

BPH tedavisinde 5-Alfa redüktaz inhibitörlerine ne kadar süre ile devam edilmelidir?

Dr. Adnan Şimşir, Dr. İbrahim Cüreklibatır
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

BPH etiolojisinde ve hastalık progresyonunda dihidrotestosteronun önemli bir rolü vardır. Testosteron-dihidrotestosteron dönüşümünü yapan 5 Alfa Redüktaz enziminin inhibisyonu ile gerek alt üriner sistem semptomlarının azaltılması gerekse hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılabilmesi mümkün olmaktadır. Tedavideki en önemli sorun ilaç etkisinin genellikle 6 ay civarında izlenmeye başlamasıdır. Etkinliği, yapılan pekçok bilimsel çalışma ile kanıtlanmış olan bu grup ajanların uzun yıllar güvenle kullanılabilirliği ve tedavi sonunda cerrahi gereksinimi olan hastalarda cerrahi sırasındaki kan kaybını azalttığı unutulmamalıdır.

ABSTRACT

Dihydrotestosterone has an important role in the etiology and progression of BPH. Reduction of lower urinary tract symptoms and slowing down the progression of the disease is possible by the inhibition of 5-AR enzyme that converts testosterone to dihydrotestosterone. The main disadvantage of the treatment is effect of drug therapy occurs around six months. Efficiency of these agents are proved in many scientific studies and neither their long term safety nor their effect to reduce hemorrhage in patients undergoing surgery should not be forgotten.

Giriş

1935 yılında testosteronun identifiye edilmesine değin bu hormon ve prostat ile ilgili kayda değer herhangi bir bilimsel çalışma izlenmemektedir. Bu tarihten sonra gelişen araştırma yöntemleri ve teknolojiye bağlı olarak önemli çalışmalar izlenmiştir. O günden bu güne yapılan çalışmalarda, prostat için majör mitojenik faktörün testislerden salgılanan androjenler olduğu kanıtlanmış ve bununla ilgili bir şüphe kalmamıştır. Androjenler prostatın benign hiperplazisinde önemli bir role sahiptirler. Prostat içerisinde testosteron çok daha potan bir ajan olan dihidrotestosteron(DHT)'a çevrilir ve dönüşümü 5 alfa redüktaz (5 AR) enzimi katalize eder (1). Prostat dokusunda 5 AR'nin Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 olmak üzere toplam 3 izoenzim formu yer almaktadır. Bununla beraber Tip 3 formunun pankreas, beyin ve meme dokusunda yoğun olarak yer alması ve prostat dokusunda oldukça düşük seviyede yerleşmesi nedeniyle BPH etiolojisi ve tedavisindeki yeri şüpheli kalmış ve çalışmalarda üzerine yoğunlaşılması (2-4). 5 AR Tip 1 ve 2 ile ilgili karşılaştırmalı özellikler Tablo 1'de yer almaktadır (5).

BPH ve 5 Alfa Redüktazlar

BPH, 80 yaş ve üzerindeki erkeklerde %90 prevalansda görülen, sosyal hayatı ve yaşam kalitesini ciddi anlamda sekteye uğratan ilerleyici bir hastalıktır. Bu ilerlemedeki başlıca aktör bahsedildiği gibi dihidrotestosterondur. Buna bağlı olarak hastalığın semptomlarının tedavisinde, akut üriner retansiyonu önlemede, cerrahi gereksinimini azaltmada ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi konusunda DHT ve 5 AR inhibitörleri ile ilgilenilmiş ve pek çok bilimsel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda 5 AR Tip 1'in ve ağırlıklı olarak Tip 2'nin normal prostat dokusuna kıyasla BPH dokularında

Tablo 1. 5 AR Tip 1 ve 2'nin karşılaştırmalı özellikleri

Özellikler	5 AR-1	5 AR-2
Yapı	259 aa	254 aa
Moleküler ağırlık	29.5 kDa	28.4 kDa
Optimal pH	6-8.5	5-5.5
Doku dağılımı	Karaciğer, cilt, beyin, over, prostat, testis	Prostat, epididimis, s.vezikül genital cilt, uterus, meme, testis, kıl folikülleri, plsentata
Prostat dağılımı		
Normal prostatta	Düşük	Yüksek
BPH'da	Yüksek	Yüksek
Prostat CA'da	Yüksek	Düşük
Gen ismi	SRD5A1	SRD5A2
Kromozal lokasyon	5p15	2p23

yüksek oranda yer aldığı izlenmiştir (2-4). Dolayısıyla bu enzim inhibisyonunun tedavide ve korumada faydalı olacağı düşünülmüştür. Günümüzde iki 5 ARİ günlük hasta pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır: Finasterid ve Dutasterid. Finasterid 5 ARİ Tip 2'yi inhibe ederken Dutasterid hem Tip 1 hem de Tip 2'yi inhibe etmektedir (dual 5 ARİ). Bugün için dual 5 ARİ'nun klinik etkileri çok net değildir. Her iki ajanın karşılaştırmalı özellikleri Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. Günlük pratikte kullanılan 5 ARİ'nin karşılaştırmalı özellikleri

	<i>Finasterid</i>	<i>Dutasterid</i>
Hedef	5 AR 2	5 AR 1 ve 2
Oral günlük doz	5 mg	0.5 mg
Biyoyararlanım	%80	%60
Yarılanma ömrü	6-8 saat	5 hafta
DHT supresyonu	%70-90	%90'ın üzerinde

Tablo 3. BPH nedenli AÜSS'lu erkeklerde 5 ARİ ile yapılan randomize çalışmalar

<i>Çalışma</i>	<i>Süre (hafta)</i>	<i>Tedavi (günlük doz)</i>	<i>Hasta sayısı</i>	<i>Semptom değişimi</i>	<i>Qmax değişimi (%IPSS)</i>	<i>Prostat hacmi değişimi (ml/sn) (%)</i>
Lepor (8) (1996)	52	Plasebo	305	-16.5 ^a	+1.4	+1.3
		Finasterid	310	-19.8 ^a	+1.6	-16.9 ^b
Kirby (9) (2003)	52	Plasebo	253	-33.1	+1.4	-
		Finasterid	239	-38.6	+1.8	-
Andersen (10) (1995)	104	Plasebo	346	+1.5	- 0.3	+11.5 ^a
		Finasterid	348	-14.9 ^{a,b}	+1.5 ^{a,b}	-19.2 ^{a,b}
Nickel (11) (1996)	104	Plasebo	226	-4.2	+0.3	+8.4 ^a
		Finasterid	246	-13.3 ^{a,b}	+1.4 ^{a,b}	-21 ^{a,b}
McConnel (12) (1998)	208	Plasebo	1503	-8.7	+0.2	+14 ^a
		Finasterid	1513	-22 ^{a,b}	+1.9 ^{a,b}	-18 ^{a,b}
Marberger (13) (1998)	104	Plasebo	1452	-9.8	0.8	+9
		Finasterid	1450	-21.4 ^b	+1.4 ^b	-15 ^b
McConnel (14) (2003)	234	Plasebo	737	-23.8 ^a	+1.4 ^a	+24 ^a
		Finasterid	768	-28.4 ^{a,b}	+2.2 ^{a,b}	-19 ^{a,b}
Roehrborn (15) (2002)	104	Plasebo	2158	-13.5 ^a	+0.6 ^a	+1.5 ^a
		Dutasterid	2167	-26.5 ^{a,b}	+2.2 ^{a,b}	-25.7 ^{a,b}
Roehrborn (16) (2008)	104	Tamsulosin	1611	-27.4 ^a	+0.9	0
		Dutasterid	1623	-30.5 ^a	+1.9	-28 ^b
Roehrborn (17) (2010)	208	Tamsulosin	1611	-23.2 ^a	+0.7	+4.6
		Dutasterid	1623	-32.3 ^a	+2.0	-28 ^b

a: normal değerler ile anlamlı farklılık b: plasebo ile anlamlı farklılık

5 ARİ'nin 6-12 aylık kullanımları sonrasında, prostat epitel hücrelerindeki apoptozisi indükleyerek prostat hacmini %15-25 oranında azalttıkları, dolaşan PSA düzeylerini de %50 oranında azalttıkları saptanmıştır. Daha uzun süreli kullanımda volümdaki azalmanın da daha fazla olacağı düşünülmektedir (6,7). Her iki 5 ARİ de karaciğerde elimine edilip feçes ile atılmaktadır. Sürekli tedavide serum DHT düzeyi finasterid ile %70, dutasterid ile %95 kadar düşmektedir. Bununla birlikte prostat DHT düzeyi ise her iki ajan ile birbirine yakın (%85-90) miktarda azalmaktadır.

5 ARİ'nin Klinik Etkinliği

Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda 5 ARİ'nin anlamlı etkinliğinin 6-12 ay sonra ortaya çıktığı izlenmiştir. Tedavi başlangıcından 2-4 yıl sonra alt üriner sistem semptomlarında (IPSS) %15-30 azalma, prostat hacminde %18-28 düşme ve maksimal akım hızında 1.5-2.0 ml/sn artış saptanmıştır (8-17). 1995 ve 2010 yılları arasında yapılan 10 çalışmanın karşılaştırmalı sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Finasterid ile yapılan araştırmalarda prostat hacmi 40 cc'nin altında olan hastaların semptom skorlarında plasebo ile fark izlenmediği görülmüştür. Dolayısıyla 40 cc'den

“Monoterapi olarak 5 ARİ tedavisindeki en önemli sorun hastanın yaşam kalitesindeki düzelmenin ve semptomlardaki iyileşmenin 6-12 ay civarında fark edilebilir düzeye geldiği ve bu tedavinin mutlaka uzun süre devam etmesi gerekliliğidir.”

küçük prostatı olan, BPH'a bağlı AÜSS'lu hastaların tedavisinde finasterid kullanımından uzaklaşmıştır (18). Buna karşın dutasterid ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda da dahi IPSS, prostat volumu ve üriner retansiyon riskinde anlamlı düşüşler saptanırken, maksimal akım hızında anlamlı iyileşme gözlenmiştir (19).

Tolerabilite, Güvenlik ve Yan etkiler

5 ARİ ile yapılmış en uzun süreli çalışma McConnel'in yaptığı ve hastaların 234 hafta (4.5 yıl) izlendikleri araştırmadır (14). Konuyla ilgili yapılmış diğer çalışmalar da ortalama 4 yıl civarında devam etmiştir. Bu süre zarfında varılan ortak görüşlerin başında 5 ARİ ile BPH'ya bağlı AÜSS'nın tedavisi alfa bloker tedaviyle karşılaştırılabilir bir tedavidir. Bununla beraber EAU Kılavuz verilerine göre orta-şiddetli yakınmaları olan ve progresyon riski olan (büyük prostat, yüksek PSA, ileri yaş) hastalar için en ideal ve güvenilir tedavi alfa bloker ve 5ARİ kombinasyon tedavisidir. Monoterapi olarak 5 ARİ tedavisindeki en önemli sorun hastanın yaşam kalitesindeki düzelmenin ve semptomlardaki iyileşmenin 6-12 ay civarında fark edilebilir düzeye geldiği ve bu tedavinin mutlaka uzun süre devam etmesi gerekliliğidir.

Çalışmalar sırasında rastlanılan en önemli yan etkiler seksüel fonksiyonlarla ilgilidir ve tolere edilebilir boyutlardadır. Sıklıkla libidoda azalma, erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon, anejakülasyon ve semen hacminde azalma görülebilmektedir. Ayrıca %1-2 jinekomasti izlenebilir (17).

İzlem için hastalar ilk kez tedavi başlangıcından 3 ay sonra IPSS, üroflovetri ve işeme sonrası rezidü tayini ile değerlendirilir. Bundan 6 ay sonra yine aynı kriterler ile tedavi etkinliği ile birlikte yan etkiler ve tolerabilite değerlendirilmeli ve sonrasında yılda 1 kez hasta aynı şekilde değerlendirilmelidir.

“...dikkat edilecek konu kanser taraması yaparken PSA düzeylerinin bu ajanlar tarafından etkilendiğinin hatırlanmasıdır.”

Sonuç

Önceki yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda sadece BPH'ya bağlı hematüri- li hastalarda endikasyonundan bahsedilen 5 ARİ bugün için orta-şiddetli yakın- maları olan ve hastalık progresyon riski olan hastalarda monoterapi veya kom- bine tedavinin bir bileşeni olarak rutin önerilmektedir. Medikal tedavi sonunda

cerrahi ihtiyaç duyulan hastalarda cerrahi sırasında kan kaybını azaltması bu grup ajanların diğer olumlu yanısıdır. Ancak unutulmaması gereken önemli nokta bu tedavinin yıllarca sürdürülme- si gerekliliğidir. Burada dikkat edilecek konu kanser taraması yaparken PSA dü- zeylerinin bu ajanlar tarafından etkilendiğinin hatırlanmasıdır.

Kaynaklar

1. Schmidt LJ, Tindall DJ. Steroid 5 alpha-reductase inhibitors targeting BPH and prostate cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. Article in press, 2010
2. Tindall DJ, Rittmaster RS. The rationale for inhibiting 5alpha-reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. JUrol. 179: 2008; 1235-1242.
3. Iehlé C, Radvanyi F, Gil Diez de Medina S ve ark. Differences in steroid 5alpha-reductase isoenzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. J Steroid Biochem Mol Biol 68; 1999: 189-195.
4. Uemura M, Tamura K, Chung S ve ark. Novel 5 alpha-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is over expressed in hormone refractory prostate cancer. Cancer Sci. 99; 2008: 81-86.
5. Aggarwal S, Thareja S, Verma A, Bhardwaj TR, Kumar M. An overview on 5alpha-reductase inhibitors. Steroids 75; 2010: 109-153.
6. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. J Clin Endocrinol Metab 1996;8 1: 814-819.
7. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther 2007; 29: 17-25.
8. Lepor H, Williford WO, Barry MJ ve ark. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1996; 335: 533-9.
9. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P ve ark. Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. 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; 61:119-26.
10. Andersen JT, Ekman P, Wolf H ve ark. Finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. Urology 1995; 46: 631-7.
11. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC ve ark. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. CMAJ 1996; 155: 1251-9.
12. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P ve ark. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998; 338: 557-63.
13. Marberger MJ. On behalf of the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Urology 1998; 51: 677-86.
14. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O ve ark. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. 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; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. 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. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J ve ark. CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol 2008; 179: 616-21.
17. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J ve ark. 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
18. Boyle P, Gould AL, 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.
19. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. J Urol 2006; 176: 1045-50.