

# Benign Prostat Hiperplazisi ve erektil disfonksiyon bilikteliği, benign prostat hiperplazisinde güncel tedavi yaklaşımları: PDE-5 inhibitörleri

## Association of the Benign Prostatic Hyperplasia and erectile dysfunction, the current treatment modalities in Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Volkan Şen, Dr. Ömer Demir, Dr. Ahmet Adil Esen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve erektil disfonksiyon erkeklerde ileri yaşla birlikte görülme sıklığı artan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli sağlık problemlerinden biridir. İlerleyen yaşla birlikte gerek BPH gerekse ED prevalansı birbirine paralel artışlar göstermektedir ve birlikte görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda %29 ile %68 arasında bildirilmiştir. Her iki sağlık sorununun etyolojisi multifaktöryel olup hipertansiyon, yaşlanma, diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi faktörleri içermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörlerinin BPH'a ikincil alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) tedavisinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu derlemede BPH/AÜSS ve ED arasındaki ilişkiyi irdeleyen güncel literatürler eşliğinde BPH/AÜSS tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin yeri değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** benign prostat hiperplazisi, fosfodiesteraz 5 inhibitörü, alt üriner sistem semptomları, erektil disfonksiyon, medikal tedavi

İletişim (✉): volkan.sen@deu.edu.tr

### ABSTRACT

The incidence of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and erectile dysfunction (ED) are increasing with age and they adversely affect the quality of life. With the advancing age the prevalence of both BPH and ED are parallel to each other and with increases in the incidence of 29% to 68% have been reported in several studies. The etiology of these health problems is multifactorial; including hypertension, aging, diabetes mellitus and metabolic syndrome. In recent studies phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors are used in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to BPH and achieved successful results. In this review we examined the relationship between BPH/LUTS; also the using of PDE-5 in the LUTS treatment.

**Keywords:** Benign Prostatic Hyperplasia, phosphodiesterase 5 inhibitor, lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, medical treatment

**T**oplumların yaşlanması öncelikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere ileri yaşta ortaya çıkan hastalıkların prevalansında artışa yol açmıştır. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), prevalansı yaşla birlikte artan ve alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) en sık nedeni olarak karşımıza çıkan bir sağlık sorunudur. BPH prevalansı 50 yaşında % 40 iken 80 yaş üzerinde % 80'lere kadar çıkmaktadır (1). BPH oluşumunda statik ve dinamik obstrüksiyon olmak üzere iki temel mekanizma mevcuttur. Prostat kitlesinin büyümesi statik obstrüksiyon oluştururken, prostat kapsülü, periüretral bölge ve mesane boynundaki düz kasların kontraksiyonu da dinamik obstrüksiyonu oluşturmaktadır. Yaklaşık çeyrek asır öncesinde BPH nedenli AÜSS'nin standart tedavisi prostatın tamsüretal rezeksiyonu (TUR-P) idi. Patofizyolojinin gün geçtikçe daha anlaşılır hale gelmesi ile birlikte etkin medikal tedaviler ortaya çıkmaya başladı ve

*“Birlikteliği oldukça sık görülen durumlar olan AÜSS ve ED için ilerleyen yaş, sigara içimi, obezite, hipertansiyon ve diyabet ortak risk faktörleri bulunmaktadır.”*

invaziv tedavilerin oranında azalmaya yol açtı (2). Günümüzde prostata özgü reseptörleri hedef alan doz titrasyonu gerektirmeyen ve günde tek doz kullanılabilen ajanlar mevcuttur. Terazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve yeni bir ajan olan silodosin bu gruptandır. Aralarında klinik etkinlik olarak belirgin bir fark saptanmamıştır. Son

zamanlarda yaygın olarak kullanıma giren 5 alfa redüktaz inhibitörleri ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 4 yıllık verilere göre uluslararası prostat semptom skoru (IPSS: International Prostate Symptom Score) düşüşü kombinasyon kolunda (tam-suosin + dutasterid) tamsulosin koluna göre daha fazla saptanmıştır (3).

BPH gibi erektil disfonksiyon (ED) prevalansı da yaşla birlikte artmaktadır. ED en az 6 ay süreyle cinsel performansa yetebilecek penil ereksiyonu sağlayamama ve/veya sürdürmemeye durumu olarak tanımlanır. ED prevalansı 20-39 yaş arası erkeklerde % 6,5 iken; 75 yaş üstü erkeklerde bu oran %77,5'lere kadar çıkmaktadır. Ereksiyon mekanizmasında L-arginin, nitrik oksit (NO) ve cGMP gibi nörotransmitterlerin görev aldığı ve bu yapılarda gelişen sorunların ED ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Birlikteliği oldukça sık görülen durumlar olan AÜSS ve ED için ilerleyen yaş, sigara içimi, obezite, hipertansiyon ve diyabet ortak risk faktörleri bulunmaktadır (4-7). Ayrıca AÜSS'nin kendisi de ED için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

**Patofizyoloji:** AÜSS ve ED arasındaki ilişki henüz net olarak aydınlatılamasa da 4 patofizyolojik mekanizmadan bahsedilmektedir. Nitrik oksit yapımındaki değişiklikler,  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptör hiperaktivitesi, pelvik ateroskleroz ve rho-kinaz aktivitesinde artış birlikteliği açıklamaya çalışan hipotezlerdir (4-6). Seks hormonlarındaki değişikliklerinde bu patofizyolojik süreçte rol oynadığını savunan görüşler de mevcuttur. Androjen reseptörleri tavşanlarda mesane düz kası, üreteriyum proksimal üretra çizgili kaslarında ve prostatik sinir pleksusunun otonomik ganglionlarında bulunmaktadır. Yaşlanmayla birlikte azalan testosteron yapımı AÜSS gelişimiyle ilişkili olarak bulunmuştur.

**1) NO yapımının azalması:** NO korpus kavernozumda ereksiyon için en önemli mediatörlerdendir. Penil dokudaki NO ilgili yolların keşfi, yapılan araştırmalar sonucunda erektil disfonksiyon tedavisinde şu an için ilk basamak olan PDE-5 inhibitörlerin ortaya çıkmasında önemli rol oynamıştır. Son zamanlarda NO sentezindeki düşüş ile alt üriner sistem semptomlarına yol açan prostat hiperplazisinin arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bunun sonucu olarak NO yolağı AÜSS medikal tedavisinde gün geçtikçe ilgi çekici hale gelmiştir. Nitrik oksit sentaz normal prostat dokusunda, endotel hücrelerinde bulunan endotelial NOS ve bazal hücreler ile fibromuskular prostatik stromanın sinir uçlarında

bulunan nöronal NOS olmak üzere iki izoform halinde bulunmaktadır (4). Benign Prostat Hiperplazisi'nde prostatın transizyonel zonunda NOS ekspresyonunda dolayısıyla nitrik oksit üretiminde azalma rapor edilmiştir (4). Ayrıca NO düz kaslar üzerinde gevşetici etkiye sahip olup yaşla birlikte NO sentaz azalmasına bağlı yapımı azalır. Bu nedenle prostat, mesane ve üretradaki düz kaslarda kontraksiyon artarak dinamik obstrüksiyon meydana gelir bu da AÜSS'ye yol açar. Nitrik oksitin AÜSS oluşumundaki rolü aydınlatıldıkça fosfodiesteraz (PDE) izoenzimlerinin prostat, üretra ve mesane duvarındaki fonksiyonel etkileri de araştırılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte PDE-5 inhibitörleri AÜSS tedavisinde kullanılabilirliği faz 3 çalışmaları gösterilmeye başlanmıştır (4).

**2)  $\alpha$ 1 adrenerjik ve otonomik hiperaktivite:**  $\alpha$ 1-Adrenerjik reseptörler çeşitli dokularda düz kas kasılmasında önemli bir role sahiptirler.  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptörlerin çeşitli subgrupları alt üriner sistemde de bulunmaktadır.  $\alpha$ 1A ve  $\alpha$ 1D reseptörleri prostatın stromal hücrelerine,  $\alpha$ 1D reseptörü detrusor kasta,  $\alpha$ 1A ve  $\alpha$ 1B reseptörleri vasküler düz kasta,  $\alpha$ 1A ve  $\alpha$ 1D reseptörleri üretra ve mesane de bulunmaktadır. Penil ereksiyon korpus kavernozum düz kasındaki kasılma ve gevşeme arasındaki dengeye bağlı olarak gelişmektedir. ED oluşumunda bu denge düz kasın kasılması yönünde değişmektedir. Noradrenalin penil vasküler dokularda ve korpus kavernozumda bulunan  $\alpha$ 1 reseptörleri aktive ederek penil düz kaslarda kontraksiyona yol açar. ED olan erkeklerde serum fenilefrin değerleri yüksek bulunmuş ve serum fenilefrin değerleri ile IPSS ve uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF: International Index of Erectile Dysfunction) -5 değerleri arasında zıt ilişki saptanmıştır (4). Sonuç olarak  $\alpha$ 1 adrenerjik reseptör up-regülasyonu mesane boynu ve prostat kapsülündeki düz kas tonusunu artırarak BPH ile ilişkili AÜSS oluşmasına yol açar.

**3) Pelvik ateroskleroz:** Orabi ve ark tarafından yapılan çalışmada aterosklerozun risk faktörlerinden (diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı) iki risk faktörünün bulunmasındaki IPSS değerleri 1 risk faktörü bulunması ya da risk faktörü bulunmamasındaki IPSS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıktığı gösterilmiştir (4). Ayrıca kilo verme ve fiziksel aktivitedeki artış gibi yaşam tarzı

*“ED’si ve BPH olan ve PDE-5 inhibitörü kullanan hastalarda AÜSS’de iyileşme görülmesi bu grup ilaçların son zamanlarda BPH’ne bağlı AÜSS tedavisinde de kullanılabileceğini gündeme getirmiştir.”*

değişikliklerinin ED ve AÜSS tedavisinde etkin olduğu gözlenmiştir (6). Yapılan hayvan çalışmalarında kronik iskeminin damarlarda fibrozise, düz kas atrofinde ve mesane kompliyansında azalmaya yol açtığı saptanmıştır (4). Yine benzer çalışmalarda prostatta glandüler atrofi, kas tonusunda artış ve stromal fibrozis; korpus kavernozum dokularında da fibrozis saptanmıştır (4). Kronik iskeminin patofizyolojisinde transforming büyüme faktörü  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) gibi profibrotik süreci artıran sitokinler de yer almaktadır. Sonuç olarak pelvik ateroskleroz ve kronik iskemi AÜSS ile ED oluşumunda etkilidir.

**4) Rho-kinaz aktivitesinde artış:** ED ve AÜSS birlikteliğini açıklayan diğer bir patofizyoloji de miyozin ve aktin etkileşimindeki değişimler sonucu meydana gelen düz kaslardaki hiperkontraktibilitedir. Rho-kinazın miyozin hafif zincir fosfatı inhibe etmesi sonucunda düz kaslarda kalsiyuma karşı duyarlı mekanizma yardımıyla kontraksiyon meydana gelir. Rho-kinaz up-regülasyonu sonuç olarak düz kas kasılmasına ve mesane kompliyansında değişiklik oluşmasına bağlı olarak ED ve AÜSS ile ilişkili olarak bulunmuştur. Demir ve ark BPH bulunan ED’li hastalardan alınan korpus kavernozum düz kas örneklerindeki Rho-kinaz aktivitesine bağlı kasılma yanıtlarının BPH olmayan ED’li hastalardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu hastalarda Rho-kinaz inhibitörü ile daha fazla gevşeme yanıtları elde edilmiştir. Çalışma sonucunda Rho-kinaz aktivitesindeki artışa bağlı korpus kavernozum düz kas kasılma yanıtlarındaki yüksekliğin ED nedeni olabileceğini vurgulamışlardır (8).

## BPH tedavisinde güncel yaklaşımlar: PDE-5 inhibitörlerinin yeri

BPH medikal tedavisindeki arayışlar hala sürmektedir. Patofizyolojinin net olarak anlaşılabilmesi, hastaların yaşam kalitesini artırma ve semptomları azaltma isteği medikal tedavideki arayışların amacını oluşturmaktadır. Patofizyolojideki farklı mekanizmaların varlığı farklı medikal tedavilerin kullanımını ve bunların kombinasyonlarını ve yeni kombinasyon arayışlarını gündeme getirmektedir.

PDE-5 inhibitörleri ED tedavisinde devrim yaratmıştır. ED ve BPH birlikteliği bilindiği üzere yaşla birlikte artış göstermektedir. ED'si ve BPH olan ve PDE-5 inhibitörü kullanan hastalarda AÜSS' de iyileşme görülmesi bu grup ilaçların son zamanlarda BPH'ne bağlı AÜSS tedavisinde de kullanılabileceğini gündeme getirmiştir (9). Bu etkilerini mesane boynu ve prostatta NO-cGMP aracılığının eşlik ettiği düz kas relaksasyonunu sağlayarak ve genel olarak dokularda kontraksiyonu azaltarak ve prostatik stromal hücrelerinin proliferasyonunu engelleyerek gerçekleştirmektedirler (4). Düz kaslarda relaksasyon etkisini sıklıkla guanozin monofosfat yolunu bozup diğer hedefleri fosforiller böylece intrasellüler kalsiyumda azalma meydana getirerek gerçekleştirir. Bu olay miyozin hafif zincir kinazdan calmodulinin ayrılmasına ve inaktive olmasına yol açar (fosforilasyon). Miyozin, miyozin hafif zincir fosfataz sayesinde defosforile edilir bu da aktinden ayrılmasını sağlar. İşte bu yolak düz kaslarda gevşemeye yol açar.

*“Çalışma sonucunda hastaların IPSS, IIEF ve QoL değerlerinde iyileşme saptanırken; Qmax ve post voiding rezidü (PVR) değerlerinde farklılık gözlenmemiştir.”*

AÜSS tedavisinde PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili yapılan plasebo karşılaştırmalı, randomize kontrollü 5 klinik araştırmanın metaanalizinde hastalara ortalama 12 hafta PDE-5 inhibitörü verilmiş. Çalışma sonucunda IPSS'de anlamlı iyileşme sağlanmıştır (9). Çin'de yapılan bir çalışmada BPH'ya ikincil AÜSS olan ve ED olan 250 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar aldıkları tedavilere göre sildenafil + doxazosin ve sadece sildenafil olmak üzere iki gruba ayrılmış. Birinci gruba (n=168) sildenafil 25-100 mg ve doxazosin verilirken ikinci gruba sadece sildenafil 25-100 mg verilmiş. Gruplar arasında her ne kadar tedavi sonrasında IPSS, IIEF ve yaşam kalitesi (QoL) skorlarında anlamlı bir fark saptanmasa da, kombine tedavi alan birinci grupta tüm skorlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır (10). Mirodenafil ile yapılan bir çalışmada BPH olan ve son 3 aydır alfa bloker kullanan

121 hastaya 8 hafta boyunca alfa blokere ek olarak mirodenafil 100 mg günde 1 kez verilmiş. Çalışma sonucunda hastaların IPSS, IIEF ve QoL değerlerinde iyileşme saptanırken; Qmax ve post voiding rezidü (PVR) değerlerinde farklılık gözlenmemiştir (11). BPH tedavisinde tadalafil dozlarının karşılaştırıldığı çalışmada hastalara tadalafil 2,5, 5, 10 ve 20 mg günde 1 kez olarak verilmiş; tedavi sonrasında günde 1 kez verilen 5 mg tadalafilin iyi tolere edildiği ve AÜSS' de belirgin iyileşme sağladığı görülmüştür (12). Tadalafilin 5 mg formuyla yapılan çalışmada AÜSS' ye en erken 1. haftada etki etmeye başladığı ancak istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeyi 4. haftada sağladığı görülmüştür (13).

## Sonuç

Klinik çalışmalar PDE-5 inhibitörlerinin AÜSS tedavisinde faydalı olduğunu göstermiştir. Bunun en iyi kanıtı son zamanlarda sonuçları açıklanan randomize plasebo kontrollü çalışmalardır. Özellikle çalışmalarda IPSS değerlerindeki düzelme  $\alpha$  bloker tedavileri ile kıyaslanabilir durumdadır. Sonuç olarak yakın gelecekte farklı etki mekanizmaları da dikkate alındığında, PDE-5 inhibitörleri AÜSS tedavisinde tek başına ya da  $\alpha$  blokerlerle kombine olarak kullanılabilecektir. Ancak yapılan tüm çalışmalar kısa vadeli çalışmalar olup uzun dönem çalışmalara güvenilirlik, etkinlik ve cost-efektivite açısından ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Kaplan SA, Gonzalez RR. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms Rev Urol. 2007; 9: 73-77
2. Roehrborn CG. Lower Urinary Tract Symptoms, benign prostatic hyperplasia, Erectile Dysfunction, and Phosphodiesterase-5 Inhibitors Rev Urol. 2004 Summer;6:121-127
3. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. 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.
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;23:99-108.
5. Lavalley LL, Almagro AA, Bravo CB, Martínez LC. [Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction]. Arch Esp Urol. 2010; 63:655-662.
6. Mirone V, Sessa A, Giuliano F, Berges R, Kirby M, Moncada I. Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events Int J Clin Pract. 2011;65:1005-1013.
7. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppato P, Robertson C, Giuliano F Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol. 2003; 44:637-649.
8. Demir O, Murat N, Aslan G, Gidener S, Esen AA. 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: 2345-2349.
9. Liu L, Zheng S, Han P, Wei Q. Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Urology. 2011;77:123-129.
10. Jin Z, Zhang ZC, Liu JH, Lu J, Tang YX, Sun XZ, Song WD, Gao B, Guo YL, Xin ZC. An open, comparative, multicentre clinical study of combined oral therapy with sildenafil and doxazosin GITS for treating Chinese patients with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Asian J Androl. 2011; 13: 630-635.
11. Lee JY, Cho SY, Oh CY, Ha US, Lee SH, Park SY, Moon HS, Lee SW. Efficacy and safety of combination therapy with mirodenafil and  $\alpha(1)$ -blocker for benign prostatic hyperplasia-induced lower urinary tract symptoms accompanied by erectile dysfunction: a multicenter, open-label, prospective study. Int J Impot Res. 2011; 23: 249-256.
12. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. BJU Int. 2011;107:1110-1116.
13. Porst H, Kim ED, Casabé AR, Mirone V, Secret RJ, Xu L, Sundin DP, Viktrup L; LVHJ study team. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol. 2011;60:1105-1113.