

Plasebo ile tedavi edilen BPH'lı erkeklerde klinik progresyon belirteci olarak başlangıç faktörleri

Dr. Turgut Alkibay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo

Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, Meehan AG, Bautista OM, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM, Roehrborn CG;

MTOPS RESEARCH Group.

J Urol. 2006 Apr;175(4):1422-7.

ABSTRACT

Purpose: We analyzed data from the placebo arm of the MTOPS trial to determine clinical predictors of BPH progression.

Materials and Methods: A total of 3,047 patients with LUTS were randomized to either placebo, doxazosin (4 to 8 mg), finasteride (5 mg), or a combination of doxazosin and finasteride. Average length of follow up was 4.5 years. The primary outcome was time to overall clinical progression of BPH, defined as either a confirmed 4-point or greater increase in AUA SS, acute urinary retention, incontinence, renal insufficiency, or recurrent urinary tract infection. We analyzed BPH progression event data from the 737 men who were randomized to placebo.

Results: The rate of overall clinical progression of BPH events in the placebo group was 4.5 per 100 person-years, for a cumulative incidence (among men who had at least 4 years of followup data) of 17%. The risk of BPH progression was significantly greater in patients on placebo with a baseline TPV of 31 ml or greater vs less than 31 ml ($p < 0.0001$), a baseline PSA of 1.6 ng/dl or greater vs PSA less than 1.6 ng/dl ($p = 0.0009$), a baseline Qmax of less than 10.6 ml per second vs 10.6 ml per second or greater ($p = 0.011$), a baseline PVR of 39 ml or greater vs less than 39 ml ($p = 0.0008$) and baseline age 62 years or older vs younger than 62 years ($p = 0.0002$).

Conclusions: Among men in the placebo arm, baseline TPV, PSA, Qmax, PVR and age were important predictors of the risk of clinical progression of BPH.

ÖZET

Amaç: MTOPS çalışmasının plasebo ayağının verileri BPH progresyonunun klinik belirteçlerini tanımlamak için incelenmiştir.

Araçlar ve Yöntem: Toplamdaki 3047 adet LUTS hastası plasebo, doksazosin(4-8 mg), finasterid(5mg) ya da doksazosin ve finasterid kombinasyonu verilecek şekilde randomize edilmiştir. Ortalama iz-

lem süreleri 4.5 yıldır. Çalışmanın primer sonucu BPH'nin klinik progresyonuna kadar geçen süredir ve klinik progresyon; AUA semptom skorunda 4 puan ya da daha fazla artış, akut üriner retansiyon, inkontinans, böbrek yetmezliği veya rekürren idrar yolu enfeksiyonu kriterleri ile tanımlanmıştır. Plaseboya randomize edilen 737 olgunun verileri BPH progresyonu açısından analiz edilmiştir.

Bulgular: Plasebo grubunda BPH'nin klinik progresyonu 100 kişide yıllık 4.5, kümülatif insidans olarak(en az 4 yıllık izlem bilgileri olan erkekler arasında) ise %17 oranında bulunmuştur. Plasebo ile tedavi edilen erkekler arasında BPH progresyonu riski toplam prostat hacmi 31 ml'den fazla olan erkeklerde, bundan düşük olanlara göre belirgin derecede($p < 0.0001$); başlangıç PSA değeri 1.6ng/dl veya üstü olan erkeklerde ise bundan düşük erkeklere göre belirgin derecede($p < 0.0009$) yüksek bulunmuştur. Yine aynı şekilde Qmax 10.6 ml/saniye ve altı olan hastalarda bunun üstünde akım hızına sahip olan hastalara göre progresyon riski($p = 0.011$), işeme sonrası rezidü hacmi 39 ml ve üstü olan erkeklerde bunun altındakilere oranla($p = 0.0008$) ve 62 yaş ve üstü erkeklerde bunun altındaki erkeklere göre progresyon riski ($p = 0.0002$)belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Plasebo ayağındaki erkekler arasında izlem başlangıcındaki TPV, PSA, PVR, Qmax ve yaş faktörleri ,BPH'nin klinik progresyonu açısından önemli birer prediktör risk faktörü olarak bulunmuştur.

GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Çalışma dizaynı ve hasta seçimi

Çalışmanın uygunluk kriterleri ve sonuçlarının değerlendirmeye alınması ile ilgili ayrıntılar daha önce yayımlanmıştır. 1993 ve 1998 yılları arasında çalışmaya alınan erkekler Kasım 2001 tarihine kadar izlemede tutulmuştur. En az 50 yaşında olan ve AUA SS 8 ve daha büyük, en az işenen 125 ml hacimde Qmax değerleri 4-15 ml/sn olan erkekler çalışmaya uygun bulunmuştur. Daha önce BPH nede-

niyle herhangi bir tıbbi ya da cerrahi almış erkekler, kan basınçları 90/70 mm Hg'dan daha düşük olan olgular veya serum PSA değerleri 10 ng/dl'nin üstündeki erkekler çalışma dışında bırakılmıştır. Uygun erkekler ise hemen hemen birbirlerine eşit sayılarda olmak üzere çift-kör olarak plasebo, doksazosin (4-8mg), finasterid (5mg) ve doksazosin ve finasterid kombinasyonları olmak üzere randomize edilmiştir. Birincil sonuç, belirtilen tüm klinik progresyon, AUA SS'unda başlangıç değerden en az 4 puan yüksek olması, akut üriner retansiyon, inkontinans, böbrek yetmezliği veya rekürren idrar yolu enfeksiyonu ile tanımlanmıştır. Akut üriner retansiyon (AUR) idrar yapamama olarak tanımlanmıştır. Böbrek yetmezliği için ise BPH'ya ikincil olarak gelişmesi, serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl ve üstünde olması ya da başlangıç değerlerine göre %50 artmış olması gerekli görülmüştür. Rekürren idrar yolu enfeksiyonu tanımı ise bir yıl içinde iki kez gelişen enfeksiyon ya da ürosepsis gelişmesi olarak yapılmıştır. İnkontinans tanımı ise hastaların kendi belirtmeleri ile olan sosyal ve hijyenik yönden kabul edilemez tarzdaki herhangi bir kaçırma şekli olarak tanımlanmıştır. İkincil sonuçlar içinde ise zamanla gelişen AUA SS artışı ve Qmax ve BPH ile ilişkili invaziv tedavilerin (transüretal prostatektomi, transüretal prostat insizyonu, laser tedavisi, stent, açık prostatektomi, mikrodalga tedavisi) kümülatif insidansları bulunmaktadır. Her yıl 3 ayda bir vital bulgular, AUA SS, Qmax ve ilacın düzenli alımı değerlendirilirken, yıllık olarak da parmakla rektal muayene, PSA ve idrar analizleri yapılmıştır. TPV ise transrektal ultrason ile çalışmanın başında ve 5. yılında olmak üzere yapılmıştır. Ortalama izlem süresi 4.5 yıldır.

BULGULAR

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri

Çalışmaya alınan 3047 erkeğin 737'sini plasebo ayağı oluşturmuştur. Demografik özellikler ve BPH'ya yönelik bulgular açısından plasebo grubu ve diğer hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Toplamda BPH'nın klinik progresyonu ile ilgili sonuçlar

Tedavi grubundaki olguların ortalama AUA SS düşüşü 4.9 puan iken, olguların %9'unda (274) 4 puan ve fazlası düşüş izlenmiştir. BPH progresyonu vakalarının yaklaşık 4/5'ünde AUA SS'ndaki yükselme 4 puan ve fazlası değerlerde bulunmuştur. Geriye kalan progresyon olayları AUR (%12), üriner inkontinans

(%9) ve idrar yolu enfeksiyonu (%1.4) olarak bulunmuştur. BPH ile ilgili böbrek yetmezliğine olguların hiçbirinde rastlanmamıştır.

Plasebo grubunda toplam klinik BPH progresyon oranı 100 olgu-yıl başına 4.5 olgu olarak bulunmuştur. Plasebo grubundaki 737 hastanın 128'inde progresyon olayı gözlenmiş ve çalışma periyodunda %17'lik bir kümülatif insidansa denk gelmiştir. Plasebo grubundaki BPH progresyonu olgusu, grubun bütününe olduğu gibi çoğunlukla 4 puan ve daha fazla olarak AUA SS'ndaki artışa bağlanmıştır. AUR, inkontinans ve idrar yolu enfeksiyonu plasebo grubunda daha az progresyon nedeni olarak bulunmuştur. Plasebo grubunda toplam 40 erkekte BPH'ya yönelik invaziv tedavi gerekli olmuştur (kümülatif insidans %5 veya 100 olgu-yıl için 1.3).

Plasebo ile tedavi edilen erkeklerde klinik progresyon belirteci olarak başlangıç faktörleri

TPV. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre başlangıçta 31 ml veya daha büyük prostat hacimlerinde BPH'nın progresyon riskinin belirgin olarak daha büyük olduğu ($p < 0.0001$), AUA SS'nun zamanla daha kötüye gittiği ($p = 0.001$), belirgin olarak AUR riskinin daha yüksek olduğu ($p = 0.034$) ve belirgin olarak cerrahi girişime gitme riskinin ($p = 0.0005$) daha fazla olduğu görülmüştür. Başlangıç TPV değeri 31 ml'nin üzerinde olan olguların, diğerlerine göre BPH progresyonu kümülatif insidansının belirgin olarak daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$). Plasebo grubunda başlangıçtan itibaren TPV'ndeki artış ortalama %24 olarak bulunmuştur.

PSA. Plasebo grubunda PSA düzeyi 1.6 ng/ml ve üzerinde olan hastalarda toplamda BPH klinik progresyonu riski belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.0009$). AUA SS'ndaki kötüye gidiş ($p = 0.028$), AUR riski ($p = 0.003$) ve invaziv girişime gitme oranı ($p = 0.018$) PSA düzeyi 1.6 ng/ml'nin altındaki hastalara göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Başlangıç PSA değerleri 1.6 ng/ml'nin üzerinde olan olguların, diğerlerine göre BPH progresyonu kümülatif insidansının belirgin olarak daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$). Plasebo grubunda, 4 yılda, ortalama PSA yükselmesi oranı %15 olarak bulunmuştur.

Qmax. Plasebo grubunda çalışma süresi boyunca Qmax ortalama 1.4 ml/sn artış göstermiştir. Bu olgular arasında Qmax değeri 10.6 ml/sn'nin altında olanlarda; BPH progresyon riski ($p = 0.011$), zamanla AUA SS'nun artışı ($p = 0.005$) ve cerrahi girişime gitme riski ($p = 0.033$), 10.6 ml/sn ve üzerinde idrar

yapan hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Başlangıç Qmax değeri 10.6 ml/sn'nin altında olanlarda, BPH progresyonunu kümülatif insidansının belirgin olarak daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$).

PVR. Plasebo kolundaki olgulardan rezidüel idrar hacmi 39 ml ve daha büyük olan hastalarda BPH progresyon riski ($p = 0.0008$), zamanla AUA SS'nun kötüye gidişi ($p = 0.003$), cerrahi girişime gitme riski ($p = 0.004$), 39 ml'den daha az PVR hacmi olan hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Yaş. Başlangıçtaki yaşı 62 ve üstü olan hastalarda BPH progresyon riski ($p = 0.0002$) ve AUA SS kötüye gidişi ($p = 0.0003$), 62 yaşın altındaki erkeklere oranla belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

YORUM

Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) çalışması, Benign Prostat Hiperplazisinin klinik olarak ilerlemesi riski üzerine, medikal tedavinin etkisini araştıran bir çalışmadır. National Institutes of Health tarafından desteklenmektedir ve ilaçların BPH üzerine etkisini göstermeye çalışan en büyük ve uzun çalışmadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 17 merkez 1995-1998 yılları arasında 2931 semptomatik BPH'lı olguyu çalışmaya dahil etmiştir. Olgular 2001 yılından itibaren 3 aylık periyotlar ile kontrol edilmektedir. Bu randomize ve prospektif çalışmada olgular dört kola ayrılarak, analiz edilmektedir. Birinci kol plasebo, ikinci kol doksazosin, üçüncü kol finasterid ve dördüncü kol ise finasterid ve doksazosinin birlikte kullanıldığı kombinasyon koludur. Bugün incelediğimiz yazıda, bir anlamda MTOPS çalışmasının bir yan ürünü olarak düşünebileceğimiz, plasebo grubunun klinik olarak progresyon riskini artıran faktörler ele alınarak analiz edilmeye çalışılmaktadır.

Bir hastalığın doğal öyküsü, o hastalığın zaman içerisinde prognozunu tanımlar. BPH'nın doğal öyküsü, son yıllarda elde edilen pek çok veriye rağmen halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. LUTS/BPH progresif bir hastalık olmakla birlikte, progresyon çoğu zaman hızlı değildir, hatta kimi zaman remisyonlar gözlenebilir. Örneğin sadece gözlem veya plasebo ile izlenen olgularda %40 varan oranda semptomlarda iyileşme bildirilmektedir. Böyle bir hastalıkta, tedavi edilecek olguyu ve zamanını belirlemek önem kazanmaktadır. Geleneksel olarak aşırı semptomları olan veya akut retansiyon atakları yaşayan olgular bir çeşit minimal invaziv tedavi veya cerrahi yöntem ile tedavi edilirken az veya orta semptomatik olan olgularda tedavi yaklaşımı ve tedaviye başlanma

zamanı çok net değildir. Buna rağmen üroloji disiplini eldeki bilgilerin ışığında kendini yenileyerek, BPH'lı olguları tedavi etmeye devam etmektedir.

Teorik olarak BPH'nın doğal öyküsünü daha iyi anlayabilmek için sadece gözlem grupları ile yapılan çalışmalar, saha çalışmaları ve bir veya bir grup tedavinin sınıdıldığı kontrol gruplu(örneğin plasebo, sham grubu gibi) çalışmalar kullanılabilir. Bu çalışmada ele alınan grup plasebo grubudur ve plasebo etkisinin sadece gözleme göre bir farklılık yaratabileceği göz ardı edilmemelidir ancak

plasebo gruplarında takip süresi uzadıkça, plasebo etkisi gücünü kaybetmekte ve beklenen doğal öykü olaylarının ortaya çıkması ile birlikte plasebo gruplarından elde edilen veriler önem kazanmaktadır.

MTOPS çalışması verileri öncesinde, BPH/LUTS progresyonu ile ilintili önemli veriler **Proscar Long-term Efficacy and Safety Study(PLESS)** ve **Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Study among Men** çalışmalarının analizi ve yayınlanması ile elde edilmişti. Özetle, artan yaş, orta ve şiddetli alt üriner sistem semptom-

ları, yetersiz akım hızı, yüksek PSA değeri ve büyük prostat hacimleri olan olguların daha fazla akut üriner retansiyon ve ameliyat riski olduğu anlaşılmıştı. MTOPS'un plasebo kolundan elde edilen veriler, bu bilgileri daha detaylandırmamızı ve BPH'lı olgulara daha bilinçli yaklaşmamıza sağlayacak süreci hızlandıracaktır. Bu çalışmanın plasebo kolundan elde edilen veriler, günlük pratiğimizi yeniden biçimlendirecek ve/veya revize edecek öğeler içermesi yönüyle önemsenmelidir.