631-7.
17. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz R, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD. et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1185-91.
18. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, et al. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 791-6.
19. Oesterling JE, Roy J, Agha A, Shown T, Krarup T, Johansen T, et al. Biologic variability of prostate-specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: effects of finasteride. The Finasteride PSA Study Group. *Urology* 1997; 50: 13-8.
20. Bruskewitz R, Cirman CJ, Fowler J, Rigby OF. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1999; 54: 670-8.
21. Yang XJ, Lecksell K, Short K, Gottesman J, Peterson L, Bannow J, et al. Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. *Urology*, 1999; 53: 696-700.
22. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 557-63.
23. Boyle P, Gould AL and 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.
24. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylors S, Van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003; 44: 461-6.
25. Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW, Kashif KM, Summer-ton D, Basketter V, et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000; 163: 496-8.
26. Kearney MC, Bingham JB, Bergland R, Meade D'Alisera P, Puchn PJ. Clinical predictors in the use of finasteride for control of gross hematuria due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002; 167: 2489-91.
27. Perimenis P, Gyftopoulos K, Markou S, Barbaliás G. Effects of finasteride and cyproterone acetate on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, controlled study. *Urology* 2002; 59: 373-7.
28. Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 579-84.
29. Kaplan SA, Holtgrewe HL, Bruskewitz R, Saltaman B, Mobley D, Narayan P, et al. Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57: 1073-7.
30. Matsumoto AM, Tenover L, McClung M, Mobley D, Geller J, Sullivan M, et al. The long-term effect of specific type II 5alpha-reductase inhibition with finasteride on bone mineral density in men: results of a 4-year placebo controlled trial. *J Urol* 2002; 167: 2105-8.
31. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2002; 19: 413-25.
32. Djavan B, Milani S, Fong YK. Dutasteride: a novel dual inhibitor of 5alpha-reductase for benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 311-7.
33. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82-8.
34. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 63: 709-15.
35. Slawin KM, Kattan MW, Roehrborn JG, Wilson T. Development of nomogram to predict acute urinary retention or surgical intervention, with or without dutasteride therapy, in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 67: 84-8.
36. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004; 46: 547-54.
37. 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.
38. 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.