

# Benign prostat hiperplazisinde medikal tedavide yeni olasılık: Üçlü kombinasyon

Dr. Kamil Çam

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce

## ÖZET

Benign prostat hiperplazisi (BPH) son derece sık bir sağlık sorunudur. BPH'da güncel tedavide medikal ajanlar ağırlık taşımaktadır. Alfa-blokerler ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri etkin alternatiflerdir. Bunların ikili kombinasyonları ile de önemli sonuçlar bildirilmiştir. Ancak BPH ile ilişkili alt üriner sistem yakınmalarının patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmediğinden her gün yeni yaklaşımlar da gündeme gelebilmektedir. Bu bağlamda fosfodiesteraz-5 inhibitörleri de denenmektedir. Dolayısıyla BPH'nın medikal tedavisinde yeni çalışma alanı bu üçlü kombinasyonun etkinliğinin araştırılması olabilir. Ancak şüphesiz kombinasyon tedavilerinin en önemli sorunu oldukça yüksek maliyetleridir.

## ABSTRACT

Benign prostate hyperplasia (BPH) is a highly prevalent disease. Contemporarily, medical management constitutes the mainstay approach in treating BPH patients. Alpha-blockers and 5-alpha reductase inhibitors are widely utilized alternatives. Combination of these two different groups of agents provides better results. However, the underlying pathophysiology of the BPH related lower urinary symptoms has not been clearly defined. A new promising strategy is to use of phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors in the management of BPH. Therefore, the next step may be the usage of a triple combination for medical management of BPH. However, the major drawback of the combination therapies is the significant cost.

## Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) her açıdan önemi giderek artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Her şeyden önce gelişmekte olan ülkeler de dahil olmak üzere toplumların yaşlanmakta olduğu ve buna paralel olarak ileri yaş grubunda görülen hastalıkların da gerek sıklık gerekse de maliyet açısından çarpıcı rakamlara ulaştığı görülmektedir. Bu bağlamda BPH da halk sağlığı açısından giderek artan bir öneme sahiptir (1,2). Bu kadar yoğun bir hasta grubunun olması ilaç endüstrisinin konuyla ilgilenmesini, her gün yeni moleküllerin gündeme gelmesini beraberinde getirmektedir. Buna şüphesiz BPH'nın daha doğrusu alt üriner sistem yakınmalarının patofizyolojik mekanizmalarının da tam anlaşılmasını önemli bir etken olarak katkı sağlamaktadır. Nitekim BPH tedavisinde çok değişik medikal ajanlar gündeme gelmiş, cerrahi tedavi oranları giderek azalmış ve tüm dünyada BPH'ya bağlı komplikasyon gelişmedikçe ilk basamak tedavinin medikal olması yönünde bir konsensüs hakim olmaya başlamıştır (3). Hatta bu farklı ajanların çeşitli kombinasyonları da denenmektedir. Bu yazıda BPH'da söz konusu olan bu farklı medikal tedaviler hakkında güncel bilginin özetlenmesi ve gelecekteki olası bir üçlü kombinasyonun irdelenmesi hedeflenmiştir.

## Medikal tedavi alternatifleri

Klasik olarak BPH'ya bağlı infravezikal obstrüksiyonun iki bileşenin olduğu bilinmektedir: Birincisi yaşla birlikte artan prostat büyüklüğünün yol açtığı statik obstrüksiyon, diğeri de prostat ve mesane boynunda yoğun olarak yer alan düz kas dokusu tonusuna bağlı dinamik obstrüksiyon. Bu iki bileşene yönelik mekanizma da

düşünüldüğünde aslında son derece mantıklı olan iki grup medikal tedavi (5-alfa redüktaz inhibitörleri ve alfa-blokerleri) seçeneği de geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır:

5-alfa redüktaz inhibitörleri testesteronun dihidrotestesterona dönüşmesini sağlayan enzim üzerine etkilidirler. Tip I ve tip II olmak üzere iki izoenzimi bulunmaktadır. Tip I tüm vücutta başta deri, karaciğer ve prostat olmak üzere yaygınken; tip II daha ziyade prostat ve genital organlara lokalizedir. Gerek testesteron gerekse de çok daha potent olan dihidrotestesteron hücre çekirdeği içerisindeki androjen reseptörüne bağlanmakta, hücrenin bölünmesini indükleyerek ve apoptozis dengesi değiştirerek prostat hacminin artması ve BPH oluşumuna katkı sağlanması söz konusu olmaktadır. Bu mekanizmayı engellemek amacıyla bu grupta selektif tip II inhibitörü olarak finasterid ve her iki izoenzimi bloke eden dutasterid olmak üzere iki ajan BPH'nın medikal tedavisinde kullanılmaktadır. Her iki molekül için de prostat hacminde düşüş, alt üriner sistem yakınmalarında klinik önemi tartışılacak boyutta

*“Pratik uygulama açısından bu ilaçların büyük prostatlarda en azından 30-40 ml üzeri prostatı olan hastalarda kullanılması gerektiği ve prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinde %50 kadar azalmaya yol açtığı unutulmamalıdır.”*

olsa da plasebo karşısında istatistiksel anlam-  
lı azalma ve benzer şekilde maksimum idrar  
akım hızlarında yine klinik başarısı cerrahi ile  
karşılaştırılmayacak boyutta olsa da plase-  
bodan üstün artış bildirilmiştir (4,5). Yine ça-  
lışmalarda aslında oransal olarak düşük ol-  
makla birlikte söz konusu ajanların üriner re-  
tansiyon, prostat ameliyatı olma gibi BPH'nin  
komplikasyonları sayılabilecek risklerde azal-  
maya yol açtığı belirtilmiştir. Pratik uygulama  
açısından bu ilaçların büyük prostatlarda  
en azından 30-40 ml üzeri prostatı olan hasta-  
larda kullanılması gerektiği ve prostat spesi-  
fik antijen (PSA) düzeylerinde %50 kadar azal-  
maya yol açtığı unutulmamalıdır. Etkinlik de  
ayları içeren uzun dönem kullanım sonrası or-  
taya çıkmaktadır.

Alfa-blokerler de aslında çok daha yaygın  
kullanım alanı bulmuş etkin bir medikal teda-  
vi alternatifidir.  $\alpha$ -1A reseptörler daha ziyade  
insan prostat stromasına özgü olarak tanımlan-  
mıştır. Bu reseptörlerin uyarılması düz kas  
tonusunun artmasına ve infravezikal obstrük-  
siyona ve buna bağlı yakınmalara yol açabil-  
mektedir. Dolayısıyla bu mekanizmanın ajan-  
larla blokajı etkin bir medikal tedavi alternati-  
fi olarak gündeme gelmiş ve en yaygın medi-  
kal seçenek olarak yerini almıştır. Günümüzde  
üro-selektif diye nitelendirilebileğimiz pros-  
tata özgü reseptörleri hedef alan ajanlar mev-  
cuttur. Artık bunların hemen hemen hepsi-  
nin doz titrasyonu gerektirmeyen günlük tek  
doz uygulamaları kullanılmaktadır. Terazosin,  
doksazosin, alfuzosin, tamsulosin ve yeni bir  
ajan olarak silodosin bu grup ilaçlardandır (6).  
Son iki ajan subgrup spesifik olarak tanımlan-  
maktadır. Bugünkü genel kabul klinik et-  
kinlik olarak bu ajanların birbirine benzer ol-  
duğu yönündedir. Cerrahi ile karşılaştırmak  
mümkün olmasa da gerek semptom şiddetinde  
gerekse de idrar akım hızında plasebo-  
dan üstün iyileşme sağladıkları gösterilmiştir.  
Bu klinik etkinliğin erken sürede günler içe-  
risinde ortaya çıktığı, prostat hacminden ba-  
ğımsız olduğu ve PSA düzeylerinin de etki-  
lenmemekte olması önemli avantajlar olarak  
saptanmıştır.

Bu iki ana grup medikal ajanları birbirle-  
riyle karşılaştıran ve nihayet kombinasyonla-  
rının etkinliği sorgulayan çok merkezli çalış-  
malar da yapılmıştır. Özellikle farklı me-  
kanizmalar üzerinden etkinlik göstermele-  
ri kombine edildiklerinde etkinliklerinin de  
artabileceği olasılığını düşündürmüş ve bu  
yönde çok merkezli çalışmalar yapılmıştır.

## İkili kombinasyon kullanımı

Aslında 5-alfa redüktaz inhibitörleri ve  
alfa-blokerlerinin kombine kullanılması du-  
rumunda etkinliklerini araştıran ilk çalışma-  
larda herhangi bir avantaj bildirilmemiştir

*“Öte yandan tamsulosin ve  
dutasterid kombinasyonunun  
uzun dönem etkinliğini içeren  
diğer bir çalışmanın önce  
2 ve sonrasındaki 4 yıllık  
verilerine göre IPSS düşüşü  
kombinasyon kolunda daha  
fazla bulunmuştur (10).”*

(7). Ancak daha sonra yapılan ve bu bağlam-  
da en geniş seriyi içeren araştırma MTOPS  
(Medical Therapy of Prostatic Symptoms)  
çalışmasıdır (8). Bu çalışmada 4,5 yıl süreyle  
toplama yaklaşık 3000 hastayı takip etmiş-  
lerdir. Bunun sonucunda finasterid ve doksaz-  
osin kolunda BPH progresyonunun engellene-  
bildiği ifade edilmiştir. Progresyon olarak  
retansiyon, üriner enfeksiyon, renal yet-  
mezlik gibi bilinen risklerinin yanı sıra IPSS  
(Uluslararası Prostat Semptom Skoru) de-  
ğerinde 4 ve üzeri yükselme kabul edilmiş-  
tir. Buna göre tek başına doksazosin %39,  
tek başına finasterid %34 azalma sağlarken  
kombinasyon kolunda bu oran %66 olarak  
saptanmıştır. Retansiyon ve cerrahi geçiri-  
me riskinin azalmasının ise finasteride ba-  
ğlı olduğu ifade edilmiştir. Semptomların şid-  
detini azaltma da kombinasyon kolu et-  
kin bulunmuştur. Bu konuda diğer geniş bir  
veri ise PREDICT (The Prospective European  
Doxazosin and Combination Therapy) ça-  
lışmasından gelmektedir (9). Bu çalışmada  
da doksazosin ve finasterid kullanılmıştır.  
Ancak kombinasyon kolunun bir üstün-  
lüğü gösterilememiştir. Ancak çalışmanın 1  
yıl süreli olması, kombinasyon kolunun etki-  
lerinin yılları bulan sürede görülmesi gibi se-  
beplerle bu çalışma eleştirilmiştir. Öte yan-  
dan tamsulosin ve dutasterid kombinasyon-  
unun uzun dönem etkinliğini içeren diğer  
bir çalışmanın önce 2 ve sonrasındaki 4 yıl-  
lık verilerine göre IPSS düşüşü kombinasyon  
kolunda daha fazla bulunmuştur (10).

Son yıllarda özellikle alfa-blokerlerle an-  
tikolinerjik ilaçların birlikte kullanılmasını ir-  
deleyen çalışmalar da dikkati çekmektedir  
(11). Bu kombinasyon kullanımının detrü-  
sör aşırı aktivitesi ile ilgili alt üriner sistem ya-  
kınmalarını azalttığı, bir miktar işeme sonra-  
sı rezüdüel idrar miktarında artış olsa da bu-  
nun klinik önem taşımadığı ve önceden kor-  
kulduğu üzere retansiyon riskini de arttır-  
madığı ifade edilmiştir. Dolayısıyla örneğin  
alfa-blokerlerden fayda görmeyen ve dolmu-  
ş semptomları ön planda olan hastalarda  
kombine kullanılabileceği savunulmuştur.

Kombinasyon kolunun semptomatik iyileş-  
mede üstün olduğunu belirten küçük öl-  
çekli çalışmalar vardır (11). Ancak bu konu-  
da en geniş çalışmalardan olan 879 hastanın  
randomize edildiği plasebo kontrollü tolte-  
rodin ve tamsulosinin tek başlarına ve kom-  
binasyonunun sorgulandığı çalışmada kom-  
binasyon kolunda plaseboya göre fayda gö-  
ren hasta sayısı fazla olsa da tek başına tam-  
sulosin kolu ile bir fark saptanamamıştır (12).  
Dolayısıyla bu konuda geniş hasta sayılarını  
içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ancak BPH'nin medikal tedavisindeki ara-  
yışlar hala bitmemiştir. Zira daha ziyade has-  
taların semptomlarının giderilmesi ve dola-  
yısıyla yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi te-  
davide ana unsur olmuştur. Dolayısıyla alt  
üriner sistem yakınmalarının esas hedef ol-  
ması, bu yakınmaların infravezikal obstrük-  
siyonla her zaman alakalı olmaması, daha  
doğrusu bu semptom kompleksinin pato-  
fizyolojisinin hala tam olarak aydınlatılma-  
ması ve hatta mesane fizyolojisindeki bi-  
linmeyen hususlar arayışların devamına ve  
yeni medikal ajanların gündeme gelmesine  
yol açmıştır. Bu bilinmezlik durumu BPH'nin  
medikal tedavisinde hala fitoterapötiklerin  
yaygın olarak kullanılmasını da doğurmak-  
tadır. Burada esasen plasebodan üstünlü-  
ğü net olarak gösterilmiş olan ve son yıllar-  
da kombine kullanımının yeniden popüler-  
lik kazandığı görülen alfa-bloker ve 5-alfa re-  
dükta inhibitörlerine bir üçüncü grup ek-  
lemek yakın gelecekte olası mıdır? sorusuna  
cevap aranmaya çalışılacaktır.

## fosfodiesteraz TİP 5 (PDE-5) inhibitörleri

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörle-  
ri şüphesiz erektil disfonksiyon tedavisinde  
bir devrim yaratmıştır. Ancak gerek erektil  
disfonksiyon-BPH birlikteliğinin iyi bilinmesi,  
gerekse de PDE-5 inhibitörleri kullanıldığı-  
nda alt üriner sistem yakınmalarında bir iyileş-  
me görüldüğünün gözlenmesi bu grup ilaç-  
ların son yıllarda BPH'ya bağlı alt üriner sis-  
tem yakınmalarının tedavisinde de kullanı-  
labileceğini gündeme getirmiştir. Bununla  
ilgili olası mekanizmalardan birisi PDE-5 in-  
hibitörlerinin nitrik oksit (NO) ve siklik gua-  
nozin monofosfat (cGMP) üzerinden etki et-  
mesidir. Zira NO/cGMP sisteminin alt üriner  
sistem için inhibitör etki yaptıklarının gös-  
terilmiştir (13,14). Ayrıca BPH'da prostat düz  
kaslarında NO ilişkili relaksasyonda azal-  
ma olduğu belirtilmiştir (15). Mesane, pros-  
tat ve üretrada PDE-5 izoenzimlerinin varlı-  
ğı da gösterilmiştir (16). Aynı şekilde pros-  
tat dokusunda NO sentez enziminin bu-  
lunduğu da net olarak ortaya konmuştur  
(17). Yine ilginç bir çalışmada transüretal

prostat rezeksiyonu öncesi tadalafil ve udenafil verildiğinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve cGMP düzeylerinin prostat dokusunda plazmaya göre kaydedeğer oranda arttığı gösterilmiştir (18). Dolayısıyla PDE-5 inhibitörlerinin düz kasta cGMP konsantrasyonunu artırarak prostatta relaksasyon sağlayabileceği düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda PDE-5 inhibitörleri kullanıldığında IPSS skorlarında iyileşme sağlanabildiği gösterilmiştir (19-23). Örneğin bir çalışmada 281 hastada tadalafil, 6. ve 12. haftalarda plaseboya göre IPSS değerlerinde önemli bir düşüş (6. haftada -6,2 vs -3,9; 12. haftada -7,1 vs -4,5; p<0.001) sağlamıştır (20). Ancak bu çalışmada üroflow değerlerinde ve işeme sonrası rezüdüel idrar miktarlarında bir fark görülmemiştir. 1000 hastalık yine tadalafil ile ilgili bir plasebo kontrollü çalışmada yine idrar akım hızlarında fark olmasa da tüm tadalafil dozlarında dozla artmakla birlikte semptomlarda iyileşme görülmüştür (21). Diğer önemli bir plasebo kontrollü çalışmada 369 hastada ki bunlar IIEF (Uluslararası Eretil Fonksiyon Endeksi)  $\leq 25$  ve IPSS değeri  $\geq 12$  olanlardan seçilmiştir; IPSS sonucunda -6,32 vs -1,93 bir iyileşme (p<0.001) bildirilmiştir (19). Benzer nitelikte vardenafil ile yapılan ve erektil disfonksiyon olmayan hastaları da içeren bir seride total IPSS değerinde plaseboya göre (-5,9 vs -3,6) kaydedeğer p<0.001 bir azalma rapor edilmiştir (23). Bu çalışmada da üroflow değerlerinde bir farklılık izlenmemiştir. PDE-5 inhibitörlerinin semptomlardaki bu etkinliği özellikle maksimum akım hızı gibi parametrelerde gösterilememiş olması söz konusu ajanların detrusör fonksiyonları üzerine olası etkisinin de sorgulanmasını beraberinde getirmiştir. Bu konuyu irdeleyen ürodinamik çalışmasında PDE-5 inhibitörlerinin ürodinamik parametreleri etkilemediği belirtilmiştir (24). Nitekim PDE-5 inhibitörlerinin BPH'da etkinliğini içeren ve yukarıdaki tüm çalışmaları içeren derlemede sonuç olarak, bu konu ile ilgili 4 çalışmada 1928 hastanın plasebo kontrollü çalışmalarda yer aldığı ifade edilmiştir (25). PDE-5 inhibitörlerinin plasebodan üstün olarak IPSS değerlerinde önemli düşüş sağladığı sonucuna varılmıştır. Ancak maksimum akım hızı gibi daha objektif parametrelerde bir fark saptanamamıştır. Dolayısıyla bu meta-analizde de PDE-5 inhibitörlerinin etkin olduğu ifade edilse de konu ile ilgili ilave çalışmaların, özellikle de maliyet-etkinlik analizlerinin gerekli olduğu ifade edilmiştir.

## Üçlü kombinasyon

Söz konusu çalışmalar PDE-5 inhibitörlerinin kombinasyondaki etkinliğini sorgulanmasını da beraberinde getirmiştir. Çok

*“PDE-5 inhibitörlerine duyulan bu eğilim neticesinde yakın gelecekte semptom şiddetini plasebodan üstün olarak azaltan bu üç grup ilacın (alfa-redüktaz inhibitörleri, alfa-blokerler ve PDE-5 inhibitörleri) birlikte kullanılmasının etkinliğini araştıran çalışmaların da gündeme gelmesini doğuracaktır.”*

yeni bir çalışma olarak PDE-5 inhibitörü ile bir alfa-blokerin birlikte kullanılması test edilmiştir (26). Sildenafil ve alfuzosin kombinasyonunun alt üriner sistem yakınmalarının tedavisinde semptom şiddetini azaltmada (%24'e karşılık) bu ilaçların tek başına kullananlara göre daha etkin (sildenafilde %12, alfuzosinde %16) oldukları savunulmuştur. Nitekim organ banyosu çalışmasında sildenafil ve doksazosin kombinasyonunun prostat ve kavernoöz düz kas dokusunda bu ajanların tek kullanımlarına karşılık daha belirgin relaksasyon sağladıkları belirtilmiştir (27). Bu bulgu da PDE-5 inhibitörlerinin tek başına veya kombine olarak kullanılmalarının mümkün olabileceği görüşünü destekler niteliktedir (28). Bunun sonucunda da ikili kombinasyon çalışmaları son zamanlarda artmaya başlamıştır. Örneğin tamsulosin ve tadalafil kombinasyonunun incelendiği prospektif kros-over çalışmada (tüm hastalar her iki koldaki ilacı denemek suretiyle) ikili kol alt üriner sistem yakınmalarını iyileştirmede tek başına tamsulosine göre daha üstün bulunmuştur (29).

PDE-5 inhibitörlerine duyulan bu eğilim neticesinde yakın gelecekte semptom şiddetini plasebodan üstün olarak azaltan bu üç grup ilacın (alfa-redüktaz inhibitörleri, alfa-blokerler ve PDE-5 inhibitörleri) birlikte kullanılmasının etkinliğini araştıran çalışmaların da gündeme gelmesini doğuracaktır. Hastalığın mekanizmasının tam bilinmemesi veya multifaktöriyel olması bu ilaçların farklı açılardan etki etmesi, bu şekildeki bir üçlü kombinasyonu mazur gösterebilir. Şüphesiz hastaların yaşlı olması ve cerrahi dışı tedavileri genellikle tercih etmeleri de üçlü kombinasyon denemelerinin bir gerekçesi olabilir. Bu hususta ilaç sektörünün teşviki de rol oynayacaktır. Belki de günümüzde antihipertansif ve

antipidemiklerde olduğu gibi kombine tek preparat çalışmaları dahi gündeme gelecektir. Öte yandan bu şekildeki yıllarca kullanılacak bir üçlü kombinasyonun doğuracağı maliyet şüphesiz korkunç boyutta olacaktır. Günümüzde en başarılı sonuçların cerrahi ile alındığı ve transüretal prostat rezeksiyonunun (TUR-p) yaygın olarak düşük morbidite ile ve hatta minimal invazif girişim boyutuna bile indiğinin tartışıldığı bir dönemde üçlü kombinasyon tedavisinin sadece BPH için yakın gelecekte popülerlik kazanması kanımca zor olarak görülmektedir. Ancak bu üçlü kombinasyonu irdeleyen çalışmalar literatürde yerini alacaktır.

Maliyet-yararlılık açısından yaklaşıldığında kanımca eğer PDE-5 inhibitörleri BPH'ya bağlı alt üriner sistem yakınmalarının semptomatik tedavisinde tedavi algoritmalarında yer alırsa ve de bu endikasyonla sosyal güvenlik kurumlarınınca ödenebileceğine dair ruhsat alırsa şu şekilde basamaklı bir tedavi akılcı olabilir: Eretil disfonksiyon ve alt üriner sistem yakınmaları (medikal tedavi gereken) birlikte olan hastalarda tek başına tercihen da uzun etkili bir PDE-5 inhibitörü başlanabilir. Bundan yeterince fayda görmeyen hastalara daha sonra örneğin bir alfa-bloker eklenebilir. Prostat hacmi belli bir düzeyin üstünde olan ve uzun dönem girişim gerektirmeyeceği düşünülenlerde ise BPH progresyonunu engelleme amacıyla üçüncü bir ajan olarak alfa-redüktaz inhibitörü eklemek söz konusu olabilir. Ancak bu kadar uzun ve yoğun bir medikal tedavi kombinasyonu karşısında cerrahi tedavi seçeneği yerini ve önemini koruyacaktır.

## Sonuç

Alfa-redüktaz inhibitörleri ve alfa-blokerler BPH'ya bağlı alt üriner sistem yakınmalarının tedavisinde plasebodan üstün olarak bulunan ve standart medikal tedavi ajanları olarak kabul edilen iki genel grup ilaçlardır. İki grup ilacın kombinasyonunun daha üstün olduğunu ifade eden yayınlar da mevcuttur. Öte yandan son yıllarda PDE-5 inhibitörlerinin de prospektif, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalarda alt üriner sistem yakınmalarının tedavisinde etkin oldukları gösterilmiştir. Dolayısıyla yakın gelecekte farklı etki mekanizmaları da dikkate alındığında, ilaç endüstrisinin de desteğiyle üçlü kombinasyonun test edildiği çalışmalar gündeme gelecektir. Ancak şüphesiz bu tür bir üçlü tedavinin çok yüksek maliyeti en önemli sorun olarak kullanımını sınırlayacaktır. Bunun yerine basamaklı bir tedavi örneğin erektil disfonksiyonu eşlik eden BPH hastalarında tek başına tercihen uzun etkili bir PDE-5 inhibitörü başlanması, sonrasında gerekirse ikinci bir ajan eklenmesi daha akılcı olabilir.

## Kaynaklar

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005; 173: 1256-61.
2. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs FD, Fourcade R, Kiemeny L, Lee C; UrEpik Study Group. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int.* 2003; 92: 409-14.
3. Homma Y, Araki I, Igawa Y, Ozono S, Gotoh M, Yamanishi T, Yokoyama O, Yoshida M. Clinical guideline for male lower urinary tract symptoms. *Int J Urol.* 2009; 16: 775-90.
4. 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.
5. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. 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: 557-63. *Rev.* 2004; 56: 581-631.
6. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol.* 2009; 181: 2634-40.
7. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther.* 2007; 29: 387-98.
8. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; 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.
9. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; 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. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião 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.
11. Greco KA, McVary KT. The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008; 20: 33-43.
12. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296: 2319-28.
13. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated effects in lower urinary tract smooth muscles. *World J Urol.* 1994; 12: 274-80.
14. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004; 56: 581-631.
15. Klotz T, Mathers MJ, Bloch W, Nayal W, Engelmann U. Nitric oxide based influence of nitrates on micturition in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol.* 1999; 31: 335-41.
16. Uckert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol.* 2001; 166: 2484-90.
17. Burnett AL, Maguire MP, Chamness SL, Ricker DD, Takeda M, Lepor H, Chang TS. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. *Urology* 1995; 45: 435-9.
18. Zhao C, Kim SH, Lee SW, Jehn JH, Kang KK, Choi SB, Park JK. Activity of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2010 Nov 5. [Epub ahead of print]
19. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. 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; 177: 1071-7.
20. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2007; 177: 1401-7.
21. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol.* 2008; 180: 1228-34.
22. Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K, Hauzeur C, Schulman C, Vanhaeverbeek M, Wespes E. Is there a rationale for the chronic use of phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia? *BJU Int* 2009; 104: 511-7.
23. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo controlled study to assess the efficacy of twice-daily Vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2008; 53: 1236-44.
24. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminetsky J, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled 12-week clinical trial. *J Urol.* 2010, 183: 1092-7.
25. Laydner HK, Oliveira P, Oliveira CR, Makarawo TP, Andrade WS, Tannus M, Araujo JL. Phosphodiesterase 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int.* 2010 [Epub ahead of print]
26. 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; 51: 1717-23.
27. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, Lecoz O, Lebret T, Denoux Y, Faix A, Leriche A, Wayman C, Alexandre L, Giuliano F. Combination of doxazosin and sildenafil exerts an additive relaxing effect compared with each compound alone on human cavernosal and prostatic tissue. *J Sex Med.* 2009; 6: 836-47.
28. Mouli S, McVary KT. PDE5 inhibitors for LUTS. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009; 12: 316-24.
29. Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med.* 2008; 5: 2170-8.