

## Phosphodiesterase Inhibitors : Alternatif Pengobatan Lower Urinary Tract Symptoms yang disebabkan Benign Prostate Hyperplasia

Fahmi Ikhtiar<sup>1</sup>, Exsa Hadibrata<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Urologi Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Gejala sekunder *lower urinary tract symptoms* (LUTS) dari *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) sering mengganggu dan menghambat kualitas hidup untuk pria lanjut usia. Kejadian BPH di Indonesia yaitu di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo sejak tahun 1994-2013 ditemukan 3.804 kasus dengan rata-rata umur penderita berusia 66,61 tahun. Adrenoceptor antagonis ( $\alpha$ -blocker, ABs) dan 5-Alpha reductase Inhibitors (5-ARIs) menjadi rekomendasi pengobatan lini pertama untuk LUTS akibat BPH. Meski efektif, obat-obat ini mungkin memiliki efek samping yang tidak diinginkan, termasuk pusing, hipotensi, dan disfungsi seksual. *Phosphodiesterase 5 Inhibitors* (PDE5-Is) telah digunakan secara global sebagai obat lini pertama untuk disfungsi ereksi (DE). Penelitian pertama tahun 2002 melaporkan bahwa PDE5-Is bisa memperbaiki skor gejala saluran kemih pada pasien dengan DE. Perkembangan obat ini membuka pilihan terapi LUTS akibat BPH yang berbeda.

**Kata Kunci** : *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH), Disfungsi Ereksi (DE), *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS), *Phosphodiesterase Inhibitors* (PDE5-Is)

## Phosphodiesterase Inhibitors : Alternative Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Caused by Benign Prostate Hyperplasia

### Abstract

Lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH) are often bothersome and hinder the quality of life for elderly. The incidence of BPH in Indonesia, namely at Cipto Mangunkusumo Hospital from 1994-2013, found 3,804 cases with an average age of patients 66.61 years. Adrenoceptor antagonists ( $\alpha$ -blockers, ABs) and 5-Alpha reductase Inhibitors (5-ARIs) are recommended first-line treatment for LUTS due to BPH. Although effective, these medications may have adverse effects, including dizziness, hypotension, and sexual dysfunction. Phosphodiesterase 5 Inhibitors (PDE5-Is) have been used globally as first-line drugs for erectile dysfunction. The first study in 2002 reported that PDE5-Is could improve urinary tract symptom scores in patients with erectile dysfunction. The development of these drugs opens up different therapeutic options for LUTS due BPH.

**Keywords**: . Benign Prostate Hyperplasia (BPH), Erectile Dysfunction, Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), Phosphodiesterase Inhibitors (PDE5-Is)

Korespondensi : Fahmi Ikhtiar, Jl.Taruna I Barat No 13, Cibubur, Ciracas, Jakarta Timur, Hp 081318543563, e-mail : fahmiikhtiar@gmail.com

### Pendahuluan

Gejala sekunder *lower urinary tract symptoms* (LUTS) dari *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) sering mengganggu dan menghambat kualitas hidup untuk pria lanjut usia. LUTS terdiri dari gejala penyimpanan, gejala berkemih dan gejala pasca berkemih, gejala LUTS terdiri dari urgensi, dengan atau tanpa inkontinensia, biasanya dengan frekuensi dan nocturia<sup>1</sup>. Studi populasi terbaru yang dievaluasi di Amerika Serikat, Inggris dan Swedia menunjukkan bahwa prevalensi LUTS yang "jarang" setidaknya berjumlah 72,3% dan prevalensi yang "sering" sekitar 47,9% untuk pria dengan usia rata-rata 56,6 tahun. Studi patologi pada otopsi pria di Asia dan Kaukasia

menunjukkan prevalensi keseluruhan BPH adalah 74,8% dengan usia rata-rata 64,4 tahun. Kejadian BPH di Indonesia belum pernah diteliti, namun untuk gambaran, kejadian BPH di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo sejak tahun 1994-2013 ditemukan 3.804 kasus dengan rata-rata umur penderita berusia 66,61 tahun.<sup>2</sup> LUTS atau BPH meningkatkan pengeluaran biaya pribadi dan sosial baik dalam biaya medis langsung maupun tidak langsung, mengalami kerugian dalam fungsi sehari-hari, dan menyebabkan beban ekonomi yang besar pada sistem kesehatan dan masyarakat.<sup>3</sup>

Adrenoseptor antagonis ( $\alpha$ -blocker, ABs) menjadi rekomendasi pengobatan lini pertama untuk LUTS akibat BPH, yang mengurangi kerja saraf simpatik dengan memblokir adrenergic reseptor, selanjutnya mengakibatkan relaksasi otot polos di prostat/leher kandung kemih, peningkatan aliran urin dan perbaikan LUTS. Selain itu, perkembangan BPH terjadi di bawah pengaruh dihidrotestosteron (DHT), yang merupakan turunan dari testosteron dengan afinitas yang lebih tinggi untuk reseptor androgen. Konversi testosteron untuk DHT terjadi oleh enzim 5-alpha reductase; karena itu, Produksi DHT dapat dihambat oleh 5-Alpha reductase Inhibitors (5-ARIs).<sup>4</sup> Meski efektif, obat-obat ini mungkin terkait dengan efek samping yang tidak diinginkan, termasuk pusing, hipotensi, dan disfungsi seksual.<sup>5,6</sup>

*Phosphodiesterase 5 Inhibitors* (PDE5-Is) telah digunakan secara global sebagai obat lini pertama untuk disfungsi ereksi (DE). Phosphodiesterases (PDEs) terdiri dari sekelompok 11 enzim diekspresikan dalam berbagai jaringan. Mereka meningkatkan intraseluler tingkat siklik adenosin monofosfat (cAMP) atau siklik guanosin monofosfat (cGMP) dengan mengurangi degradasinya. PDE5 adalah enzim yang lazim di pembuluh darah penis dan di jaringan panggul lainnya. Jalur NO/cGMP yang beroperasi di detrusor, leher kandung kemih, jaringan prostat, uretra prostat, jaringan penis, penis uretra, dan pembuluh darah saluran kemih bagian bawah menjadi target PDE5-Is dalam pengobatan BPH-LUTS-DE.<sup>3,7</sup> Penelitian pertama tahun 2002 melaporkan bahwa PDE5-Is bisa memperbaiki skor gejala saluran kemih pada pasien dengan DE. Setelah itu, banyak uji klinis telah membuktikan efektivitas PDE5-Is untuk pengobatan LUTS karena BPH dan tadalafil baru-baru ini dilisensikan di AS dan di Uni Eropa untuk mengobati BPH dengan atau tanpa DE.<sup>5,8</sup>

## Isi

BPH merupakan istilah histologis yaitu adanya hyperplasia sel epitel dan sel stroma kelenjar prostat. Banyak faktor yang dicurigai berperan dalam proliferasi/pertumbuhan jinak kelenjar prostat. Pada dasarnya, BPH muncul pada pria yang menginjak usia tua dan masih memproduksi testosteron pada testisnya. Di samping itu, pengaruh hormone lain (estrogen, prolaktin), pola diet, obesitas, inflamasi,

microtrauma, dan aktivitas fisik diduga berhubungan dengan proliferasi sel kelenjar prostat secara tidak langsung. Faktor-faktor tersebut memengaruhi sel prostat untuk menyintesis growth factor sehingga terjadi proliferasi sel kelenjar prostat.<sup>2</sup>

Keluhan yang disampaikan oleh pasien BPH paling sering adalah LUTS, yang terdiri dari gejala obstruksi, iritasi, dan gejala pasca berkemih. Gejala obstruksi meliputi pancaran kemih lemah dan terputus (intermitensi), merasa tidak puas sehabis berkemih. Gejala iritasi meliputi frekuensi berkemih meningkat, urgensi, nokturia. Gejala pasca berkemih berupa urine menetes (*terminal dribbling*), hingga gejala yang paling berat adalah retensi urine.<sup>2,9</sup>

Ketika pengobatan farmakologis dibutuhkan, obat yang paling umum digunakan adalah ABs dan 5-ARIs. Contoh obat ABs adalah doxazosin, terazosin, tamsulosin, alfuzosin dan silodosin. Adapun 5-ARIs, tersedia dua obat yaitu finasteride dan dutasteride. Selain itu, kombinasi dari dua kelas obat ini telah ditunjukkan lebih efektif dalam pengendalian LUTS akibat BPH dibandingkan monoterapi.<sup>10</sup> Namun, golongan obat lain, seperti antimuskarinik dan PDE5-Is, dalam beberapa penelitian dilaporkan memiliki efek pengobatan pada penyakit BPH/LUTS. Perkembangan obat ini membuka pilihan terapi BPH/LUTS yang berbeda.<sup>11</sup>

PDE5-Is seperti tadalafil, sildenafil, dan vardenafil, pengobatan lini pertama untuk DE.<sup>6,8</sup> NO/cGMP/PDE5 adalah jalur sinyal utama untuk ereksi penis. Diyakini bahwa mekanisme serupa ada di prostat. Sampai saat ini, setidaknya ada 21 jenis PDE telah diidentifikasi dengan PDE4, PDE5, dan PDE11 berada dalam prostat.<sup>6</sup> Satu studi menemukan bahwa pria dengan LUTS memiliki insiden DE lebih tinggi 2,7 hingga 3,1 kali dibandingkan tanpa LUTS. Penelitian di Jerman, 72,2% pria memiliki LUTS dengan DE dan hanya 37,7% memiliki LUTS tanpa DE, menunjukkan bahwa LUTS merupakan faktor risiko independen untuk DE. Prevalensi LUTS pada pasien dengan DE juga relatif tinggi pada pria Asia. Kehadiran dan tingkat keparahan LUTS adalah faktor risiko disfungsi seksual pada pria yang lebih tua.<sup>12</sup>

Tadalafil adalah salah satu obat PDE5-Is yang disetujui di Amerika Serikat, Uni Eropa,

dan negara-negara lain di seluruh dunia untuk dosis tertentu dalam pengobatan DE dan untuk pengobatan tanda dan gejala BPH, atau kombinasi DE dengan tanda dan gejala BPH. Efektivitas tadalafil untuk pengobatan BPH dilaporkan dalam empat studi klinis acak terkontrol plasebo yang dilakukan pada pria dengan LUTS/BPH. Sebuah penelitian menunjukkan perbaikan yang signifikan antara tadalafil vs. plasebo untuk total IPSS, IPSS voiding dan storage subscore, indeks IPSS QoL, BPH Impact Index (BII), dan skor Domain International Index of Erectile Function (IIEF).<sup>13</sup> Hasil sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa terapi kombinasi antara PDE5-Is dan ABs memiliki peningkatan signifikan pada IPSS, Qmax, dan IIEF pada pasien dengan LUTS/BPH, yang konsisten dengan sebagian besar RCT yang dipublikasikan. Perbaikan signifikan ditemukan yang menunjukkan kecenderungan bahwa terapi kombinasi dapat meningkatkan skor sistem IPSS storage, skor sistem IPSS voiding dan kualitas hidup pada pasien ini, dan pada akhirnya meningkatkan IPSS total. Hal ini dapat dikaitkan dengan efek sinergis dari relaksasi yang dimediasi jalur PDE5-NO dan penghambatan  $\alpha$ -adrenoseptor yang dimediasi pengurangan kerja saraf simpatik dari target otot polos yang sama di prostat dan leher kandung kemih.<sup>5</sup> Terapi kombinasi dapat ditoleransi dengan baik dan tidak ada efek samping parah yang dilaporkan dalam semua penelitian yang terdaftar. Pusing, gangguan pencernaan, sakit kepala, mialgia, dan nasofaringitis adalah efek samping yang umum pada kedua pasien yang menerima  $\alpha$ -blocker dengan atau tanpa PDE5-Is.<sup>12,14,15</sup>

Masih banyak keterbatasan dalam penelitian ini. Dalam penelitian ini, penulis hanya menyampaikan pengetahuan dan gambaran mengenai efektivitas PDE5Is sebagai alternatif pengobatan BPH. Dibutuhkan penelitian uji klinis lebih lanjut dalam penelitian ini.

### Ringkasan

Selain sebagai obat ED, PDE5Is dapat digunakan sebagai pengobatan LUTS karena BPH. PDE5-Is dapat dipertimbangkan menjadi pilihan farmakologi pada pasien BPH.

### Simpulan

PDE5-Is menjadi pengobatan alternatif pasien LUTS akibat BPH.

### Daftar Pustaka

1. Yamaguchi O. Latest treatment for lower urinary tract dysfunction: Therapeutic agents and mechanism of action. *International Journal of Urology*. 2013;20(1):28-39.
2. Jinak PP, Rainy CAM, Doddy U, et al. *Panduan Penatalaksanaan Klinis*.; 2015.
3. Wang XH, Wang X, Shi MJ, Li S, Liu T, Zhang XH. Systematic review and meta-analysis on phosphodiesterase 5 inhibitors and  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists used alone or combined for treatment of LUTS due to BPH. *Asian J Androl*. 2015;17(6):1022-1032.
4. Kim EH, Brockman JA, Andriole GL. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol*. 2018;5(1):28-32.
5. Wang X, Wang X, Li S, Meng Z, Liu T, Zhang X. Comparative effectiveness of oral drug therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A systematic review and network meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(9).
6. Zhang X, Zang N, Wei Y, et al. Testosterone regulates smooth muscle contractile pathways in the rat prostate: emphasis on PDE5 signaling Downloaded from. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302:243-253.
7. Pattanaik S, Panda A, Mathew JL, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(11).
8. He W, Xiang H, Liu D, et al. Changes in the expression and function of the PDE5 pathway in the obstructed urinary bladder. *J Cell Mol Med*. 2020;24(22):13181-13195.
9. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 2013;64(1):118-140.

10. Dahm P, Brasure M, MacDonald R, et al. Comparative Effectiveness of Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017;71(4):570-581.
11. Silva J, Silva CM, Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: Do we have a standard? *Curr Opin Urol.* 2014;24(1):21-28.
12. Kim SW, Park NC, Lee SW, et al. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination Therapy of Tamsulosin and Tadalafil for Patients With Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: Results of a Randomized, Double-Blinded, Active-Controlled Trial. *Journal of Sexual Medicine.* 2017;14(8):1018-1027.
13. Porst H, Roehrborn CG, Seccrest RJ, Esler A, Viktrup L. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: Analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies. *Journal of Sexual Medicine.* 2013;10(8):2044-2052.
14. Zhang J, Li X, Yang B, Wu C, Fan Y, Li H. Alpha-blockers with or without phosphodiesterase type 5 inhibitor for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2019;37(1):143-153.
15. Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2019;124(1):27-34.