



BPH

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Prof. Dr. Murat BOZLU


Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

20 Aralık 2009 - GAZİANTEP

Soru:
Lutz PFANNENSTIEL kimdir?

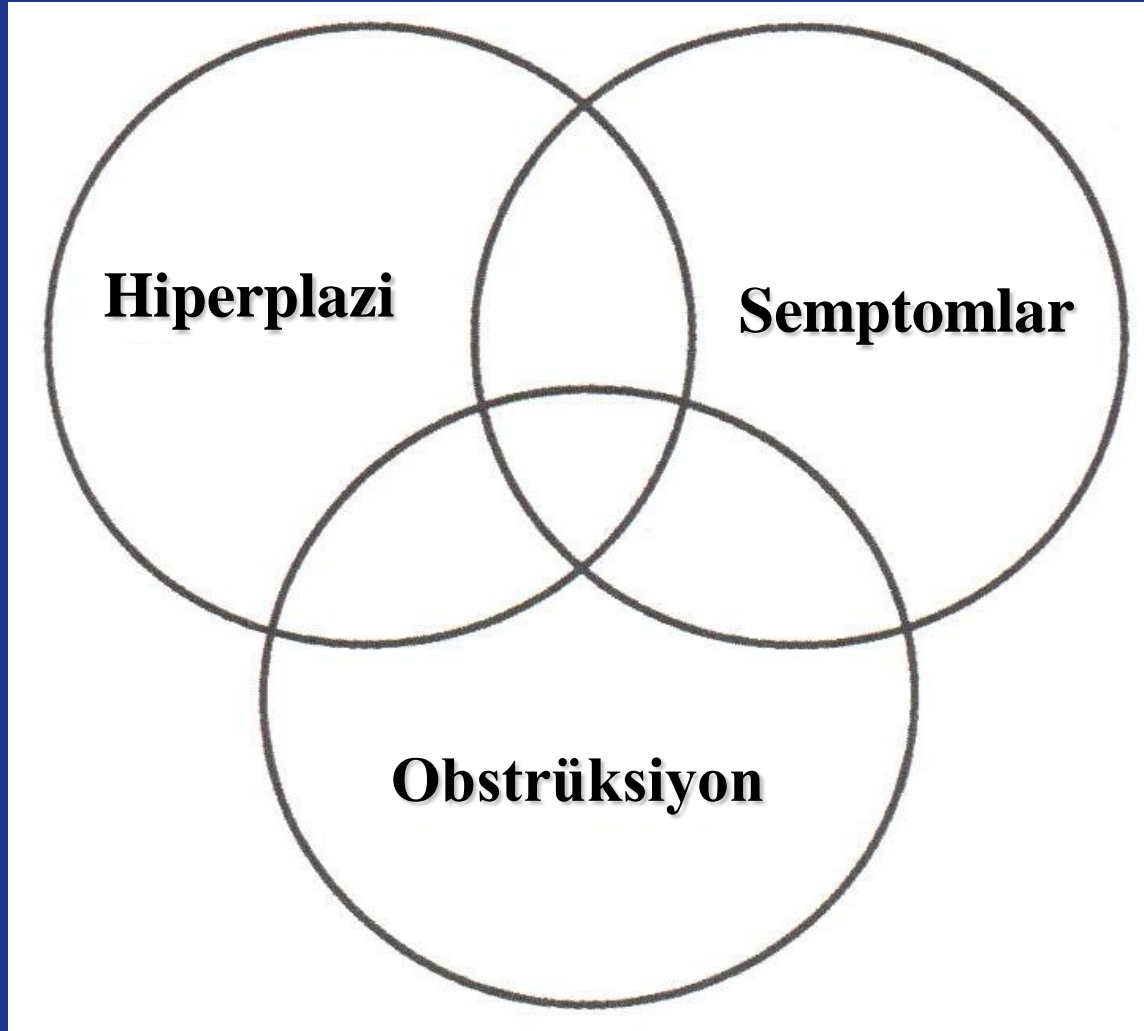
- A. Jinekolog**
- B. Ürolog**
- C. Genel Cerrah**
- D. Anatomist**
- E. Futbolcu**

Soru:
Lutz PFANNENSTIEL kimdir?

- A. Jinekolog
- B. Ürolog
- C. Genel Cerrah
- D. Anatomist
-  E. Futbolcu

Hermann Johannes Pfannenstiel, Alman Jinekolog (1862-1909)

BPH



BPH DOĞAL SEYRİ

(Progresyon)



- Beklenti
- Yaşam kalitesi
- Maliyet

BPH Progresyon

IPSS	0.18/yıl
Qmax	-%2/yıl
Prostat Hacmi	%1.9/yıl
AUR	%0.5-34.7
Cerrahi	%0.3-39

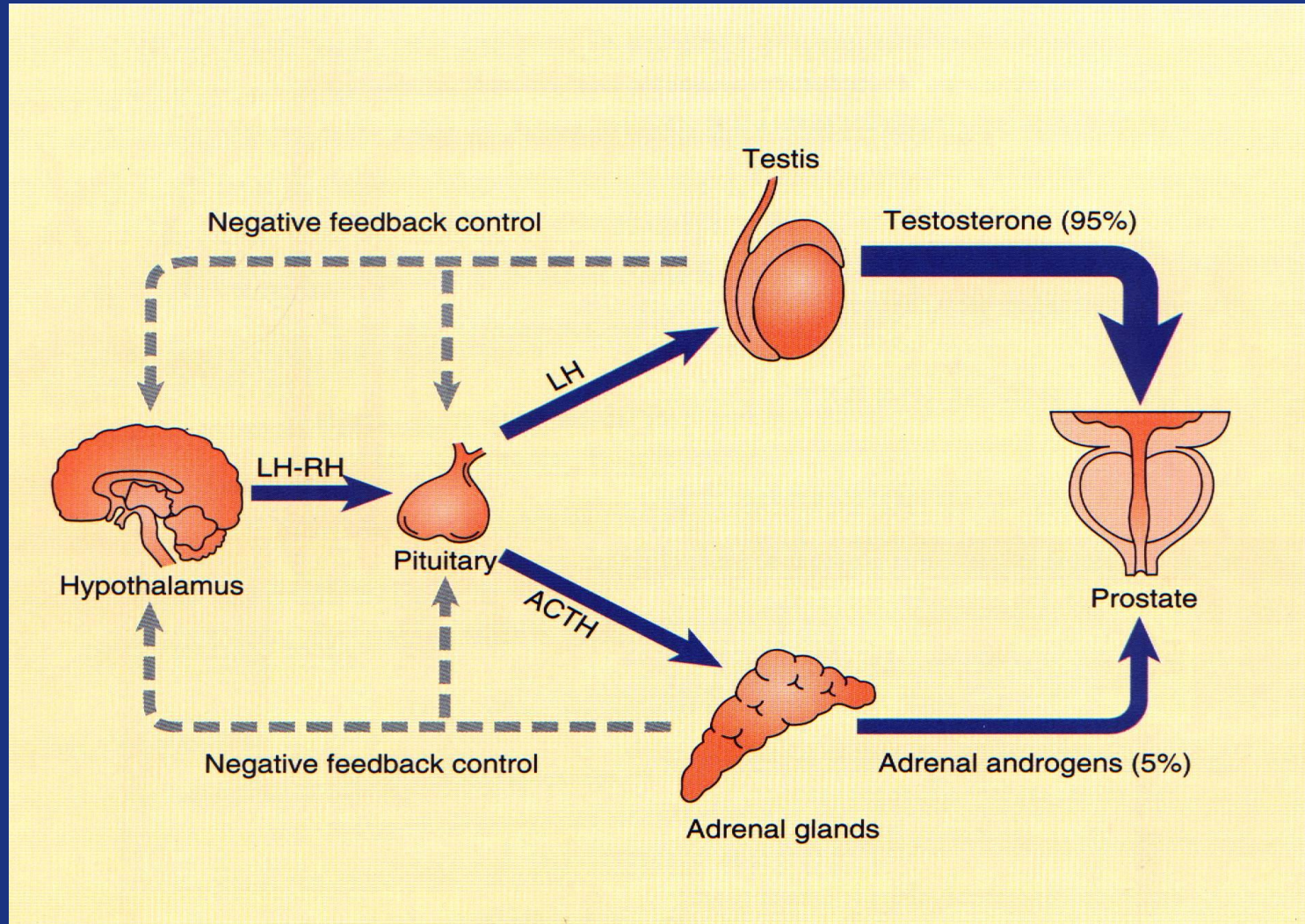
BPH MEDİKAL TEDAVİ

- ALFA BLOKERLER
- 5 AR İNHİBİTÖRLERİ
- KOMBİNASYON TEDAVİLERİ
- FİTOTERAPİ

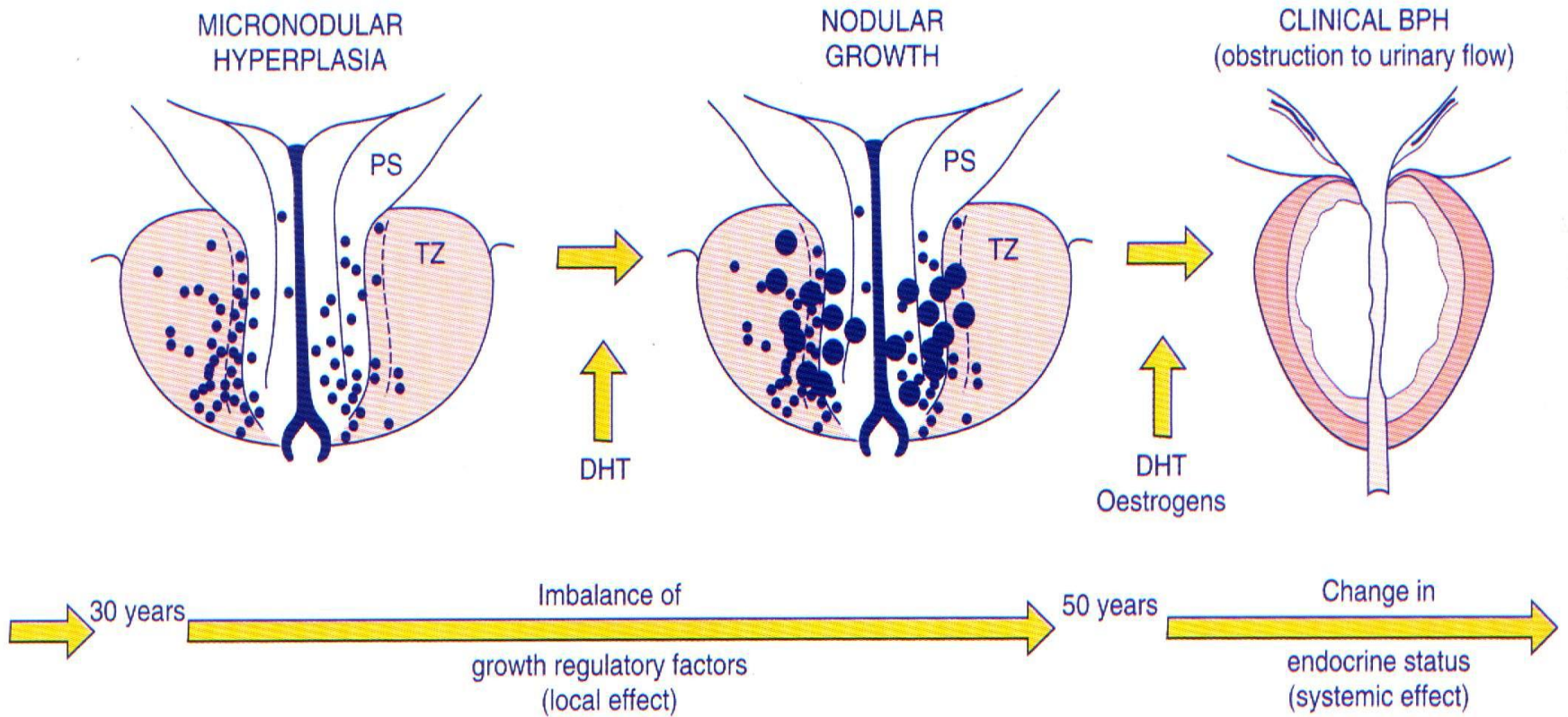
EAU Kılavuzu 2009

- ANTİMUSKARİNİKLER
- PDE 5 İNHİBİTÖRLERİ

PROSTAT VE ANDROJENLER



BPH DOĞAL SEYRİ



PROSTAT VE ANDROJENLER

- Sirkülasyonda temel androjen T
- $T \rightarrow 5\text{ AR} \rightarrow \text{DHT}$
- Prostatta $\text{DHT}/\text{T}=10$ (serumda tersi)
- DHT'nin AR afinitesi $10 \times \text{T}$
 - İntrauterin erkek genital organ farklılaşması
 - Prostat gelişimi
 - 5 AR eksikliğine bağlı psödohermafroditlerde BPH ve PCA bildirilmemiş

5 AR ENZİMİ

- **Tip 1**

- Ekstraprostatik (cilt, karaciğer, beyin)
- Prostat, prepisyum
- BPH' da artar
- PIN ve PCA'da artar

- **Tip 2**

- Prostat, seminal vezikül, epididim
- Eksikliğinde Psödohermafroditizm
- BPH' da artar

- **Tip 3**

- Hormona dirençli prostat kanseri hücrelerinde

Androjen Sinyallerinin Blokajı



AR Blokajı ve Testosteron inh.

- LHRH inhibisyonu
- AR Blokerleri
 - Flutamid
 - Bikalutamid



Sterilite
Seksüel disfonk

5 AR İnhibisyonu



Apopitozis
Prostat hacminde azalma

5 AR İnhibisyonu

	<u>Dutasterid</u>	<u>Finasterid</u>
Doz (mg)	0.5	5
Yarı ömür	5 hafta	6-8 saat
İzoform	Tip 1 ve 2	Tip 2
DHT supr. (%)	95	70
Metabolizma	Karaciğer	Karaciğer
AUR azaltma (%)	57	57

•5 AR tip 2 inhibisyonu Dutasterid/Finasterid = 3

BPH- 5 AR İnhibitörleri

- Prostat hacmi ↓, IPSS ↓ ve Qmax ↑
 - Maksimum etki ortalama 6 ayda
- Prostat hacmi >40 ml ise yarar fazla,
- Semptomatik hastalarda cerrahi ve AUR oranlarını olumlu etkiliyor
- *Alfa blokerlerle kombinasyonu etkili görünmektedir*
- Yan etkileri minimaldir

EPICS

(Enlarged Prostate International Comparator Study)

- 1630 hasta
- Yaş >50
- Dutasterid veya Finasterid
- 1 Yıl sonunda
 - IPSS azalması
 - Qmax artışı
 - Prostat hacmi azalması benzer

Gilling P, et al. BJU Int 2005

Kombinasyon Tedavileri

- **Veterans Affairs Cooperative Studies BPH Study Group (Lepor 1996)**
 - Terazosin – Finasterid - Plasebo
- **PREDICT (Kirby 2003)**
 - Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Trial
 - Doxazosin – Finasterid - Plasebo
- **MTOPS (McConnell 2003)**
 - Medical Therapy of Prostatic Symptoms
 - Doxazosin - Finasterid – Plasebo (Uzun dönem)
- **CombAT (Roehrborn 2010)**
 - Tamsulosin - Dutasterid

Kombinasyon Tedaviler

Başarı

- IPSS
- Qmax
- Progresyon
- İnvaziv tedaviler
- Yan etkiler

Kombinasyon Tedavisi

IPSS-I

Terazosin	6.1
Finasterid	3.2
Kombine	6.2
Plasebo	2.6

Lepor 1996

Doksazosin	8.3
Finasterid	6.6
Kombine	8.5
Plasebo	5.7

Kirby 2003

- Alfa bloker ve 5 ARI gruplarından farklı değil

Kombinasyon Tedavisi IPSS-II

Doksazosin	6.6
Finasterid	5.6
Kombine	7.4
Plasebo	4.9

McConnel 2003

Tamsulosin	3.8
Dutasterid	5.3
Kombine	6.3

Roehrborn 2010

- **Kombine tedaviler daha başarılı**
- **Prostat hacmi fazla hastalarda alfa bloker kullananlardan daha fazla düzelme**

Kombinasyon Tedavisi

Klinik Progresyon İnsidansı

Doksazosin	10
Finasterid	10
Kombine	5
Plasebo	17

McConnel 2003

Tamsulosin	21
Dutasterid	17
Kombine	12

Roehrborn 2010

- **Kombine tedaviler başarılı**
- **Alfa blokere göre %40-45 daha az progresyon**
- **5 ARI monoterapiye göre %30-35 daha az progresyon**
- **Progresyonun çoğu IPSS >4**

Kombinasyon Tedavisi

Qmax-I

Terazosin	2.7
Finasterid	1.6
Kombine	3.2
Plasebo	1.4

Lepor 1996

Doksazosin	3.6
Finasterid	1.8
Kombine	3.8
Plasebo	1.4

Kirby 2003

- Alfa blokerden farklı değil
- 5 ARI ve plasebodan üstün

Kombinasyon Tedavisi

Qmax-II

Doksazosin	4
Finasterid	3.2
Kombine	5.1
Plasebo	-

McConnel 2003

Tamsulosin	0.9
Dutasterid	1.9
Kombine	2.4

Roehrborn 2010

- **Kombine tedaviler daha başarılı**

Kombinasyon Tedavisi

İnvaziv Tedavi

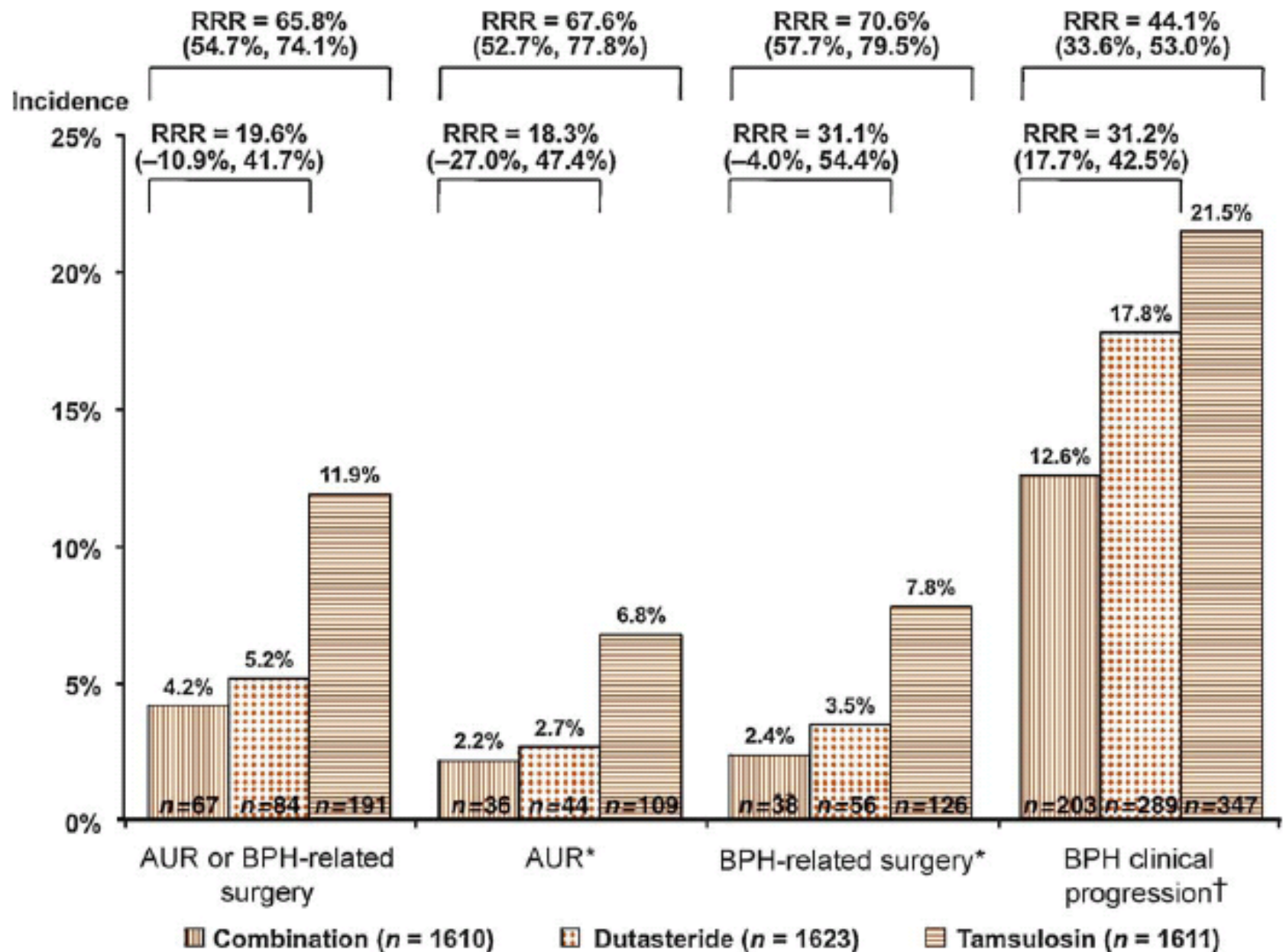
Doksazosin	3
Finasterid	2
Kombine	1
Plasebo	5

McConnel 2003

Tamsulosin	11
Dutasterid	5
Kombine	4

Roehrborn 2010

- **Kombine tedaviler başarılı**
- **Alfa blokerler invaziv tedaviyi azaltmıyor**



Kombinasyon Tedavisi

Yan Etki Nedeniyle İlacı Bırakma

Terazosin	5.9
Finasterid	4.8
Kombine	7.8
Plasebo	1.6

Lepor 1996

Doksazosin	11.6
Finasterid	13.6
Kombine	12.6
Plasebo	11.9

Kirby 2003

Tamsulosin	9
Dutasterid	8
Kombine	10

Roehrborn 2010

- Ciddi yan etki <%1
- Kombine tedavi ve alfa bloker gruplarında baş dönmesi
- 5 ARI ve kombine grupta libido azalması

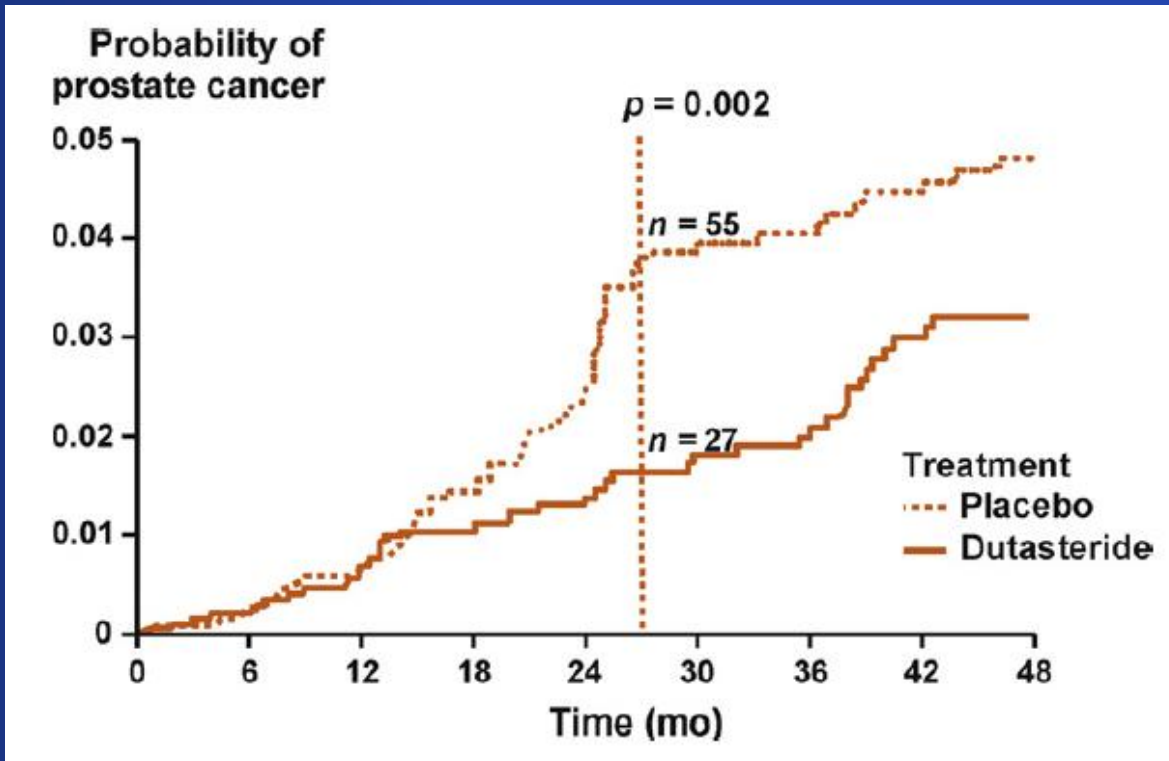
Kombinasyon Tedavisinde Alfa Blokerin Bırakılması

- **SMART:** Symptom Management After Reducing Therapy
- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü
- Dutasterid + Tamsulosin
- 6 ay sonra Tamsulosin bırakılmış
- Hastaların % 77' sinde semptomlarda kötüleşme yok
- IPSS <20 olanlarda başarılı

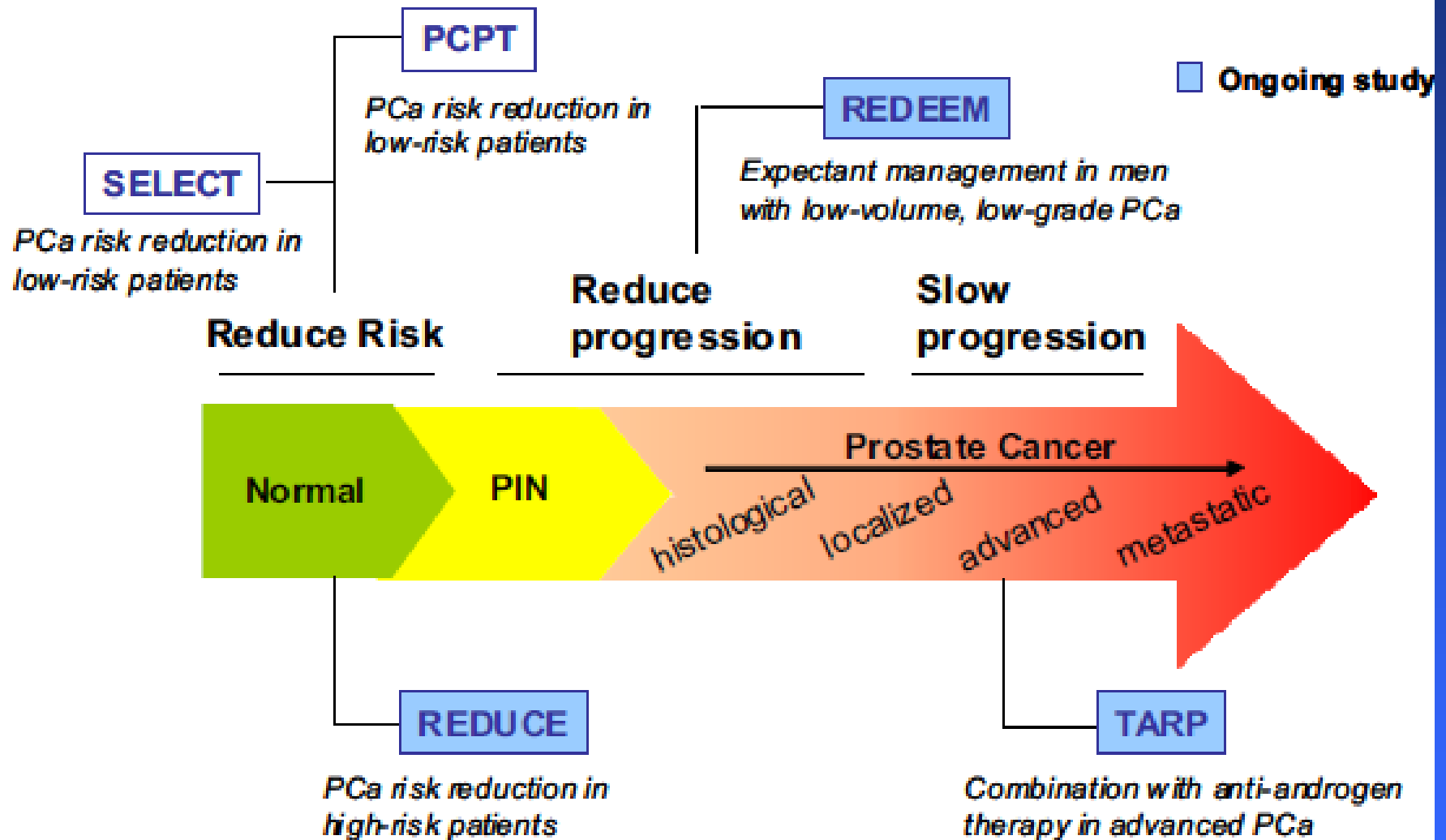
Barkin J, et al. Eur Urol 2004

Dutasterid

- 5 AR Tip 1 ve 2 inhibisyonu
 - PCA da Tip 1/2 oranı BPH' ya göre yüksek
- Faz 3 BPH çalışmaları
 - Dutasterid grubunda PCA %51 daha düşük



PCa Önleme Çalışmaları



PCPT - İlk Sonuçlar

- PCA oranları
 - Finasterid %18.4
 - Plasebo %24.4
 - %24.8 risk azalması (p <0.001)

Thompson IM, et al. N Engl J Med 2003

PCPT – Son Analizler

- Finasterid kullanımı
 - PIN oranını azaltır
 - DRM duyarlılığı artar
 - PSA duyarlılığı artar
 - Biyopside yüksek grade PCA yakalama duyarlılığı artar

Thompson IM, et al. J Urol 2009

REDUCE - Sonuçlar

- PCA oranları (2. yıl)
 - Dutasteride %13.4
 - Plasebo %17.2
- PCA oranları (4. yıl)
 - Dutasteride %9.1
 - Plasebo %11.8
 - %23 risk azalması ($p < 0.0001$)
 - Yüksek grade tümör
 - Dutasterid %6.8
 - Plasebo %6.7

Andriole GL, AUA 2009

BPH – Aşırı Aktif Mesane

- **Aşırı Aktif Mesane**
 - ≥ 8 işeme/gün, ≥ 3 /gün urgency, +/- urge inkontinans
- **Antimuskarinikler**
 - Oksibutin, tolterodin, propiverin, darifenasin ve solifenasin
- **Alfa bloker + Antimuskarinikler**
 - Çalışmaların çoğu kısa süreli
- **Mesane depolama semptomları olanlarda yararlı olabilir**
 - İşeme sonrası rezidüel idrar!

BPH – ED

- **AÜSY ve ED mekanizması? Düz kas tonusu?**
 - NOS/NO teorisi
 - Otonomik hiperaktivite ve metabolik sendrom
 - Rho-kinaz ve Endotelin aktivasyonu
 - Pelvik eteroskleroz
- **PDE 5 inh.ile hücre içi cGMP artışı**
 - Sildenafil, tadalafil, vardenafil
- **Alfa bloker + PDE 5 İnhibitörleri**
 - Çalışmaların çoğu kısa süreli

**Larger Glands
Higher PSA**

**5 ARIs
alone ?**

**5 ARIs
Alpha Blocker**

**More
Obstructive
Voiding
Symptoms**

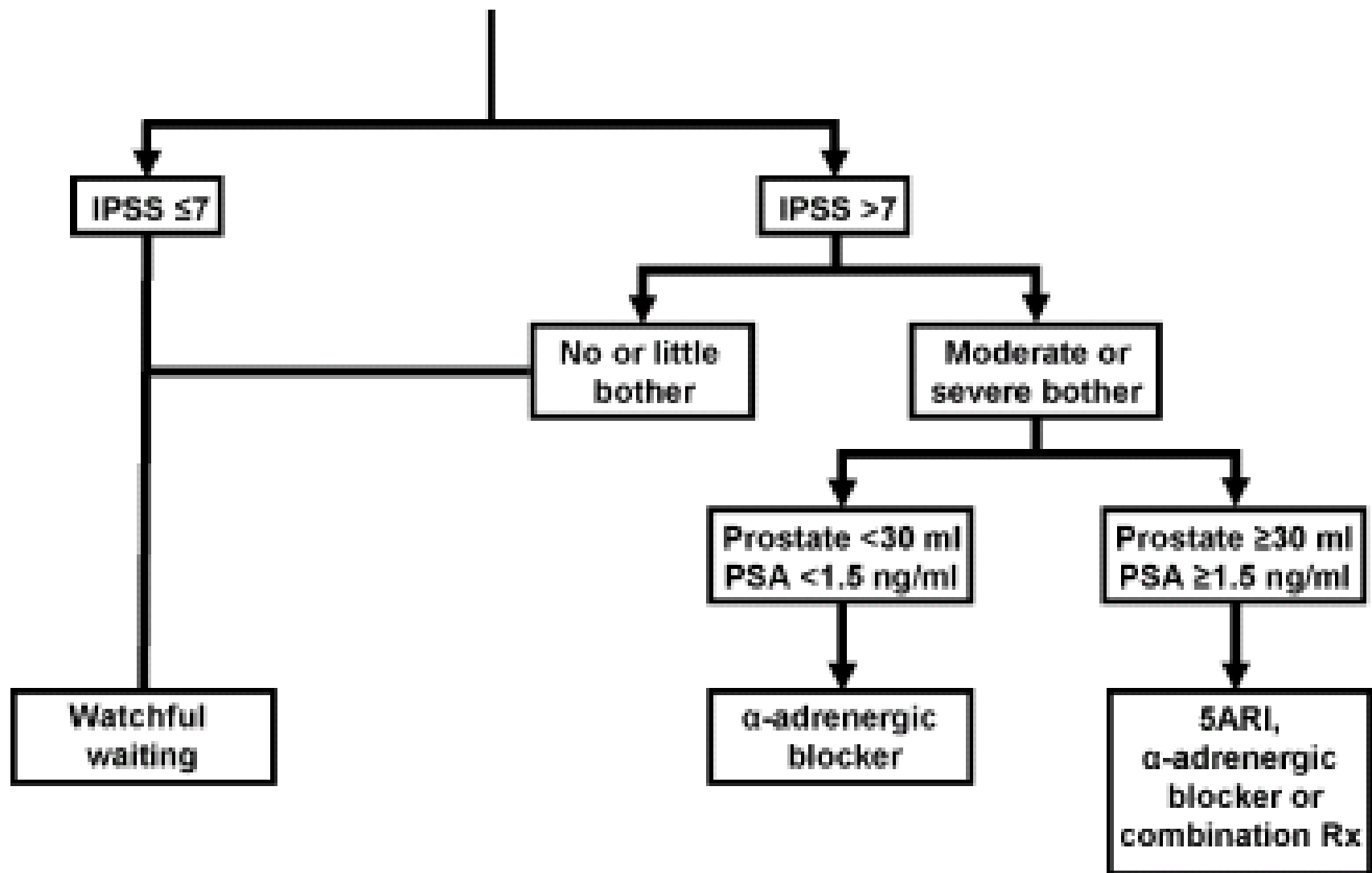
**Antimuscarinics
Alpha Blocker**

**More
Irritative
Storage
Symptoms**

**Alpha Blocker
alone**

**Antimuscarinics
alone**

**Smaller Glands
Lower PSA**



Emberton M, Int J Clin Pract 2008



TEŞEKKÜRLER...