

## BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN TEDAVİSİNDE FİNASTERİDE: 3 YILLIK SONUÇLARIMIZ

### FINASTERIDE IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: OUR THREE-YEAR RESULTS

DANIŞMAN, A., KILIÇ, S., KUKUL, E., GÜNTEKİN, E., BAYKARA, M., SEVÜK, M.

#### ÖZET

Bu çalışmanın amacı bir tip 2 5alfa-redüktaz inhibitörü olan Finasteride'in semptomatik benign prostat hiperplazili hastaların tedavisindeki etki ve güvenilirliğini değerlendirmektir. Tedavi öncesi prostat ağırlığı, uluslararası prostat semptom skoru, üriner akım hızı, rezidüel idrar volümü, serum PSA ve testosteron ölçümleri ile değerlendirilen 40 olguya 3 yıl boyunca 5 mg/gün Finasteride verilmiştir.

Tedavinin 3. yılında ortalama prostat volümü %10, semptom skoru %63.8 azalmış, maksimal akım hızı %42.5 yükselmiştir. PSA'da ortalama %62.9'luk azalma tesbit edilmiştir. Finasteride iyi tolere edilmekle beraber 3 yıllık periyotta %15 olguda seksüel fonksiyonlara ait yan etkiler gözlenmiştir.

Sonuç olarak Finasteride tedavisinin benign prostat hiperplazinin ilerlemesini engellediğini ve semptomatik benign hiperplazisinin medikal tedavisinde düşük riskli bir alternatif olduğunu söylemek mümkündür.

#### ABSTRACT

The aim of this study is to determine the efficacy and safety of Finasteride, a type 2 5-alpha-reductase inhibitor, on the patients with benign prostatic hyperplasia. A total of 40 patients were treated with 5 mg/day Finasteride for 3 years and evaluated with prostatic weight, International-Prostate Symptom Score, maximum urinary flow, residual urine volume and serum PSA and testosterone levels.

After three years of treatment prostate volume was reduced from baseline by 10%, maximum urinary flow improved by 42.5% and symptom score improved by 63.8%.

Prostate specific antigen was decreased by 62.9%. Finasteride was well tolerated, approximately 15% of patients reported sexual adverse experiences during the 3-years period.

In summary, treatment of benign prostatic hyperplasia with Finasteride inhibits the progression of the disease and represents a low-risk medical option for the treatment of symptomatic benign hyperplasia.

**ANAHTAR KELİMELE:** BPH, Finasteride

**KEY WORDS:** BPH, Finasteride

Dergiye geliş tarihi: 29.03.1998

Yayına kabul tarihi: 02.07.1998

## GİRİŞ

Prostat, oluşumu, gelişimi ve fonksiyon göstermesi için testosteron gereken androjen bağımlı bir organdır. Benign prostat hiperplazisinin (BPH) gelişmesi için de testiküler androjenlerin ve yaşlanmanın kombinasyonu gerektiği günümüzde kabul edilen teoridir.<sup>1</sup> Bu teoriyi destekleyen en iyi iki kanıt, puberte öncesi kastre edilen erkeklerde BPH'nin gelişmemesi ve androjen yapımı veya etkisini inhibe eden genetik hastalıklarda prostatik gelişmenin tam olmamasıdır.

Prostat içinde testosteron dehidrotestosteron'a (DHT) dönüşür ve hedef hücrelerdeki androjen reseptörlerine bağlanarak normal ve hiperplastik dokunun gelişimini sağlar. Testosteronun DHT'a dönüşümünü sağlayan enzim ise tip 2 5-alfa-redüktaz'dır. Prostat içinde primer olarak stromada lokalize olan bu enzimin eksikliği veya inhibisyonu halinde prostat hücrelerinin gelişiminin sekteye uğradığı 1960'lardan beri bilinmektedir. Bu enzimin tek görevinin testosteronu DHT'a dönüştürmek olduğunun da bilinmesi sayesinde, enzimin total blokajının önemli yan etkiler göstermeden BPH tedavisinde kullanılabileceği ortaya atılmıştır. 1990'ların başında insanlar üzerinde plasebo kontrollü olarak başlayan güvenlik ve etki çalışmaları, bir tip 2 5-alfa-redüktaz inhibitörü olan Finasteride'in plazma testosteron seviyesine etki etmeksizin, plazma DHT değerini %80-90 oranında düşürdüğünü ve prostat volumü, semptom skoru ve üriner akım hızında anlamlı düzeltilmeler meydana getirdiğini ortaya koymuştur.<sup>2,3</sup>

Bu çalışmada benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomları ile başvuran ve Finasteride tedavisi başlanan olgularımızın 3 yıllık sonuçları verilmekte ve tedavinin başarısı irdelenmektedir.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmaya Anabilim Dalımız polikliniğine BPH'ne bağlı alt üriner sistem semptomları ile başvuran 40 olgu dahil edildi. Tüm olgularda geniş ürolojik anamnez ve fizik muayeneyi takiben subjektif yakınmalar uluslararası-prostat semptom skoru (I-PSS) ile değerlendirildi, üroflowmetride maksimum akım hızları (MAH) ölçüldü ve ultrasonografik rezidüel idrar tayini yapıldı, transrektal ultrasonografi ile prostat ağırlıkları hesaplandı, serum PSA ve testosteron değerleri kaydedildi.

Üst üriner sistem US ve/veya İVP ile tarandı.

Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları sonunda üriner sistem taş hastalığı olan, akut üriner retansiyon, önceden uygulanmış prostat veya testis cerrahisi tarifleyen, nörolojik, endokrin veya mental hastalığı olan, önceden herhangi bir medikal tedavi gören ve serum PSA değeri 4 ng/ml'nin üzerinde olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Bu kriter ve bulgular ışığında seçilen olgulara tedavinin şekli ve amacı anlatıldıktan sonra 5 mg/gün Finasteride başlandı. Tedavinin ilk yılında 3 ayda, daha sonraki yıllarda ise 6 ayda bir kontrole çağrılan olgularda tedavi öncesi yapılan değerlendirmeler tekrarlandı, ayrıca tedavinin yan etkileri sorgulandı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşı 66 (51-75) idi. 40 olgu ile başlanan çalışmada ilk yıl iki yakınmalarının artması ve akut retansiyon atakları nedeniyle TUR-P uygulandı. Yine ilk yıl içerisinde 4 olgu libido azalması ve empotans nedeniyle tedaviyi sonlandırdı. Tedavinin 2. yılını 34, 3. yılını 29 olgu tamamladı. Çalışma dışı kalan olguların çoğu ile ilişki kurma güçlüğü çekildiğinden bu olguların son durumları hakkında bilgi edinilemedi.

Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 2. ve 3. yıllarındaki bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre 2. yıl verileri baz değerleri ile karşılaştırıldığında ortalama olarak prostat ağırlığında %14.4, I-PSS'da %64.4, rezidüel idrar hacminde %22.8 ve serum PSA'da %56.5'lik düşüş görülürken, MAH'da %29.5 ve serum Testosteron'da ortalama %5.6'lık yükselme tesbit edildi.

Tedavinin üçüncü yılını tamamlayan 29 olgunun sonuçları baz değerleri ile karşılaştırıldığında ise ortalama olarak, prostat ağırlığında %10, I-PSS'de %63.8, rezidüel idrar hacminde %38.6 ve

**Tablo 1.** Olgularımızın tedavi öncesi ve sonrası bulguları

|                       | Tedavi Öncesi<br>(n=40) | 2. Yıl<br>(n=34) | 3. Yıl<br>(n=29) |
|-----------------------|-------------------------|------------------|------------------|
| Prostat ağırlığı (gr) | 28.78±16.41             | 24.64±13.09      | 25.93±12.23      |
| I-PSS                 | 10.8±3.8                | 3.8±2            | 3.9±2.9          |
| MAH (ml/sn)           | 13.96±5.17              | 118.08±5.06      | 19.9±5.74        |
| Rezidü (mml)          | 41.40±26.86             | 32±25            | 25.42±12.56      |
| PSA (ng/ml)           | 2.18±1.57               | 0.95±0.91        | 0.81±0.75        |
| Testosteron (ng/ml)   | 3.88±2.01               | 4.1±1.161        | 2.66±0.62        |

serum PSA'da %62.9'luk azalma, MAH'da %42.5 ve serum Testosteron'da %10.8 yükselme tesbit edildi.

İlaç kullanımına bağlı yan etkiler en sık seksüel fonksiyonlar ile ilgili idi. 8 olguda ejakulasyon bozukluğu, 4 olguda libido azalması ve empo-tans, 1 olguda kronik konstipasyon ve bir olguda başağrısı yakınması gözlemlendi.

## TARTIŞMA

BPH, prostatın stromal ve epitelial elemanları-nın iyi huylu proliferasyonu ile karakterize bir hastalık olup erkeklerin yaşlılık dönemlerinde en sık görülen patolojilerindendir. BPH, 60 yaş üzeri erkeklerin %50'sinde, 80 yaş üzerinde ise hemen tümünde histolojik olarak gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Günümüzde BPH'nin cerrahi tedavisinde "altın standart" olan TUR-P'nin tüm teknolojik ve medikal gelişmelere rağmen morbiditesi %18'in altına düşmemiştir.<sup>5</sup> Diğer değişik operasyon tiplerinin de morbiditesi %15'in üzerinde ve mortalite oranı yaklaşık %1 civarındadır.<sup>6</sup> Gerek cerrahinin komplikasyonları, gerekse hastaların medikal tedaviyi cerrahiye tercih etmeleri nedeniyle, BPH'nin medikal tedavisine yönelik ilaçlar son 10 yılda yoğun şekilde araştırılmış ve rutin kullanıma girmiştir. Bu ilaç gruplarının içinde günümüzde en yaygın kullanılanlar alfa-1-adrenerjik reseptör blokörleri ve 5-alfa-redüktaz inhibitörleridir. Alfa-bloker ilaçların etkilerinin BPH'ne bağlı vezikoüretal disfonksiyon ve artmış üretral düz kas tonusunun neden olduğu "dinamik" obstrüksiyon komponentine, 5-alfa-redüktaz inhibitörlerinin ise mesane çıkımını obstrükte eden hiperplastik prostat kitlesinin sebep olduğu "statik" komponent üzerine olduğu bilinmektedir. Bu nedenle prostatik hiperplazileri stromal (fibromüs-küler)'den ziyade glandüler komponenti içeren hastalarda Finasteride tedavisinin teorik olarak daha etkili olacağı söylenebilir.<sup>7</sup> Halen klinik kullanımını en yaygın 5-alfa-redüktaz inhibitörü olan Finasteride'in hormonal aksda etkili olan diğer ilaçlardan en önemli avantajı androjene bağlı kas gücü, libido ve potens kaybı olmaksızın prostatın androjenlerle stimülasyonunu bloke edebilmesidir.

Finasteride ile yapılan en geniş araştırmalar Kuzey Amerika grubu ve uluslar arası multisentrik çalışma grubudur.<sup>8,9</sup> Her iki çalışmada da 1., 2. ve 4. yıl sonunda prostat volumü, semptom skoru

ve DHT'da plaseboya göre anlamlı düşüşler sap-tanmıştır.

İki yıllık plasebo kontrollü İskandinav çalış-masında semptom skoru 2 puan inerken, MAH 1.5ml/sn yükselmiş ve ortalama prostat volumü %19.2 azalmıştır.<sup>10</sup> Moore ve arkadaşları 5 yıl bo-yunca Finasteride tedavisi uygulanan 70 hastalık serilerinde 5. yıl sonunda prostat boyutlarında %30'luk azalma bildirmektedir. Aynı çalışmada 5.nci yıl sonunda MAH'da 1.5 ml/sn'lik artış, DHT'da %76'lık vve PSA'da %50'lik düşüş tesbit edilmiştir. Olgularda 5. yıl sonunda %1'den az oranda ejakulasyon bozukluğu meydana gelmiş, bu yakınmalar dışında tedaviyi kesecek yan etki gözlenmemiştir. Finasteride ile yapılan en yeni ve büyük serili çalışmada McConnel ve arkadaşları 4 yıl süreyle 5mg/gün dozunda tedavi alan hastalar-da hem açık cerrahiye gidiş hem de akut üriner re-tansiyon riski açısından plasebo grubuna oranla anlamlı fark bulunduğunu bildirmektedir.<sup>12</sup> Bizim küçük sayılabilecek hasta grubumuzda sadece iki hasta açık cerrahiye verilmiş, akut üriner retansi-yon ise 3 yıl boyunca hiç görülmemiştir.

Buna karşılık Tammela, 6 aylık Finasteride te-davisi sonrası değerlendirdiği 19 olgunun 10'unda ürokinamik olarak obstrüksiyonun devam ettiğini göstermiştir.<sup>13</sup> Bizim olgularımızdan 3 yıl tedavi ve takip edilebilenlerdeki sonuçlarımızda da diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Tedavi öncesi değerin yaklaşık üçte birine düşen semp-tom skoru 6. aydan itibaren sabit bir düzeyde 3. yıla kadar devam etmektedir. MAH'da üçüncü yıl sonunda %42'lik bir iyileşme devam ederken 3ncü yıl sonunda prostat hacminde yaklaşık %10'luk bir azalma tesbit edildi. Üretral obstrük-siyonun doğrudan bir sonucu olmaktan çok mesa-ne disfonksiyonunun bir belirtisi olan rezidüel id-rarda da tedavi öncesi değerlere göre ortalama %39'luk bir azalma olduğu görüldü.

Tedavi süresince en sık görülen yan etkiler ejakulasyon bozukluğu, libido azalması ve empo-tansdı. 4 olgu (%10) bu yakınmalar nedeniyle te-daviyi kendi isteği ile sonlandırdı.

Finasteride'in önemli bir etkisi de PSA yapı-mını baskılamasıdır. Yapılan çalışmalar 12 aylık tedavi sonunda PSA'nın ortalama %50 azaldığını göstermektedir. Bu da Finasteride kullanan hasta-larda PSA üst sınırının 4 yerine 2 ng/ml olarak ka-bul edilmesini gerektirmektedir. Tedavi sırasında yükselen PSA değerleri olgunun prostat kanseri

yönünden etraflı incelenmesini gerektirir. Bizim olgularımızda PSA baz değere göre 2. yıl %57 ve 3. yıl sonunda %63 oranında azalma göstermekteydi.

Benign prostat hiperplazisinde hastaların başlıca hekime başvurma nedenini semptomlar oluşturmaktadır. Medikal tedaviler ile elde edilen semptom skoru iyileşmelerinin, TUR-P ile elde edilen yansı kadar olduğu bilinmektedir.<sup>14</sup> Ancak Finasteride, yan etkilerinin minimal düzeyde oluşu ve cerrahinin getireceği morbidite ve mortalite riskini taşımaması nedeniyle, BPH'li seçilmiş hastalarda güvenle kullanılabilecek etkili medikal tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Walsh, P.C.: Benign prostatic hyperplasia. In: Walsh, P.C., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D., Stamey, T.A.: (eds). Campbell's urology, vol 2, 5th ed. Baltimore: Saunders, 1985.
2. McDonnell, J.D., Wilson, J.D., George, F.W.: Finasteride, an inhibitor of 5 alpha reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. J Clin Metab. 74:505, 1992.
3. Norman, R.W., Coakes, K.E., Wright, A.S., Rittmaster, A.S.: Androgen metabolism in men receiving finasteride before prostatectomy. J Urol. 150:1736, 1993.
4. Berry, S.C., Coffey, D.S., Walsh, P.C., Ewing, L.L.: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 132:474, 1984.
5. Mebust, W.K., Holtgrewe, H.L., Cockett, A.T., Peters, P.C.: Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. J Urol. 141:243, 1989.
6. Geller, J., Albert, J.: The effect of ageing on the prostate. I: Endocrine aspects of ageing. Edited by Korenman, S.G. New York: Elsevier Biomedical, p. 137, 1982.
7. Benign Prostatic Hyperplasia. Edited by R. Kirby and T. Christmas. Wolfe Publishing, Hong Kong. P.98, 1993.
8. Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Prostate. 22:291, 1993.
9. Jenkins, E.P., Andersson, S., McGinley, J.: Genetics and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase. J Clin Invest. 89:293, 1992.
10. Anderson, J.T., Ekman, P., Wolf, H.: Can Finasteride reverse the progress of BPH? A two year placebo controlled study. Urology. 46 (5):631, 1995.
11. Moore, E., Bracken, B., Bremner, W., Geller, J., Imperato-McGinley, J.: Proscar: Five-year experience. Eur Urol. 28:304, 1995.
12. McConnell, J.D., Bruskewitz, R., Walsh, P., Andriole, G. et al.: 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. 26:338 (9): 557, 19998.
13. Tammela, T.L.J., Kontturi, M.J.: Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. J Urol. 149:3442, 1993.
14. Bolognese, J.A., Koziol, R.C., Kunitz, S.C., Gino, P.C., Stoner, E.: Validation of a symptom questionnaire for benign prostatic hyperplasia. Prostate. 21:247, 1992.