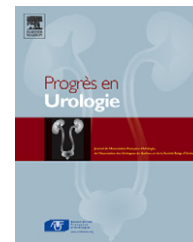




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ARTICLE DE REVUE

Traitement médical de l'hyperplasie bénigne de la prostate : revue de littérature par le CTMH/AFU

Benign prostatic hyperplasia medical treatment: Systematic review of the literature by the CTMH/AFU

G. Robert^{a,*,1}, A. Descazeaud^{b,c,1},
N. Barry Delongchamps^{d,1}, J.-N. Cornu^e,
A.R. Azzouzi^f, O. Haillot^g, M. Devonec^h,
M. Fourmarierⁱ, C. Ballereau^j, B. Lukacs^e,
O. Dumonceau^k, C. Saussine^l,
A. de la Taille^{m,n}, Comité des troubles mictionnels de
l'homme de l'Association française d'urologie

^a Service d'urologie, CHU de Bordeaux, université Bordeaux-Segalen, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

^b Service d'urologie, CHU de Limoges, 87042 Limoges, France

^c EA3842, faculté de médecine, université de Limoges, 87000 Limoges, France

^d Service d'urologie, CHU Cochin, AP-HP, 75014 Paris, France

^e Service d'urologie, hôpital Tenon, AP-HP, Université Paris 6, 75020 Paris, France

^f Service d'urologie, CHU Angers, 49000 Angers, France

^g Service d'urologie, CHU de Tours, 37000 Tours, France

^h Service d'urologie, CHU Lyon Sud, 69495 Lyon, France

ⁱ Service d'urologie, CH Aix en Provence, 13616 Aix en Provence, France

^j 59800 Lille, France

^k Service d'urologie, hôpital Saint-Joseph, 75014 Paris, France

^l Service d'urologie, CHU Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

^m Service d'urologie, CHU Mondor, AP-HP, 94000 Créteil, France

ⁿ Inserm U955 Eq07, 94000 Créteil, France

Reçu le 17 juin 2011 ; accepté le 26 juillet 2011

Disponible sur Internet le 23 septembre 2011

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gregoire.robert@chu-bordeaux.fr (G. Robert).

¹ Les trois premiers auteurs ont contribué de façon égale à ce travail.

MOTS CLÉS

Hyperplasie bénigne
de prostate ;
Traitement médical

Résumé

Introduction et objectifs. — Le traitement médical des symptômes du bas appareil urinaire en rapport avec une hyperplasie bénigne de prostate (SBAU-HBP) a beaucoup évolué ces dernières années avec l'apparition de nouvelles molécules et l'utilisation de molécules plus anciennes jusque là contre-indiquées. L'objectif de cette revue est de faire une mise point sur l'état actuel des connaissances concernant le traitement médical des SBAU-HBP en reprenant les données des principales études randomisées publiées ces dernières années.

Patient et méthode. — Une revue systématique de la littérature scientifique a été réalisée à partir de la base de données PubMed. La recherche a été effectuée entre 1990 et 2011 avec les mots clés suivants : « benign prostatic hyperplasia » et « medical therapy ». Une littérature extrêmement riche a été analysée pour ne retenir que les publications de niveau de preuve 1 et 2. Ces publications ont été analysées en détails et les 30 références les plus informatives ont été retenues pour servir de base à la rédaction de cet article.

Résultats. — De nombreuses thérapeutiques médicales ont fait l'objet d'études randomisées pour le traitement des SBAU-HBP. En particulier, les anti-muscariniques, jusque là contre-indiqués, ont fait la preuve de leur efficacité et de leur bonne tolérance lorsque les troubles de la phase de remplissage prédominent sur les troubles de la phase de vidange. Les associations d'alpha-bloquants avec les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI), mais également avec les anti-muscariniques et les inhibiteurs de la PDEF-5 ont été évaluées et peuvent désormais être proposées en pratique clinique.

Conclusion. — Des essais cliniques randomisés permettent de considérer de nouveaux types de traitements médicaux dans la prise en charge médicale des SBAU-HBP. En 2011, la prise en charge médicale de l'HBP peut être plus individualisée et adaptée à la symptomatologie, aux antécédents et aux attentes des patients.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Benign prostatic
hyperplasia;
Medical treatment

Summary

Introduction and objectives. — The medical treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia (LUTS-BPH) has dramatically evolved within the last years: new drugs have been commercialized and others that used to be contra-indicated may now be prescribed. Our objective was to provide with an updated review of the scientific literature on the medical treatment of LUTS-BPH.

Patient and method. — A systematic review of the most recent scientific literature was performed. The query was addressed to the PubMed database using the following keywords: "benign prostatic hyperplasia" and "medical treatment". A very large amount of publications, from year 1990 until 2011, were reviewed to select the publications with level of evidence 1 and 2. These publications were analysed and the 30 most relevant were selected to serve as references for this article.

Results. — There are many randomized clinical trials in the field of LUTS-BPH medical treatment. Recently, anti-muscarinic agents have been assessed and have proven their efficacy and tolerance as long as the storage symptoms are predominant over the voiding symptoms. Combination therapies using alpha-blockers and 5-alpha reductase (5-ARI) inhibitors, but also anti-muscarinic agents and PDEF-5 inhibitors may also be prescribed depending on the patient's complaint.

Conclusion. — The publication of recent randomized clinical trials allows the urologists to use new drugs and new combination therapies in the medical treatment of LUTS-BPH. In 2011, the medical treatment decision-making may better integrate the patient's complaint and medical history.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction et objectifs

Les traitements médicaux des symptômes du bas appareil urinaire en rapport avec une hyperplasie bénigne de prostate (SBAU-HBP) ont pour objectifs l'amélioration des symptômes urinaires, l'amélioration de la qualité de vie et la prévention des complications [1]. Les recommandations

de prise en charge ont longtemps consisté à hiérarchiser les traitements disponibles en fonction de leur « efficacité » pour les faire correspondre avec la sévérité des symptômes évalués par l'International Prostate Symptom Score (IPSS). Ces arbres décisionnels sont utiles et ont largement participé à la standardisation des pratiques, mais ils sont aujourd'hui dépassés.

En effet, d'un côté, les symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) des phases de vidange et de stockage se côtoient et sont responsables d'une gêne très variable d'un individu à l'autre. De l'autre, les molécules disponibles ont évolué pour offrir des mécanismes d'action et des profils de tolérance très différents. Enfin, les patients ont également changé, avec l'association croissante de pathologies associées et de poly-médications. Chaque patient doit donc faire l'objet d'une prise en charge individuelle, adaptée à sa symptomatologie, à ses plaintes et à ses antécédents.

L'objectif de cette revue est de proposer une mise point sur l'état actuel des connaissances concernant le traitement médical des SBAU-HBP en reprenant les données des principales études randomisées publiées ces dernières années.

Patient et méthode

Une revue systématique de la littérature scientifique a été réalisée à partir de la base de données PubMed. La recherche a été effectuée entre 1990 et 2011 avec les mots clés suivants : « benign prostatic hyperplasia » et « medical therapy ». Une littérature extrêmement riche a été analysée pour ne retenir que les publications de niveau de preuve 1 et 2.

Un groupe de travail a ensuite été chargé de l'analyse des données de la littérature pour ne retenir que 30 publications parmi les plus informatives concernant le traitement médical des SBAU-HBP. Ce groupe, qui était composé de trois membres (NBD, GR, AD) du comité des troubles mictionnels de l'homme de l'association française d'urologie (CTMH-AFU) a analysé en détails ces publications et rédigé un premier document de travail.

Ce document de travail a ensuite été confié pour relecture aux autres membres du CTMH-AFU et discuté de façon collégiale. Des modifications ont été apportées en fonction des remarques de chacun et ont permis la rédaction du document de synthèse présenté ici.

Résultats

Surveillance

Le risque de complication d'une HBP correctement surveillée est très faible et il justifie en lui-même de pouvoir proposer une surveillance à tous les patients qui ne présentent pas de gêne importante ou de facteurs de risque de complication.

L'étude épidémiologique du comté d'Olmsted est très informative sur ce point [2]. Sur une période de 12 ans, l'augmentation annuelle de l'IPSS des habitants n'a été que de 0,18 points, la diminution de la débitmétrie de 2 % et l'augmentation du volume prostatique de 1,9 %. L'incidence cumulée des rétentions urinaires sur une période de quatre ans n'a été que de 2,7 %. Il faut néanmoins signaler que cette étude ne portait pas sur les patients présentant des SBAU-HBP, mais sur l'ensemble des hommes de la tranche d'âge concernée. Dans une étude randomisée comparant la résection transurétrale de la prostate avec la surveillance, les symptômes urinaires étaient jugés stables dans 85 % des cas à un an et dans 65 % des cas au bout de cinq ans [3].

Il est classique de proposer d'accompagner la surveillance des patients par des conseils « hygiéno-diététiques » même si leur impact sur la progression de la maladie reste modeste. La réduction de la quantité de boissons, la diminution de la consommation d'alcool et de caféine, l'éviction des médicaments contre-indiqués, le traitement d'une constipation associée ou l'aide à la mobilisation pour les patients invalides sont les mesures minimales à conseiller qui font actuellement consensus.

Par ailleurs, une explication claire portant sur le caractère bénin de la pathologie, sur son évolution, sur les signes annonciateurs de complication et sur le rythme de la surveillance ont prouvé qu'ils apportaient une amélioration significative des symptômes urinaires et du risque de progression par rapport au traitement standard [4].

Traitements médicaux de référence

Alpha-bloquants

Il est habituellement admis que les alpha-bloquants agissent en inhibant les récepteurs alpha-1 situés sur les cellules musculaires lisses prostatiques et le col vésical. Ils permettent ainsi une diminution de l'obstruction prostatique et une ouverture du col vésical. Néanmoins, leurs effets sur les paramètres urodynamiques sont modestes et il est probable que d'autres récepteurs alpha situés au niveau de la vessie ou de la moelle épinière soient impliqués.

Les alpha-bloquants ont fait l'objet de nombreuses études randomisées contrôlées et de plusieurs méta-analyses. Ils permettent une diminution de l'IPSS de 35 à 40 % et une augmentation du débit urinaire de 20 à 25 %. Ces améliorations sont supérieures au placebo, stables sur une période de plus de quatre ans et ne nécessitent qu'une seule prise par jour [5].

L'amélioration est obtenue après seulement 48 heures de traitement ce qui représente l'un des avantages de ce type de traitement [6]. En cas de rétention urinaire, la prescription d'un alpha-bloquant avant l'ablation de la sonde urinaire permet d'améliorer les chances de succès d'environ 15 % par rapport à un placebo [7]. En revanche, sur le long terme, les alpha-bloquants ne semblent pas permettre de diminution significative du risque de rétention urinaire par rapport au placebo [8].

Tous les alpha-bloquants (tamsulosine, terazosine, alfuzosine, doxazosine, silodosine) ont une efficacité globalement comparable, mais leur uro-sélectivité et leurs profils de tolérance sont variables. Les effets vasodilatateurs et donc hypotensifs sont plus fréquents sous terazosine ou doxazosine (2 à 8 %) [9,10]. Au contraire, la silodosine a une excellente tolérance cardiovasculaire [11]. En revanche, la tamsulosine et la silodosine sont plus fréquemment responsables d'une baisse de volume de l'éjaculat (90 %) et d'une anéjaculation (20 %) [11,12]. Certains effets indésirables peuvent donc justifier des changements de molécule à l'intérieur de cette même classe thérapeutique.

Inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI) agissent en bloquant la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone. Il existe deux principales isoformes de cette enzyme : le type 1 et le type 2. Le finasteride inhibe

l'isoforme 2 et le dutasteride inhibe les deux isoformes si bien que les taux sériques de dihydrotestostérone sont plus effondrés sous dutasteride que sous finasteride sans que cela n'ait de conséquence évidente au niveau prostatique [13].

Les 5-ARI entraînent une apoptose des cellules épithéliales prostatiques. Ils conduisent ainsi à une réduction du volume prostatique de 20 % à 30 % et du PSA de 50 % après six à 12 mois de traitement [14]. Ils permettent une diminution de l'IPSS de 23 à 33 % et une augmentation du débit urinaire de 0,9 à 2,2 mL/s [15]. La réduction du volume prostatique dépend du volume initial mais n'est significative que pour les prostates de plus de 30 à 40 mL [16].

Aucune comparaison directe d'efficacité n'a été effectuée entre les deux molécules disponibles, mais elles sont habituellement considérées comme équivalentes du point de vue de leur efficacité sur les symptômes urinaires. Par rapport aux alpha-bloquants, la réduction des symptômes est plus lente (six à 12 mois), mais les 5-ARI permettent une diminution significative du risque de rétention urinaire et de chirurgie lorsqu'ils sont utilisés plusieurs années [17]. Les principaux effets secondaires constatés sont la diminution de la libido (6 %), la dysfonction érectile (8 %), la diminution du volume de l'éjaculat (4 %) et la gynécomastie (2 %) [17,18]. Leur fréquence tend à diminuer avec la durée du traitement et ne diffère pas en fonction de la molécule utilisée.

L'étude PCPT a mis en évidence une diminution de l'incidence de 24 % des cancers de la prostate dans le groupe des patients traités par finasteride mais une augmentation de 22 % de la fréquence des cancers de haut grade [19]. Cette augmentation des cancers de mauvais pronostic n'a pas été confirmée par la suite, notamment par l'étude REDUCE [20] ; il est probable que cette augmentation soit due à la diminution du volume de la glande qui conduirait à un meilleur échantillonnage par les biopsies prostatiques.

Association alpha-bloquant + inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Avec un recul de seulement 12 mois les études initiales ne permettaient pas de mettre en évidence un avantage en faveur de la bithérapie. Des suivis à plus long terme sont actuellement disponibles. Dans l'étude MTOPS, avec un recul moyen de 4,5 ans, une association de finasteride et doxazosine a montré une réduction significative du risque de progression de l'IPSS, de rétention urinaire ou de chirurgie d'environ 30 % par rapport à chacune des monothérapies et de 66 % par rapport au placebo [8]. Les résultats à quatre ans de l'étude CombAT vont dans le même sens. Chez des patients ayant une prostate de plus de 30 mL et des symptômes urinaires modérés à sévères, l'association de tamsulosine et de dutasteride est supérieure à chacune des monothérapies [21]. Sur le long terme, cette association thérapeutique permettait une réduction du risque de rétention ou de chirurgie par rapport à l'alpha-bloquant seul (– 70 %), mais pas par rapport au dutasteride seul.

La bithérapie doit donc être maintenue plusieurs années pour permettre une amélioration significative par rapport à une monothérapie, mais sur le long terme, l'effet de la bithérapie pour la prévention des complications de l'HBP n'est pas différent de celui d'un 5-ARI en monothérapie.

Extraits de plante

Deux extraits de plantes sont disponibles en France : le *Serenoa repens* et le *Pygeum africanum*. Leur mode d'action reste mal connu même si des activités anti-androgéniques, anti-ostrogéniques et anti-inflammatoires ont été mises en évidence.

Une étude randomisée a confirmé que le *Serenoa repens* avait une efficacité équivalente à la tamsulosine sur une période d'un an. Une légère supériorité du *Serenoa repens* a également été retrouvée sur les symptômes de stockage [22]. En revanche, les études randomisées versus placebo ont mis en évidence des résultats discordants ou présentaient d'importants problèmes méthodologiques [23].

Concernant le *Pygeum africanum*, plusieurs études randomisées ont été réalisées versus placebo. Ces études ont confirmé, pour la plupart, une efficacité sur les symptômes urinaires liés à l'HBP mais elles manquaient de rigueur dans l'évaluation. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant le *Pygeum africanum* aux alpha-bloquants ou aux 5-ARI [24].

Bien que les effets prouvés de ces molécules sur les symptômes urinaires soient modestes, elles restent utiles dans le traitement de l'HBP en raison de leur excellent profil de tolérance qui les rend utilisables chez la majorité des patients.

Autres traitements médicaux ayant fait la preuve de leur efficacité dans l'hyperplasie bénigne de prostate

Anticholinergiques

Les anticholinergiques agissent en bloquant l'action de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques des cellules musculaires lisses vésicales. Ils agissent également au niveau d'autres récepteurs muscariniques situés sur les cellules épithéliales salivaires, les cellules urothéliales vésicales et les cellules du système nerveux central et périphérique. Cette classe thérapeutique est habituellement contre-indiquée dans l'HBP en raison d'un risque théorique d'aggravation de la dysurie par diminution de la contractilité vésicale.

Plusieurs études ont montré que l'utilisation d'anticholinergiques en monothérapie chez des patients présentant des symptômes urinaires de stockage permettait une amélioration de la symptomatologie urinaire sans aggravation significative du résidu post-mictionnel ni du risque de rétention urinaire [25,26]. Une étude contrôlée randomisée, l'étude TIMES, a mis en évidence une réduction de la symptomatologie urinaire dans 80 % des cas par une association de tolterodine et de tamsulosine contre 60 % sous placebo après seulement 12 semaines de traitement [26]. Dans cette même étude, l'association avec l'alpha-bloquant était plus efficace que la tolterodine seule. De même, l'association d'oxybutynine et de tamsulosine semblait plus efficace que la tamsulosine seule [27].

Dans toutes ces études, le résidu post-mictionnel et le risque de rétention urinaire n'étaient pas augmentés de manière significative par la prescription d'anticholinergique. Néanmoins, il reste plus raisonnable de ne pas utiliser ces médicaments en cas d'obstruction prostatique et de dysurie manifestes.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) agissent sur la voie du NO qui est l'une des voies principales de la contraction musculaire lisse calcium dépendante. De cette manière, ils induisent une relaxation des fibres musculaires lisses prostatiques et vésicales.

Le sildenafil, le vardenafil et le tadalafil ont tous les trois montré dans des études contrôlées randomisées une efficacité supérieure au placebo pour le traitement des symptômes urinaires liés à l'HBP [28–30]. L'amélioration de l'IPSS portait à la fois sur les symptômes de stockage et de vidange et est de deux points supérieure au placebo. L'effet du produit était obtenu après quelques semaines de traitement.

Plusieurs études récentes laissent penser que les IPDE5 pourraient être plus efficaces en association avec un alpha-bloquant [31].

Ce type de produit reste contre-indiqué en association avec les dérivés nitrés. Le principal obstacle à leur utilisation dans l'HBP est l'absence d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication et l'absence de remboursement par l'assurance maladie.

Conclusion

Le traitement médical de l'HBP non compliquée a beaucoup évolué ces dernières années. De nouvelles molécules et de nouvelles associations thérapeutiques ont été évaluées dans des études randomisées et peuvent donc désormais être proposées en pratique courante.

En 2011, le choix d'un traitement médical plutôt que d'un autre doit principalement tenir compte de la gêne exprimée par le patient et de ses attentes. Dans cette optique, les spécificités d'action des différentes molécules disponibles doivent être prises en compte pour éviter des schémas thérapeutiques trop stéréotypés et ne pas hésiter à avoir recours aux anticholinergiques, aux IPDE5 ou à l'association d'alpha-bloquant et d'inhibiteurs de la 5-ARI.

Déclaration d'intérêts

GR, AD, ADLT, ARA, MD. Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude pour Allergan, GSK.

BL, interventions ponctuelles : activités de conseil pour Abott, Zambon et GSK.

AD, interventions ponctuelles : activités de conseil pour Bouchara Recordati.

GR, interventions ponctuelles : activités de conseil pour Pierre Fabre Médicaments. GR, conférences : invitations en qualité d'intervenant pour Pierre Fabre Médicaments, GSK, Bouchara Recordati, Zambon.

ADLT, interventions ponctuelles : activités de conseil pour Astellas, GSK, Zambon, Bouchara Recordati, Pierre Fabre Médicament.

ARA, interventions ponctuelles : activités de conseil pour GSK, Zambon, Ferring et Steba Pharma.

CS, interventions ponctuelles : activités de conseil pour GSK, Astellas et Allergan ; essais cliniques : en qualité d'investigateur principal pour Bouchara Recordati et Ipsen.

OH, interventions ponctuelles : activités de conseil pour GSK et Bouchara Recordati ; essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude pour GSK.

OD, MF, NBDL, CB, JNC : aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Descazeaud A. Traitement médical de l'hyperplasie bénigne de prostate. *Prog Urol* 2009;19(12):890–2.
- [2] Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;97(2):3–6, discussion 21–22.
- [3] Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998;160(1):12–6, discussion 16–17.
- [4] Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, et al. Self-management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334(7583):25.
- [5] Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A, Matzkin H, van Moorseelaar RJ, Hartung R, et al. Alfuzosin 10 mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia: a 3-year experience in real-life practice. *BJU Int* 2008;101(7):847–52.
- [6] Narayan P, Tewari A. Overview of alpha-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998;51(4A):38–45.
- [7] McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005;65(1):83–9, discussion 89–90.
- [8] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349(25):2387–98.
- [9] Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002081.
- [10] Wilt TJ, Howe RW, Rutks IR, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD003851.
- [11] Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011;59(3):342–52.
- [12] Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1529–33.
- [13] Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5-alpha reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2179–84.
- [14] Zhu YS, Imperato-McGinley JL. 5-alpha reductase isozymes and androgen actions in the prostate. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1155:43–56.
- [15] Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox C, Anderson R, et al. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. *Eur Urol* 2000;37(5):528–36.
- [16] Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with

- finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996;48(3):398–405.
- [17] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, 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* 1998;338(9):557–63.
- [18] Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. 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(3):434–41.
- [19] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215–24.
- [20] Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D, et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1314–7.
- [21] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. 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(1):123–31.
- [22] Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002;41(5):497–506, discussion 506–497.
- [23] Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD001423.
- [24] Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001044.
- [25] 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(3):534–41.
- [26] Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Barendam 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(19):2319–28.
- [27] MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008;83(9):1002–10.
- [28] McVary KT, Monnig W, Camps Jr JL, 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(3):1071–7.
- [29] 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(6):1236–44.
- [30] 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(4):1228–34.
- [31] Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 2009;6(2):544–52.