

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : une révolution dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire ?

Phosphodiesterase type 5 inhibitors: a revolution in the treatment of lower urinary tract symptoms?

R. Caremel · E. Laccarier · L. Sibert

Reçu le 6 mars 2012 ; accepté le 22 avril 2012
© SALF et Springer-Verlag France 2012

Résumé *Contexte* : L'incidence des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de prostate (HBP) augmente avec l'âge puisqu'ils touchent 50 % des patients âgés de plus de 50 ans et 90 % de ceux âgés de plus de 80 ans. La prévalence et la sévérité de la dysfonction érectile (DE) augmentent également avec l'âge. Sa prévalence est évaluée à 31,6 % dans une population générale d'adultes âgés de plus de 40 ans. Les SBAU comme la DE altèrent de façon significative la qualité de vie (QdV) des patients et de leur partenaire. Plusieurs études ont montré que les SBAU constituent un facteur de risque de DE indépendant de l'âge et des autres comorbidités. La sévérité des SBAU est corrélée à celle de la DE. Les hypothèses physiopathologiques pour expliquer le lien entre SBAU et DE sont :

une augmentation du tonus sympathique, une altération du système NO/cGMP, une altération du système rho-kinase et une athéromatose pelvienne.

Objectif : Évaluer les résultats et comprendre le mécanisme d'action de l'administration d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE 5) sur les SBAU liés à une HBP. *Matériels et méthodes* : Une revue de la littérature a été réalisée à partir des articles originaux et des articles de synthèse déjà disponibles, sélectionnés par le moteur de recherche Pubmed de la *National Library of Medicine*. Les mots clés utilisés pour cette recherche ont été : *benign prostatic hyperplasia; cyclic nucleotide phosphodiesterase type 5; LUTS; erectile dysfunction*.

Résultats : Cette revue de la littérature montre que l'administration d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 améliore les SBAU de manière significative dans 12 essais cliniques randomisés, avec un bénéfice également sur la DE et l'absence d'effets secondaires indésirables graves rapportés. *Conclusion* : Le traitement des SBAU par les IPDEs 5 semble très prometteur, même s'il ne dispose pas d'une AMM dans cette indication en France. Récemment, le tadalafil à la posologie de 5 mg a été approuvé aux États-Unis par la FDA dans les troubles mictionnels liés à l'HBP, avec ou sans DE.

R. Caremel (✉) · E. Laccarier · L. Sibert
Hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, pavillon Derocque,
F-76000 Rouen, France
e-mail : romain.caremel@chu-rouen.fr

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché
CGI-I : *clinical global impression of improvement*
DE : dysfonction érectile
GC : guanylate-cyclase
GMPc : *guanosine monophosphate phosphate cyclic*
GTP : guanosine triphosphate
HAV : hyperactivité vésicale
HBP : hyperplasie bénigne de prostate
IIEF-EF : *international index of erectile function-erectile function domain*
IPDE 5 : inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5
IPSS : *international prostate symptom score*
IPSS-Qol : *international prostate symptom score quality of life*
NO : monoxyde d'azote
NOS : monoxyde d'azote synthase
QdV : qualité de vie
RPM : résidu postmictionnel
SBAU : symptômes du bas appareil urinaire
TSS-BPH : *treatment satisfaction scale, benign prostatic hyperplasia*

Mots clés Symptômes du bas appareil urinaire · Dysfonction érectile · Épidémiologie · Hypertrophie bénigne de prostate · Inhibiteur de phosphodiesterase de type 5

Abstract *Context*: The incidence of lower urinary tract symptoms (LUTS) related to benign prostatic hyperplasia (BPH) increases with age, affecting 50% of patients aged over 50 years and 90% of those aged over 80 years. The prevalence and severity of erectile dysfunction (ED) also increase with age. Its prevalence is estimated to be 31.6% in men over 40 years. LUTS as well as ED significantly

affect the quality of life of patients and their partners. Several studies have shown that LUTS represent an independent risk factor for ED. The severity of LUTS is correlated with that of ED. The pathophysiological hypothesis linking LUTS to ED are an increase in sympathetic tone, alteration of NO/cGMP system, alteration of rho kinase system, and pelvic atherosclerosis.

Goal: Some treatments of LUTS have adverse effects on the erectile function. The phosphodiesterase type 5 inhibitors (IPDE 5) revolutionized the treatment of ED.

Material and methods: Several recent clinical studies evaluated the effect of daily treatment by IPDE 5 on LUTS secondary to BPH among patients with or without ED.

Results: This review shows that IPDE 5 administration improves LUTS significantly in 12 randomized clinical trials, as well as in both storage and voiding parts of the international prostate symptom score (IPSS) and in quality of life questionnaire. No adverse events were observed, and ED, which has a high prevalence among this population, was also improved.

Conclusion: The treatment of LUTS by IPDE 5 looks very promising, even though they are not yet approved for this indication in France.

Keywords Phosphodiesterase type 5 inhibitors · Lower urinary tract symptoms · Erectile dysfunction · Epidemiology · Benign prostatic hyperplasia

Introduction

L'incidence de l'HBP augmente avec l'âge puisqu'elle touche 50 % des hommes âgés de plus de 50 ans et 90 % de ceux âgés de plus de 80 ans [1,2]. La prévalence de la dysfonction érectile (DE) est élevée chez les patients présentant des SBAU liés à une HBP [3–9]. Une étude a montré que les SBAU constituent un facteur de risque de DE indépendant de l'âge et d'autres comorbidités [2,5]. L'HBP peut être responsable de symptômes du bas appareil urinaire (SBAU). Les SBAU peuvent être classés en deux catégories : ceux de la phase de remplissage, *storage symptoms*, et ceux de la phase mictionnelle, *voiding symptoms* [10,11].

Le traitement médical de l'HBP a fortement évolué ces 20 dernières années et représente la prise en charge de première intention de la plupart des patients atteints d'HBP non compliquée. Les indications du traitement chirurgical de l'HBP sont bien définies : HBP compliquée et échec des traitements médicaux de SBAU avec un niveau de gêne modéré à sévère [12,13]. Le profil des patients traités chirurgicalement a évolué. En 1996, seulement 35 % des patients opérés avaient été traités médicalement, contre 91 % en 2005 [14]. Les malades opérés aujourd'hui sont plus âgés, et cela

témoigne d'une prise en charge médicale prolongée [13,15]. Une étude américaine concernant l'impact des programmes d'aide à la décision thérapeutique pour les patients atteints d'HBP révèle une baisse de 40 % pour le choix de la chirurgie au profit des traitements médicaux [16].

Les traitements médicaux appartiennent à trois classes pharmacologiques : les alphabloquants qui agissent sur la composante dynamique de l'HBP en diminuant le tonus des cellules musculaires lisses prostatiques et du col vésical, les inhibiteurs de la 5 alpha-réductase qui agissent sur la composante statique en diminuant le volume prostatique et enfin les extraits de plantes avec un mode d'action qui n'est pas encore parfaitement établi. L'administration d'un anti-muscarinique a été proposée en cas de syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (HAV) chez les patients atteints d'HBP, avec un risque théorique de rétention urinaire [17] qui n'a pas été confirmé dans les études cliniques. Force est de constater qu'il existe des limites aux traitements médicaux actuels des SBAU liés à l'HBP. La première limite est leur efficacité généralement modeste. La deuxième concerne les effets secondaires indésirables principalement qui varient en fonction des mécanismes d'action et des molécules [18–20]. La troisième limite est leur mode d'action unimodal en agissant soit sur les symptômes de la phase de remplissage, soit sur ceux de la phase mictionnelle. Il est donc parfois nécessaire d'associer deux classes pharmacologiques différentes, ce qui augmente la survenue d'effets secondaires [18–20].

Les inhibiteurs de la 5 alpha-réductase peuvent entraîner une diminution de la libido et/ou du volume de l'éjaculat, ainsi qu'une altération de la fonction érectile [17–21]. Parmi les alphabloquants, la tamsulosine est responsable de troubles de l'éjaculation (diminution du volume de l'éjaculat et anéjaculation) [22,23]. L'association des principes actifs augmente de façon significative le risque de dysfonction sexuelle [18–20].

L'intérêt des IPDEs 5 semble dépasser le strict cadre de la DE. La question désormais pertinente est de savoir s'ils ont un intérêt dans le traitement des SBAU liés à l'HBP ? Quels peuvent être leurs mécanismes d'action dans cette indication ? Quels seraient leurs avantages par rapport aux traitements médicaux aujourd'hui enregistrés ? Nous proposons une revue de la littérature pour répondre à ces questions. Les résultats des essais cliniques randomisés évaluant l'effet des IPDEs 5 dans le traitement des SBAU liés à l'HBP ont été revus en particulier.

Matériel et méthodes

Une revue de la littérature a été réalisée à partir des articles originaux et des articles de synthèse déjà disponibles, sélectionnés par le moteur de recherche Pubmed de la *National*

Library of Medicine. Les mots clés utilisés pour cette recherche ont été : *benign prostatic hyperplasia, cyclic nucleotide phosphodiesterase type 5, LUTS, erectile dysfunction*. Tous les articles ainsi identifiés ont été analysés. Les abstracts de congrès n'ont pas été retenus dans l'analyse. Tous les articles concernant l'utilisation des IPDEs 5 dans le traitement des SBAU liés à l'HBP ont été sélectionnés et résumés sous forme d'un tableau (Tableau 1). Les résultats ont été pondérés d'un niveau de preuve tel que défini par l'Oxford Center for Evidence Based Medicine [24]. Des articles concernant des études expérimentales chez l'animal (in vivo et in vitro) ont été sélectionnés lorsqu'ils apportaient des données nouvelles par rapport aux études cliniques.

Résultats

Cette revue de la littérature a permis d'identifier 17 études cliniques et deux articles de synthèse ayant traité à l'usage des IPDEs 5 dans les SBAU liés à l'HBP. Les articles sélectionnés étaient en langue anglaise et ont été publiés entre 2002 et 2012. Onze études sont d'un niveau de preuve 1 [25–35], trois d'un niveau de preuve 2 [36–38] et trois d'un niveau de preuve 3 [39–41]. Les critères de jugement de l'efficacité sur les SBAU des IPDEs 5 en traitement quotidien étaient : l'International Prostate Symptom Score (IPSS) et ses deux domaines séparant les symptômes liés à la phase de remplissage vésical (*IPSS irritative score*) et ceux liés à la phase mictionnelle (*IPSS obstructive score*) ; l'International Index of Erectile Function-Erectile Function Domain (IIEF-EF) ; des scores de qualité de vie (QdV) qui variaient d'une étude à l'autre mais qui ont toujours été utilisés, et enfin la valeur du débit urinaire maximal (Qmax) et du résidu postmictionnel (RPM). Dans les 17 études cliniques analysées, quatre concernent le sildénafil [26,38–41], neuf le tadalafil [25,28,31–38], une le vardénafil [27] et deux un nouvel inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE 5) non enregistré, le UK-369,003 [29,30]. Dans toutes les études, l'IPDE 5 était administré quotidiennement sauf pour deux études [39,40] pendant une période de 8 à 12 semaines. Les posologies de sildénafil variaient d'une étude à l'autre : 25, 50 ou 100 mg/j ; ainsi que celles de tadalafil : 2,5, 5, 10 ou 20 mg/j. Le vardénafil a été administré à une posologie de 10 mg deux fois par jour. Trois études concernent l'association d'un IPDE 5 avec un alphabloquant [29,37,38].

Initialement, deux études [39,40] ont évalué le bénéfice sur les SBAU d'un traitement par IPDE 5 chez des patients traités pour DE. Les patients étaient traités par un IPDE 5 (sildénafil dans les deux études) à la demande avant un rapport sexuel. Le questionnaire IPSS leur était remis avant l'initiation du traitement, puis à un et trois mois. Sairam et al. [40] montrent une amélioration des scores IPSS, IPSS-Qol et IIEF-EF. Mulhal et al. [39] retrouvent des résultats

équivalents. Il manque dans ces deux études prospectives un bras placebo. L'étude de Sairam et al. [40] montre qu'un score IPSS faible en début de traitement est un facteur prédictif d'une amélioration de la fonction érectile par l'IPDE 5, tandis qu'il n'y a pas de corrélation entre les scores des SBAU et de la fonction érectile avant traitement.

Douze études randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo ont permis d'évaluer l'effet sur les SBAU de l'administration quotidienne d'un IPDE 5 chez des patients souffrant de SBAU liés à une HBP.

McVary et al. [26] montrent une amélioration significative de l'IPSS à la fois sur les symptômes liés à la phase de remplissage et mictionnelle par administration de sildénafil à la posologie de 50 puis 100 mg/j si nécessaire pendant 12 semaines chez 370 patients. L'IPSS total est amélioré significativement par rapport au placebo, en moyenne de 6,32 points ($p < 0,0001$). Le score de QdV : IPSS-Qol est également amélioré de façon significative par rapport au placebo ($-0,97$ vs $-0,29$; $p < 0,0001$). Par contre, ces auteurs ne retrouvent pas de différence significative pour les valeurs de Qmax et de RPM. Les limites de cette étude sont : l'absence de *run-in period* ou période de latence qui améliore l'efficacité d'un essai clinique en garantissant une observance suffisante ; les critères d'inclusion qui ne spécifient ni la taille de la prostate ni les valeurs de la débitmétrie. Les patients devaient avoir une DE (IIEF-EF < 25) pour participer à cette étude, ce qui peut aussi constituer un biais de sélection.

Dans une autre étude, McVary et al. [36] retrouvent des résultats similaires avec l'administration quotidienne de tadalafil à la posologie de 5 mg/j pendant six semaines, puis 20 mg/j pendant six semaines (escalade de dose) chez 281 patients souffrant de SBAU liés à une HBP et avec un RPM inférieur à 200 ml. La fonction érectile était évaluée, mais la DE ne constituait pas un critère d'inclusion. Les résultats montrent une amélioration significative des SBAU concernant à la fois la phase mictionnelle et de remplissage, avec une baisse respective de 4,4 points ($p < 0,0001$) et 2,7 points ($p = 0,005$) par rapport au placebo. Par contre, cette étude ne retrouve pas de différence significative pour les valeurs de Qmax et de RPM. Le score de QdV IPSS-Qol est amélioré de façon significative par rapport au placebo ($-1,1$ vs $-0,7$; $p = 0,004$).

Stief et al. [27] confirment ces résultats avec l'administration en quotidien pendant huit semaines de vardénafil à la posologie de 20 mg/j chez 222 patients souffrant de SBAU liés à une HBP. La fonction érectile était évaluée, mais à nouveau la DE ne constituait pas un critère d'inclusion. Les résultats mettent en évidence une amélioration significative des SBAU concernant la phase mictionnelle et de remplissage avec une baisse respective de 3,2 points ($p = 0,0001$) et 2,7 points ($p = 0,0001$) par rapport au placebo. Par contre, il n'est pas rapporté de différence significative pour les valeurs de Qmax et de RPM. Le score de QdV : Urolife Qol 9 est

Tableau 1 Résumé des études de la revue de la littérature : IPDE 5 et SBAU liés à l’HBP

Patients/n	IPDE 5	Type d'étude	Durée de l'étude	Résultats	Limites de l'étude	Référence
SBAU (HBP) ; n = 281 ± DE RPM < 200 ml	Tadalafil : 5 mg puis 20 mg/j (escalade de dose) vs placebo	Randomisée, simple insu, contrôlée vs placebo, multicentrique	Chronique : 6 + 6 semaines	↑ IPSS obstructive (-4,4 vs -2,8 p < 0,0001) ↑ IPSS irritative (-2,7 vs -1,8 p = 0,005) ↓ IPSS-Qol (-1,1 vs -0,7 p = 0,004) ↓ BPHII (-2,2 vs -1,8 ns) ↑ IIEF (+8,4 vs + 2,6 p < 0,001) ne modifie pas RPM et Qmax	Critères d'inclusion : Qmax et RPM dans la limite de la normale	McVary et al. <i>J Urol</i> (2007) [36]
SBAU (HBP) ; n = 30 IPSS > 12 5 ml/min < Qmax < 15 ml/min volume uriné > 125 ml	Tamsulosine 0,4 mg/j vs tamsulosine 0,4 mg/j + tadalafil 20 mg/j	Randomisée, double insu, <i>crossover</i> , unicentrique	Chronique : 6 + 6 semaines	↑ IPSS (obstructive et irritative domaine) ↑ IPSS-Qol ↑ IIEF ne modifie pas RPM et Qmax	1/ Critères d'inclusion : Qmax et RPM dans la limite de la normale 2/ Pas de <i>wash-out period</i> 3/ Taille de la prostate ?	Bechara et al. <i>J Sex Med</i> (2008) [37]
SBAU (HBP) ; n = 1 058 IPSS > 13 4 ml/min < Qmax < 15 ml/min volume uriné > 125 ml	Tadalafil : 2,5 ; 5 ; 10 ; 20 mg/j	Randomisée, double insu, contrôlée vs placebo, multicentrique	Chronique : 12 semaines	↑ IPSS obstructive (-3,12 vs -1,26 p < 0,001) ↑ IPSS irritative (-2,07 vs -0,99 p < 0,01) ↓ IPSS-Qol (-0,88 vs -0,49 p < 0,01) ↑ IIEF (+8,34 vs + 2,2 p < 0,001) ne modifie pas RPM et Qmax	1/ <i>run-in period</i> placebo	Roehrborn et al. <i>J Urol</i> (2008) [25]
DE et SBAU (HBP) ; n = 370 IPSS > 12 IIEF-EF < 25	Sildénafil : 50 ; 100 mg/j	Randomisée, double insu, contrôlée vs placebo, multicentrique	Chronique : 12 semaines	↑ IPSS obstructive (? p < 0,0001) ↑ IPSS irritative (? p < 0,0001) ↓ IPSS-Qol (-0,97 vs -0,29 p < 0,0001) ↓ BPHII (-2 vs -0,9 p < 0,0001) ↑ IIEF (+9,17 vs + 1,86 p < 0,0001) ne modifie pas RPM et Qmax	1/ critères inclusion : Qmax ? ; taille prostate ? 2/ pas <i>run-in period</i> placebo	McVary et al. <i>J Urol</i> (2007) [26]

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)

Patients/n	IPDE 5	Type d'étude	Durée de l'étude	Résultats	Limites de l'étude	Référence
SBAU (HBP) : IPSS > 12 Qmax moyen = 15,9 ml/s RPM ≤ 100 ml n = 222	Vardénafil : 10 mg × 2/j vs placebo	Randomisée, double insu, contrôlée vs placebo, multicentrique	Chronique : 8 semaines	↑ IPSS obstructive (-3,2 vs -1,9, $p < 0,001$) ↑ IPSS irritative (-2,7 vs -1,8, $p < 0,001$) ↑ Urolife Qol 9 (+11,7 vs + 1,9, $p < 0,001$) ↑ IIEF (+7,5 vs + 1,5, $p = 0,001$) ne modifie pas RPM et Qmax	1/ critères inclusion : taille prostate ?	Stief et al. <i>Eur Urol</i> (2008) [27]
DE et SBAU (HBP) ; IPSS moyen = 16,9 Qmax moyen = 9,7 ml/s n = 62	Alfuzosine 10 mg/j vs sildénafil 25 mg/j + alfuzosine 10 mg/j + sildénafil 25 mg/j	Randomisée, unicentrique	Chronique : 12 semaines	↑ IPSS ↑ IIEF ne modifie pas RPM et Qmax pour le bras sildénafil seul	1/ méthodologie : pas de double insu ; pas de bras placebo 2/ critères inclusion : Qmax ? Taille prostate ?	Kaplan et al. <i>Eur Urol</i> (2007) [38]
DE IIEF moyen = 37 IPSS moyen = 14,8 n = 48	Sildénafil 100 mg à la demande avant un rapport sexuel	Étude prospective : série de cas	Chronique : 12 semaines	↑ IPSS (+4,6) ↑ IPSS-Qol (+1,4)	1/ méthodologie : pas de bras placebo 2/ IPDE 5 à la demande	Mulhall et al. <i>J Sex Med</i> (2006) [39]
DE n = 112	Sildénafil à la demande avant un rapport sexuel (posologie ?)	Étude prospective : série de cas	Chronique : 12 semaines	↑ IPSS ↑ IPSS-Qol	1/ méthodologie : pas de bras placebo 2/ IPDE 5 à la demande et posologie non connue	Sairam et al. <i>BJU Int</i> (2002) [40]
HBP n = 200	Tadalafil 20 mg/j	Randomisée, double insu, contrôlée vs placebo, multicentrique	Chronique : 12 semaines	↑ IPSS obstructive (-5,6 vs -2,8, $p < 0,001$) ↑ IPSS irritative (-3,6 vs -2,3, $p = 0,006$) Qmax (0,4 vs 0,5, $p = 0,79$) RPM (-10,4 vs -1,8, $p = 0,38$) capacité vésicale (-12,3 vs -29, $p = 0,91$)	1/ critère d'inclusion : 1/3 des patients n'avaient pas de syndrome obstructif à l'inclusion 2/ méthodologie : pas d'analyse en intention de traiter	Dmochowski et al. <i>J Urol</i> (2010) [28]

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)

Patients/n	IPDE 5	Type d'étude	Durée de l'étude	Résultats	Limites de l'étude	Référence
HBP <i>n</i> = 418 ± DE	UK-369,003 10, 25, 50, 100 mg (MR) 40 mg (IR) vs tamsulosine (0,4 mg) ou placebo	Randomisée, double insu, contrôlée vs placebo, et tamsulosine multicentrique	Chronique : 12 semaines	↑ IPSS total (-2,91 vs -2,50) ↑ Qmax (2,10 vs 0,84)		Tamimi et al. <i>BJU Int</i> (2010) [29]
HAV <i>n</i> = 310 ± DE	UK-369,003 10, 25, 50, 100 mg (MR) vs placebo	Randomisée, double insu, contrôlée vs placebo, multicentrique	Chronique : 12 semaines	Fréquence mictionnelle diurne/24 h (-1,13 vs -0,93 ns) Fréquence mictionnelle nocturne/24 h (-0,55 vs -0,26 ns) Volume uriné/miction (1,10 vs 0,09 ns) Épisode d'urgente/24 h (-2,11 vs -1,14 ns) ↑ IPSS total (-5,6 vs -3,6) ↑ BPH impact index (-1,8 vs -1,2) ↑ IIEF 5 (6,7 vs 2)	1/ critère d'inclusion : l'HBP n'était pas un critère d'inclusion	Giuliano et al. <i>BJU Int</i> (2010) [30]
SBAU IPSS > 13 et 4 < Qmax < 15 ml/s <i>n</i> = 442 ± DE	Tadalafil 5 mg/j vs placebo	Randomisée, double insu, contrôlée vs placebo, multicentrique	Chronique : 12 semaines	↑ IPSS total (-5,6 vs -3,6) ↑ BPH impact index (-1,8 vs -1,2) ↑ IIEF 5 (6,7 vs 2)		Porst et al. <i>Eur Urol</i> (2011) [33]
SBAU IPSS > 13 et 4 < Qmax < 15 ml/s <i>n</i> = 511 ± DE	Tadalafil 5 mg/j vs placebo vs tamsulosine 0,4 mg/j	Randomisée, double insu, contrôlée vs placebo, multicentrique	Chronique : 12 semaines	IPSS total : Placebo -4,2 vs tadalafil -6,3 vs tamsulosine -5,7 IPSS obstructive : Placebo -2,6 vs tadalafil -4,1 vs tamsulosine -3,5 IPSS irritative : Placebo -1,6 vs tadalafil -2,2 vs tamsulosine -2,2 IPSS-Qol : Placebo -1 vs tadalafil -1,3 vs tamsulosine -1,1	Comparaison entre du tadalafil et du tamsulosine vs placebo mais pas de comparaison tadalafil vs tamsulosine	Oelke et al. <i>Eur Urol</i> (2012) [34]

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)

Patients/n	IPDE 5	Type d'étude	Durée de l'étude	Résultats	Limites de l'étude	Référence
SBAU > 6 mois IPSS > 13 et 4 < Qmax < 15 ml/s et de > 3 mois n = 1 127	Tadalafil 2,5 mg/j vs tadalafil 5 mg/j vs placebo	Randomisée, double insu, contrôlée vs placebo, multicentrique	Chronique : 12 semaines	IPSS total : Placebo vs tadalafil 2,5 = -0,8 ± 0,6 ns Placebo vs tadalafil 5 mg = -2,3 ± 0,6 (p < 0,001) IIEF-EF : Placebo vs tadalafil 2,5 = 3,4 ± 0,7 (p < 0,001) Placebo vs tadalafil 5 mg = 4,7 ± 0,7 (p < 0,001)	Comparaison entre du tadalafil 2,5 mg et 5 mg vs placebo mais pas de comparaison tadalafil 2,5 mg vs 5 mg	Ergedie et al. <i>J Sex Med</i> (2012) [32]

amélioré de façon significative par rapport au placebo (+11,7 vs + 1,9 ; $p < 0,001$). La limite de cette étude est l'absence de *run-in period*.

Enfin, l'étude de Roehrborn et al. [25] confirme également les essais cliniques précédents avec une plus forte puissance statistique puisqu'elle a porté sur 1 058 patients souffrant de SBAU liés à une HBP. L'existence d'une DE n'était pas un critère d'inclusion. Les patients recevaient après une *run-in period* soit du tadalafil à une posologie différente (2,5 ; 5 ; 10 ou 20 mg/j), soit un placebo en traitement chronique pendant une période de 12 semaines. Les résultats montrent une amélioration significative des SBAU concernant les phases mictionnelle et de remplissage avec une baisse respective de 8,4 points ($p < 0,05$) et 3,2 points ($p = 0,001$) par rapport au placebo à la posologie de 20 mg/j de tadalafil. Par contre, il n'existe pas de différence significative pour les valeurs de la débitmétrie (Qmax). Le score de QdV : IPSS-Qol est amélioré de façon significative par rapport au placebo (-0,88 vs -0,49 ; $p < 0,01$). Cette étude a de plus l'intérêt de montrer un effet-dose pour le traitement des SBAU par le tadalafil.

Kaplan et al. [38] ont été les premiers, dans une étude monocentrique, à montrer un bénéfice de l'association d'un traitement quotidien par IPDE 5 (sildénafil : 25 mg/j) avec un alphabloquant (alfuzosine : 10 mg/j) par rapport à un IPDE 5 seul sur les symptômes des SBAU : score IPSS total (+24,1 vs 15,7 % ; $p = 0,002$) et sur la fonction érectile : score IIEF-EF (+58,6 vs + 16,7 % ; $p = 0,002$). La fonction érectile est améliorée par l'association d'un alphabloquant à un IPDE 5 par rapport à l'IPDE 5 seul (+58,6 vs + 49,7 % ; $p = 0,01$). La limite de cette étude est l'absence de bras placebo.

Bechara et al. [37] ont montré dans une étude monocentrique en *crossover*, randomisée, en double insu, que l'association d'un IPDE 5 (tadalafil : 20 mg/j) avec un alphabloquant (tamsulosine : 0,4 mg/j) améliore de façon significative les symptômes des SBAU : score IPSS total (-9,2 vs -6,7 ; $p < 0,05$), score IPSS-Qol (-2,5 vs -1,8 ; $p < 0,05$) et la fonction érectile : score IIEF-EF (+8,2 vs + 1,6 ; $p < 0,001$), en comparaison à une monothérapie par l'alphabloquant (tamsulosine : 0,4 mg/j). Par contre, il n'y avait pas de bénéfice de cette association sur le Qmax et le RPM. Tous les patients de l'étude ont préféré la période du schéma thérapeutique associant tamsulosine et tadalafil. Les limites de cette étude sont, outre son caractère monocentrique, un effectif faible (30 patients), l'absence de *wash-out period* entre les deux schémas thérapeutiques en *crossover*, les critères d'inclusion avec un débit urinaire et un RPM dans les limites de la normale et enfin la taille de la prostate qui ne sont pas mentionnés. Il n'a pas été décrit d'effet secondaire indésirable grave, cependant, il faut noter une proportion élevée de céphalées avec l'association tadalafil plus tamsulosine par rapport à l'administration de tamsulosine seule.

Une étude randomisée, en double insu et *crossover*, a permis de démontrer l'absence d'effets de l'association d'un IPDE 5 (sildénafil : 100 mg) à un alphabloquant (tamsulosine : 0,4 mg/j) sur des paramètres hémodynamiques chez des patients atteints d'HBP (16 patients avec une moyenne d'âge de 63 ans) [41].

Une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double insu a montré l'absence de différence significative entre le groupe tadalafil (20 mg/j) et le groupe placebo à 12 semaines chez 200 patients souffrant de SBAU liés à l'HBP sur l'ensemble des paramètres urodynamiques étudiés (Qmax, RPM, capacité vésicale, compliance vésicale, volume uriné, pression détrusorienne maximale), et ce, malgré une amélioration significative du score IPSS évaluant la phase de remplissage et la phase mictionnelle [28]. On peut regretter que cette étude n'ait pas été réalisée en intention de traiter et qu'un tiers des patients à l'inclusion ne présentait pas un syndrome obstructif en urodynamique.

Une étude multicentrique, randomisée, contrôlée (vs placebo et tamsulosine 0,4 mg) en double insu, s'est intéressée à l'effet d'un traitement quotidien par un IPDE 5 (UK-369,003) non enregistré chez 418 patients souffrant de SBAU liés à l'HBP avec ou sans DE sur une période de 12 semaines [29]. UK-369,003 diminue en moyenne davantage le score IPSS total et dans ses deux domaines par rapport à une monothérapie par alphabloquant (tamsulosine : 0,4 mg/j) ou à un placebo (-6,93 vs -4,12 ; $p = 0,82$), sans que cette différence soit significative. L'intérêt principal de cette étude est de montrer qu'il existe un effet-dose et que les résultats sont similaires dans le groupe avec et sans DE. Aussi, UK-369,003 améliore en moyenne davantage le Qmax par rapport au groupe placebo (2,10 vs 0,84 ml/s ; $p = 0,998$) sans que ce soit significatif.

Enfin, Giuliano et al. [30] retrouvent dans une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double insu, une absence de bénéfice lors de l'administration quotidienne pendant 12 semaines du même IPDE 5 (UK-369,003) chez 310 patients souffrant de HAV. Les scores de symptômes urinaires liés à la phase de remplissage vésical ne sont pas améliorés par l'administration de cet IPDE 5.

Plus récemment, deux études [32,33] ont confirmé les résultats de l'administration quotidienne de tadalafil à la posologie de 5 mg sur le score IPSS dans ces deux domaines, ainsi que les scores de QdV et IIEF-EF chez des patients sexuellement actifs avec une DE. Elles ont étudié les résultats du traitement par tadalafil sur les effets secondaires indésirables par rapport au groupe placebo. Il n'y a pas de différence significative. Ces deux études ont montré que la satisfaction globale du traitement et l'impression subjective d'amélioration des SBAU sont significativement supérieures dans le groupe tadalafil par rapport au placebo.

Dernièrement, une étude [35] a comparé les résultats de l'administration quotidienne d'un IPDE 5 (tadalafil à la

posologie de 5 mg/j) à un alphabloquant (tamsulosine à la posologie de 0,4 mg/j) par rapport au placebo. Les scores de symptômes : IPSS, *BPH index impact* et les scores de débit-métrie (Qmax) augmentent significativement dans les bras tadalafil et tamsulosine par rapport au groupe placebo. Les scores de QdV (IPSS-Qol) et de satisfaction par rapport au traitement (*satisfaction scale-BPH*) augmentent significativement pour le placebo par rapport au groupe tadalafil. Dans cette étude, il n'a pas été comparé directement entre eux le groupe tadalafil et le groupe tamsulosine.

Discussion

Les SBAU et la DE ont une prévalence et une sévérité qui augmentent avec l'âge. Les SBAU sont un facteur de risque de DE indépendant de l'âge et des autres comorbidités. Le traitement médical des SBAU peut avoir une répercussion négative sur la DE, qui est déjà très souvent présente dans cette population de patients présentant des SBAU.

Cette revue des études publiées apporte des arguments en faveur de l'usage des IPDEs 5 dans le traitement des SBAU liés à l'HBP, à l'exception notable de l'étude de Giuliano et al. [30], qui ne concernait cependant pas des patients avec une HBP symptomatique stricto sensu. Les IPDEs 5 semblent en général améliorer significativement les symptômes évaluant la phase de remplissage vésical et mictionnel des patients souffrant de SBAU avec un bénéfice également sur la QdV et la fonction érectile. Une seule étude retrouve des résultats contradictoires sur les symptômes évaluant la phase de remplissage [30]. Les IPDEs 5 semblent le plus souvent améliorer plus particulièrement les symptômes liés à la phase de remplissage vésical. L'absence d'amélioration du RPM et du Qmax à l'exception de deux études [27,34] semble aller dans le même sens. Cependant, dans toutes les études, les valeurs du RPM et du Qmax étaient dans la limite de la normale à l'inclusion des patients. Une seule étude [31] s'est intéressée à un sous-groupe de patients avec un Qmax inférieur à 10 ml/s à l'inclusion. Cette dernière ne montre pas de différence significative sur ce paramètre urodynamique entre le groupe tadalafil (20 mg/j) et le groupe placebo après six et 12 semaines de traitement. Il n'a pas été observé d'effets secondaires indésirables graves dans cette indication, en dehors de ceux déjà décrits comme céphalées, rougeurs et dyspepsie.

Les IPDEs 5 n'ont pas été comparés entre eux dans cette indication, ni aux traitements médicaux de référence de l'HBP symptomatique. Ces études de comparaison sont bien sûr indispensables pour déterminer l'exact intérêt des IPDEs 5 dans cette indication. Une étude [34] a randomisé des patients présentant des SBAU en trois groupes de traitement : administration quotidienne pendant 12 semaines de tadalafil 5 mg soit placebo, soit tamsulosine 0,4 mg. Il y a un bénéfice

significatif dans les groupes tamsulosine et tadalafil par rapport au placebo sur le score IPSS et en débitmétrie sur le Qmax. Les scores de QdV (IPSS-Qol index) en lien avec les SBAU et de satisfaction de traitement (TSS-BPH : *treatment satisfaction scale, benign prostatic hyperplasia* ; CGI-I : *clinical global impression of improvement*) sont augmentés significativement par rapport au placebo dans le groupe tadalafil et pas dans le groupe tamsulosine. Il existe un bénéfice significatif pour le score IIEF seulement dans le groupe tadalafil. Les groupes tadalafil et tamsulosine ont été comparés au groupe placebo, mais pas entre eux, ne permettant pas ainsi de comparaison de résultats.

Aucune étude n'a étudié leur impact sur l'éjaculation. Il reste à définir pour chaque IPDE 5 la posologie optimale et l'effet à plus long terme. Il faudrait analyser l'effet des différents IPDE 5 sous l'angle de la demi-vie, puisqu'un seul est actif sur tout le nyctémère. Il est intéressant de constater un effet-dose pour le tadalafil dans l'étude de Roehrborn et al. [25] et Ergedie et al. [32]. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. Deux études ont comparé le nombre d'effets secondaires indésirables après l'administration de tadalafil à la posologie de 2,5 mg/j [32] ou 5 mg/j [32,34] contre placebo. Il n'y a pas de différence significative.

Deux études [37,38] ont montré que l'association d'un IPDE 5 à un alphabloquant améliorerait les symptômes des SBAU et de la DE, sans majorer le risque d'hypotension orthostatique. Nieminen et al. [41] l'expliquent par une compensation cardiovasculaire au passage à l'orthostatisme moins dépendante du système $\alpha 1$ -adrénergique chez le sujet âgé et par un changement d'affinité des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques. Avec le vieillissement, les alphabloquants auraient une plus grande affinité pour la sphère système urogénital que cardiovasculaire.

Plusieurs remarques méthodologiques s'imposent à la lecture de ces études. La première est l'absence de bras placebo dans trois études [38–40], ce qui impose la prudence dans la lecture de leurs résultats, d'autant plus que Van Leeuwen et al. [42] ont montré un effet placebo important dans le traitement médical des SBAU liés à l'HBP. La deuxième remarque est l'absence de *run-in period* au début de deux études [26,27]. Or, ces périodes de *run-in* sous placebo sont utiles dans les essais cliniques qui se caractérisent par un fort taux de répondeurs au placebo afin d'identifier ceux-ci et ensuite les exclure, car ils rendent plus difficile la démonstration de l'effet d'un traitement. L'absence d'une phase de *run-in* risque donc d'induire une surestimation de l'efficacité et de la sécurité d'un traitement. La troisième remarque est l'absence de *wash-out period* dans la seule étude en *crossover* [37]. Or, les phases de *wash-out* sont utiles dans les études en *crossover* pour obtenir des valeurs de référence qui ne soient pas influencées par le traitement antérieur, cela permettant de mieux standardiser les conditions initiales en prévision de la phase de test qui va suivre. Enfin, il est inté-

ressant d'étudier l'efficacité des IPDE 5 dans le traitement des SBAU chez des patients souffrant d'HBP sans DE, ce qui n'a pas été le cas dans certaines études. En effet, l'efficacité des IPDEs 5 sur la DE n'est plus à démontrer ; par contre, leur efficacité sur la DE peut augmenter les scores de QdV en lien avec les SBAU (IPSS-Qol, Urolife Qol 9), même si Broderick et al. [35] ont démontré que l'effet du tadalafil sur les SBAU ne semble pas lié à ses effets sur la DE.

La nature du lien entre SBAU et DE n'est pas clairement identifiée, mais l'hypothèse d'une physiopathologie commune est évoquée [9]. Quatre théories ont été proposées : une augmentation du tonus α -adrénergique, une diminution de la production du monoxyde d'azote (NO), une augmentation de l'activité rho-kinase et enfin une diminution de la vascularisation au niveau des organes de la région pelvienne.

Il convient désormais de proposer des hypothèses sur le mécanisme d'action des IPDE 5 dans le traitement des SBAU liés à l'HBP.

En prérequis, l'action des IPDEs sur la cascade du NO sera résumée de façon succincte (Fig. 1) : la synthèse de NO s'effectue à partir de la L-arginine grâce à la NO synthase (NOS) activée par le complexe calcium-calmoduline, en présence d'oxygène. Le NO active une enzyme intracytoplasmique, la guanylate-cyclase (GC), qui provoque la transformation du guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc formé est dégradé par des phosphodiesterases spécifiques du GMPc dont la phosphodiesterase de type 5 qui transforme le GMPc en 5' GMP. L'inhibition des phosphodiesterases de type 5 par les IPDE 5 entraîne une augmentation de la concentration intracytoplasmique de GMPc. Le GMPc agit comme second messenger en activant des protéines kinases spécifiques qui vont phosphoryler des protéines responsables de l'ouverture de canaux potassiques, de la fermeture de canaux sodiques et

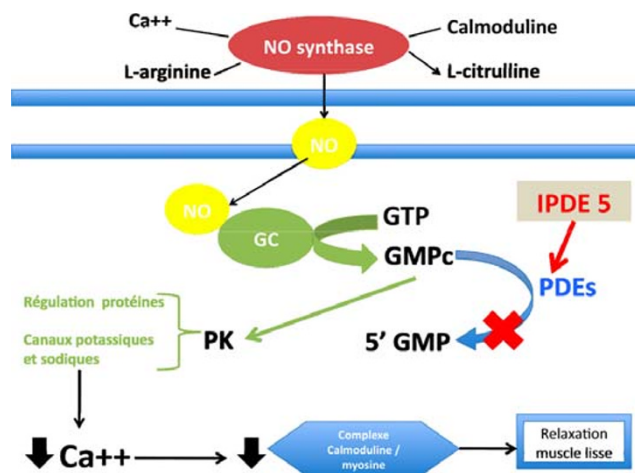


Fig. 1 Mécanisme d'action des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 sur la voie de signalisation du monoxyde d'azote

de la séquestration sarcoplasmique de calcium. Il en résulte donc une diminution de la concentration intracellulaire de calcium responsable d'une baisse du nombre de complexes calmoduline–myosine actifs, et par conséquent une relaxation du muscle lisse.

Un site d'action possible des IPDEs 5 pourrait être le tissu prostatique. En effet, l'expression des acteurs de la voie de signalisation du NO (NOS, GC et PDE5) a été démontrée dans le tissu prostatique [43–45]. Des études laissent envisager que les IPDEs 5 auraient une action sur la composante statique de l'HBP, en diminuant la croissance cellulaire [46–48] et l'inflammation [49,50]. Ils auraient également une action sur la composante dynamique de l'HBP en diminuant le tonus des cellules musculaires lisses de l'urètre [51] et du col vésical [52,53]. Cependant, l'absence d'amélioration significative du Qmax et du RPM malgré l'amélioration des symptômes liés à la phase mictionnelle et l'absence de données sur les modifications de la taille de l'adénome nous permettent de faire l'hypothèse que les IPDEs 5 pourraient agir sur d'autres tissus cibles chez des patients souffrant de SBAU. Il faut souligner cependant que nous ne disposons pas d'études à long terme pour la mise en évidence d'un effet des IPDE 5 sur la croissance prostatique.

Un autre site d'action proposé est le muscle lisse vésical. La démonstration de l'expression des acteurs de la voie de signalisation du NO (NOS, GC et PDE5) dans le tissu vésical humain permet de supposer l'implication de cette voie dans le réflexe mictionnel [54,55]. Des études ont montré que du NO pouvait être libéré par l'urothélium vésical et par les fibres nerveuses de l'espace sous-urothélial [56]. De plus, il a été montré par des études *in vitro* chez l'homme que le sildénafil est responsable d'une relaxation du muscle lisse vésical [57]. Cependant, force est de constater que le rôle de la voie de signalisation du NO/cGMP dans la régulation du muscle lisse vésical reste controversé. En effet, plusieurs études ont évalué l'effet de modulateurs de la voie du NO, et leurs résultats sont discordants en fonction des conditions expérimentales (espèce animale, anesthésie, caractérisation du modèle expérimental, agents pharmacologiques utilisés) [58–63]. L'effet relaxant des IPDEs 5 sur le muscle lisse vésical a été démontré chez le rat et le cochon d'Inde [53,60,62,63]. Inversement, des molécules donneuses de NO donnent une réponse contradictoire (contraction et relaxation) dans des études *in vitro* réalisées sur du tissu vésical humain dont la contraction a été préalablement induite par du carbachol [59]. Ces mêmes composés accentuent les contractions vésicales spontanées chez le cochon d'Inde [60]. Enfin, l'administration chronique d'un IPDE 5 (vardénafil) augmente la contraction des cellules musculaires lisses vésicales chez le rat [64].

Il nous semble que l'effet des IPDEs 5 sur les SBAU pourrait plus vraisemblablement s'expliquer par un site d'action sur les afférences vésicales. Le NO pourrait modu-

ler le réflexe mictionnel en inhibant l'hyperexcitabilité des fibres afférentes dans des conditions physiopathologiques [65,66]. Filippi et al [53] et Tinel et al. [66] ont montré, dans un modèle animal d'hyperactivité détrusorienne (obstruction sous-vésicale partielle), que l'administration d'un IPDE 5 (vardénafil) diminue le nombre de contractions involontaires du détrusor. Il a été montré [67] que l'administration de vardénafil diminuait les contractions involontaires du détrusor et l'activité électrique des fibres vésicales afférentes dans un modèle animal de rates spinalisées. La même équipe a montré dans un modèle animal que les molécules qui activent la voie de signalisation du NO/cGMP inhibent l'hyperactivité détrusorienne induite par la capsaïcine, responsable d'une activation des fibres C. Inversement, les molécules qui inhibent la voie du NO exercent un effet excitateur sur le réflexe mictionnel [68].

Enfin, il est démontré qu'une diminution de la vascularisation des tissus prostatique et vésical par l'artériosclérose entraîne une modification de leurs structures avec une perte de leurs compliances impliquée dans la physiopathologie des SBAU. Il a été montré que les IPDEs 5 amélioraient l'oxygénation des tissus pelviens en augmentant le débit sanguin des artères pelviennes [69–71].

Conclusion

Les SBAU constituent un facteur de risque de DE indépendant de l'âge et des autres comorbidités. La sévérité des SBAU est corrélée à celle de la DE. Il existe des hypothèses physiopathologiques pour expliquer ce lien. Le retentissement du traitement des SBAU sur la DE reste controversé. L'intérêt d'une nouvelle approche thérapeutique des SBAU liés à l'HBP par les IPDEs 5 semble se dégager avec une efficacité clinique sur les symptômes liés à la phase de remplissage vésical et ceux liés à la phase mictionnelle, ainsi qu'une amélioration de la QdV. Les IPDEs 5 améliorent parallèlement la fonction érectile, ce qui constitue un avantage considérable par rapport aux autres traitements médicaux enregistrés dans cette indication. Les IPDEs 5 pourraient exercer une action multimodale à la fois sur le tissu prostatique avec un effet potentiel sur les composantes statique et dynamique de l'obstruction, et sur le tissu vésical et son innervation afférente.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ (1991) High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 338:469–71

2. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al (2003) Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 44:637–49
3. Giuliano F, Chevret-Masson M, Tsatsaris A, et al (2002) Prevalence of erectile dysfunction in France: results of an epidemiological survey of a representative sample of 1004 men. *Eur Urol* 42:382–9
4. McVary KT (2005) Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 47:838–45
5. Braun MH, Sommer F, Haupt G, et al (2003) Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical “Aging Male” symptoms? Results of the “Cologne Male Survey”
6. Pohnholzer A, Temml C, Obermayr R, Madersbacher S (2004) Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Urology* 64:772–6
7. Shiri R, Häkkinen J, Koskimäki J, et al (2005) Association between the bothersomeness of lower urinary tract symptoms and the prevalence of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2:438–44
8. Elhilali M, Emberton M, Matzkin H, et al (2006) Long-term efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily: a 2-year experience in real-life practice. *BJU Int* 97:513–9
9. Köhler TS, McVary KT (2009) The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol* 55:38–48
10. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al (2002) The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Report from the standardisation subcommittee of the ICS. *Neurourol Urodyn* 21:167–78
11. Haab F, Amarengo G, Coloby P, et al (2004) Terminologie des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire : adaptation française de la terminologie de l’International Continence Society. *Prog Urol* 14:1103–11
12. Desgranchamps F, De La Taille A, Azzouzi AR, et al (2006) Management of non complicated BPH: proposition for a renewed decision tree. *World J Urol* 24:367–70
13. Irani J, Brown CT, Van Der Meulen J, Emberton MA (2003) Review of guidelines on benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: are all guidelines the same? *BJU Int* 92:937–42
14. Vela-Navarrete R, Gonzalez-Enguita C, Garcia-Cordoso JV, et al (2005) The impact of medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia: a study comparing changes in decade. *BJU Int* 7:1045–8
15. Beckman TJ, Mynderse LA (2005) Evaluation and medical management of benign prostatic hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 10:1356–62
16. Murray E, Davis H, Tai SS, et al (2001) Randomised controlled trial of an interactive multimedia decision aid on benign prostatic hyperplasia in primary care. *BMJ* 323:1–6
17. Abrams P, Kaplan S, De Koning, et al (2006) Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 175:999–1004
18. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al (2003) The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 349:2387–98
19. Kirby RS, Roehrborn CG, Boyle P, et al (2003) 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* 61:1119–26
20. Nichol MB, Knight TK, Wu J, et al (2009) Evaluation use patterns of and adherence to medications for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 5:2214–21
21. Stene E (1994) Three years safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 43:284–94
22. Van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, Van Cangh P (2000) Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily vs 2,5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI study group. *Eur Urol* 3:306–13
23. Lepor H (1998) Long term of tamsulosine in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. *Urology* 6:901–6
24. Phillips B. Levels of evidence and grades of recommendation. Oxford centre for evidence-based medicine. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
25. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Vikturp L (2008) Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 180:1228–34
26. McVary K, Monnig W, Camps Jr, et al (2007) 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* 177:1071–7
27. Stief C, Porst H, Neuser D, et al (2008) 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* 53:1236–44
28. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, et al (2010) Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *Urology* 183:1092–7
29. Tamimi N, Mincik I, Haughie S, et al (2010) A placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of the phosphodiesterase type 5 inhibitor UK-369,003 for the treatment of men with lower urinary tract symptoms associated with clinical benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 106:674–80
30. Giuliano FA, Lamb J, Crossland A, et al (2010) A placebo-controlled exploratory study investigating the efficacy and safety of the phosphodiesterase type 5 inhibitor UK-369,003 for the treatment of men with storage lower urinary tract symptoms associated with a clinical diagnosis of overactive bladder. *BJU Int* 106:666–73
31. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, et al (2010) Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int* 105:502–7
32. Ergedie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, et al (2012) Tadalafil 2,5 mg 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* 9:271–81
33. Porst H, Kim ED, Casabé AR, et al (2011) Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 60:1105–13
34. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al (2012) Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomized, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 61:917–25
35. Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG, et al (2010) Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. *Urology* 75:1452–8

36. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al (2007) Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 177:1401–7
37. Bechara A, Romano S, Casabé A, et al (2008) Comparative efficacy assessment of tamsulosine vs tamsulosine plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 5:2170–8
38. Kaplan SA, Gonzales RR, Te AE (2007) Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 51:1717–23
39. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C (2006) Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 3:662–7
40. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, et al (2002) Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 90:836–9
41. Nieminen T, Tammela LJ, Koobi T, Kahonen M (2006) The effects of tamsulosine and sildenafil in separate and combined regimens on detailed hemodynamics in patients with benign prostatic enlargement. *J Urol* 176:2551–6
42. van Leeuwen JH, Castro R, Busse M, Bemelmans BL (2006) The placebo effect in the pharmacologic treatment of patients with lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 50:440–53
43. Ückert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG (2001) Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 166:2484–90
44. Waldkirch E, Ückert S, Langnäse K (2007) Immunohistochemical distribution of cyclic GMP-dependent protein kinase-I in human prostate tissue. *Eur Urol* 52:495–502
45. Ückert S, Oelke M, Stief CG, et al (2006) Immunohistochemical distribution of cAMP and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 49:740–5
46. Takeda M, Tang R, Shapiro E, et al (1995) Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 45:440–6
47. Guh JH, Chueh SC, Hwang TL, et al (1998) Cell proliferation in human prostatic smooth muscle cells involves the modulation of protein kinase C isozymes. *Eur J Pharmacol* 359:281–4
48. Cook AL, Haynes JM (2004) Protein kinase G II mediated proliferative effects in human cultured prostatic stromal cells. *Cell Signal* 16:253–61
49. Bloch W, Klotz T, Loch C, et al (1997) Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate* 33:1–8
50. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M (2007) Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 51:1202–16
51. Werkstrom V, Svensson A, Andersson KE, Hedlund P (2006) Phosphodiesterase 5 in the female pig and human urethra: morphological and functional aspects. *BJU Int* 98:414–23
52. Bittencourt JA, Tano T, Gajar SA, et al (2009) Relaxant effects of sildenafil on the human isolated bladder neck. *Urology* 73:427–30
53. Filippi S, Morelli A, Sandner P, et al (2007) Characterization and functional role androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology* 148:1019–29
54. Fathian-Sabet B, Bloch W, Klotz T, et al (2001) Localization of constitutive nitric oxide synthase isoforms and the nitric oxide target enzyme soluble guanylyl cyclase in the human bladder. *J Urol* 5:1724–9
55. Truss MC, Uckert S, Stief CG, et al (1996) Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. I. Identification and characterization. *Urol Res* 24:123–8
56. Birder LA, Apodaca G, De Groat WC, Kanai AJ (1998) Adrenergic and capsaicin-evoked nitric oxide release from urothelium and afferent nerves in urinary bladder. *Am J Physiol* 12:226–9
57. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, et al (2008) Signaling pathways involved in sildenafil-induced relaxation of human detrusor. 102th meeting American Urological Association. Orlando, USA
58. Persson K, Igawa Y, Mattinsson A, Andersson KE (1992) Effects of inhibition of the L-arginine/ nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol* 107:178–84
59. Moon A (2002) Influence of nitric oxide signalling pathways on pre-contracted human detrusor smooth muscle in vitro. *BJU Int* 89:942–9
60. Yanai Y, Hashitani H, Sasaki S, et al (2008) Role of nitric oxide/cyclic GMP pathway in regulating spontaneous excitations in detrusor smooth muscle of the guinea-pig bladder. *Neurourol Urodyn* 27:446–53
61. Morelli A, Filippi S, Fibbi B, et al (2009) Vardenafil modulates bladder contractility through cGMP-mediated inhibition of RhoA/Rho-kinase signaling pathway in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 6:1594–608
62. Werkstrom V, Hedlund P, Lee T, Andersson KE (2009) Vardenafil-induced relaxation and cyclic nucleotide levels in normal and obstructed rat urinary bladder. *BJU Int* 104:1740–5
63. Matsumoto S, Hanai T, Uemura H (2010) Chronic treatment with a PDE5 inhibitor increases contractile force of normal bladder in rats. *Int Urol Nephrol* 42:53–6
64. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, de Vente J (1996) Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience* 71:337–48
65. Ozawa H, Chancellor MB, Jung SY, et al (1996) Effect of intravesical nitric oxide therapy on cyclophosphamide-induced cystitis. *J Urol* 6:2211–6
66. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hutter J, Sandner P (2006) Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 98:1259–63
67. Behr-Roussel D, Oger S, Caisey S, et al (2011). Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in unanesthetized, decerebrate, spinal cord-injured rats. *Eur Urol* 59:272–9
68. Caremel R, Oger-Roussel S, Behr-Roussel D, et al (2010) Nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate signalling mediates an inhibitory action on sensory pathways of the micturition reflex in the rat. *Eur Urol* 58:616–25
69. Berger AP, Deibl M, Leonhartsberger N, et al (2005) Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *BJU Int* 96:1073–88
70. Pinggera A, Schuster F, Frauscher G, Bartsch H (2004) Sildenafil citrate causes a three fold increase in periurethral prostatic blood flow. *J Urol* 171:A1348
71. Morelli A, Filippi S, Comeglio P, et al (2010) Acute vardenafil administration improves bladder oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 7:107–20