

# Benign Prostat Hiperplazisinin alfa bloker ve 5-alfa redüktaz kombinasyonu ile uzun dönem tedavisi

## Long-term treatment of Benign Prostatic Hyperplasia with the combination of alpha blockers and 5-alpha reductase inhibitors

Dr. Cevahir Özer<sup>1</sup>, Dr. Mehmet İlteriş Tekin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği, Adana

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Benign Prostat Hiperplazisi erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının önemli bir nedenidir. İlaç tedavisi orta ve şiddetli alt üriner sistem semptomları olan hastalarda genellikle ilk tedavi seçeneğidir. Alfa blokerler ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri ilaç tedavisinde yaygın olarak kullanılan iki ana kategoridir. Bu ilaçların kombinasyonu ile yapılan uzun dönem tedavi monoterapiden daha etkilidir. Kombinasyon tedavisinin ana sorunu ise artmış maliyet ve yan etkilerdir.

**Anahtar kelimeler:** benign prostatik hiperplazi; alfa adrenerjik blokerler; 5-alfa redüktaz inhibitörleri; kombinasyon tedavisi

İletişim (✉): ilterist@hotmail.com

### ABSTRACT

Benign Prostatic Hyperplasia is a major cause of lower urinary tract symptoms in men. Drug treatment is usually the first therapeutic option in patients with moderate and severe lower urinary tract symptoms. Alpha blockers and 5-alpha reductase inhibitors are the two main categories of the drug treatment which are used extensively. Long-term treatment with combination of alpha blockers and 5-alpha reductase is more effective than monotherapy. The major drawbacks of combination therapy are increased costs and side effects.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia; alpha adrenergic blockers; 5-alpha reductase inhibitors; combination therapy

**B**enign Prostat Hiperplazisi (BPH), görülme sıklığı yaşla birlikte artan ve yol açtığı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile erkeklerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen benign bir patolojidir (1-3). İleri yaş hastalığı olarak kabul edilen BPH, 50 yaş üstü erkeklerin %50'den fazlasını etkilemektedir (4). BPH'ya bağlı AÜSS sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır. Orta ve şiddetli AÜSS, 60 yaş üstü erkeklerin %40 oranında görülürken, bu oran 80 yaşında yaklaşık %80'dir (5).

Son 20 yılda, BPH ve AÜSS'ye yaklaşım akut cerrahi bir durumdan kronik medikal bir duruma dönüşmüştür (6). Günümüzde, BPH'ya bağlı AÜSS'de medikal tedavi ilk seçenek haline almıştır (7, 8). Bu yazıda, BPH'nın medikal tedavi seçeneklerinden birisi olan alfa bloker ve 5-alfa redüktaz inhibitörü kombinasyonunun uzun dönem sonuçlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

### BPH'ya bağlı AÜSS'de tedavi seçenekleri

Avrupa Üroloji Birliği, 2013 yılında yayınladığı kılavuzunda BPH'ya bağlı AÜSS tedavisini konservatif tedavi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 ana grupta toplamıştır (7). Hafif derecede AÜSS yakınmaları olan hastalar eğitim, güven verme, yaşam tarzı önerileri ve periyodik monitorizasyonu içeren konservatif yaklaşım ile

izlenebilirler (7-9). Orta ve ağır derecede AÜSS yakınması olan hastalarda ilk seçenek ilaç tedavisidir (10). İlaç tedavisinde alfa blokerler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri, antimuskarinikler, noktürnal poliüri varlığında desmopressin, fosfodiesteraz enzim inhibitörleri ve bu ilaçların kombinasyonları (alfa bloker ve 5-alfa redüktaz inhibitörü, alfa bloker ve antimuskarinik gibi) kullanılmaktadır (7). BPH'ya bağlı böbrek yetmezliği, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, makroskopik hematüri, mesane taşı, mesane divertikülü (tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu veya ilerleyici mesane disfonksiyonu ile birlikte ise) varlığında ve diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda ise cerrahi tedavi önerilmektedir (8).

### Alfa bloker ve 5-alfaredüktaz inhibitörleri ile kombinasyon tedavisi

Alfa blokerler ile 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kombinasyonunun altında yatan bilimsel mantık, bu iki grubun AÜSS tedavisinde farklı mekanizmalar üzerinden etki göstermelerine dayanmaktadır (11). Alfa blokerler prostatik düz kasların kasılmasından sorumlu alfa1-adrenerjik reseptörleri bloke ederek prostatik düz kasların gevşemesine neden olurlar (12, 13). Ayrıca, detrüsör kası gibi prostatik olmayan düz kaslardaki reseptör blokajının mesane çıkım obstrüksiyonunu azaltarak semptomların düzelmesine katkı sağladığı düşünülmektedir (14).

*“...alfa blokerler BPH'nın dinamik komponenti üzerinde etkili olurken 5-alfa redüktaz inhibitörleri ise statik komponent üzerinden etki göstermektedirler.”*

5-alfa redüktaz inhibitörleri ise testosterondan dihidrotestosteron sentezinden sorumlu enzimi inhibe ederek prostatik epitel hücrelerine androjen sunumunu belirgin olarak azaltır. Bu durum, prostatın transizyonel ve periferel zonundaki epitel hücrelerinde hacminde azalmaya neden olur (15). Epitel hücrelerindeki azalma ise prostat hacminde %16 ile %27 arasında değişen oranlarda küçülme ile sonuçlanır (16-18). Sonuç olarak, alfa blokerler BPH'nın dinamik komponenti üzerinde etkili olurken 5-alfa redüktaz inhibitörleri ise statik komponent üzerinden etki göstermektedirler (19).

### **Kombinasyon tedavisinin etkinliği**

Kombinasyon tedavisinin AÜSS üzerine etkisini değerlendiren 5 çalışma mevcuttur: VA Coop (Veterans Affairs Cooperative Study) çalışması, ALFIN (Alfuzosin, Finasteride, and Combination in the Treatment of BPH), PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy) çalışması, MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) çalışması ve CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) çalışması. Alfa bloker ile 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kombinasyonunun etkinliğini araştıran ilk çalışmalar olan VA Coop çalışması ve ALFIN çalışmasında kombinasyon tedavisinin alfa bloker monoterapisine üstün olmadığı bildirilmiştir (20, 21). VA Coop çalışmasında, BPH'ya bağlı AÜSS yakınmaları olan 1229 hasta terazosin, finasterid ve bu ilaçların kombinasyonu ile 12 ay tedavi edilirken, ALFIN çalışmasında 1051 hastaya 6 ay süre ile alfuzosin, finasterid ve bunların kombinasyonu verilmiştir. Bu çalışmalara benzer bir çalışma olan PREDICT çalışmasında 1095 hastaya bir yıl süre ile doksazosin, finasterid ve bunların kombinasyonu verilmiştir (22). PREDICT çalışmasında da kombinasyon tedavisinin doksazosin grubuna üstünlüğü gösterilememiştir. Bu çalışmalarda tedavi süresinin kısa olması nedeniyle kombinasyon tedavisinin gerçek klinik etkinliğinin değerlendirilemediği düşünülmektedir (11).

MTOPS çalışması kombinasyon tedavisi ile ilgili yapılan en geniş serilerden birisidir (17). Uzun dönem, çift kör olan ve 2003 yılında sonuçları bildirilen bu çalışmada Amerikan Üroloji Derneği Semptom İndeksi (AUA-SI)  $\geq 8$  olan, 50 yaş ve üzeri 3047 erkek hasta ortalama 4.5 yıl süreyle takip edilmiştir. BPH progresyonuna medikal tedavinin etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada hastalara finasterid (5 mg/gün), doksazosin (4-8 mg/gün), finasterid ve doksazosin veya plasebo verilmiştir. Bu çalışmanın primer son noktası BPH'nın progresyonu ve AUA-SI'da  $>4$  puan artış, akut idrar retansiyonu atağı, inkontinans, üriner sistem enfeksiyonu/ürosepsis ve böbrek yetmezliği progresyon olarak kabul edilmiştir (23).

Kombinasyon grubunda BPH progresyonu görülme insidansı diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Progresyon insidansı plasebo kolunda %16.6, doksazosin kolunda %9.7, finasterid kolunda %10.2 iken kombinasyon kolunda bu oran %5.3 idi. Ayrıca, kombinasyon terapisi ortalama AUA-SI skoru ve maksimum akım hızında düzelme açısından da monoterapiye üstün bulunmuştur. Ortalama AUA-SI skoru kombinasyon grubunda 7 puan düzelerken doksazosin monoterapisinde 6, finasterid monoterapisinde ise 5 puan düzelme mevcuttur. Ortalama maksimum akım hızındaki düzelme ise kombinasyon grubunda 3.7 mL/saniye, doksazosin grubunda 2.5 mL/saniye, finasterid grubunda ise 2.2 mL/saniye idi.

Kombinasyon tedavisi ile ilgili bir diğer geniş seri ise 2009 yılında 4 yıllık sonuçları bildirilen CombAT çalışmasıdır (24). Çok uluslu ve çok merkezli bu randomize çalışmaya Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)  $\geq 12$  olan BPH tanılı 50 yaş ve üstü 4844 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen erkeklerin prostat hacimleri  $>30$  g ve PSA düzeyleri  $>1.5$  ng/mL idi. Primer olarak akut idrar retansiyonu ve BPH ile ilişkili prostat cerrahisinin değerlendirildiği çalışmada hastalara tamsulosin (0.4 mg/gün) ve/veya dutasterid (0.5 mg/gün) verilmiştir. Plasebo ayağı olmayan CombAT çalışmasında, dört yıllık takip süresinin sonunda 3195 hasta çalışmayı tamamlamıştır.

Akut idrar retansiyonu ve BPH ilişkili prostat cerrahisi riski kombinasyon grubunda %4.2 iken, bu oran tamsulosin monoterapisinde %11.9, dutasterid monoterapisinde ise %5.2 idi. Kombinasyon terapisi ile tamsulosin monoterapisi karşılaştırıldığında riskteki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0.001$ ), dutasterid monoterapisinde anlamlı değildi ( $p=0.18$ ). Klinik progresyon

*“Kombinasyon tedavisinde yan etki oranı monoteraplere göre yüksek olmasına karşın, bu yan etkilerin hastaların çoğu tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir.”*

görülme oranları ise kombinasyon grubunda %12.6, tamsulosin monoterapisi alanlarda %21.5, dutasterid monoterapisi alanlarda ise %17.8 idi. Kombinasyon tedavisi alanlarda BPH progresyonu görülme riskindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). IPSS'de azalma kombinasyon grubunda 6.3, tamsulosin grubunda 3.8, dutasterid grubunda ise 5.3 puandı. Maksimum akım hızına bakıldığında, kombinasyon grubunda 2.4 mL/saniye, tamsulosin grubunda 0.7 mL/saniye ve dutasterid grubunda ise 2 mL/saniye artış mevcuttu.

### **Kombinasyon tedavisinin güvenliği**

MTOPS çalışmasında kaydedilen yan etkilerle bakıldığında kombinasyon tedavisinin yan etkilerinin monoterapilerin yan etkilerinin kombinasyonuna benzer olduğu görülmektedir. Finasterid tedavisinde en sık seksüel yan etkiler (erektile disfonksiyon, libidoda azalma ve anormal ejakülasyon) görülürken, doksazosin tedavisinde ise baş dönmesi, asteni, postüral hipotansiyon gözlemlendi. Kombinasyon tedavisinde de en sık bu yan etkiler kaydedilmiştir. Kombinasyon tedavisinde yan etki oranı monoteraplere göre yüksek olmasına karşın, bu yan etkilerin hastaların çoğu tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

CombAT çalışmasında, dutasterid monoterapisinde en sık seksüel yan etkiler ve jinekoma izlenirken, tamsulosin grubunda ise seksüel yan etkiler ve baş dönmesi gözlemlendi bildirildi. İlaça bağlı yan etkiler kombinasyon tedavisinde anlamlı olarak yüksekti. Bununla birlikte, tedavi grupları arasında ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı benzerdi (kombinasyon grubunda %6, monoterapi gruplarında %4).

BPH'ya bağlı AÜSS'nin alfa bloker ve 5-alfa redüktaz inhibitörü kombinasyonu ile tedavisi planlanırken, bu hasta grubunun %60-80 oranında seksüel olarak aktif olduğu gözardı edilmemelidir (25). Kombinasyon tedavisinde, hem alfa blokerlerin hem de

*“BPH progresyon riskinde anlamlı artış ile ilişkili risk faktörleri prostat hacmi (>31 cc), PSA düzeyi (>1.6 ng/dL), maksimum işeme akım hızı değeri (<10.6 mL/saniye), işeme sonrası rezidü idrar hacmi (>39 mL) ve yaş (>62 yıl) olarak karşımıza çıkmaktadır.”*

5-alfa redüktaz inhibitörlerinin potansiyel seksüel yan etkileri (ejekülasyon bozukluğu ve libido kaybı gibi) aditif etki göstererek hastanın cinsel hayatını olumsuz yönde etkileyebileceği unutulmamalıdır (26).

### **Kombinasyon tedavisinin maliyet etkinliği**

Kombinasyon tedavisinin finansal maliyeti, farklı hasta gruplarına sağladığı faydalarla birlikte değerlendirilmelidir. MTOPS çalışmasının verilerinden faydalanarak klinik kullanımda faydalanabileceğimiz BPH progresyonunu öngören bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. BPH progresyon riskinde anlamlı artış ile ilişkili risk faktörleri prostat hacmi (>31 cc), PSA düzeyi (>1.6 ng/dL), maksimum işeme akım hızı değeri (<10.6 mL/saniye), işeme sonrası rezidü idrar hacmi (>39 mL) ve yaş (>62 yıl) olarak karşımıza çıkmaktadır (27).

### **Kaynaklar**

1. Chute CG, Panser LA, Girman CJ et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. J Urol 1993;150(1):85-9.
2. Chen Y, Zhang X, Hu X et al. The potential role of a self-management intervention for benign prostate hyperplasia. Urology 2012;79(6):1385-8.
3. Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. Int J Urol. 2008;15(3):193-9.
4. Fine SR, Ginsberg P. Alpha-adrenergic receptor antagonists in older patients with benign prostatic hyperplasia: issues and potential complications. J Am Osteopath Assoc. 2008;108(7):333-7.
5. Dhingra N, Bhagwat D. Benign prostatic hyperplasia: An overview of existing treatment. Indian J Pharmacol. 2011;43(1):6-12.
6. Filson CP, Wei JT, Hollingsworth JM. Trends in medical management of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2013;82(6):1386-93.

MTOPS çalışmasında, bir BPH progresyonunu önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı kombinasyon tedavisinde 8.4 iken, bu sayı doksazosin monoterapisinde 13.7, finasterid monoterapisinde ise 15.0 olarak bulunmuştur (17). Bununla birlikte, PSA değeri >4 ng/mL olan hasta grubuna bakıldığında bu sayılar kombinasyon tedavisinde 4.7, finasterid tedavisinde 7.2 olarak karşımıza çıkmaktadır. Prostat hacmi >40 cc olan hasta grubunda ise tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 4.9 iken, finasterid monoterapisinde bu sayı 7.2'dir. Diğer tedavi seçeneklerine karşı kombinasyon tedavisinin finansal maliyetini değerlendirmek için bu tedavi edilmesi gereken hasta sayısı rakamlarına ihtiyaç vardır.

McDonald ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, daha etkili olan kombinasyon tedavisinin doksazosin monoterapisinden daha pahalı olduğunu göstermiştir (28). Bununla birlikte, PSA değeri >3.2 ng/mL olan hastalarda alfa bloker monoterapi ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisinin maliyet etkin olduğu kabul edilmiştir.

Ismaila ve arkadaşları tarafından yapılan güncel bir çalışmada, Kanada sağlık sisteminde kombinasyon tedavisinin monoterapilerle karşılaştırıldığında maliyet etkin olduğu bildirilmiştir (29). Ayrıca, Kanada'da ilaç pazarına yeni giren sabit doz kombinasyon ürününün (dutasterid 0.5 mg ve tamsulosin 0.4 mg) dutasterid ile aynı fiyatta olması nedeniyle tamsulosinin getirdiği ek maliyeti ortadan kaldırmasına bağlı olarak kombinasyon tedavisinin muhtemelen daha da maliyet etkin olacağı yorumunda bulunulmuştur.

7. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud 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.
8. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2011;185(5):1793-803.
9. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. BMJ. 2007;334(7583):25.
10. Marberger M. Medical management of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic enlargement. Adv Ther. 2013;30(4):309-19.
11. Roehrborn C, Heaton JPW. Medical Management for BPH: the role of combination therapy. Eur Urol. 2006;Suppl(5):716-721.
12. Lepor H, Baumann M, Shapiro E. The alpha adrenergic binding properties of terazosin in the human prostate adenoma and canine brain. J Urol. 1988;140(3):664-7.

*“Kombinasyon tedavisi, primer olarak BPH progresyon riski olan (yüksek prostat hacmi, yüksek PSA konsantrasyonu, ileri yaş gibi), orta ve şiddetli AÜSS'ye sahip ve uzun dönem tedaviyi (en az 1 yıl) kabul eden hastalarda tercih edilmelidir ”*

### **Sonuç**

Kısa dönem uygulanan alfa bloker ve 5-alfa redüktaz kombinasyonunun alfa bloker monoterapisine karşı etkinlik avantajı gözlenmemekle birlikte, uzun dönem tedavi ile kombinasyon tedavisi daha etkin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, bu etkinlik avantajı beraberinde artmış bir tedavi maliyeti ve yan etki profilini getirmektedir. Bu nedenle, kombinasyon tedavisinin klinik kullanım avantajı ile artmış maliyet ve yan etkiler arasında denge kurulmalıdır (30).

Kombinasyon tedavisi, primer olarak BPH progresyon riski olan (yüksek prostat hacmi, yüksek PSA konsantrasyonu, ileri yaş gibi), orta ve şiddetli AÜSS'ye sahip ve uzun dönem tedaviyi (en az 1 yıl) kabul eden hastalarda tercih edilmelidir (7).

13. Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. Urology. 2003;62(5 Suppl 2):3-10.
14. Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 2009;36(4):443-59.
15. Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, et al. Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. Urology. 1999;53(3):574-80.
16. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, 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(9):574-83.
17. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 2003;349(25):2387-98.

18. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2004;46(4):488-94.
19. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia: insights from medical therapy for the disease. *Rev Urol*. 2009;11(Suppl 1):S9-S13.
20. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(8):533-9.
21. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*. 1998;34(3):169-75.
22. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*. 2003;61(1):119-26.
23. Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, et al. Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials*. 2003;24(2):224-43.
24. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57(1):123-31.
25. Rosen RC, Wei JT, Althof SE et al. Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH Registry. *Urology*. 2009;73(3):562-6.
26. Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2013;64(2):228-43.
27. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, et al. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol*. 2006;175(4):1422-6.
28. McDonald H, Hux M, Brisson M, et al. An economic evaluation of doxazosin, finasteride and combination therapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol*. 2004;11(4):2327-40.
29. Ismaila A, Walker A, Sayani A, et al. Cost-effectiveness of dutasteride-tamsulosin combination therapy for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: A Canadian model based on the CombAT trial. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(5-6):E393-401.
30. Chapple C. Overview of Evidence for Contemporary Management of Lower Urinary Tract Symptoms Presumed Due to Benign Prostatic Hyperplasia in Males. *Eur Urol*. 2010;Suppl(9):482-5.