

TRABAJO ORIGINAL

Tadalafil en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata sintomática con o sin disfunción eréctil

Amorone J.L.; Albornoz I.C.; Caballero González C.; Carzoglio N.X.; Revelo Chamorro N.A.; Puscinski S.A.; Puscinski A.J.

Hospital Mariano y Luciano de la Vega. Moreno, Buenos Aires.

Correo electrónico: joseluis@amorone.com

Conflictos de interés y/o Financiación: Los autores no presentan conflictos de interés ni han recibido financiación para la realización del estudio.

Recibido el 18 de febrero de 2017; aceptado el 8 de marzo de 2017.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de tadalafil 5 mg diarios en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna sintomática con o sin disfunción eréctil.

Material y método: Estudio doble ciego con asignación al azar, controlado contra placebo, de 24 semanas en el que participaron 140 mayores de 60 años, con síntomas obstructivos o irritativos > 6 meses sin tratamiento farmacológico de HPB y/o disfunción eréctil. Se controlaron cada 4 semanas.

Resultados: 64 pacientes (91,42%) completaron el tratamiento con tadalafil. Comparado con placebo, el tadalafil se asoció con mejoras significativas en el IPSS 2.80, $p < 0,00001$) y la puntuación IIFE (diferencia media= 2.10, $p < 0,00001$). El tratamiento con tadalafil presentó una mejora no significativa en Q máx (Diferencia de medias = + 0,21ml/s, $p > 0.68$). Los eventos adversos (34,37%) fueron leves o moderados y transitorios.

Conclusión: El tadalafil ha demostrado ser significativamente eficaz para la mejora de la hiperplasia prostática benigna sintomática. Es seguro y bien tolerado siendo los eventos adversos leves o moderados y transitorios. El tadalafil puede ser considerado por el geriatra como un óptimo tratamiento de la HPB sintomática en pacientes con comorbilidad de HPB y disfunción eréctil.

Palabras clave: *próstata, tadalafil, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil.*

Tadalafil in the treatment for symptomatic benign prostatic hyperplasia with or without erectile dysfunction

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of 5 mg of tadalafil once daily in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia with or without erectile dysfunction.

Patients and methods: a 24-week, randomised, double-blind study of 140 men > 60 years of age who presented with >6 months of obstructive and/or irritative symptoms. Participants agreed not to use BPH or ED treatments. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH). The parameters were assessed every 4 weeks.

Results: 64 patients (91,42%) completed the tadalafil treatment. Tadalafil significantly reduced I-PSS score (mean difference 1.90, $p < 0,00001$) and IIEF score (mean difference = 2.10, $p < 0,00001$) when compared with placebo. Tadalafil no significantly improved Q max (mean difference = + 0,21 ml/s, $p > 0.68$). The adverse events (34,37%) were mild or moderate and transient.

Conclusion: Tadalafil significantly improves BPH-LUTS. Tadalafil is well tolerated and adverse events are mild or moderate and transient. The geriatrician can administer tadalafil to men both with and without coexisting ED that may provide an effective therapeutic alternative for the treatment of BPH-LUTS.

Keywords: *prostate, tadalafil, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction*

Introducción

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es la causa más común de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en los adultos mayores. Los STUI varían en su gravedad, que van de leves a severos, y pueden ser obstructivos o de vaciado (los más frecuentes) e irritativos o de llenado (los que más interfieren las actividades de la vida diaria y la calidad de vida). Aproximadamente el 40% de los hombres de 50 años y el 80% de los de 80 años tendrán HPB¹.

El tratamiento médico de esta enfermedad se ha convertido en la terapéutica de primera línea. Una parte importante de los varones que se atienden a diario en las consultas tienen o van a tener problemas en relación con la HPB. Así pues sería deseable que el médico geriatra ocupe un rol más activo en relación con esta patología que tradicionalmente ha sido abordada casi exclusivamente por los urólogos. Los receptores α adrenérgicos están presentes en los componentes del músculo liso de la cápsula y del estroma, así como en el cuello vesical. El bloqueo de estos receptores resulta en la relajación del músculo liso prostático, lo que modifica el componente dinámico de la HPB.

Los α bloqueantes no tienen efecto sobre el volumen de la próstata ni sobre los niveles de PSA. Los α 1 bloqueantes, tales como la tamsulosina, son de elección en los hombres con síntomas moderados-severos con próstatas pequeñas (< 30 ml o con PSA < 1,4 ng/ml) y, por lo tanto, con poco riesgo de progresión de la enfermedad².

Los inhibidores de la 5 α reductasa (5 - ARI) actúan sobre el componente mecánico al reducir el tamaño prostático. Inhiben el paso de testosterona a su metabolito dihidrotestosterona (DHT), lo que conduce a una contracción del órgano entre un 15 y 25% en 6 meses. Se asocia con una disminución sérica del 50% del PSA. Los 5 - ARI pueden ser ofrecidos a los hombres que tienen STUI moderados a severos y agrandamiento prostático (> 40 ml o PSA > 1,4 ng/ml³.

Se sabe que los α 1 bloqueantes pueden producir efectos secundarios tales como eyaculación retrógrada o aneyaculación y los 5 - ARI pueden provocar disminución de la libido y disfunción eréctil (DE).

Por otra parte, la prevalencia de DE aumenta de for-

ma concomitante con la edad. A la edad de 40 años, el 40% de los hombres experimentan alguna forma de DE⁴.

Se ha observado que la DE puede coexistir con la HPB y es más común en los hombres mayores⁵⁻⁸.

En una encuesta multinacional de mayores de 60 años, los STUI se identificaron como un factor de riesgo para DE⁹.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5) han demostrado eficacia y seguridad en la DE de variada etiología y severidad, al facilitar la erección por la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y el aumento de la perfusión vascular. La PDE5 es prevalente en el músculo del cuello de la vejiga, uretra prostática y próstata¹⁰.

El principal mecanismo de acción de los iPDE5 es incrementar la concentración de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) y reducir los niveles de Ca⁺⁺ intracelular por estímulo de la enzima proteinkinasa 1 (PGK1), lo que logra la miorelajación.

Se postula que los iPDE5 mejoran los síntomas urinarios en pacientes con HPB debido al incremento de la perfusión sanguínea en el tracto urogenital vía óxido nítrico (ON)/GMPc, lo que disminuye la isquemia y la inflamación del árbol urinario inferior. En forma adicional, los iPDE5 inhiben el sistema alternativo de contracción muscular vía RhoA/Rhokinasa, y así potencian los mecanismos que aumentan la irrigación pelviana¹¹.

La acción relajante sobre la musculatura vesical y prostática que ejercen los iPDE5 podrían complementar los efectos vasculares, al reducir la hiperactividad autonómica. Los estudios de investigación básica demostraron que los iPDE5 modulan además los impulsos miccionales mediados por la vía autonómica aferente y así disminuyen los deseos de micción asociados generalmente a la hiperactividad en pacientes con STUI secundarios a HPB¹². De acuerdo con su perfil farmacocinético se distinguen iPDE5 de vida media corta (3 a 5 hs) tales como el sildenafil con dosis de 25, 50 y 100 mg y el vardenafil (VAR) con dosis de 10 y 20 mg y los iPDE5 de vida media larga (17,5 hs) vg. el tadalafilo con dosis de 20 mg en la toma a demanda y 5 mg de toma diaria.

El tadalafilo es el único medicamento aprobado para la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamien-

to simultáneo de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a hiperplasia benigna de próstata (STUI/HPB) y disfunción eréctil (DE). También fue aprobado por la Unión Europea y es recomendado por la Asociación Urológica Japonesa.

Material y método

Estudio doble ciego (investigador/médico y paciente) con asignación al azar por computadora, controlado contra placebo, de 24 semanas en el que participaron 140 pacientes. Se administró tadalafilo 5 mg una vez al día o placebo.

Los parámetros de seguridad y eficacia se evaluaron cada 4 semanas.

Crterios de inclusión

- Adultos mayores 60 años
- STUI obstructivos o irritativos asociados a HPB de evolución > 6 meses.

Crterios de exclusión

- Tratamientos farmacológicos de HPB y/o DE incluyendo α bloqueantes, 5 – ARI, PDE5I o fitoterapia.
- Procedimientos quirúrgicos de HPB y/o DE
- Litiasis vesical
- Infecciones activas del tracto urinario
- Cáncer de próstata
- Residuo postmiccional > 60 ml
- Insuficiencia renal y/o hepática
- Radioterapia pelviana previa
- Estrechez uretral
- Litiasis ureteral en los 6 meses previos
- Hematuria manifiesta

La eficacia de los 5 mg diarios del tadalafilo fue evaluado usando la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos total (IPSS), IPSS subscore irritativo (preguntas del IPSS 2,4 y 7), IPSS subscore obstructivo (preguntas del IPSS 1,3, 5 y 6), IPSS calidad de vida (pregunta del IPSS 8) y el BPH-II. El IPSS es un cuestionario autoadministrado cuyo puntaje más elevado indica síntomas más severos. La versión española del *Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index* (BII) Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) es un cuestionario es-

pecífico para evaluar el impacto de los síntomas urinarios de la HBP en la calidad de vida y el estado de salud de los pacientes. Consta de 4 ítems que exploran áreas de la CVRS: malestar físico, preocupación por la salud, molestias e impedimento para realizar actividades cotidianas.

En cada visita se preguntó a los pacientes si eran sexualmente activos con su pareja y si esperaban mantenerse sexualmente activos hasta la próxima visita. A los pacientes que respondieron afirmativamente a ambas preguntas se les pidió que completen el cuestionario IIFE (Índice Internacional de la Función Eréctil), diseñado con el fin de suministrar un instrumento diagnóstico abreviado en cinco preguntas para evaluar la DE. La medición del residuo postmiccional (RPM) fue determinado por ecografía transabdominal.

La uroflujometría permitió medir los parámetros de la micción de los que el más significativo fue el flujo máximo (Qmax). Si el Qmax era < 10 ml/s sugería una obstrucción severa.

El ensayo clínico fue realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki, el comité de ética del hospital aprobó el estudio y los pacientes firmaron el consentimiento.

Análisis estadístico

Para variables continuas se utilizó el número de observaciones, la media, la mediana, el desvío estándar mínimo y máximo (DE), el intervalo de confianza del 95%(IC). Los estadísticos para variables categóricas fueron los recuentos y porcentajes. Para la relevancia clínica se utilizó el riesgo relativo (RR), la reducción absoluta de riesgo (RRA) y el número necesario a tratar (NNT).

Resultados

En total, 64 pacientes (91,42%) completaron el tratamiento con tadalafilo. Comparado con placebo, el tadalafilo se asoció con mejoras significativas en el IPSS (diferencia media = - 2.80, $p < 0,00001$; IC95% -3.15 - 1.98) y la puntuación IIFE (diferencia media= 2.10, $p < 0,00001$; IC95% 1.27 - 3.11). El tratamiento con tadalafilo presentó una mejora no significativa en Q máx (Diferencia de medias = + 0,21ml/s, $p > 0.68$; IC95% 0.24 - 0.64).

La media de volumen de residuo postmiccional fue $62,2 \pm 59,4$ ml al inicio del estudio y $59,1 \pm 58,1$ ml a los 6 meses de tratamiento no presentando una mejora significativa (Diferencia de medias = 3.10, $p = 0.87$; IC95% 5.17 – 6.10).

La media de antígeno específico de la próstata (PSA) aumentó no significativamente de $1,6 \pm 1,3$ ng / ml a $1,7 \pm 1,4$ ng / ml (Diferencia de medias = 0.4, $p = 0.38$; IC95% 1.1 – 1.8).

El análisis de la eficacia del tadalafilo, al final del tratamiento, arrojó los siguientes resultados ($p < 0,00001$):

- Reducción absoluta de riesgo (RRA): 73%
- Número necesario para tratar (NNT): 1,37
- Riesgo relativo (RR): 5,87

Los resultados de la eficacia se muestran en la Tabla.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EA) fueron comunicados por el 34,37% de los pacientes versus el 22,58% en el grupo placebo, con un riesgo relativo (RR) de 1.52, RRA = 12% y NNT = 8,54. La mayoría de los EA fueron leves (72,72%) o moderados (22,72%), todos ellos transitorios; los EA más comunes ($\geq 2\%$) fueron dispepsia, reflujo gastro-esofágico, lumbalgia, cefalea, sinusitis y tos. Un paciente (1,56%) interrumpió el tratamiento como resultado de EA. No se detectaron diferencias significativas en la incidencia de EA severos después del tratamiento con tadalafilo.

Discusión

Los iPDE5 han demostrado eficacia terapéutica en pacientes con STUI secundarios a HPB al disminuir significativamente el IPSS en comparación con el placebo, tanto en el subscore obstructivo, en el subscore de síntomas irritativos, como en la pregunta sobre calidad de vida¹³.

Esta eficacia fue alcanzada independientemente de la severidad de los síntomas.

La mejora significativa de los STUI/HPB, medidos por el IPSS, encontrada en nuestra serie, fue descrita en varios ensayos clínicos.

Un total de 2054 pacientes fueron incluidos en 5 estudios randomizados y controlados, que valoraron los cambios del IPSS comparados con placebo.

Los grupos de pacientes fueron homogéneos.

El pool de estos estudios demostró un promedio de cambios del IPSS de -5,24 vs. -2,64 entre los iPDE5 y el

Medición de eficacia		
Variable	Placebo (N = 62)	Tadalafilo (N = 64)
IPSS Total		
Cambio, media \pm SD		
- Semana 0 a punto final	- 3,1 \pm 6,7	- 5,9 \pm 7,8
- Semana 12 a punto final	- 0,1 \pm 5,9	- 0,3 \pm 5,8
IPSS Irritativo		
Cambio, media \pm SD		
- Semana 0 a punto final	- 1,5 \pm 3,2	- 2,4 \pm 3,1
- Semana 12 a punto final	- 0,3 \pm 2,4	- 0,0 \pm 2,4
IPSS Obstructivo		
Cambio, media \pm SD		
- Semana 0 a punto final	- 1,6 \pm 4,2	- 3,5 \pm 4,8
- Semana 12 a punto final	- 0,1 \pm 3,6	- 0,2 \pm 3,4
IPSS QOL		
Cambio, media \pm SD		
- Semana 0 a punto final	- 0,6 \pm 1,4	- 1,5 \pm 1,5
- Semana 12 a punto final	- 0,3 \pm 1,3	- 0,4 \pm 1,1
BII		
Cambio, media \pm SD		
- Semana 0 a punto final	- 1,1 \pm 2,5	- 1,4 \pm 2,7
- Semana 12 a punto final	- 0,7 \pm 2,8	- 0,8 \pm 2,6
Hombres sexualmente activos con DE	N= 47	N= 51
IIEF EF		
Cambio, media \pm SD		
- Semana 0 a punto final	5,2 \pm 8,1	7,3 \pm 8,6
Cambio, media \pm SD		
- Semana 12 a punto final	4,8 \pm 7,9	0,1 \pm 6,8
IPSS, Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos. BII, versión española del Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index. IPSS QOL, IPSS calidad de vida. IIEF EF, Índice Internacional de Función Eréctil.		

placebo, y tanto la media como el índice de confianza (IC) fueron significativos a favor de los iPDE5 con una $P < 0,000015-914-18$, valores similares a los obtenidos en nuestro trabajo.

Por el contrario, se comunican resultados dispares sobre las modificaciones que los iPDE5 producen en los parámetros urodinámicos medidos por flujometría (Q_{\max}) y en los estudios que evalúan presión/flujo o sobre la presión o la capacidad de la vejiga. Tampoco son coincidentes los resultados de los distintos trabajos sobre la modificación de los volúmenes del residuo vesical postmiccional. En la misma línea de Roehrborn

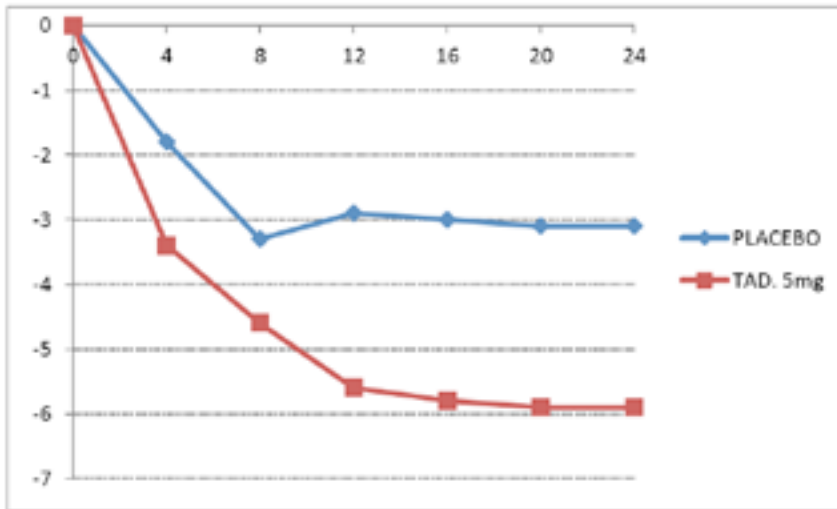


Figura 1. Promedio de alteración del IPSS de la línea de base hasta el final (semana 4, 8, 12, 16, 20 y 24)

et al (2014), en nuestra serie el tadalafilo fue responsable de un aumento $Q_{m\acute{a}x}^{19}$ pero a diferencia de Roehrborn dicho aumento no fue estadísticamente significativo en concordancia con otros estudios.

Una nueva alternativa es el tratamiento combinado de α PDE5 con α -bloqueantes. Bechara et al²⁰ compararon un tratamiento de tamsulosina 0,4 mg con un tratamiento de tamsulosina 0,4 mg y tadalafilo 20 mg diarios. Los autores encontraron una mejora significativa en el IPSS (tamsulosina - 6.7 vs tadalafilo/tamsulosina - 9.2; p 0.05) y para la pregunta de calidad de vida (IPSS-QOL) (p , 0.001) en ambas modalidades de tratamiento comparado con los datos de base pero con diferencias mayores con el tratamiento combinado. Con respecto al flujo máximo (Q_{max}) y el residuo postmiccional (RPM), hubo una mejora significativa con ambos tratamientos (p , 0.001) pero no hubo diferencias significativas entre la monoterapia con tamsulosina versus el tratamiento combinado de tamsulosina con tadalafilo (p , 0.05). La mejora en el IIEF fue significativa con tamsulosina más tadalafilo (p , 0.001) pero no con tamsulosina sola (p , 0.05).

Casabé et al²¹ publicaron los resultados de un estudio doble ciego randomizado sobre el tratamiento combinado de tadalafilo y finasteride en pacientes con HPB. Los puntajes de IPSS a las 4, 12 y 26 semanas disminuyeron en un promedio de 2.3, 3.8, and 4.5 puntos para el grupo placebo y 4.0 ($P < 0.001$), 5.2 ($P = 0.001$), y 5.5 ($P = 0.022$) puntos para el grupo de tratamiento combinado. Estas diferencias en el puntaje del IPSS

fueron significativas para el grupo de tratamiento combinado. Además, el tratamiento combinado con tadalafilo mejoró la función eréctil²¹.

Los promedios de los cambios del IIEF-EF en el grupo placebo fueron -1.1, 0.6 y -0.0 a las 4, 12, y 26 semanas, respectivamente. En el grupo tadalafilo/finasteride, los cambios promedio fueron 3.7 ($P < 0.001$), 4.7 ($P < 0.001$), y 4.7 ($P < 0.001$), respectivamente. A las 4 semanas, los pacientes en el grupo finasteride/

placebo presentaron una disminución en la función eréctil, mientras que los hombres con el tratamiento combinado presentaron una mejora de 3.7 en el puntaje del IIEF-EF.

Respecto a la tolerancia y seguridad del tadalafilo, los resultados de nuestra serie son similares a los comunicados por otros trabajos. Cinco estudios que incluyeron 2129 pacientes reportaron información sobre eventos adversos (EA). Los EA reportados no varían con relación a aquellos estudios realizados con α PDE5 para el tratamiento de varones con DE, y son: cefaleas, enrojecimiento facial, dispepsia y lumbalgia los más frecuentes reportados; todos de grado leve a moderado y generalmente transitorios. De un total de 695 pacientes que reportaron EA (37,31% con los α PDE5 y 24,03% con el placebo) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 α PDE5, ni entre ellos y el placebo²²⁻²⁶.

Conclusión

En la misma línea de otros ensayos clínicos, el tadalafilo ha demostrado ser significativamente eficaz para la mejora de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a hiperplasia benigna de próstata. Las mejoras significativas en el IPSS e IIEF, también se observaron en pacientes con comorbilidad de hiperplasia benigna de próstata y disfunción eréctil. Los efectos adversos fueron leves o moderados y transitorios, lo que demuestra que el tadalafilo fue bien tolerado.

Por lo tanto, además de una primera línea de tratamiento para la disfunción eréctil, el tadalafilo puede ser considerado por el geriatra como un óptimo tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior en pacientes con comorbilidad de hiperplasia benigna de próstata y disfunción eréctil. Son necesarios estudios prospectivos multicéntricos a fin de evaluar la dosis óptima, la relación entre los resultados y las características de los pacientes, los resultados a largo plazo y el costo-eficacia global del tadalafilo una vez al día en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a la hiperplasia benigna de próstata y disfunción eréctil.

Bibliografía

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984;132(3): 474–479.
- Roehrborn, Claus G. Efficacy of α adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary symptoms. *Rev Urol* 2009;11:51-58.
- American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Revised 2010. Panel Members: McVary KT (Chair); Roehrborn CG (Co-Chair); Avnis AL et al. www.auanet.org/ClinicalPracticeGuidelines; 2010 1 p13-15.
- Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Colog M I Su v y'. *Int J Impot Res.* 2000;12(6):305–311.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151(1):54–61.
- Li MK, Garcia LA, Rosen R. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries. *BJU Int.* 2005;96(9):1339–1354.
- Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44(6): 637–649.
- Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP, et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(4): 436–442.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999;281(6):537–544.
- Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *NeuroUrol Urodyn.* 2011;30(3):292–301.
- Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, et al. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 1): 59–69.
- Curran MP. Tadalafil: in the treatment of signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia with or without erectile dysfunction. *Drugs Aging.* 2012;29(9):771–781.
- Bechara AJ, Casabé AR, Costa MA, et al. Recomendaciones para el tratamiento de LUTS por HPB. *Rev. Arg. de Urol.* Vol. 77 (Suplemento 1) 2012;6:61-62.
- Mc Vary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tracts symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177:1401-1407.
- Roehrborn CG, Mc Vary KT, Elion-Mbousa A, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180:1228-1234.
- Dmochowski R, Roehrborn CG, Klise S, et al. Urodynamic effects of once daily Tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12 weeks clinical trial. *J Urol* 2010;183:1092-1097.
- Stief CG, Porst H, Neuser D, et al. A randomized, 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;53:1236-1244.
- Mc Vary KT, Monnig W, Camps JL, et al. 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: 1071-1077.
- Roehrborn, C., Chapple, C., Oelke, et al. Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2014; 191: 1045–1050.
- Bechara A, Romano S, Casabé A, et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med.* 2008;5(9): 2170–2178.
- Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2014;191(3):727–733.
- Egerdier RB, Auerbach S, Roehrborn CG, et al. 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; 9: 271–81.
- Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC, et al. Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *Int J Urol.* Epub 2012 September 7, 2012.
- Porst H, Kim ED, Casabé AR et al. 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* 2011; 60: 1105–13.
- Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61: 917–25.
- Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG, Watts SD, Elion-Mbousa A, Viktrup L. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. *Urology* 2010; 75: 1452–8.