

ČO JE NOVÉ V BENÍGNEJ PROSTATICKEJ HYPERPLÁZII?

MUDr. Jozef Marenčák, Ph.D.

Urologické oddelenie NsP Skalica

V poslednom desaťročí bola venovaná významná pozornosť problematike príznakov dolných močových ciest (LUTS – lower urinary tract symptoms) a benígnej prostatickej hyperplázie (BPH). V tomto článku sú s prehľadom niektoré najvýznamnejšie príspevky (buď publikované, a/alebo prednesené na medzinárodných konferenciách počas celého roku 2001) rozdelené do hlavných kategórií.

Kľúčové slová: LUTS/BPH, základný výskum, epidemiológia, diagnostika a prirodzený vývoj, liečba.

WHAT'S NEW IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA?

The topic of lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) has received significant attention from basic, translational and clinical researchers over the past decade, and the year 2001 was no different. In this chapter are reviewed some of the most significant contributions published and/or presented at international meetings throughout the year, divided into major categories.

Key words: LUTS/BPH, basic science, diagnosis, epidemiology and natural history, therapy.

Vzťahy medzi benígnou prostatickou hyperpláziou, obštrukciou a príznakmi dolných močových ciest sú oveľa zložitejšie ako ich schematicky vyjadril známymi prekrývajúcimi sa kruhmi Hald (6) (obrázok 1).

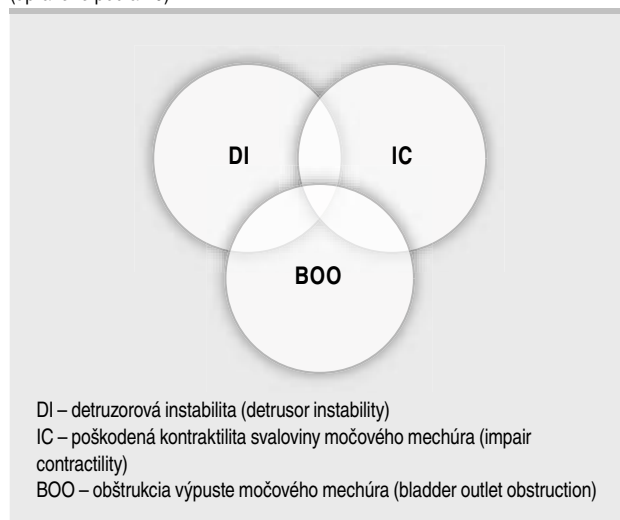
Základný výskum

Obštrukciu mechúrovej výpuste (BOO – bladder outlet obstruction) a vytvorenie vhodného modelu napodobujúceho účinok čiastočnej obštrukcie hrdla mechúra skúmal okrem iných aj prof. Levin (11). V experimentoch na potkanoch dokázal, že dlhodobá čiastočná obštrukcia mechúra vedie k signifikantnému zníženiu krvného prietoku v stene mechúra a výsledkom tejto ischémie je dekompenzácia detruzora. Drenáž mechúra urobená po 4 týždňoch trvania parciálnej obštrukcie mala za následok 4,5 násobné zvýšenie krvného prietoku v svalovine i v sliznici močového mechúra u zvierat s dekompenzovaným mechúrom a 2,5 násobné zvýšenie v skupine zvierat s kompenzovaným detruzorom. Zvýšenie krvného prietoku po drenáži mechúra je bezprostrednou kompenzačnou odpoveďou po dezobštrukcii hrdla mechúra. Podrobnejšie boli skúmané morfológické, biochemické a molekulárne zmeny v stene močového mechúra v dôsledku BOO/BPH (21, 22). V ste-

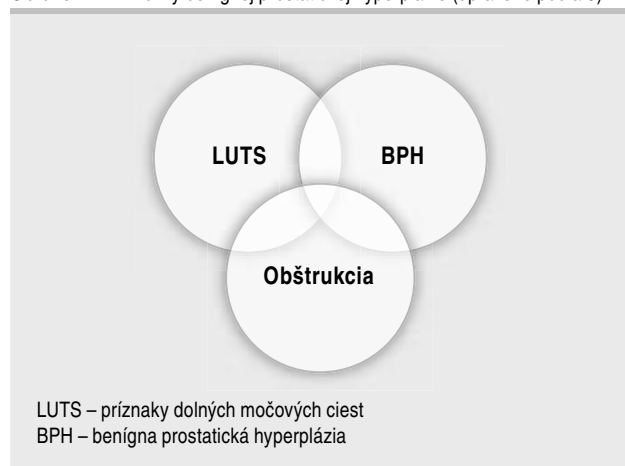
ne močového mechúra boli zaznamenané tieto následné procesy: zväčšenie hmoty steny mechúra, znížená compliance, detruzorová instabilita (DI), fibróza, znížená kontrakčná schopnosť, denervácia, zníženie mitochondriálnych funkcií a hypoxia detruzora (hypoxické ložiská vznikajú už po 7–14 dňoch obštrukcie). Cyklické periódy (striedania) ischémie/reperfúzie sú zrejme zodpovedné za posun z kompenzovaného do dekompenzovaného štádia BPH charakterizovaného reziduálnym močom, akútnou retenciou moču, konkrementami v močovom mechúri, infektom močových ciest, vývojom hydronefrózy a renálnej insuficiencie. Stále sa hľadá definícia a presné zistenie nezvratnosti (tzv. point of no return) dekompenzácie mechúra a tiež chýbajú ukazovatele (markery) schopné včas odhaliť zlyhanie močového mechúra v dôsledku BPH.

Významné sú aj nové poznatky o alfa-1 adrenoreceptoroch (AR) v etiológii LUTS/ BPH (tabuľka 1), (obrázok 2). LUTS (najmä uskladňovacie) majú zložitejšiu patofyziológiu ako sa doteraz myslelo. V etiológii LUTS sú významné nielen alfa 1A AR, ale tiež alfa 1D AR. Experimentálne bolo dokázané, že pri obštrukcii hrdla močového mechú-

Obrázok 2. Patofyziológia príznakov dolných močových ciest (upravené podľa 20)



Obrázok 1. Tri zložky benígnej prostatickej hyperplázie (upravené podľa 6)



ra sa zvyšuje počet alfa 1D AR nielen v stene močového mechúra (až 6 násobne), ale aj v periférnych nervových gangliách, v mieche a zrejme i v centrálnom nervovom systéme (CNS) (16). Aplikácia antagonistov alfa 1 AR (tamšulosín, doxazosín) pred parciálnou obštrukciou mechúra zvyšuje prítok krvi do svaloviny detruzora, signifikantne znižuje účinok obštrukcie na hmotnosť mechúra a ochráni kontrakčnú funkciu močového mechúra s urodynamicky dokázanou obštrukciou (23).

Iná cesta výskumu obštrukčných mechúrových modelov skúma možnosť liečebného ovplyvnenia mechúra pri BPH cez autonómny nervový systém. Hľadajú sa špecifické antipurinergné prostriedky s možnosťou lepšieho ovplyvnenia najmä urgencie, urgentnej inkontinencie a DI (2). Parekh a spol. (18) skúmali liečebný efekt tzv. antioxidantov (alfatokoferol – vitamín E) na ischemicky poškodený mechúrový detruzor potkanov. Utkan a spol. (26) dokázali (v experimente na potkanoch) súvis medzi poškodením betaadrenoreceptorov v stene mechúra v dôsledku chronického príjmu etanolu a zvýšeným výskytom retencií moču.

Epidemiológia, diagnostika a prirodzený vývoj BPH

Presné epidemiologické údaje o prevalencii symptomatickej BPH chýbajú. Hrubý odhad: 5–20 % všetkých mužov starších ako 55 rokov „trpí“ klinickými prejavmi BPH. Napríklad z 2,6 milióna v súčasnosti žijúcich mužov v Slovenskej republike (SR) je 435 000 (16,6 %) starších ako 55 rokov. Odhad prevalence symptomatickej BPH v slovenskej populácii je teda 21 750 až 87 000 mužov starších ako 55 rokov (9). Demografické odhady do budúcnosti predpokladajú výrazné starnutie celej ľudskej populácie.

Boli urobené viaceré randomizované štúdie o prevalencii a ťažkosti LUTS u mužov rôznych vekových skupín, a to aj v rámci etnických skupín. Pri náhodnom vyšetrení 700 Afroameričanov mužského pohlavia sa zistilo až 20% poddiagnostikovanie a neliečenie jedincov so stredne ťažkými až ťažkými LUTS (27). V štúdiu autorov z Holandska bolo dokázané, že urgencia, nyktúria a slabý prúd moču boli najobťažujúcejšie príznaky a pocit úplného vyprázdnenia močového mechúra a nižšia frekvencia mikcie súviseli s dobrou kvalitou života (4, 5). Meigs a spol. (14) ukázali, že choroba koronárnych artérií a zvýšené hladiny voľného PSA nezávisle od seba predpoveda-

li vývoj klinickej BPH po 9 rokoch. Placebové skupiny niektorých veľkých klinických štúdií boli analyzované s ohľadom zistenia klinických predpovedateľov výskytu spontánnych akútnych retencií u mužov s LUTS/ BPH. Sérová hodnota PSA je najvýznamnejší individuálny prediktor takýchto epizód (19). Mustonen a spol. (17) našli trvalé poškodenie tubulárnej funkcie u väčšiny pacientov, u ktorých chirurgická liečba BPH bola urobená v čase akútnej retencie moču.

Využitie magnetickej rezonancie (MRI) pomocou endorektálnej cievky je tč. najspoľahlivejšou metódou určenia nielen veľkosti (objemu) prostatickej žľazy, ale aj jednotlivých zón prostaty. Viacerí autori referovali o presnosti a spoľahlivosti transrektálnej ultrasonografie (USG), ktorej výhodou je aj nižšia cena (20). Senzitivita a špecificita USG sa zvyšuje, ak objem hodnotenej prostatickej žľazy je väčší (> 40 g). Digitálne rektálne vyšetrenie je v tomto ohľade nespoľahlivé.

Indikácia urodynamického zhodnotenia mužov s LUTS a suspektou BPH musí byť starostlivo zvážená a väčšinou sú potrebné viaceré (opakované) merania pred konečnou invazívnou liečbou BPH (tabuľka 2).

Histologická BPH je u viac ako 60 % mužov v 60. roku života, viac ako 40 % mužov v tomto veku má LUTS a asi polovica z nich má zníženú kvalitu života (QL) (20) (graf 1). BPH je pomaly (vekom) progredujúce ochorenie. Dôkazom toho sú: zoslabenie prúdu moču, zvýšenie reziduálneho moču, zväčšenie prostaty, zvýšenie symptomatického skóre (IPSS), zmena v QL, výskyt retencie moču, zvýšenie sérových hladín PSA, zmeny v urodynamických parametroch a pod.

Liečba BPH

Liečba BPH je dnes (ďaleko viac ako v minulosti) zameraná na dosiahnutie čo najväčšej spokojnosti pacienta, ktorá úzko súvisí s jeho kvalitou života. Medikamentózna liečba BPH v súčasnosti jednoznačne dominuje nad chirurgickými postupmi. Len 20 až 30 % pacientov so symptomatickou BPH je liečených chirurgicky (20). Napríklad v SR sa ročne urobí v priemere 2 631 operácií pre BPH (čo je 11,3 % všetkých urologických operácií vôbec) (9). Podiel TUR-P bol v roku 1990 51,7 % a v roku 1999 73,9 %, podiel absolútnych indikácií na prostatektómii kolísal v poslednej dekáde na Slovensku od 50 do 80 %. V roku 1998 sa pre BPH na Slovensku liečilo 9 600 pacientov, medikamentózn-

Tabuľka 1. Etiológia príznakov dolných močových ciest pri benígnej prostatickej hyperplázii

Prostata – BPH – BOO – LUTS
Prostata + extraprostatické faktory (močový mechúr, periférne nervové gangliá, CNS, iné?)
Vyprázdňovacie LUTS: zväčšenie hmoty prostaty, stimulácia alfa 1A adrenoreceptorov v prostate a hrdle močového mechúra
Uskladňovacie LUTS: DI sekundárne pri BOO, stimulácia alfa 1D adrenoreceptorov v stene močového mechúra, v CNS ? ...

BOO – obštrukcia výpuste močového mechúra

DI – detruzorová instabilita

CNS – centrálny nervový systém

Tabuľka 2. Indikácie tlakovo – prietokových urodynamických štúdií pred chirurgickou liečbou benígnej prostatickej hyperplázie (smernice EAU, 2002) (20)

1. Mladší (< 50 rokov), starší (> 80 rokov) muži
2. Postmikčné reziduum > 300 ml
3. Q max. > 15 ml/ sec.
4. Podozrenie na neurogennú poruchu močového mechúra
5. Muži po radikálnej panvovej operácii
6. Predošlá neúspešná invazívna liečba BPH

EAU – Európska urologická spoločnosť

Q max. – maximálny prúd moču

BPH – benígna prostatická hyperplázia

nu liečbu dostávalo 68 % a chirurgickú liečbu podstúpilo 32 %. Tretina operovaných Slovákov sa pred operáciou liečila alfablokátormi (9).

Ciele akejkoľvek liečby LUTS/BPH sú: rýchle (a ideálne aj trvalé) zmiernenie LUTS a prevencia komplikácií. Oneskorená chirurgická liečba LUTS/BPH je spojená s horšími klinickými výsledkami (20). Bola zaznamenaná vyššia morbidita a mortalita u pacientov operovaných pre retenciu moču v porovnaní s mužmi s BPH operovanými len pre LUTS (20).

Fytoterapia BPH: V randomizovanej dvojite slepej jednoročnej štúdiu u 811 pacientov pridanie Serenoa repens k tamsulosínu nezlepšilo liečebný účinok na LUTS/BPH (12). Ďalšie štúdie objektivizovali zmeny zistené v prostatických bunkách (pokles dihydrotestosterónu a morfológické zmeny jadier) ako výsledok 6mesačnej fytoterapeutickej liečby BPH (7, 12, 13). Je to jeden z prvých objektívnych dôkazov patofyziologických zmien v dôsledku fytoterapie.

Hormonálna liečba / inhibitory 5 alfa reduktázy: Tretia fáza klinického skúšania (hodnotiaca účinnosť a bezpečnostný profil) nového duálneho inhibítora 5 alfa reduktázy (Dutasterid) bola ukončená (1). Finasterid sa ukázal byť rovnako bezpečný aj účinný ako u mladších, tak aj u starších mužov s BPH. (10). Finasterid priaznivo pôsobí na hematúriu a krvácanie súvisiace s chirurgickou liečbou benigne zväčšenej prostaty. V štúdiu 80 pacientov s hematúriou (v príčinnom súvisi s BPH) bolo randomizovane liečených buď finasteridom alebo len kontrolovaných. V priebehu následných 23 mesiacov bola potvrdená recidíva hematúrie len u 12 % pacientov užívajúcich finasterid v porovnaní so 77 % v kontrolnej skupine (3).

Alfablokátory: Liečebný význam a prospech užívania alfablokátorov u mužov s LUTS/ BPH je zrejmý (tabuľka 3). Viaceré štúdie dokázali dlhodobú (až 6ročnú) dobrú účinnosť (vyjadrenú štatisticky významným zlepšením v IPSS a QL ako aj maximálnom prúde moču – Q max.) a bezpečnosť (20). Nedávna metaanalýza poukazuje na významné zníženie reziduálneho moču u pacientov

s BPH/ LUTS užívajúcich alfuzosín v porovnaní s placebom (20). Randomizovaná dvojite slepá štúdia 536 pacientov ukázala štatisticky významné zlepšenie v IPSS a Q max. u mužov užívajúcich 10 mg alfuzosín jeden krát denne (20).

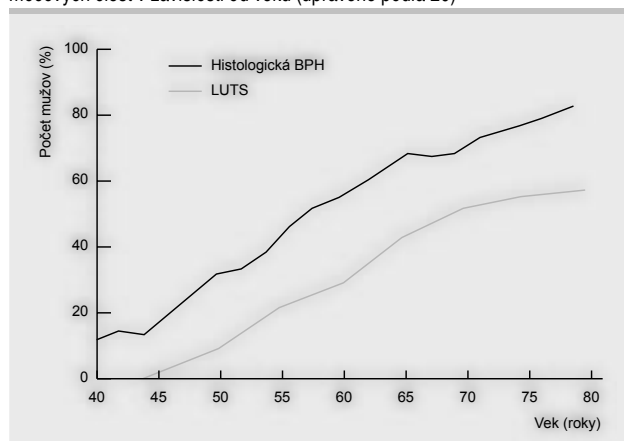
Minimálne invazívna chirurgická liečba BPH: V roku 2001 bol navrhnutý protokol, ktorý dovoľí priame porovnanie rôznych minimálne invazívnych liečebných postupov pri BPH. Hindley a spol. (8) publikovali dvojročné výsledky randomizovanej štúdie porovnávajúcej intersticiálnu rádiovú liečbu BPH s transuretrálnou resekciou prostaty (TURP). Signifikantne lepšie výsledky (IPSS, urodynamické merania) zaznamenali v skupine pacientov liečených TURP.

Chirurgická liečba BPH: Systematická metaanalýza všetkých randomizovaných štúdií porovnávajúcich transuretrálnu incíziu prostaty (TUIP) s TURP bola publikovaná Yangom a spol. (28). TUIP je rovnako účinná ako TURP v prípade malej prostaty (do 30 g). Ďalšia štúdia porovnávala TURP s laserovou (kombinácia nedotykovej neodýmium YAG koagulácie s dotykovou neodýmium YAG vaporizáciou) liečbou BPH (25). Vyšší počet reoperácií bol zaznamenaný u pacientov v zmiešanom laserovom protokole. Transuretrálna vaporizácia prostaty (TUVAP) sa zdá byť rovnocenná TURP. V prospektívnej štúdiu (185 pacientov) neboli zaznamenané významné rozdiely (strata krvi, intraoperačná absorpcia tekutín, dĺžka trvania operácie, zlepšenie v IPSS a Q max.) v porovnaní s TURP (15). Správy o otvorenej prostatektómii (OPE) sú dnes vzácne, pretože väčšina pacientov s BPH je liečená už iným spôsobom. Tubaro a spol. (24) potvrdil výborný klinický výsledok, s rýchlym zlepšením vo všetkých subjektívnych (pokles IPSS o 18 bodov) i objektívnych (zlepšenie Q max. o 20 ml/ sec.) parametroch bez významnejšieho pooperačného krvácania s potrebou transfúzie po OPE u 32 pacientov s priemernou enukleárnou hmotnosťou prostaty 63 g.

Tabuľka 3. Alfablokátory v liečbe benignej prostatickej hyperplázie (smernice EAU, 2002) (20)

1. Alfablokátory rýchlo zlepšujú LUTS (o 20–50 %) a prúd moču (o 20–30 %).
2. 60–80 % pacientov priaznivo reaguje na liečbu, a to už po 7 až 14 dňoch.
3. Nedochádza ku zmenšeniu prostaty ani ku zmene hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére.
4. Dlhodobé údaje sú (zatiaľ) limitované, ale prospech liečby je zrejme trvalý.
5. Alfablokátory odďaľujú potrebu chirurgickej liečby BPH a vznik akútnej retencie moču.
6. Kombinácie liečby (alfablokátor + inhibitor 5 alfa reduktázy, alfablokátor + fytoterapia) nie je účinnejšia ako alfablokátor samotný.
7. Liečba sa musí prerušiť, ak je neúčinná (nezlepšenie príznakov) po 8 týždňoch (maximálne).
8. Nežiaduce účinky liečby sú u 5–15 % pacientov (u 5–10 % je nutné prerušiť liečbu), pacienti by mali byť informovaní o možných vedľajších účinkoch alfablokátorov a o potrebe ich dlhodobého užívania.
9. Sledovanie pacientov: 6.–8. týždeň, potom v 3–6mesačných intervaloch (symptómové skóre, uroflowmetria, postmikčné reziduum).
10. Treba viac priamych porovnávacích štúdií rôznych alfablokátorov pre lepšie porozumenie ich relatívnej bezpečnosti a účinnosti.
11. Alfablokátory sú liekmi prvej voľby u pacientov s LUTS/BPH.

Graf 1. Incidencia benignej prostatickej hyperplázie a príznakov dolných močových ciest v závislosti od veku (upravené podľa 20)



Záver

Za poslednú dekádu sa naše vedomosti o LUTS/BPH významne obohatili – čo má aj praktický klinický dopad (tabuľka 4). Alfablokátory sú dnes liekom prvej voľby u pacientov s „obťažujúcimi“ LUTS bez ohľadu na objem prostaty, pokiaľ nie sú prítomné absolútne indikácie pre chirurgickú liečbu BPH. Starostlivé sledovanie (watchful waiting) je odporúčané pre pacientov s miernymi príznakmi, ktoré majú minimálny alebo žiadny vplyv na ich kvalitu života. Stále však zostávajú mnohé nezodpovedané a nedoodpovedané otázky: kto by mal byť liečený(?), akým spôsobom?(?) (TURP?, antagonisti alfa-1 AR? ...), ako dlho má trvať medikamentózna liečba BPH?, kedy začína prevencia zníženia (redukcie) závažných komplikácií BPH(?) a pod.

Literatúra

- Burinsky D, Williams J, Thornquest A. Mass spectral fragmentation reactions of a therapeutic 4 - azasteroid and related compounds. J. Am. Soc. Mass. Spectrom. 2001; 12: 385-398.
- Calvert R, Thompson C, Khan M. Alterations in cholinergic and purinergic signaling in a model of the obstructed bladder. J Urol 2001; 166: 1530-1533.
- Delakas D, Lianos E, Keryotis I. Finasteride: a long - term follow - up in the treatment of recurrent hematuria associated with benign prostatic hyperplasia. Urol Int 2001; 67: 69-72.
- Eckhardt M, van Venrooij G, van Melik H. Prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and their impact on well - being J Urol 2001; 166: 563-568.
- Eckhardt M, van Venrooij G, van Melik H. Symptoms and quality of life versus age, prostate volum, and urodynamic parameters in 565 strictly selected men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology 2001; 57: 695-700.
- Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. Prostate, 1989; (suppl. 2): 69-77.
- Hess D, Marks L, Dorey F. Quantification of prostatic androgens. Part 1: method using needle biopsy specimens. J Urol 2001; 165 (suppl. 5): 379.
- Hindley R, Mostafid A, Brierly R. The 2 - year symptomatic and urodynamic results of a prospective randomised trial of interstitial radiofrequency therapy vs transurethral resection of the prostate. BJU Int. 2001; 99: 217-220.
- Hornák M, Breza J, Bárdoš A. Benigna prostatická hyperplázia: postavenie klasických operačných postupov na Slovensku. Urológia 2000; 2: 31-35.
- Kaplan S, Holtgrewe H, Bruskewitz R. Comparison of the efficacy and safety of finasteride in the older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2001; 57: 1073-1077.
- Levin M. Bladder dysfunction: morphological, biochemical and molecular changes. Abstracts LUTS: the paradigm shift - „new perspectives in aetiology and outcome“. XVIIth Congress of the European Association of Urology, Birmingham, United Kingdom, February 23.-26. 2002: 6-7.
- Marks L, Macairan M, Hess D. Quantification of prostatic antigens. Part 2: effect of Saw Palmetto herbal blend. J Urol 2001; 165 (suppl. 5): 378.
- Marks L, Hess D, Forey F. Tissue effects of Saw Palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. Urology 2001; 57: 999-1005.
- Meigs J, Mohr B, Barry M. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community - based population of healthy aging men. J Clin Epidemiol 2001; 54: 935-944.

Tabuľka 4. Benigna prostatická hyperplázia 2001-2002 (20)

„Čo je akceptované? (What's in?)“ - Použitie alfablokátorov ako liečby prvej voľby u pacientov s LUTS/ BPH. - Použitie hormonálnych prostriedkov (finasterid...) u pacientov s LUTS/ zväčšeným objemom BPH. - Použitie finasteridu na prevenciu a liečbu hematurie spojennej s BPH.
„Čo je na obzore? (What's on the horizon?)“ - Vodou indukovaná termoterapia BPH v ambulantných podmienkach. - Nízkoenergetická, nechladiaca termoterapia BPH. - Nový duálny inhibítor oboch izoenzymov enzýmu 5 alfa-reduktázy (Dutas-terid). - Nové jednoduché blokátory alfaadrenergického receptora (alfuzosín 10 mg, doxazosín s riadeným uvoľňovaním účinnej látky, ...).
„Čo je potrebné ? (What's needed?)“ - Priame porovnávacie štúdie rôznych minimálne invazívnych postupov pri liečbe BPH a ich porovnanie k TURP. - Viac informácií o morbidite a dlhodobých výsledkoch rôznych minimálne invazívnych postupov pri liečbe BPH. - Viac priamych porovnávacích štúdií rôznych alfablokátorov v liečbe BPH (pre lepšie porozumenie ich relatívnej bezpečnosti a účinnosti). - Viac objektívnych dôkazov liečebného účinku fytofarmak u pacientov s BPH.

- Melke C, Manseck A, Hakenberg O. Is transurethral vaporesction of the prostate better than standard transurethral resection? Eur Urol 2001; 39: 551-557.
- Michel M, Goepel M. Potential role of alfa1 - adrenoceptors in the aetiology of LUTS. Eur Urol 2001; 39 (suppl. 3): 20-25.
- Mustonen S, Ala-Houhala I, Tammela T. Long - term renal dysfunction in patients with acute urinary retention. Scand. J Urol Nephrol 2001; 35: 44-48.
- Parekh M, Lobel R, O'Connor L. Protective effect of vitamin E on the response of the rabbit bladder to partial outlet obstruction. J Urol 2001; 166: 341-346.
- Roehrborn C, Malice M, Cook T. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. Urology 2001; 58: 210-216.
- Roehrborn C. Benign prostatic hyperplasia. In: Shah J. Urology highlights 2001-2002, 2002: 5-17.
- Schroder A, Kogan B, Lieb J. Increased blood flow after catheterization and drainage in the chronically obstructed rabbit urinary bladder. Urology 2001; 58: 295-300.
- Schroder A, Chichester P, Koban B. Effect of chronic bladder outlet obstruction on blood flow of the rabbit bladder. J Urol 2001; 165: 640-646.
- Sironi D, Levorato C, Gianfranco D. Managing the consequences of obstruction. Eur Urol 2000; 37: 103.
- Tubaro A, Carter S, Hind A. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2001; 166: 172-176.
- Tuhkanen K, Heino A, Ala-Opas M. Two - year follow - up results of a prospective randomised trial comparing hybrid laser prostatectomy with TURP in the treatment of big benign prostates. Scand. J Urol Nephrol 2001; 35: 200-204.
- Utkan T, Erden F, Yilidiz F. Chronic ethanol consumption impairs adrenoceptor- and purinoceptor- mediated relaxations of isolated rat detrusor smooth muscle. BJU Int. 2001; 88: 278-283.
- Wei J, Schottenfeld D, Cooper K. The natural history of lower urinary tract symptoms in black American men: relationships with aging, prostate size, flow rate and bothersomeness. J Urol 2001; 165: 1521-1525.
- Yang Q, Peters T, Donovan J. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta - analysis of randomised controlled trials. J Urol 2001; 165: 1526-1532.