

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin Benign Prostat Hiperplazisindeki yeri, güncel yaklaşımlar

The role of phosphodiesterase type-5 inhibitors in Benign Prostatic Hyperplasia, current approaches

Dr. Eray Kemahlı, Dr. Adnan Gücük, Dr. Uğur Üyetürk

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bolu

ÖZET

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile kendini belli eden Benign prostat hiperplazisi (BPH), ve erektil disfonksiyon (ED) kişinin yaşam kalitesini azaltan, ileri yaş sağlık problemleridir. BPH ve ED arasındaki muhtemel ortak patofizyoloji nedeniyle, primer olarak ED tedavisinde kullanılan Fosfodiesteraz Tip-5(PDE5) inhibitörlerinin, AÜSS üzerinde de tedavi edici etkilerinin olabileceği düşünülmüştür. Bu konuyla alakalı son zamanlarda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Özellikle, tadalafil'in, BPH tedavisinde kullanımı ile ilgili FDA onayı alması ile birlikte monoterapi veya α -blokör ilaçlarla birlikte kombine kullanımı, günlük pratiğimize girmiştir. PDE5 inhibitörleri, aynı anda BPH'ı ve ED olan hastalarda ilk tercih edilecek ilaç olabileceği gibi, sadece BPH'ı olan hastalarda da tercih edilebilir. AÜSS daha ciddi olan, genç ve vücut kitle indeksi düşük olan hastalar, PDE5 inhibitörü tedavisinden daha fazla fayda görürler. PDE5 inhibitörlerinin en sık bildirilen yan etkileri, flushing, gastroözefagal reflü, baş ağrısı ve dispepsidir. Bu yan etkiler, hafif veya orta şiddetde olup, hastaların çok azının tedaviyi sonlandırmalarını gerektirir. Bu derlemede, PDE5 inhibitörlerinin BPH tedavisinde kullanımı ile ilgili güncel bilgiler literatür eşliğinde verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Benign Prostat Hiperplazisi, Alt Üriner Sistem Semptomları, Fosfodiesteraz Tip-5 Inhibitörleri, Erektile Disfonksiyon

İletişim (✉): eraykemahli@hotmail.com

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), idrar yapma sıklığında artış, acil idrar yapma isteği, kesik kesik idrar yapma, azalmış idrar akım hızı ve mesanenin tamamen boşaltılamaması hissi gibi Alt Üriner Sistem Semptomlarıyla (AÜSS) kendini gösteren, yaşlı erkek nüfusundaki artışla birlikte daha da yaygınlaşan ve kişinin yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Cinsel ilişkiye yetebilecek sertleşmenin sağlanamaması ve/veya devam ettirilememesi olarak tanımlanan Erektile Disfonksiyon (ED) prevelansı da BPH gibi yaşla birlikte artmakta olup, 50 yaş üstü erkeklerde %50'lere ulaşmaktadır (1).

İki hastalık arasındaki bağlantı tam açıklanamasa da değişik teoriler ortaya atılmıştır. İleri yaş, diyabet, sigara kullanımı, obezite ve hipertansiyon, AÜSS ve ED için ortak risk faktörleri olup, AÜSS'nin ED için

ABSTRACT

Both benign prostatic hyperplasia (BPH) that manifested with lower urinary tract symptoms (LUTS) and erectile dysfunction (ED) are common health problems reducing quality of life in aging males. It has presumed that phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors which are primarily used in the treatment of ED may have therapeutic effects on BPH because of possible common pathophysiology between BPH and ED. There are many recent studies relevant to the this issue. Especially, after the FDA approval of tadalafil in the treatment of BPH, it has been entered to our daily practice as monotherapy or in combination with α -blocker drugs. PDE5 inhibitors may be preferred as a first line treatment option in patients who suffer both BPH and ED simultaneously, however, it is possible to use in patients with BPH only. Younger patients with low body mass index and with severe LUTS have more benefit with PDE5 inhibitor therapy. Flushing, gastroesophageal reflux, headache, and dyspepsia are the most frequently reported adverse effects of PDE5 inhibitors. These adverse effects are mild to moderate, and require the therapy to be discontinued in a small portion of patients. In this review, it is aimed to evaluate the use of PDE5 inhibitors in the treatment of BPH with the current literatures.

Key words: Benign Prostatic Hyperplasia, Lower Urinary Tract Symptoms, Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors, Erectile Dysfunction

bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (2). Halen komplikasyon gelişmemiş BPH hastalarında birinci basamak olarak medikal tedavi önerilmekte olup, α 1 adrenerjik blokörler (α -blokör), 5 α redüktaz inhibitörleri, antimuskarinikler, vazopressin analogları, fitoterapi, ve Fosfodiesteraz Tip 5 (PDE5) inhibitörleri, tedavide tek veya kombine olarak kullanılmaktadır (3).

Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda BPH ve ED arasındaki bağlantı açıkça ortaya konmuştur (4,5). Uluslar arası prostat semptom skoru (IPSS) ile ED şiddeti arasında doğru orantı olduğu (6), orta-ağır AÜSS'nin ED için en önemli risk faktörü olduğu (1) gösterilmiştir.

“AÜSS ve ED arasındaki muhtemel ortak patofizyoloji nedeniyle, primer olarak ED tedavisinde kullanılan PDE5 inhibitörlerinin, AÜSS üzerinde de tedavi edici etkilerinin olabileceği düşünülmüştür”

12815 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (International Index of Erectile Function -IIEF) ile IPSS arasında diğer komorbiditelerden bağımsız bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (1). Seftel ve arkadaşlarının 2013 yılında AÜSS ve ED arasındaki ilişkiyi inceleyen 23 çalışmayı içeren derlemelerinde, 50 yaş üstü erkeklerin üçte birinde BPH ile ilişkili AÜSS ve ED'un eş zamanlı görüldüğü belirtilmiştir (7). Bu birlikteliğin hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği vurgulanmıştır (7, 8). Bütün bu bilgilerin ışığında AÜSS ve ED arasında kuvvetli bir ilişki olduğundan söz edilebilir.

Ortak patofizyoloji

Epidemiyolojik olarak ortaya konulan AÜSS, ED ilişkisinin patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılmasa da, bu birlikteliği açıklamaya çalışan birkaç teori vardır (9). Bunlar;

a) Nitrik oksit (NO)- siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu

NO, düz kasların gevşemesinde önemli bir rolü olan ve ereksiyon mekanizmasındaki rolü iyi bilinen bir ajandır (10). Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin yaşla birlikte azalması sonucu prostat, mesane ve üretradaki kontraksiyon artmaktadır ve sonucunda AÜSS meydana gelmektedir (11). BPH hastalarında transiyonel zonda azalmış NOS aktivitesinin saptanması da bu durumu desteklemektedir (4). PDE5 inhibitörleri, hücre içi cGMP konsantrasyonlarını ve aktivitelerini arttırarak prostat, mesane ve üretrada, düz kas gevşemesine neden olmaktadır (3) Prostat, mesane ve üretra düz kas hücrelerinde NO'in antiproliferatif ve pro-apoptotik etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. (12)

b) Artmış RhoA-Rho-Kinaz aktivitesi

RhoA-Rho-Kinaz, düz kas hücrelerini kalsiyuma (Ca) duyarlı hale getiren bir enzimdir. RhoA-Rho-Kinaz aktivitesindeki artışa bağlı düz kas gevşemesinde meydana gelen bozukluğun sonucunda AÜSS ve ED meydana gelebileceği belirtilmiştir (13,14). RhoA-Rho-Kinaz inhibitörlerinin kullanımının mesane hiperaktivitesi ve kasılmalarını azalttığını aynı zamanda erektile fonksiyonu düzelttiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. (14,15)

c) Otonomik sinir sistemi hiperaktivitesi

Çeşitli subtipleri bulunan α -adrenerjik reseptörler birçok dokuda düz kas gevşemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Korpus kavernosumda ve prostatda α_{1a} ,detrüsör kasında ise α_{1d} subtipi, α_1 -adrenerjik reseptörlerin yüksek miktarda bulunduğu bilinmektedir (16). Artmış adrenerjik yanıtla bağlı gelişen sempatik hiperaktivitenin BPH ile ilişkili AÜSS ve ED patofizyolojisinde önemli yer aldığı gösterilmiştir (17, 18). Sıçanlarda kavernöz sinirin elektro stümlasyonu sonrasında, ereksiyon yanıtında azalma meydana geldiği gösterilmiştir (19).

d) Pelvik ateroskleroz

Yaşlanan erkeklerde sık rastlanılan pelvik ateroskleroz pelvik iskemiye neden olmaktadır. Pelvik iskemi ise yukarıda bahsedilen üç mekanizmanın tamamıyla ilişkili olarak , otonomik sinir sisteminde hiperaktivite , NOS ekspresyonunda azalma ve RhoA-Rho-Kinaz'da artışa neden olmaktadır(2). Bu durumun sonucu olarak vezikal kompliyans azalır, üriner akımda obstrüksiyon gelişir ve kavernözal düz kasların gevşemesi engellenerek AÜSS ve ED meydana gelir (20).

e) Güncel teoriler

Son zamanda yapılan çalışmalarda kronik inflamasyon ve seks hormon seviyelerindeki dengesizliklerin de AÜSS ve ED patofizyolojisinde yer alabileceğini göstermişlerdir (21, 22).

BPH tedavisinde PDE inhibitörleri

AÜSS ve ED arasındaki muhtemel ortak patofizyoloji nedeniyle, primer olarak ED tedavisinde kullanılan PDE5 inhibitörlerinin, AÜSS üzerinde de tedavi edici etkilerinin olabileceği düşünülmüştür (23). PDE5

inhibitörlerinin teorik olarak prostat düz kaslarını gevşeterek üretral basıncı düşürmesi, mesane , üretra ve prostat kontraksiyonlarını önlemesi ve prostattaki stromal proliferasyonu azaltması, gerekmektedir (24,25). Aynı şekilde BPH tedavisinde kullanılan α -blokörlerin de ED üzerinde etkilerinin olabileceği düşünülerek çalışmalar yapılmıştır (26,27). Bütün bu gelişmeler ışığında PDE5 inhibitörlerinin BPH tedavisinde tek başına veya α -blokörler ile kombine kullanıldığı çalışmalar ve bu çalışmalarla ilgili meta analizler mevcuttur (28-30)

Klinik çalışmalar

Başlangıç çalışmaları

AÜSS olan hastalarda PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili ilk çalışma 2002'de Sairam ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (31). Hastalar IPSS ve IIEF ile değerlendirilmiş olup orta-ileri düzeyde AÜSS olan 112 hasta çalışmaya alınmıştır. 3 aylık sildenafil kullanımı sonrasında ileri düzeyde AÜSS olan hastaların tamamında AÜSS orta düzeye inmiştir. Orta düzeyde AÜSS olan hastaların ise %60'ın AÜSS hafif düzeye inmiştir. Mulhall ve arkadaşlarının 2006'de yayınladığı çalışmada ise BPH ve ED şikayeti olan 48 hastaya sildenafil 100mg/gün tedavisi verilmiştir (32). En az 3 ay sonra hastaların %60'ında IPSS değerlerinde düşme saptanmıştır.

Randomize kontrollü çalışmalar

Sildenafil

McVary ve arkadaşlarının 2007 de yayınladıkları 12 haftalık, çift kör plasebo kontrollü çalışmada, aynı anda ED (IIEF \leq 25) ve AÜSS (IPSS \geq 12) olan 369 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sildenafil grubu plaseboyla karşılaştırıldığında, IPSS (-6.32, -1.93) IIEF (9.17, 1.86) ve yaşam kalitesi (Quality of Life-QoL) (-0.97, -0.29) skorlarında anlamlı değişiklikler gözlenirken, idrar akım hızlarında anlamlı düzelme olmamıştır (33).

Tuncel ve arkadaşları çalışmalarında BPH ile ilişkili AÜSS olan 60 kişilik hasta grubunu üçe ayırarak, sildenafil (25mg x4/hafta) , tamsulosin (4mg/gün), ve kombinasyon tedavilerini 8 hafta süre ile vermişlerdir (34). Her 3 grupta IPSS de düzelmeler görülmesine rağmen, kombinasyon (%40.1) ve tamsulosin grubunda (%36.2) ,sildenafil grubundan (%28.2) daha belirgindir. Maksimum üriner akım hızındaki (Q_{max}) iyileşme açısından sildenafil (%26,9) ve tamsulosin grupları (%26,2)

“AÜSS daha ciddi olan, genç ve vücut kitle indeksi düşük olan hastalar PDE5 inhibitörü tedavisinden daha fazla yarar sağlayabilirler.”

benzer sonuçlar gösterirken, kombinasyon grubunda (%42.0) daha belirgindir. İşeme sonrası rezidüel idrar (Postmiksiyonel Rezidü-PMR) miktarında azalma açısından kombinasyon (%78.8) ve tamsulosin grubu (%62.7) sildenafil grubundan (%29.3) daha başarılıdır. Güler ve arkadaşlarının yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında, 38 BPH ile ilişkili AÜSS olan hastada sildenafilin akut kullanımının, ortalama üriner akım hızı (Q_{ave}) ve Q_{max} 'da belirgin artış sağlarken ortalama işenen hacmi etkilemediği gösterilmiştir (35). Güven ve arkadaşlarının sonuçları da benzerdir (36).

Tadalafil

BPH ile ilişkili AÜSS'nda Tadalafil'in etkinliği diğer PDE5 inhibitörlerinden daha kapsamlı ve sistemik olarak incelenmiştir (37). McVary ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli çift kör plasebo kontrollü tadalafil çalışmasına ED ve beraberinde IPSS değeri 13 ve yukarı 281 hasta dahil edilmiştir (38). Tadalafil dozu 6 hafta boyunca 5mg/gün iken sonrasında 6 hafta 20mg/gün'e çıkarılmıştır. Tadalafil grubunda 6 hafta sonunda IPSS değerlerinde plaseboya oranla daha anlamlı düşüş gösterilmiştir (-6.2, -3.9). 12 hafta sonunda ise IPSS değerlerinde daha anlamlı değişiklikler mevcuttur (-7.7, -4.5). Üroflow değerleri ve PMR miktarlarında bir fark gözlenmemiştir.

Dong ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları meta analizde, 8 randomize kontrollü tadalafil çalışması (2.5, 5, 10 ve 20mg) ve 2913 hasta incelenmiştir (1871 tadalafil, 1042 plasebo) (39). Hastalar kendi aralarında IPSS ve IIEF skorlarına göre BPH ve BPH+ED diye 2 alt gruba ayrılmıştır. Tadalafilin her iki grupta da IPSS üzerinde belirgin düzeltici etkisi görülmüştür (BPH: -2,35, BPH+ED: -1,89). IIEF skorlarında da her iki grupta artış gözlenmiştir (BPH:+4.93, BPH+ED:+4.55). Tüm sonuçlar birleştirildiğinde tadalafilin, plasebodan belirgin üstünlüğü vardı (IPSS:-2,19, IIEF+4.66). Q_{max} 'daki değişiklikler incelendiğinde, toplam tüm tadalafil grubundaki veriler bir araya getirildiğinde, plasebo grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (+0.26ml/sn). Tadalafil dozları ayrı

ayrı incelendiğinde ise sadece 5mg tadalafil verilen BPH'lı hasta grubunda Q_{max} değerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir (+0.63ml/sn). Bu durum yazarlar tarafından tadalafil 5mg'ın BPH tedavisinde optimum doz olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (39).

Dmochowski ve arkadaşlarının yaptığı, yakın tarihli, çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü ürodinami çalışmasında, tadalafil'in (20mg/gün) AÜSS olan hastalarda sadece IPSS üzerinde olumlu etkisi olduğu (-4.2) bildirilmiştir (40). Ürodinamik parametre olarak incelenen, detrüsör basıncı, maksimum detrüsör basıncı, mesane kapasitesi ve Q_{max} üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

Lugiori ve arkadaşları BPH ile ilişkili AÜSS bulunan 66 hastada yaptıkları çalışmada, alfuzosin (10mg/gün), tadalafil (20mg/2gün) ve her iki ilacın birlikte kullanıldığı kombinasyon grupları oluşturulmuştur (41). IIEF skorlarında alfuzosin grubunda iyileşme görülmesine rağmen (+%15), tadalafil (+%36.3) ve kombinasyon (+%37.6) gruplarında artış daha belirgindir. IPSS değerlerinde alfuzosin (%27.2) ve kombinasyon gruplarında (%41.6) belirgin düzelmeye görülürken tadalafil grubunda (%8.4) görülmemiştir. Q_{max} değerlerindeki artış, kombinasyon grubunda (%29.6), alfuzosin (21.7) ve tadalafil (%9.5) grubundan daha belirgin bulunmuştur.

Oelke ve arkadaşlarının yaptıkları randomize, çift kör, çift kör paralel grup çalışmasında BPH ile ilişkili AÜSS olan 511 hasta rastgele plasebo, tadalafil (5mg/gün) ve tamsulosin (0.4 mg/gün) gruplarına ayrılmıştır (42). Bu çalışmada öncelikli amaç BPH ile ilişkili AÜSS bulunan hastalarda tadalafilin veya tamsulosin etkinliğinin plaseboyla kıyaslanması olup, tadalafilin ve tamsulosinin kıyaslanması plasebo üzerinden yapılmıştır. Birinci haftada etkinlikleri IPSS ile karşılaştırıldığında tamsulosin ve tadalafil grubunun benzer şekilde (-1.5) plasebodan üstün olduğu gözlenmiştir. Sekiz haftanın sonunda, bu etkinlik değerleri değişmiş olup, tadalafil (-2.1) ve tamsulosin grubunda (-1.7) plasebodan yine belirgin olarak üstündür. IIEF değerleri bakımından tadalafil grubu (4.0) ile plasebo arasında anlamlı bir fark gözlenirken tamsulosin grubunda (-0,6) anlamlı bir fark oluşmamıştır. Q_{max} hem tadalafil (2.4ml/sn) hem de tamsulosin grubunda (2.2ml/sn), plasebodan farklı olarak artmıştır. Çalışma sonucunda tadalafil ve tamsulosinin tek başına kullanımlarının, BPH ile ilişkili AÜSS ve Q_{max} üzerinde belirgin ve benzer etkilerinin olduğu vurgulanmıştır.

Vardenafil

Stief ve arkadaşları, yayınladıkları çok merkezli randomize, plasebo kontrollü çalışmada 222 hastada vardenafil'in (10 mgx2/gün) BPH ile ilişkili AÜSS üzerindeki etkilerini incelemişlerdir (43). 8 haftalık tedavi sonrasında IPSS, IIEF ve QoL değerlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin düzelmeye görülmüştür (vardenafil; -5.9, +7.5, -12.79 plasebo; -3.6, +1.5, -5.71). Q_{max} ve PMR değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Gacci ve arkadaşlarının BPH ile ilişkili AÜSS olan 60 hastada yaptıkları, randomize çift kör çalışmada, tamsulosin 4 mg/gün + plasebo ile tamsulosin 4mg/gün + vardenafil 10mg/gün gruplarının, etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır (28). 12 haftalık izlem sonunda kombinasyon terapi grubunda IIEF ve IPSS ve Q_{max} değerlerinde (+2.61, -3.11, +2.56) sadece tamsulosin verilen gruptan (+0.06, -1.67, +0.7) belirgin düzelmeye görülmüştür.

Etkinlik, güvenlik ve tolerabilite

Genel olarak PDE5 inhibitörlerinin güvenlik profilleri iyidir (29). En sık görülen yan etkileri; flushing, gastroözefajial reflü, baş ağrısı ve dispepsi olup genelde hafif veya orta seviyededir. PDE5 inhibitörlerinin AÜSS'daki düzeltici etkisi, tedavi öncesi IPSS, hasta yaşı ve kilosu ile ilgili bulunmuştur (29). AÜSS daha ciddi olan, genç ve vücut kitle indeksi düşük olan hastalar PDE5 inhibitörü tedavisinden daha fazla yarar sağlayabilirler. PDE5 inhibitörlerinin α -blokörler ile beraber kullanıldıkları bazı durumlarda hipotansiyona neden olabilirler (44). Özellikle terazosin ve doksazosin bu etki daha belirgindir (3). Eğer kombine tedavi kullanılacaksa PDE5 tedaviye eklenmeden önce hastanın α -blokör kullanımı stabil hale gelmelidir (45).

Sınırlamalar

Her ne kadar yapılan çalışmalar tüm PDE5 inhibitörlerinin BPH ile ilişkili AÜSS'da tek başına veya bir α -blokörle birlikte kombine kullanımının başarılı sonuçları olduğunu gösterse de sadece tadalafil 5mg'ın beraberinde ED'un eşlik ettiği/etmediği BPH hastalarında kullanımı için FDA (US Food and Drug Administration), EMA (European Medical Agency) ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı'ndan alınmış onay vardır. Bu ruhsatlandırmalara rağmen sosyal sigorta kurumlarınca geri ödeme kapsamına alınmaması, hastaların bu tedaviyi seçmelerini güçleştirebilmektedir.

“PDE5 inhibitörlerinin kullanımının uzun dönem sonuçları, prostat boyutu, Prostata Spesifik Antijen değerleri üzerindeki etkileri ve BPH'nın progresyonu üzerine etkileriyle ilgili bilgilerimiz sınırlıdır ”

PDE5 inhibitörlerinin kullanımının uzun dönem sonuçları, prostat boyutu, Prostata Spesifik Antijen değerleri üzerindeki etkileri ve BPH'nın progresyonu üzerine etkileriyle ilgili bilgilerimiz sınırlıdır (29). PDE5 inhibitörlerinin BPH ile ilişkili AÜSS'da kullanımlarında birbirlerine olan üstünlüklerini gösteren çalışmalar halen mevcut değildir.

PDE5 inhibitörlerinin BPH'da tek veya kombine kullanımlarının halihazırındaki BPH medikal tedavilerine kullanılan ajanlarla fiyat-etkinlik karşılaştırmasını yapan hiçbir çalışma yapılmamıştır.

BPH tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç grubu olan 5 α redüktaz inhibitörleri ile PDE5 inhibitörlerinin beraber kullanıldığı bir çalışma henüz yapılmamıştır. Buna rağmen ileri tarihlerde, BPH tedavisinde kombine olarak α -blokörler ile birlikte 5 α redüktaz inhibitörleri ve PDE5 inhibitörlerinin ortak kullanıldığı 3'lü tedavilerin gündeme gelebileceği düşünülmektedir (46).

Sonuç

AÜSS ve ED arasındaki ilişki epidemiyolojik ilişkinin ortaya konulmasından sonra ortak bir patofizyolojinin olabileceğine dair NO-cGMP, artmış RhoA-Rho-Kinaz aktivitesi, otonomik sinir sistemi hiperaktivitesi ve pelvik ateroskleroza bağlı hipoksi teorileri ortaya atılmıştır. Sonrasında yapılan plasebo kontrollü, randomize klinik çalışmalarda PDE5 inhibitörlerinin BPH ile ilişkili AÜSS'da beraberinde ED olsun ya da olmasın tek başına veya α -blokörler ile birlikte kombine edilerek kullanılabileceği gösterilmiştir.

Tadalafilin yakın zamanda FDA, MSA ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı'ndan BPH'da kullanımı ile ilgili onay almasından sonra

“PDE5 inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri, flushing, gastroözefagial reflü, baş ağrısı ve dispepsidir. Genelde bu etkiler hafif veya orta şiddetde olup, hastaların çok azının tedaviyi sonlandırmalarını gerektirir.”

özellikle BPH ve beraberinde ED olan hastalarda ilk seçenek olarak kullanılabilmesini gündeme getirmiştir. Tedavinin yetersiz olduğu durumlarda α -blokör ile birlikte kombinasyonu önerilebilir. PDE5 inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri, flushing, gastroözefagial reflü, baş ağrısı ve dispepsidir. Genelde bu etkiler hafif veya orta şiddetde olup, hastaların çok azının tedaviyi sonlandırmalarını gerektirir. Bütün bu gelişmelere rağmen, uzun dönemli etkinlik, güvenlik ve maliyet analizleri çalışmalarının yapılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003; 44(6): 637-49.
2. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. Eur Urol 2005; 47(6): 838-45.
3. Oelke M, Bachmann A, Descalcaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 2013; 64(1): 118-40.
4. Orabi H, Albersen M, Lue TF. Association of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: pathophysiological aspects and implications for clinical management. Int J Impot Res 2011; 23(3): 99-108.
5. Londoño DC, Slezak JM, Quinn VP, et al. Population based study of erectile dysfunction and polypharmacy. BJU Int 2012; 110(2): 254-9.
6. Macfarlane GJ, Botto H, Sagnier PP, et al. The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. J Clin Epidemiol 1996; 49(10):1171-6.
7. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, et al. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. Int J Clin Pract 2013; 67(1): 32-45.
8. Çam HK. Benign prostat hiperplazisi ve yaşam kalitesi. Üroonkoloji Bülteni. 2005; 2: 25-7.

9. Köhler TS, McVary KT. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. Eur Urol 2009;55(1): 38-48.
10. Andersson KE. Pharmacology of penile erection. Pharmacol Rev 2001; 53(3): 417-50.
11. Şen V, Demir Ö, Esen AA. Benign Prostat Hiperplazisi ve erektil disfonksiyon bilikteliliği, benign prostat hiperplazisinde güncel tedavi yaklaşımları: PDE-5 inhibitörleri. Üroonkoloji Bülteni. 2011; 4:62-4.
12. Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, et al. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. J Sex Med 2010; 7(1 Pt 1): 59-69.
13. Wibberley A, Chen Z, Hu Eet al. Expression and functional role of Rho-kinase in rat urinary bladder smooth muscle. Br J Pharmacol 2003;138 (5):757-66.
14. Demir O, Murat N, Aslan G, et al. Effect of doxazosin with and without rho-kinase inhibitor on human corpus cavernosum smooth muscle in the presence of bladder outlet obstruction. J Urol 2006; 175(6): 2345-9.
15. Rajasekaran M, Wilkes N, Kuntz S, et al. Rho-kinase inhibition suppresses bladder hyperactivity in spontaneously hypertensive rats. NeuroUrol Urodyn 2005; 24(3): 295-300.
16. Rahman NU, Phonsombat S, Bochinski D, et al. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: the hyperlipidaemic rat. BJU Int 2007;100 (3): 658-63.

17. Yassin A, Saad F, Hoesl CE, et al. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS-implications for clinical practice. Andrologia. 2006; 38(1): 1-12.
18. Glina S, Glina FP. Pathogenic mechanisms linking benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Ther Adv Urol 2013; 5(4):211-8.
19. Oudot A, Oger S, Behr-Roussel D, et al. A new experimental rat model of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: the testosterone-supplemented spontaneously hypertensive rat. Br J Urol Int 2012; 110(9):2-1358.
20. Tarcan T, Azadzi KM, Siroky MB, et al. Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. Br J Urol 1998; 82 (Suppl 1): 26-33.
21. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. Prostate 2013; 73(13):1391-402
22. Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. Nat Rev Urol 2010; 7(1): 46-56.
23. Elterman DS, Chughtai B, Lee RK, et al. Update on Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia. Rev Urol 2012;14(3-4):79-86.

24. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Preclinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006; 98(6): 1259-63.
25. Filippi S, Morelli A, Sandner P, et al. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology* 2007;148(3):1019-29.
26. Rosen R, Seftel A, Roehrborn CG. Effects of alfuzosin 10 mg once daily on sexual function in men treated for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2007; 19(5): 480-5.
27. Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. *BJU Int* 2005; 95(1):103-9.
28. Gacci M, Vittori G, Tosi N, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012; 9(6): 1624-33.
29. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61(5): 994-1003.
30. Liu L, Zheng S, Han P, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2011; 77(1): 123-9.
31. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90(9): 836-9.
32. 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(4): 662-7.
33. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, et al. 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(3): 1071-7.
34. Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, et al. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J Urol* 2010; 28(1): 17-22.
35. Güler C, Tüzel E, Doğanekin E, Kiziltepe G. Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement? *Urol Int* 2008; 80(2): 181-5.
36. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(2): 287-92.
37. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, et al. PDE5-Is for the Treatment of Concomitant ED and LUTS/BPH. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2013; 8(2):150-9.
38. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177(4): 1401-7.
39. Dong Y, Hao L, Shi Z, et al. Efficacy and safety of tadalafil monotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *Urol Int* 2013; 91(1):10-8.
40. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, et al. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 2013;189(1):135-40.
41. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 2009; 6(2): 544-52.
42. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012 ; 61(5): 917-25.
43. Stief CG, Porst H, Neuser D, et al. 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(6): 1236-44.
44. Umul M, Serel TA. Benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin rolü. *Turkish Journal of Urology* 2013; 39(4): 264-9
45. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *European Association of Urology. Eur Urol* 2010; 57(5): 804-14.
46. Çam HK. Benign prostat hiperplazisinde medikal tedavide yeni olasılık: Üçlü kombinasyon. *Üroonkoloji Bülteni*. 2010; 4 : 5-18.