



Benign Prostat Hiperplazisinde Tolterodin ve Tamsulosin Kombinasyonunun Semptomlar ve Mesane Çıkım Obstrüksiyonu Üzerine Etkisi

Özer Güzel, Çetin Volkan Öztekin, Mustafa Sungur, Özgür Uğurlu, Ömer Gökhan Doluoğlu, Nasır Yılmaz, Mesut Çetinkaya

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı tamsulosin, tolterodin monoterapisi ile kombinasyon tedavisinin benign prostat hiperplazisinde semptomatik ve ürodinamik açıdan karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomları olan 66 erkek hasta tamsulosin, tolterodin ve tolterodin+tamsulosin olarak üç gruba ayrıldı. Tedavi öncesi ve sonrası yaş, prostat spesifik antijen, prostat hacimleri, "international prostate symptom scor" değerleri belirlendi. Basınç akım çalışması ile Qmax, PdetQmax, sistometrik mesane kapasiteleri ve detrüör aşırı aktivitesi, rezidüel idrar miktarı, Abrams-Griffith obstrüksiyon skorları (ObstInd) saptandı. Altı ay süre ile birinci gruptaki hastalara tolterodin günde iki kez 2 mg, ikinci gruptaki hastalara tamsulosin günde bir kez 0.4 mg ve üçüncü gruptakilere her iki preparat aynı dozlarda kombinasyon olarak verildi. Tedavi sonrası "international prostate symptom score", ve basınç-akım çalışması tekrarlandı. Elde edilen değişimler her grup kendi içinde ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Tolterodin grubunda rezidüel idrar miktarında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı ancak tamsulosin ve kombinasyon gruplarında rezidüel idrar miktarı anlamlı olarak azaldı. Qmax, PdetQmax, sistometrik kapasite, Abrams-Griffith obstrüksiyon skorları tolterodin ve tamsulosin gruplarında anlamlı olarak değişmez iken kombinasyon grubunda anlamlı düzeyde iyileşme saptandı. Tamsulosin grubu, "international prostate symptom score –total", "international prostate symptom score –obstrüktif", Vr, PdetQmax ve ObstInd de kombinasyon grubu ile benzer etkinlik gösterirken, kombine tedavi international prostate symptom score irritatif alt skorunda ve noktüri sayısında her iki gruptan daha etkindi.

Sonuç: Benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomlarından aşırı aktif mesane semptomu olan ve alfa blokör tedaviden fayda görmeyen hastaların kombine tedaviden fayda göreceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Alt Üriner Sistem Semptomları; Benign Prostat Hiperplazisi; Antikolinergik Tedavi.

Effects of Tolterodine and Tamsulosin Combination on Syptoms and Bladder Outlet Obstruction in Patients with Benign Prostate Hyperplasia

Abstract

Aim: To compare the symptomatic and urodynamic aspects of mono-therapies and combination therapies of tolterodine and tamsulosin.

Material and Methods: Sixty-six patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia were separated into three treatment groups as tolterodine only group, tamsulosin mono-therapy group, and tolterodine+tamsulosin combination therapy group. Demographics of the patients were noted and prostate specific antigen, prostate volumes, and international prostate symptom scores were determined before and after the treatment. Qmax, PdetQmax, cystometric bladder capacities and detrusor hyperactivities, residual urine portions, Abrams-Griffith obstruction scores (ObstInd) were established. Patients took 2 mg of tolterodine twice a day in first group, 0.4 mg of tamsulosine once a day in second group, and equal doses of these medicines were given as combination in third group. All three groups took the medications for six months. International prostate symptom score and pressure-flow studies were repeated after the treatment, and the differences were analyzed both in, and between the groups.

Results: There was no statistically significant difference in tolterodine group for residual urine portions, but these values were significantly lowered in tamsulosin group and combination-therapy groups. Qmax, PdetQmax, cystometric capacity, and Abrams-Griffith obstruction scores were similar in tolterodine and tamsulosin monotherapy groups, whereas significant improvements were achieved in combination therapy group.

Tamsulosin group had similar international prostate symptom score -total, international prostate symptom score -obstructive, Vr, PdetQmax and ObstInd values with combination therapy group. Moreover, combination therapy group was significantly more efficient in international prostate symptom score irritative sub-score and nocturia frequency.

Conclusions: We concluded that patients who have overactive bladder symptoms and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia, and who do not benefit from alpha-blockers will benefit from combined treatment.

Key Words: Lower Urinary Tract Symptoms; Benign Prostatic Hyperplasia; Anticholinergic Treatment.

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlı erkek popülasyonunda en sık karşılaşılan mesane çıkım obstrüksiyonu nedenidir. Elli yaş üzerinde görülmekte ve sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır (1,2). BPH'ya bağlı gelişen alt üriner sistem semptomları (AÜSS) hayat kalitesini ve sosyal yaşamı anlamlı ölçüde olumsuz yönde etkilemektedir (3).

Aşırı aktif mesane (AAM) kanıtlanmış bir enfeksiyon veya patoloji olmaksızın sıkışma inkontinasının eşlik ettiği ya da etmediği, ani ve sık idrar hissi ve noktürden oluşan bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (4). Alt üriner sistem semptomları AAM semptomlarını da içeren bir semptomlar kompleksidir. İleri yaştaki erkek hastalarda en önemli sebebi BPH'dır. 2006 yılında yayınlanan 5 ülkeyi kapsayan "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition" (EPIC) çalışmasında 19515 erkek hastanın %62.5'inde bir veya daha fazla AÜSS'u saptanmıştır (5).

Geçtiğimiz iki dekada kadar prostatizm olarak adlandırılan bu semptomların temel tedavisinin cerrahi olduğu kabul edilmekte iken mutlak cerrahi tedavi endikasyonu olmayan hastalar için giderek artan bir sıklıkta medikal tedaviler ön plana çıkmaya başlamıştır. Güncel tedavi kılavuzlarında BPH medikal tedavisinde ilk tercih alfa adrenerjik reseptör blokörleri ve 5 alfa redüktaz inhibitörleridir (6,7). AAM semptomları sıkıntı vericidir ve bu nedenle giderilmesi BPH tedavisinde önemli bir hedefdir. Detrusör kasında alfa reseptör yoğunluğunun düşük olması nedeniyle alfa blokör ilaçların AAM semptomlarına etkisi sınırlıdır. 5 alfa redüktaz inhibitörleri de epitelyumyal apoptoz ve atrofiyi indükleyerek prostat boyutunu küçültürler ve AAM semptomlarına direkt etkileri yoktur (8).

Tolterodin gibi muskarinik reseptör antagonistleri AAM semptomları için kullanılmakla birlikte, erkeklerde AÜSS'nın genellikle BPH ile ilişkili olduğu düşünüldüğünden BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde standart olarak kullanılmamaktadırlar. Ancak son yıllarda yapılan önemli bazı çalışmalarda AÜSS tedavisinde antimuskarinik ilaçların etkili ve güvenli olduğu vurgulanmaktadır (9,10). BPH

medikal tedavisinde alfa blokör ilaçlar ile prostatik düz kas relaksasyonu sağlanarak, 5 alfa redüktaz inhibitörleri ile de prostat boyutu küçültülerek ÜSS'nin işeme semptomlarında düzelme elde edilirken, AAM ile ortak olan depolama semptomlarının tedavisi hakkında güncel bilgilere göre standart bir yaklaşım yoktur (11).

Biz bu prospektif randomize kontrollü çalışmamızda BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde tolterodin ve tamsulosin monoterapisi ile her iki ilacın kombine olarak kullanımını semptomatik ve ürodinamik açıdan karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Mart 2006–Ocak 2008 tarihleri arasında BPH'ne bağlı AÜSS nedeniyle başvuran 45 yaş ve üzeri toplam 66 erkek hasta dahil edildi. Bu hastalardan orta-yüksek semptomatik (international prostate symptom score (IPSS) ≥ 8) olanlar çalışmaya alındı. Prostat kanseri, mesane taşı, üretra darlığı, diabetes mellitus, bilinen bir nörolojik hastalığı veya sekeli olanlar, geçirilmiş alt üriner sistem cerrahisi hikayesi olan hastalar ve BPH'ya yönelik medikal tedavi kullanmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterlere uygun 66 hasta 3 gruba ayrıldı. Hastalar Grup 1: tolterodin monoterapisi (n=22), Grup 2: tamsulosin monoterapisi (n=22) ve Grup 3: tolterodin+tamsulosin kombinasyonu (n=22) gruplarına sıralı olarak randomize edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat hacimleri (transvers çapxvertikal çapx sagittal çap)x0.52 formülü ile (Vp) (Hitachi EUB 420, Japonya) ölçüldü. Her hastanın IPSS skorları belirlendi. IPSS skorları da kendi içinde iritatif (depolama) ve obstrüktif (işeme) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Basınç akım çalışması yapılarak (MMS UD-2000 model ürodinami cihazı ile) tedavi öncesi ve sonrası maksimal idrar akım hızları (Qmax), maksimal akımdaki detrusör basınçları (PdetQmax), sistometrik mesane kapasiteleri ve detrusör aşırı aktivitesi saptandı.

Abdominal ultrasonografi ile rezidüel idrar miktarı (Vr) tayini yapıldı. Abrams-Griffith obstrüksiyon

skorları (ObstInd) PdetQmax-2.Qmax formülü ile hesaplandı.

tamsulosin günde bir kez 0.4 mg ve 3. gruptakilere de her iki preparat aynı dozlarda kombinasyon olarak verildi. Tedavi sonrası IPSS ve basınç-akım çalışması tekrarlandı. Tedavi sonrası elde edilen değişimler her grup kendi içinde ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 18 for Windows programı kullanıldı. Grupların değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis, Tek yönlü ANOVA, T-testi, Wilcoxon signed ranks, Ki-Kare ve Tukey HSD testleri kullanıldı, üçlü karşılaştırmalarda $p<0.0167$ (Bonferroni

Altı ay süre ile 1. gruptaki hastalara tolterodin günde iki kez 2 mg, ikinci gruptaki hastalara

düzeltilmesine göre) ve ikili karşılaştırmalarda $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 58.5 ± 5.95 yıl, ortalama prostat volümleri (Vp) 34.25 ± 9.82 ml, ortalama PSA değerleri 1.62 ± 1.11 ng/ml idi. Gruplar arasında yaş, Vp, PSA, serbest PSA, IPSS, Qmax, Vr ve tüm diğer tedavi öncesi bazal parametreler açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo1).

Tablo 1. Tedavi öncesi gruplararası parametreler

| * | Grup 1 (n=22) (Tolterodin) | Grup 2 (n=22) (Tamsulosin) | Grup 3 (n=22) (Tolt+Tams) | p |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------|
| Yaş (yıl) | 58.9±7.39 | 59.7±5.45 | 56.9±4.57 | 0.313 |
| Vp (ml) | 32.6±10.97 | 35.90±11.07 | 34.25±7.12 | 0.533 |
| PSA (ng/ml) | 1.51±0.98 | 1.86±1.11 | 1.51±1.23 | 0.478 |
| IPSS | 15.75±3.53 | 16.70±5.17 | 16.30±3.67 | 0.773 |
| Qmax (ml/s) | 11.10±4.35 | 10.15±5.58 | 9.30±3.011 | 0.45 |
| Vr (ml) | 31.40±25.5 | 49.15±38.8 | 31.60±19.06 | 0.248 |

* Veriler (Ortalama ± Standart sapma) olarak verilmiştir

Tamsulosin ve tolterodin monoterapi gruplarında birer hasta üriner retansiyon nedeni ile, tamsulosin ve kombinasyon gruplarında ise birer hasta hipotansiyon nedeni ile çalışmayı bıraktı. Tolterodin ve kombinasyon grubunda birer hasta takipten çıktığı için çalışma dışı kaldı.

Tedavi öncesi grup 1, 2 ve 3'teki hastaların sırasıyla %40, %30 ve %45'inde ürodinamik olarak detrusör aşırı aktivitesi saptandı ($p=0,610$). Her üç grupta da IPSS ve Noktüri skorlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelme sağlandı ($p<0.0167$). Tolterodin grubunda rezidüel idrar miktarında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı ancak tamsulosin ve kombinasyon gruplarında rezidüel idrar miktarı anlamlı olarak azaldı ($p<0,0167$).

Maksimal idrar akım hızları (Qmax), maksimal akımdaki detrusör basınçları (PdetQmax), sistometrik kapasite (Vkap), Abrams-Griffith obstrüksiyon skorları (ObstInd) tolterodin ve tamsulosin gruplarında anlamlı olarak değişmez

iken kombinasyon grubunda anlamlı düzeyde iyileşme saptandı (sırasıyla $p=0.006$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$).

Tedavi sonrası IPSS skorları tamsulosin grubunda 6 hastada (%30), kombinasyon grubunda ise 14 hastada (%70) 8'in altında saptanırken ($p=0.011$), tedavi sonrası noktüri sayısı ise tamsulosin grubunda 13 hastada (%65) ve kombinasyon grubunda 20 (%100) hastada 3'ün altına bulundu ($p=0.008$). Tedavi sonrası tüm parametrelerdeki bazal değerlere göre gözlenen grup içi değişimlerin toplu halde verileri Tablo 2'de görülmektedir.

Her üç tedavi etkinliği birbiriyle karşılaştırıldığında ise, üç grupta Qmax ve Vkap'de sağlanan değişimler açısından gruplararası anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tamsulosin grubu, IPSS-T, IPSS-O, Vr, PdetQmax ve ObstInd de kombinasyon grubu ile benzer etkinlik gösterirken, kombine tedavi IPSS irritatif alt skorunda ve noktüri sayısında her iki gruptan daha etkindi (IPSS_I: $p=0.013$ ve $p<0.001$, noktüri: $p=0.031$ ve $p=0.006$) (bkz. tablo 3).

Tablo 2. Tedavi sonrası grup içi tüm parametrelerde bazal değerlere göre gözlenen değişimler

| | IPSS | IPSS-I | Noktüri | Vr (ml) | Qmax (ml/sn) | PdetQmax (cmH2O) | Vkap (ml) | ObstInd |
|-------------------|--------|--------|---------|------------|-----------------|---------------------|--------------|---------|
| Tolterodin | -6,4 | -3.7 | -1.5 | 0.6 | 1.15 | -15.55 | 42.05* | -17.85 |
| P | <0.001 | <0.013 | 0.001 | 0.619 | 0.455 | 0.114 | 0.021 | 0.107 |
| Tamsulosin | -8,5 | -2.2 | -1,3 | -22.85 | 2.65* | -24.05* | 82.95* | -29.35* |
| P | <0.001 | 0.174 | 0.002 | 0.003 | 0.026 | 0.038 | 0.019 | 0.02 |
| Tolt+Tams | -9,95 | -4.5 | -2,25 | -18.6 | 3.8 | -46.1 | 71.25 | -53.7 |
| P | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.001 | 0.006 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

* Bonferoni düzeltmesine göre anlamlı değil (p>0,0167)

Tablo 3. Tedavi sonrası gruplarası değişim farkı

| Δ | Tolterodin (Grup 1) | Tamsulosin (Grup 2) | Tolterodin+Tamsulosin (Grup 3) | p |
|---------|------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------|
| IPSS-T | -6.4±3.5 | -8.5±4.2 | -9.9±3.4 | .014* |
| IPSS-O | -2.7±2.3 | -6.3±3.1 | -5.4±2.5 | .001* |
| IPSS-I | -3.7±2.3 | -2.2±1.6 | -4.5±2.0 | .004** |
| Noktüri | -1.5±1.1 | -1.3±1.3 | -2.2±1.0 | .043** |
| PDet | -15.5±42.0 | -24.0±48.2 | -46.1±31.8 | .019** |
| Rezidü | 0.6±17.6 | -22.8±30.2 | -18.6±18.2 | .003** |
| ObstInd | -17.8±47.1 | -29.3±51.8 | -53.7±34.7 | .024** |
| Vkap | 42.0±74.6 | 82.9±144.5 | 71.2±57.7 | .521 |

* Anova

**Kruskal-Wallis chi-square

TARTIŞMA

BPH 50 yaş üzeri erkek popülasyonda yaygın olarak görülmektedir. BPH ile ilişkili AÜSS'da bu yaşlarda görülmeye başlar ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı da artar (1,2,12). BPH'ı olan hastalarda ilk tercih medikal tedavidir. Ancak alfa blokörlere BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde semptomatik cevap oranı %35 düzeyindedir (15). Bu durum kombine tedavi arayışlarını arttırmıştır. 1990'lı yıllara kadar 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin alfa blokör tedavi ile kombinasyonun monoterapiye belirgin bir üstünlüğünün olmadığı belirtilirken daha sonra yapılan önemli bazı çalışmalardan sonra günümüzde AUA ve EAU klavuzlarında önerilen bir tedavi halini almıştır (13).

BPH'ya bağlı mesane çıkım obstruksiyonu (MÇO) olan hastaların yaklaşık yarısında istemsiz detrusör kontraksiyonları ve AÜSS mevcuttur. Bizim çalışmamızda da detrusör aşırı aktivitesi ortalama %35 düzeylerinde saptandı. MÇO+AÜSS olan hastaların cerrahi tedavi sonrası %40'ında mesane aşırı aktivitesi devam eder (14). Yapılan çalışmalarda özellikle iritatif semptomları baskın

olan hastalarda antikolinerjiklerin semptomatik düzelmeye etkileri olduğu gösterilmiştir (15).

BPH tedavisinde tamsulosin monoterapisi ve tolterodin+tamsulosin kombinasyonunun obstrüksiyon bulguları üzerine etkilerini semptomatik ve ürodinamik açıdan karşılaştıran çalışmalar mevcut iken tolterodin monoterapi kolunu da içeren bir çalışma mevcut değildir (16,17,18,20). Bu nedenle biz çalışmamızda tamsulosin ve tolterodin monoterapileri ve her iki ilacın kombinasyonunun semptomlar ve klinik prezentasyon yanında ürodinamik parametreler üzerine etkilerini de araştırdık.

Sıkışma, noktüri, sık idrara çıkma AÜSS ile ilişkilendirilmiş ve geniş biçimde literatürde çalışılmıştır. Kaplan ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları randomize plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada plasebo, tolterodin ve tamsulosin monoterapisi ile tolterodin+tamsulosin kombinasyonunu semptomatik açıdan kıyaslamışlardır. Oniki hafta sonunda kombinasyon grubunda sıkışma, noktüri, sık idrara çıkma anlamlı derecede azalma gösterirken tolterodin monoterapi grubunda sadece sıkışma episodları azalmış, tamsulosin grubunda bu üç

parametrede de değişiklik gözlenmemiş (16).

Kaplan ve arkadaşlarının başka bir çalışmalarında da daha önceden alfa blokör kullanan, yan etkilerden dolayı veya şikayetleri geçmediği için tedaviyi 1 ay veya daha uzun süre önce bırakan hastalara 6 ay boyunca tolterodin uygulanmış, sık idrara çıkma ve noktürde gözlenen iyileşmelerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş (17).

Rovner ve arkadaşlarının benzer çalışmasında ise tolterodin ve tamsulosin kombinasyonunun BPH ya bağlı AAM semptomlarını içeren hasta gruplarında sıkışma, noktüri ve sık idrara çıkma epizotlarında istatistiksel anlamlı düzelme gözlenmiş (18).

Chapple ve arkadaşlarının 2008 yılında AÜSS olan 652 erkek üzerinde tolterodinin etkinliğini araştırdıkları başka bir çalışmada ise alfa blokör tedaviye tolterodin eklenmesinin sadece alfa blokör tedaviye göre günlük işeme değişkenleri ve İPSS skorları üzerinde anlamlı düzeyde daha etkin olduğunu saptamışlardır (19).

Yine Kaplan ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada tolterodin + tamsulosinin sıkışma, noktüri ve sık idrara çıkmada anlamlı değişiklik yaptığı gösterilirken, tamsulosin monoterapisinin sadece sıkışma ve noktürde anlamlı değişiklik gösterdiği görülmüş (20). Tolterodinin ise hiçbir parametre üzerine etkisi gösterilememiş (20). Bizim çalışmamızda iritativ semptomlardan noktüri ayrı bir parametre olarak da incelendi ve tolterodin, tamsulosin ve kombinasyon grubunda tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik gözlendi. Roehrborn ve arkadaşlarının çalışma bulguları ile uyumlu olarak çalışmamızda kombinasyon grubundaki 20 hastanın tümünün tedavi sonrası noktüri sayısı 3'ün altında idi ve kombine tedavi İPSS'in iritativ alt skorunda ve noktüri sayısında her iki gruptan daha etkindi (21).

Athanasopoulos ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada ne tamsulosin grubunda ne de tamsulosin+tolterodin grubunda rezidüel idrar miktarında anlamlı değişiklik saptamamışlardır (23). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da rezidüel volümlerin düşme eğiliminde olduğunu bildirmişler. Roehrborn ve arkadaşlarının çalışmasında da prostat boyutu ≥ 29 ml olan grupta

veya <29 ml olan grupta rezidüel volümde artış olmadığını tespit etmişlerdir (22). Bizde çalışmamızda güncel literatür ile uyumlu olacak şekilde tolterodin grubunda anlamlı değişiklik saptamaz iken tamsulosin ve kombinasyon gruplarında rezidüel idrar miktarında anlamlı olarak azalma saptadık.

Alfa blokör ve antimuskariniklerin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda ilaçların ve kombinasyonların Qmax üzerinde olumlu ya da etkisiz olduğuna dair sonuçlar verilmektedir. Bizim çalışmamızda bir çok çalışma ile uyumlu olarak tolterodin ve tamsulosin grubunda Qmax'da anlamlı değişiklik görülmedi ancak kombinasyon grubunda artış anlamlı olarak saptandı (22,23).

Yang ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında ürodinamik inceleme yapılmaksızın alfa blokör ve antimuskarinik tedavinin güvenle kullanılabileceğini vurgulamışlardır (24). Mevcut literatüre bakıldığında BPH ilişkili AÜSS medikal tedavisinde alfa blokör, antimuskarinik monoterapisi ve kombinasyon uygulamalarının ürodinamik parametreler ışığında incelendiği çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu amaçla yapılan ilk çalışmalardan biri olan Athanasopoulos ve arkadaşlarının BPH ve aşırı aktif mesane bulguları olan hastalar ile yaptıkları çalışmalarında tamsulosin grubunda PdetQmax değerinde değişiklik saptamaz iken tamsulosin +tolterodin grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmiştir (23). Biz de çalışmamızda benzer şekilde tolterodin ve tamsulosin grubunda PdetQmax'da anlamlı değişiklik saptamadık ancak kombinasyon grubunda anlamlı azalma saptadık. Yine aynı çalışmada Vkap hem tamsulosin grubunda hem de tamsulosin+tolterodin grubunda değişiklik göstermediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sistometrik kapasite tolterodin ve tamsulosin grubunda değişiklik göstermezken kombinasyon grubunda anlamlı biçimde arttı.

Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda Abrams-Griffith obstrüksiyon skorlarını da (ObstInd) inceledik. PdetQmax-2.Qmax formülü ile hesaplanan değerler >40 obstrüksiyon lehine, 20-40 gri zon ve <20 normal olarak değerlendirildi. ObstInd skorları da tolterodin ve tamsulosin grubunda değişiklik göstermezken kombinasyon grubundaki azalma anlamlı idi.

BPH'da antimuskarinik ilaç kullanımının korkulan en önemli yan etkisi üriner retansiyondur. Yapılan birçok çalışmada kombine tedavinin üriner retansiyon riskini arttırmadığı yönünde bulgular mevcuttur (15,17,23,25) Bizim çalışmamızda da sadece tamsulosin ve tolterodin grubunda birer hasta üriner retansiyon nedeni ile çalışmayı bıraktı.

Güncel bilgilerimiz, AAM varlığının AÜSS şikayetlerine katkısı olabileceği gibi bu semptomların tamamen bağımsız olarak prostat büyümesi veya mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı olabileceği yönündedir. Primer mesane problemlerine bağlı AÜSS olan hastalar sadece antimuskarinik tedaviden fayda görebilirken, prostat büyümesine bağlı veya birlikte mesane disfonksiyonu olan hastalar antimuskarinik ve alfa blokör tedaviden daha fazla yarar sağlayacaktır (26).

Sonuç olarak klinik ve ürodinamik parametrelere dayanarak yaptığımız bu prospektif randomize ön çalışmamızda BPH'ya bağlı AÜSS bulunan hastalarda tolterodin monoterapisi IPSS'yi ve noktüri sayısını tamsulosin monoterapisi ise ek olarak rezidüel idrar miktarını anlamlı derecede azaltmıştır. Tolterodin+tamsulosin kombinasyonu ise maksimal akım hızı, sistometrik kapasite, maksimal akım hızındaki detrusör basıncı ve obstrüksiyon indeksi gibi tüm ürodinamik obstrüksiyon göstergelerinde anlamlı düzelme sağlamıştır. Ayrıca her üç tedavi karşılaştırıldığında kombine tedavinin IPSS iritatif alt skorunda ve noktüri sayısında diğer gruplardan daha etkili olduğu, diğer parametrelerde ise benzer etkinlik gösterdiği saptanmıştır. BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalara basınç akım çalışması yapılmadan ilaç kullanılacaksa, AAM semptomu olanlara ve alfa blokör tedaviden fayda görmeyen hastaların kombine tedaviden fayda göreceğini, saptadığımız bulgularımızın daha fazla sayıda hasta ve uzun süreli takipleri de içeren çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with Age. *J Urol* 1984;132:474-9.
- Tanagho EA, McAninch JW, Joseph C, Presti JR. Neoplasm of the Prostate Gland. In: Tanagho EA, McAninch JW, eds. *Smith's General Urology*. 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2004. p. 367-85.
- Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, Richard F, Garraway WM, Sagnier PP, et al. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology* 1998;51:428-36.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardization sub-committee of the international continence society. *Urology* 2003;61:37-49.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-14.
- Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. [Internet]. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology (EAU) 2012; Available from http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS_LR.pdf.
- Kirby R, Lepor H. Evaluation and Non-Surgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007, p. 2766-802.
- Tarcan T, Yazıcı C. Benign Prostat Hiperplazisi Tanı ve Tedavisinde EAU ve AUA Klavuzlarının Karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 2006;32:110-7.
- Kaplan S, Walmsley K, Te A. Tolterodine Extended Release Attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008;179(Suppl):82-5.
- Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006;175:999-04.
- Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004;46:547-54.
- Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005;174:1887-91.
- Kirby R, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al. For the 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.
- Price DA, Ramsden PD, Stobbart D. The unstable bladder and prostatectomy. *Br J Urol* 1980;52:529-31.
- Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and overactive bladder. *BJU Int* 2004;94:817-20.
- 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;296:2319-30.
17. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174:2273-6.
 18. Rovner ES, Kreder K, Sussman DO, Kaplan SA, Carlsson M, et al. Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2008;180:1034-41.
 19. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009;56:534-41.
 20. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: Effects on urinary symptoms assessed by the international prostate symptom score. *BJU Int* 2008;102:1133-9.
 21. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int* 2006;97:1003-6.
 22. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: Effects of prostate size. *Eur Urol* 2008;55:472-81.
 23. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: A prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003;169:2253-6.
 24. Yang Y, Zhao XF, Li HZ, Wang W, Zhang Y, Xiao H, et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolteradine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120:370-4.
 25. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006;68:328-32.
 26. Chung DE, Kaplan SA. Current role for combination therapy in male LUTS. *Arch Esp Urol* 2010;63:323-32.

Başvuru Tarihi: 29.05.2012, Kabul Tarihi: 20.07.2012

Correspondence/İletişim

Özer GÜZEL
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, ANKARA
Tel: 0312 5085279-GSM: 0532 4301496
Fax: 0312 3111121
E-mail: drozerguzel@gmail.com

For citing/Atf için:

Özer G, Öztekin ÇV, Sungur M, Uğurlu Ö, Doluoğlu, ÖG, Yılmaz N, Mesut Ç. Effects of tolterodine and tamsulosin combination on symptoms and bladder outlet obstruction in patients with benign prostate hyperplasia. *J Turgut Ozal Med Cent* 2013;20(1):12-18 DOI: 10.7247/jtomc.20.1.4