

Benign prostat hiperplazisi/alt üriner sistem yakınmalarının medikal tedavisinde tadalafil

Prof. Dr. Ali Atan¹, Dr. Ersin Köseoğlu², Dr. Özer Baran³

¹Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

²Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği Asistanı

³Sağlık Bakanlığı, Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği Uzmanı

Alt üriner sistem yakınmaları (AÜSY), mesane hastalıklarına, üretra hastalıklarına, üreter alt uç hastalıklarına, prostat hastalıklarına, sinir sistemi hastalıklarına ve yaşlanmaya bağlı meydana gelebilir. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ile ilişkili AÜSY'ları (BPH/AÜSY) depolama ve miksiyon yakınmaları olarak 2 gruba ayrılır. Depolama yakınmaları denildiğinde sık idrara gitme (frequency), acil idrara gitme isteği (urgency) ve birden fazla gece idrara çıkma (nocturia) anlaşılır. Miksiyon yakınmaları denildiğinde ıkınarak idrar yapma (straining), idrar akımında azalma (weak stream), kesik kesik idrar yapma (intermittency), idrara başlamadan önce bekleme (hesitancy) ve mesanenin tam boşalmaması (incomplete emptying) anlaşılır. BPH ile ilişkili depolama ve miksiyon yakınmaları mesaneye, prostatın dinamik komponentine ve prostatın statik komponentine bağlı olarak meydana gelir. Prostatın dinamik komponenti, prostatik üretrada ve prostat içinde bulunan düz adale tonusuyla oluşur. Prostatın statik komponenti ise büyümüş olan prostatın kitle etkisi ile meydana gelir.

BPH/AÜSY'larının tedavisine karar vermede dikkate alınması hastalığa, hastaya ve hekime ait bazı kriterler vardır.

1. Hastalığa ait faktörler

a. Semptom düzeyi (0-35) ve rahatsızlık derecesi (0-6)

b. Akut üriner retansiyon (AÜR) ve cerrahi için risk faktörlerinin varlığı (1): Bu faktörler ileri yaş (62 yaş üzeri), düşük idrar akım hızı (10.6 ml/sn altı), fazla post-miksiyon rezidü idrar miktarı (39 ml üzeri), prostat büyüklüğü (31 ml üzeri) ve yüksek serum PSA düzeyidir (1.6 ng/dl üzeri).

c. BPH ile ilişkili komplikasyonların varlığı (2): Renal fonksiyon bozukluğu ve hidronefroz, inkontinans, tekrarlayan üriner enfeksiyon, tekrarlayan hematurü, mesane taşı ve AÜR olmasıdır.

2. Hastaya ait faktörler

Hastanın tercihi ve tedaviden beklentileri önemlidir. Bu anlamda bazı hastalar hemen tedavi olmayı, tedaviye bağlı cinsel fonksiyonlarının bozulmamasını (libido, ereksiyon, ejakulasyon fonksiyonları) ve maliyetsiz olarak tedaviye ulaşmayı isterler.

3. Hekime ait faktörler

Yapılacak tedaviler ile ilgili hekimlerin deneyimi ve sahip oldukları teknolojik donanım da tedavi seçiminde önemli parametrelerdir.

Günümüzde BPH/AÜSY'larının düzeltilmesinde izlem-gözlem yaklaşımından girişimsel tedavilere kadar değişen geniş bir tedavi yelpazesine sahibiz:

- İzlem-Gözlem

- *Medikal tedavi:* Alfa bloker ilaçlar; 5-ARİ ilaçlar, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE-5i), anti muskarinikler, tamamlayıcı ve alternatif tıp, desmopressin, loop diüretikleri, kombine tedaviler (Alfa bloker+5-ARİ, Alfa bloker+Antikolinergik, Alfa bloker+PDE-5i, 5-ARİ+PDE-5i, Alfa bloker+Antikolinergik+5-ARİ),

- *Minimal invazif tedavi*

- *Cerrahi tedavi*

Bu derlemede güncel literatürlere dayanarak PDE-5i'nin BPH/AÜSY'ları tedavisindeki yeri sunulacaktır. PDE-5i'leri ilk olarak 1998 yılında Sildenafil'in erektil disfonksiyon (ED) tedavisi için FDA onayı almasıyla klinik kullanıma girmiştir. Bunu takiben 2003 yılında Vardenafil ve Tadalafil ve 2005 yılında Udenafil ED tedavisi için FDA onayı olarak klinik kullanıma sunulmuş ajanlardır. Tadalafil ile ilgili olarak FDA 2008 yılında 2.5 ve 5 mg'lık dozların günlük kullanımını ve 2011 yılında AÜSY tedavisi için 5 mg'lık dozun kullanımını onaylamıştır.

Cinsel uyarı sonrası nöron ve endotelden salınan nit-

rik oksitin düz adale içerisinde girmesi ile aktif hale gelen Guanilat siklaz enziminin Guanozin trifosfattan siklik guanozin monofosfat (sGMP) oluşturması ile düz adale relaksasyonu meydana gelir. Çünkü sGMP bilinen en güçlü düz adale relaksanı ajanlardan birisidir. Daha sonra PDE-5 enzimleri yoluyla sGMP yıkılarak relaksasyon aktivitesi bitir ve hücre nötral haline geri döner. ED tedavisinde PDE-5'i'leri sGMP yıkımına yol açan fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek ortamda daha uzun süre sGMP kalmasını sağlarlar ve bu şekilde düz kas relaksasyonu devam ederek ereksiyon meydana gelir. PDE-5'i'leri bugün ED tedavisinin ilk seçeneği olarak kullanılmaktadır (3). Altta yatan nedene bağlı olarak PDE-5'i'lerinin ED tedavisindeki etkinliği %50-90 arasında değişmektedir. Genel ortalama %65-70 olarak bildirilmektedir. Bir grup hastada ilk kullanımda PDE-5'i'lerine yeterli cevap elde edilememektedir. Ancak bu hastalara %30-50'si aşağıdaki şartlar oluşturulduğunda cevap verir hale gelebilmektedir. Bunlar yeterli bilgilendirme, yeterli süre kullanım (4-8 defa), uygun zamanlama, başka bir PDE-5i kullanımı, yeterli cinsel uyarıcı, kronik kullanım ve yeterli dozda kullanımdır (4-6).

ED tedavisi için PDE-5'i'lerinin 1998 yılından günümüze yoğun olarak kullanımı neticesinde, PDE-5'i'lerinin ED tedavisi dışında BPH/AÜSY, tekrarlayan priapizmin, prematür ejakülasyonun, aşırı aktif mesanenin, peyroni hastalığının ve taş düşürme (medikal ekspulsif tedavi) tedavisi gibi çeşitli alanlarda da faydalı olduğu saptanmıştır (7-10). Bu derlemede sadece PDE-5'i'lerinin BPH/AÜSY'lerinin tedavisindeki kullanımı anlatılacaktır. PDE-5'i'lerinin BPH/AÜSY'leri üzerindeki etkisi ilk olarak 2002 yılında ED nedeniyle PDE-5i alan hastalarda AÜSY'lerinde ki düzelmenin fark edilmesi ile saptanmıştır (11). Daha sonra 2006 yılında Mulhall ve arkadaşlarının çalışmasında bu etki teyit edilmiştir (12). Bu etki pek çok araştırmacının ilgisi çekti ve kısa sürede PDE-5'i'lerinin BPH/AÜSY tedavisindeki etkisini inceleyen çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. PubMed'e "fosfodiesteraz inhibitörleri ve alt üriner sistem yakınması" şeklinde 2 anahtar kelime yazıldığında 350'e yakın makale listesi saptanmaktadır. Bu yoğun ilgi sonucu yapılan çalışmalarla BPH/AÜSY tedavisinde PDE-5'i'lerinin kullanımı ile ilgili gerekçeler ortaya konulmaya çalışılmıştır. BPH/AÜSY ve ED aynı yaş grubunun hastalıklarıdır ve BPH/AÜSY ile ED yaş artışı ile artmaktadır. Bu tablolardan birisinin ciddiyeti artınca diğersinin de ciddiyeti artmaktadır ve birisi için tedavi arandığında genelde diğersinin rahatsızlığı da olduğu

saptanmaktadır (13). Çünkü BPH/AÜSY ile ED'nun aynı fizyopatolojik nedenlere bağlı olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenler otonomik hiperaktivite, Rho kinaz yolağının aktive olması, nitrik oksit sentaz ve nitrik oksit oluşumunda azalma, pelvik ateroskleroz ve iskemidir (14). Buna ek olarak deneysel çalışmalarda korpus kavernozum dışında da böbrekte, üreterde, mesanede, prostatda ve üretrada da PDE-5 enziminin olduğu gösterilmiştir (15). Bu veriler, korpus kavernozum dışındaki üriner sistem dokularının da PDE-5'i'lerinin hedefi olduğunu ifade etmektedir. PDE-5'i'lerinin kullanımı ile düz kas relaksasyonu, perfüzyonun restorasyonu, oksijenizasyon artışı, duyuşsal sinyalizasyonun modüle edilmesi, inflamasyon azalması meydana gelir (15,16). Ayrıca deneysel çalışmalarda da PDE-5'i'lerinin düz kas hücre proliferasyonunda azalma (antiproliferatif etki) yaptığı gösterilmiştir (17).

Yapılan çalışmalarda tüm PDE-5'i'leri kullanılmış ve hepsinin BPH/AÜSY'nda düzelme sağladığı saptanmıştır. Ancak kısa dönem etkili PDE-5'i'lerinin (vardenafil, sildenafil) BPH/AÜSY tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların sayısı yetersizdir. Ayrıca bu moleküllerin BPH/AÜSY tedavisinde kullanımları ile ilgili FDA onayları da yoktur (18,19). PDE-5'i'leri içerisinde sadece Tadalafil 5 mg Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından 2011 yılında BPH/AÜSY tedavisinde onay almıştır. Daha sonra aynı yıl Meksika da, 2012 yılında da Kanada'da, Arjantin'de, Güney Kore'de, Rusya'da, İsrail'de, Avrupa Birliği'nde ve Türkiye'de de onay almıştır.

Roehrborn ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada BPH/AÜSY tedavisinde Tadalafil'in hangi dozda kullanımının gerekli olduğu araştırılmıştır (20). Bu çalışmada en az 6 aydır BPH/AÜSY olan toplam 1058 hasta random olarak plasebo, tadalafil 2.5 mg, tadalafil 5 mg, tadalafil 10 mg ve tadalafil 20 mg olarak 5 gruba ayrılmıştır. Toplam ilaç kullanım süresi 12 haftaydı. Tedavi sonrası tadalafil'in tüm dozlarının plaseboya göre erektil fonksiyon üzerinde anlamlı düzeyde düzelme sağladığı saptanmıştır. AÜSY üzerinde de tadalafil'in tüm dozlarının plaseboya göre anlamlı düzelme sağladığı, ancak BPH etki indeksine göre sadece tadalafil 5 mg, 10 mg ve 20 mg'ın plaseboya ve tadalafil 2.5 mg'a göre anlamlı bir düzelme saptadığı bulunmuştur. BPH etki indeksi AÜSY'lerinin günlük yaşam üzerindeki etkisini gösteren bir sorgulamadır. Ancak tadalafil 5 mg ile tadalafil 10 ve 20 mg'ın AÜSY üzerindeki etkileri

aynı düzeydeydi. Bu veriler BPH/AÜSY tedavisinde etkin en düşük tadalafil dozunun 5 mg olduğunu göstermektedir. Daha sonra Egerdie ve arkadaşlarının çalışmasında da aynı sonuçlar elde edilmiştir (21). Bu çalışmada ED ve AÜSY olan toplam 606 hasta plasebo, tadalafil 2.5 mg ve tadalafil 5 mg grubuna ayrılarak 12 hafta süreyle tedavi edilmişlerdir. Oniki haftalık süre sonrası yapılan değerlendirmede tadalafil'in her dozunun plaseboya göre erektil fonksiyonda anlamlı düzelme sağladığı saptanmıştır. Ancak AÜSY'nda ve BPH etki indeksini gösteren sorgulamada ise sadece tadalafil 5 mg'in anlamlı düzelme sağladığı, plasebo ve tadalafil 2.5 mg arasında bir fark olmadığı görülmüştür. BPH/AÜSY tedavisi için kullanılan Tadalafil 5 mg'in bazı yan etkileri de vardır. Klinik çalışmalarda 12 haftalık kullanımı sonrası ortaya çıkan yan etkiler %4.1 baş ağrısı, %2.4 dispepsi, %2.4 sırt ağrısı, %2.1 nasofarenjit, %1.4 diyare, %1.4 ekstremitte ağrısı, %1.3 miyalji ve %1 baş dönmesidir (22). Bu değerler kabaca plaseboya göre 2 kat fazla değerlerdir. Tadalafil 5 mg'in AÜSY üzerindeki etkisi başlangıçtaki AÜSY ciddiyetinden (<20, 20≥), yaştan (≤65, >65 yıl), önceden alfa adrenerjik ilaç veya PDE-5i kullanım öyküsünden, total testosteron düzeyinden (<300, 300≥ ng/dl) ve PSA ile öngörülen prostat volümünden (≤40, >40 ml) bağımsız olarak meydana gelmektedir (23). BPH/AÜSY devamlılık gösteren bir tablodur. Bu nedenle de tedavinin kesintisiz olarak kullanılması gereklidir. Günümüzde tadalafil 5 mg'in uzun dönem etkinliği ve tolerabilitesi ile ilgili çok çalışma yoktur. Sadece Donatucci ve arkadaşlarının 52 haftalık kullanım sonrası elde ettikleri veriler vardır. Bu süre sonrasında tadalafil 5 mg AÜSY için faydalı bulunmuştur (24). Ancak daha uzun kullanım ile ilgili yeterli verilere sahip değiliz.

BPH/AÜSY ve ED genelde aynı yaş grubunun hastalıkları olduğu için tek bir ilaç ile 2 tablonun tedavisi hedeflenmektedir. Ancak Tadalafil 5 mg'in AÜSY tedavisinde

etkinliği için ED'nun olması gerekli değildir. Çünkü ED'u olmayan hastalarda da AÜSY tedavisinde tadalafil 5 mg başarılıdır (25). Tadalafil 5 mg ile BPH/AÜSY tedavisinde esas önemli olan konu tadalafil'in yazının başlangıç kısmında belirtildiği gibi AÜSY'larını oluşturan 3 komponente de etki etme potansiyeline sahip olmasıdır. Yapılan çalışmalarda tadalafil'in düz kas relaksasyonu üzerindeki etkisi tartışmasız olarak gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda da düz kas hücre proliferasyonunda azalmaya (antiproliferatif etki) neden olduğu gösterilmiştir (14-17). Ancak deneysel çalışmalarda gösterilen prostatın düz kaslarında oluşturacağı antiproliferatif etkinin klinik olarak da gösterilmesi gereklidir.

Bu veriler ışığında Avrupa Üroloji Derneği kılavuzuna göre Tadalafil 5 mg'in AÜSY monoterapisinde yeri vardır, etkinliği 1. haftada başlamaktadır, IPSS'de düzelme sağlamaktadır (%22-37, 4.7-6.6 puan), BPH etki indeksini ve Hayat kalitesi skorunu anlamlı düzeltmektedir, post miksiyon rezidü üzerinde ve maksimum idrar akımı üzerinde etkisi yoktur, diğer AÜSY için kullanılan ilaçlar ile PDE-5i'lerinin kombinasyonu ile ilgili yeterli veri yoktur ve bir yıl üzeri kullanımda etkinlik ve tolerabilite ile ilgili veri yoktur (26). İtalyan BPH tedavi kılavuzu da kısa etkili fosfodiesteraz inhibitörlerinin (Vardenafil ve Sildenafil) AÜSY monoterapisinde yeri olmadığını belirtmektedir (27).

Sonuç olarak 2014 yılındaki Avrupa Üroloji Derneği kılavuzu ED'u olan veya olmayan AÜSY'lı erkeklerde PDE-5i kullanımını kanıt düzeyi 1a ve öneri derecesi A olarak belirtmektedir. Halen Avrupa'da bu endikasyon ile onay almış tek ajanın Tadalafil 5 mg olduğu ifade edilmektedir. Bundan sonraki süreçte bir yıldan uzun kullanımda etkinlik ve tolerabilitenin nasıl olduğunun saptanması, antiproliferatif etkinin klinik olarak gösterilmesi ve diğer AÜSY tedavisinde verilen ajanlar ile beraber kullanım konusunda yeterli verilerin ve onayın elde edilmesi hedeflerimiz olmalıdır.

Kaynaklar

1. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, Meehan AG, Bautista OM, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM, Roehrborn CG;MTOPS RESEARCH Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol.* 2006 Apr;175: 1422-6; discussion 1426-7.
2. Emberton M, Fitzpatrick JM, Rees J. Risk stratification for benign prostatic hyperplasia (BPH) treatment. *BJU Int.* 2011 Mar;107: 876-80.
3. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E; European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol.* 2010 May;57: 804-14.
4. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: the day after. *Eur Urol.* 2007 Jan;51:75-88; discussion 89.
5. Ferguson J, Carson C. Phosphodiesterase type 5 inhibitors as a treatment for erectile dysfunction: Current information and new horizons. *Arab Journal of Urology* 2013 Sep;11: 222-9.
6. Bruzziches R, Francomano D, Gareri P, Lenzi A, Aversa A. An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2013 Jul;14: 1333-44.
7. Sandner P, Hütter J, Tinel H, Ziegelbauer K, Bischoff E. PDE5 inhibitors beyond erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2007 Nov-Dec;19: 533-43.
8. Ückert S, Kuczyk MA, Oelke M. Phosphodiesterase inhibitors in clinical urology. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013 May;6: 323-32.
9. Kumar S, Jayant K, Agrawal S, Singh SK. Comparative efficacy of tam-

- sulosin versus tamsulosin with tadalafil in combination with prednisolone for the medical expulsive therapy of lower ureteric stones: a randomized trial. *Korean J Urol.* 2014 Mar;55: 196-200.
10. Jayant K, Agrawal R, Agrawal S. Tamsulosin versus tamsulosin plus tadalafil as medical expulsive therapy for lower ureteric stones: a randomized controlled trial. *Int J Urol.* 2014 Oct;21: 1012-5.
 11. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002 Dec;90: 836-9.
 12. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2006 Jul;3: 662-7.
 13. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract.* 2013 Jan;67: 32-45.
 14. Govorov A, Kasyan G, Priymak D, Pushkar D, Sorsaburu S. Tadalafil in the management of lower urinary tract symptoms: a review of the literature and current practices in Russia. *Cent European J Urol.* 2014;67: 167-77.
 15. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2006 Dec;98: 1259-63.
 16. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, Wyndaele JJ, Melby T, Viktrup L. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn.* 2011 Mar;30: 292-301.
 17. Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, Marini M, Gacci M, Vignozzi L, Vannelli GB, Carini M, Forti G, Maggi M. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology.* 2007 Mar;148: 1019-29.
 18. 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 Mar;177: 1071-7.
 19. Gacci M, Vittori G, Tosi N, Siena G, Rossetti MA, Lapini A, Vignozzi L, Serni S, Maggi M, Carini M. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med.* 2012 Jun;9: 1624-33.
 20. 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 Oct;180: 1228-34.
 21. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, Wong DG, Secrest RJ. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med.* 2012 Jan;9: 271-81.
 22. Carson CC, Rosenberg M, Kissel J, Wong DG. Tadalafil - a therapeutic option in the management of BPH-LUTS. *Int J Clin Pract.* 2014 Jan;68: 94-103.
 23. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, Cox D, Watts S, Dey D, Viktrup L. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology.* 2013 Sep;82: 667-73.
 24. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int.* 2011 Apr;107: 1110-6.
 25. Hatzimouratidis K. A review of the use of tadalafil in the treatment of benign prostatic hyperplasia in men with and without erectile dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2014 Aug;6: 135-47.
 26. S. Gravas, A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Drake, C. Gratzke, S. Madersbacher, C. Mamoulakis, M. Oelke, K.A.O. Tikkinen. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology Guidelines 2014:* 42-7.
 27. Spatafora S, Casarico A, Fandella A, Galetti C, Hurler R, Mazzini E, Niro C, Perachino M, Sanseverino R, Pappagallo GL; RO.it BPH Guidelines Committee. Evidence-based guidelines for the treatment of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary from AURO.it. *Ther Adv Urol.* 2012 Dec;4: 279-301.