

Tadalafil benign prostat hiperplazisine bağılı aşağı üriner sistem semptomlarını düzeltir

Dr. Gökhan Köse, Dr. İlteriş Tekin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia

Kevin T. McVary , Claus G. Roehrborn, Jed C. Kaminetsky, Stephen M. Auerbach, Barton Wachs, Jay M. Young, Anne Esler, Gregory D. Sides and Bela S. Denes

From the Department of Urology, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois;

Department of Urology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; University Urology Associates, New York, New York; California Professional Research, Newport Beach; Atlantic Urology Medical Group, Laguna Woods, California; Long Beach and South Orange County Medical Research Center, Laguna Woods, California; ICOS Corp., Bothell, Washington; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana.

Journal of Urology, 177(4): 1401-1407, 2007.

ABSTRACT

We assessed the efficacy and safety of tadalafil dosed once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.

Following a 4-week, single-blind, placebo run-in 281 men were randomly assigned (1:1) to 5 mg tadalafil for 6 weeks, followed by dose escalation to 20 mg for 6 weeks or 12 weeks of placebo.

Tadalafil significantly improved the mean change from baseline in International Prostate Symptom Score at 6 weeks (5 mg tadalafil -2.8 vs placebo -1.2) and at 12 weeks (5/20 mg tadalafil -3.8 vs placebo -1.7). Larger changes were observed with inclusion of the placebo run-in at 12 weeks (5/20 mg tadalafil -7.1 vs placebo -4.5). Significant improvements were also seen in the International Prostate Symptom Score irritative and obstructive domains, the International Prostate Symptom Score quality of life index, a question about urinary symptom improvement and the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index (significant at 12 weeks) vs placebo. International Prostate Symptom Score and International Index of Erectile Function erectile function domain scores significantly improved in the 56% of men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia who were sexually active and had erectile dysfunction. Changes in uroflowmetry parameters were similar in the placebo and tadalafil groups. Commonly reported (2% or greater) treatment emergent adverse events were "erection increased," dyspepsia, back pain, headache, nasopharyngitis and upper respiratory tract infection (each 5.1% or less). No change in post-void residual volume was seen with tadalafil treatment.

Tadalafil once daily was well tolerated and demonstrated clinically meaningful and statistically significant symptomatic improvement for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. Tadalafil also improved erectile function in men with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction.

ÖZET

Benign prostat hiperplazisine (BPH) ikincil aşağı üriner sistem semptomları (LUTS) artmış sık işeme isteği, aniden sıkışma hissi, idrara başlamakta zorluk, gece idrara kalkma, idrarı tam boşaltamama hissi ve zayıf idrar akım hızı gibi semptomları içerir (1). Elli yaş ve daha üstündeki erkeklerin %50'den fazlası bu durumdan etkilenmektedir (2). Semptomatik hastalarda alfa adrenerjik reseptör antagonistleri (alfa blokörler), benign prostat büyümesi olan hastalarda ise alfa blokör ve 5 alfa redüktaz inhibitörlerini içeren kombinasyon tedavileri önerilmektedir.

Tadalafil, erektil disfonksiyonda (ED) etkili fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörü olan bir ilaçtır (3). Tadalafilin yarılanma ömrü 17,5 saattir ve plazmada kararlı konsantrasyona günde tek doz kullanımda 5 günde ulaşır. PDE5 inhibisyonu prostat düz kas dokusunda bir siklik guanozin monofosfat (cGMP) rolü oynayarak düz kas gevşemesine neden olur. Buna ilaveten artmış cGMP düzeylerinin prostat düz kas dokusu hücre kültürlerinde antiproliferatif etkisi olduğu gösterilmiştir. ED tedavisi için PDE5 inhibitörü alan hastalarda LUTS'da iyileşme tarifleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (4, 5). Bu placebo kontrollü, randomize, çift-kör, paralel kollu faz 2 çalışmada BPH'ye ikincil gelişen LUTS'da günlük tek doz tadalafil tedavisinin etkinliği ve güvenirliliği araştırılmıştır.

Çalışmaya ABD'de 21 ayrı merkezde, Kasım 2004 ve Temmuz 2005 tarihleri arasında, 45 yaşında veya daha yaşlı olan en az 6 aydır BPH'e ikincil LUTS ile başvuran 479 hasta alınmıştır. Çalışmanın dışlama kriterleri prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinin 10 ng/ml olması (PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalar malignite açısından prostat biyopsisi ile değerlendirilmişler), 3 aydan daha az bir süre finasterid ve 12 aydan daha kısa süre dutasterid kullanım öyküsü, radikal prostatektomi veya geçirilmiş pelvik cerrahi, işeme fonksiyonu bozukluğu yaratabilecek nörolojik durumlar, üretral obstrüksiyon yaratan veya prostat medyan loba bağılı mesane çıkımı tıkanıklıkları, detrusor sfinkter uyumsuzluğu, üriner sistem inflamasyon veya enfeksiyonu, işeme sonrası rezidüel (PVR) idrar miktarı 200 ml ve üzeri

olması, ciddi kardiyak, renal veya hepatik problemler ve nitrat, kanser tedavisi veya sitokrom P450 3A4 inhibitörü kullanımıdır. Çalışmaya alınan 479 hasta ilk kontrolde değerlendirilerek bu hastalardan BPH nedeniyle medikal tedavi almakta olanların ilaçları kesilerek 4 hafta ilaçların kandan temizlenmesi beklenmiştir (wash out). 4 hafta sonra 2. kontrolde hastalara 4 haftalık plasebo ön çalışması (placebo run-in) uygulanmış, 4. hafta sonundaki 3. kontrolde ön çalışmaya uyumu olan 281 hasta rasgele yöntemle plasebo (n=143) ve tadalafil 5 mg (n=138) gruplarına ayrılmıştır. Altı haftalık eşit doz ilaç ve plasebo uygulamasından sonraki 4. kontrolde plasebo grubuna (n=133) ve tadalafil grubuna (n=129) 20 mg/gün olacak şekilde doz artırımı yapılmış ve 6 hafta sonra hastalar son kontrole çağırılmıştır.

Hastalar 2. kontrolden 5. kontrole kadar uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), yaşam kalitesi sorgulaması (QoL), maksimum (Qmax) ve ortalama idrar akım hızı (Qa), PVR ve cinsel yönden aktif olan erkekler uluslararası ereksiyon fonksiyonu indeksi (IIEF 5) ile değerlendirilmişlerdir. Üçüncü kontrolden 5. kontrole kadar hastalara aldıkları tedavinin şikayetlerini azaltıp azaltmadığını sorulmuştur. Tedavi sonrasında IPSS değerlerindeki değişiklik primer; IPPS'in obstrüktif ve irritatif alt gruplarındaki ve ürodinamik parametrelerdeki değişiklik sekonder etkinlik olarak kabul edilmiştir.

Altı hafta sonunda plaseboya oranla 5 mg tadalafille (-2.8 vs -1.2) ve 12. hafta sonunda 20 mg tadalafille (-3.8 vs -1.7) IPSS'te anlamlı derecede düzelme sağlanmıştır. Bunun yanında IPSS obstrüktif ve irritatif parametrelerinde, LUTS genel değerlendirme sorgusunda da plaseboya oranla anlamlı düzelme sağlanmıştır. 281 hastadan ED'si bulunan 156 (%56) hastanın IPSS ve IIEF 5 değerlerinde de plaseboya oranla anlamlı derecede iyileşme sağlanmıştır. Uroflovetrik parametrelerde sağlanan iyileşme plasebo ve tadalafil grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tadalafil grubunda 13 hasta yan etkilerden dolayı, plasebo grubudaki 17 hasta ise kendi istekleriyle tedaviyi bırakmışlardır. Yan etkiler arasında en çok uzamış ereksiyon olmak üzere bel ve baş ağrısı, dispeptik yakınmalar, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu yer almıştır. Hastalardan hiçbirinde priapizm veya uzamış ereksiyona bağlı tedaviyi bırakma izlenmemiş, plasebo grubunda 1 hastada yan etki görülmüştür. Tedavi boyunca vital bulgularında bozulma, PSA düzeyinde artma veya akut üriner retansiyon saptanmamıştır.

YORUM

Elli yaş ve üzeri erkeklerde BPH ve ED birbirleriyle ilişkili ancak birbirlerinden bağımsız risk faktörleri olarak saptanmakta ve bu yaş grubundaki erkeklerin %50'den fazlasını etkilemektedirler (6). Her iki hastalık da bu gruptaki erkeklerin hayat standartlarını bozduğundan aralarındaki bu kuvvetli ilişki LUTS ile baş vuran erkeklerde ED, ED ile baş vuran erkeklerde ise LUTS sorgulamasını gerekli kılmaktadır (7, 8).

BPH'e ikincil LUTS tedavisinde amaç semptomları iyileştirmek ve akut üriner retansiyon ve BPH'e bağlı cerrahi gibi ciddi komplikasyonları önlemektir. Bazı ülkelerde LUTS ile baş vuran erkeklerde ilk basamak ürologlar olurken, özellikle Fransa gibi ülkelerde ilk başvuru kişilerin sadece %30 kadarını ürologlar oluşturmakta geri kalanlar ise pratisyen hekimler tarafından değerlendirilmekte ve tedavi edilmektedirler (9). Ülkemizde böyle bir istatistiği net olarak ortaya koymak güç olsa da bilinen bir şey vardır ki, o da ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyada BPH tedavisinin önemli bir kısmını medikal tedavi oluşturmaktadır. Medikal tedavi seçenekleri içerisinde alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri (alfa blokörler) (AB), 5 alfa redüktaz inhibitörleri (5ARİ) veya kombine tedaviler (AB ve 5ARİ'lerinin beraber kullanımı) en önemli ve en çok tercih edilen bölümü içermektedir. Ne yazık ki, gerek AB gerek 5ARİ olsun seksüel fonksiyon yada ejakülasyon bozukluklarına neden olmaktadır. AB ajanlar içerisinde özellikle tamsulosinle belirgin olmak üzere ejakülasyon bozuklukları izlenirken, 5ARİ kullanımı yüksek derecede ED insidansı göstermektedir. Zaten mevcut olan seksüel disfonksiyon birlikteliği bu ajanların kullanılmasıyla daha da artmakta ve BPH tedavisi bu açıdan bakıldığında yaşam standartlarını iyileştirme konusunda yetersiz kalmaktadır.

Günümüzde ED tedavisinde oral kullanım rahatlığı yanında efektif ajanlar da olduklarından PDE5 inhibitörleri ilk basamak tedavisi olarak tercih edilmektedirler. Bu ajanlar içerisinde tadalafilin yarı ömrü diğer ajanlara göre daha uzundur ve etkinliği gıdalardan etkilenmez (10). Bu ilaçların yan etkileri arasında baş ağrısı, yüzde kızarıklık, dispepsi ve nazal konjesyon yer almaktadır. Nitratlarla kullanımları hipotansiyon riskini arttırmalarından dolayı kontrendike olsa da klinik çalışmalar bu gruptaki ilaçların miyokard enfarktüsü oranlarını etkilemediğini göstermiştir. Tüm PDE5 inhibitörleri ve AB arasında ilaç etkileşimlerinin olması kullanımlarını kısıtlayan problemlerden biridir. Vardenafilin tüm AB ile beraber kullanımı, tadalafilin ise tamsulosin haricindeki AB ile kullanımı kontren-

dike kabul edilmektedir (10). Buna rağmen sildenafilin IPSS'te düzelme göstermiş olması bu ajanların BPH tedavisinde kullanımında umut vaat edici olmaktadır (11). Alfuzosin, sildenafil ve bu iki ilacın kombinasyonunun araştırıldığı bir çalışmada IPSS'da kombinasyon tedavisi (%-24.1) alfuzosin (%-15.6) ve sildenafille göre (%-16.9) belirgin düzelme sağlamıştır. Gece idrara kalkma, sık aralıklarla idrara çıkma, PVR ve Qmax'da tek başına alfuzosin yada kombine tedavi daha başarılı bulunmuştur. Seksüel fonksiyonlarda düzelme tahmin edileceği üzere sildenafil veya kombinasyon tedavisinde alfuzosine göre daha belirgin olmuştur (12). Alfa blokörlerin ED üzerindeki bu olumlu etkisi korpus kavernozumun düz kaslarında oluşturduğu gevşemeye bağlı olabilir.

Özetlenen çalışma çok iyi bir şekilde tasarlanmıştır ve çok merkezli olması hasta popülasyonunun heterojen olmasını sağlamıştır. Plasebo kullanımından önce ilk kontrolde hastaların kullandıkları ilaçların kesilmesi ve 4 hafta kadar plasebo ön çalışma yapılmış olan hastalardan tedaviye uyumlu olanların seçilerek rastgele yapılması da önemlidir. Ancak rastgele yönteminin nasıl yapıldığı açık değildir. Uygun olan mevcut bilgisayar programlarının kullanılmasıdır. Gruplar arasındaki yaş dağılımlarına, daha önceki AB kullanan hasta sayılarına ve etnik yada coğrafik ayrımlara göre gruplar arasında belirgin farklılık yokmuş gibi görünse de ED şikayeti olan hasta sayısı tadalafil grubunda daha belirgindir (%71.7 vs %59). Buna rağmen cinsel yönden aktif olan ve ED tarifleyen hastalardaki dağılım birbirine yakındır (%58 vs %51). Cinsel yönden aktif olmayan kişilerde ED'nun neye göre tanımlandığı belirtilmemiştir. Çalışmanın belki de en zayıf yanı 12. hafta sonundaki (20 mg/gün) LUTS iyileşme oranlarının 6. haftadaki (5mg/gün) tedaviye göre daha iyi olmasının ilaç dozunun artırımına mı yoksa sürenin fazlalığına mı bağlı olduğunu net olarak açıklayamamasıdır. Dozlar arası etkinliği karşılaştıran paralel kollu bir çalışmanın sonuçları bunu açıklayabilecektir.

BPH ve ED genel olarak yaşlanan erkekleri etkileyen 2 hastalık olduğundan bu kişilerde ilave sistemik hastalıkların da eşlik etme ihtimalini arttırmaktadır. Özellikle ED etiolojisinin büyük kısmının kardiyak patolojilere bağlı olduğu düşünülürse bu hastalarda nitrat türevi ilaç kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır. Özetlenen çalışmadaki hasta gruplarında ciddi kardiyovasküler, hepatik ve renal problemleri olan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve seçili hasta gruplarında tadalafilin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın önemli bir sonucu da tadalafille

12 hafta sonunda IPSS'da sağlanan iyileşme oranlarının (-3.8) 10 mg alfuzosin (-3.6) ve 15 mg alfuzosin (-3.4) ile sağlanan oranlara yakın olmasıdır (13). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada sıçan LUTS dokusunda mesanede yoğun olmak üzere üretra ve prostat dokusunda PDE5 mRNA ekspresyonunun varlığı gösterilmiştir (14). PDE5 inhibitörlerinin doza bağımlı olarak mesane, prostat ve üretral liflerde kontraksiyonları azalttığı saptanmış ve etkinliğin vardenafil, sildenafil ve tadalafilde sırasıyla %74.6, %57.5 ve %13.4 olduğu belirtilmiştir. Özetlenen çalışmada Qmax değerlerinde belirgin değişiklik olmaması mesane üzerindeki bu yoğun PDE5 mRNA ekspresyonu ile açıklanabilir. PDE5 inhibitörlerinin etkinlikleri ve AB ajanlarla olan ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulursa, BPH'e ikincil LUTS tarifleyen seçilmiş hastalarda bu üç ajanın etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları aydınlatıcı ve yüz güldürücü olabilir.

Kaynaklar

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.*2005 Apr; 173 (4): 1256-61.
2. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'leary MP, Puppo 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 Dec; 44 (6): 637-49.
3. Carson CC, Rajfer J, Eardley I, Carrier S, Denne JS, Walker DJ, Shen W, Cordell WH. The efficacy and safety of tadalafil: an update. *BJU Int.*2004 Jun; 93 (9): 1276-81.
4. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.*2002 Dec; 90 (9): 836-9.
5. Hopps CV, Mulhall JP. Novel agents for sexual dysfunction. *BJU Int.*2003. 92 (6): 534-8.
6. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'leary MP, Puppo P, Chris R, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Prog Urol.*2004 Jun; 14 (3): 332-44.
7. Calais da SF, Marquis P, Deschaseaux P, Gineste JL, Cauquil J, Patrick DL. Relative importance of sexuality and quality of life in patients with prostatic symptoms. Results of an international study. *Eur Urol.*1997; 31 (3): 272-80.
8. Seftel A, Rosen R, Kuritzky L. Physician perceptions of sexual dysfunction related to benign prostatic hyperplasia (BPH) symptoms and sexual side effects related to BPH medications. *Int J Impot Res.*2007 Mar. 22; (Epub ahead of print).
9. Lukacs B. Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? *Eur Urol.*1999. 36 (Suppl 3): 14-20.
10. E. Wespes, E. Amar, D. Hatzichristou, K. Hatzimouratidis, F. Montorsi, J. Pryor, Y. Vardi. EAU guidelines in erectile dysfunction. 2006. European association of urology pocket guidelines, European association of urology, 2006; 88-101.
11. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Jr., Young JM, Tseng LJ, Van den EG. 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 Mar; 177 (3): 1071-7.
12. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol.*2007 Jun; 51 (6): 1717-23.
13. Roehrborn CG. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology.*2001; 58 (6): 953-9.
14. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hutter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.*2006 Dec; 98 (6): 1259-63.