



Νεώτερα δεδομένα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερπλασίας του προστάτη

Βασίλειος Ι. Τζελέπης

MD, PHD, FEBU

Ουρολογική Κλινική 4οι ΓΣΝΑ





EAU GUIDELINES

Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)

S. Gravas (Chair), T. Bach, A. Bachmann,
M. Drake, M. Gacci, C. Gratzke, S. Madersbacher,
C. Mamoulakis, K.A.O. Tikkinen



Ποια Φάρμακα

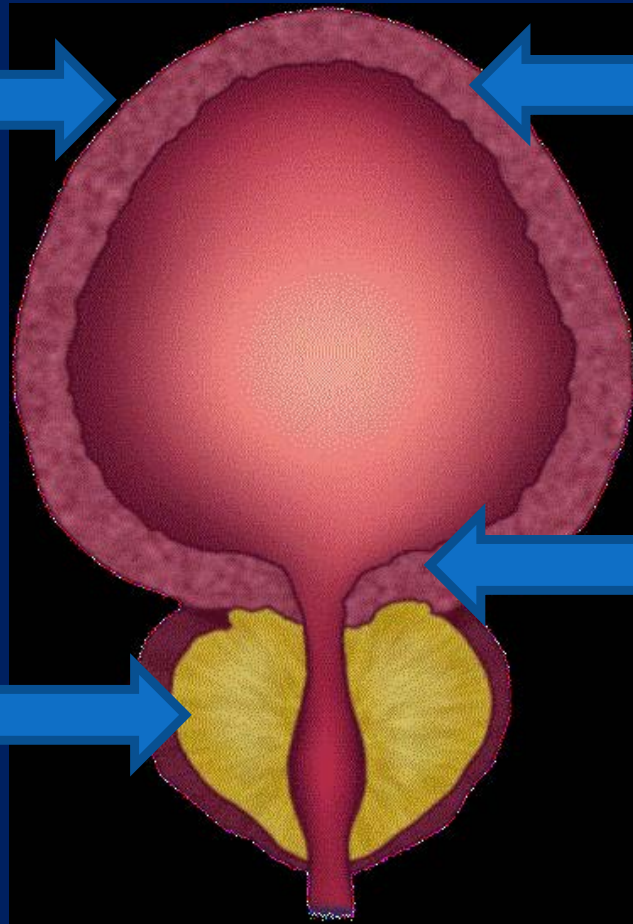
- Α- Blockers.
- 5 ARIs.
- Συνδυασμός.
- Αντιχολινεργικά.
- Αναστολείς PDE5.
- Β3 Αγωνιστές.

Μηχανισμός Δράσης

Β3 Αγωνιστές



Αντιχολινεργικά



Α- Blockers



5 ARIs



A- Blockers

- Πραζοσίνη.
- Δοξαζοσίνη (Maguran)
- Τεραζοσίνη (Hytrin)
- Αλφουζοσίνη (Xatral)
- Ταμσουλοσίνη (Omnic, Pradif)
- Σιλοδοσίνη (Silodyx, Urorec)
- Α1a εντόπιση κυρίως στον προστάτη.
- Α1d εντόπιση κυρίως στην κύστη.

	<u>Rank Order of Receptor</u>
	<u>Selectivity</u>
Prazosin	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Doxazosin	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Terazosin	$\alpha_{1B} = \alpha_{1D} > \alpha_{1A}$
Alfuzosin	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Tamsulosin	$\alpha_{1A} = \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$
Silodosin	$\alpha_{1A} > \alpha_{1D} \gg \alpha_{1B}$



Δράση α1- Blockers

- Έναρξη δράσης μέσα σε λίγες ώρες.
- Σε μερικές εβδομάδες πλήρες αποτέλεσμα.
- Δράση σε συμπτώματα αποθήκευσης και ούρησης.
- Μείωση IPSS 30-40%.
- Αύξηση Q_{max} 20-25%.
- Καλύτερη δράση σε μικρούς προστάτες.



Βιβλιογραφία

Meta-analysis	WKS	Treatment arms	Pts	δ Symptom (IPSS)	δ Qmax (ml/sec)	LE
Mc Donald and Wilt 2005	4-26	Placebo	1039	-1,8	+1,2	1a
		alfuzosin	1928			
Cochrane Database 2003	4-26	placebo	4122	-2,1	+1,1	1a
		Tamsulosin				
Cochrane Database 2002	4-52	Placebo	5151	-3,9	+1,7	1a
		Terazosin				



Παρενέργειες

- Ορθοστατική υπόταση.
- Ζάλη.
- Αδυναμία.
- Διαταραχή εκσπερμάτισης.
- Ναυτία.
- Ρινική συμφόρηση.
- Διάρροια.
- IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome).
- Δόση προσαρμογής.



Αναστολείς 5^α- Αναγωγάσης

Τύπος 1

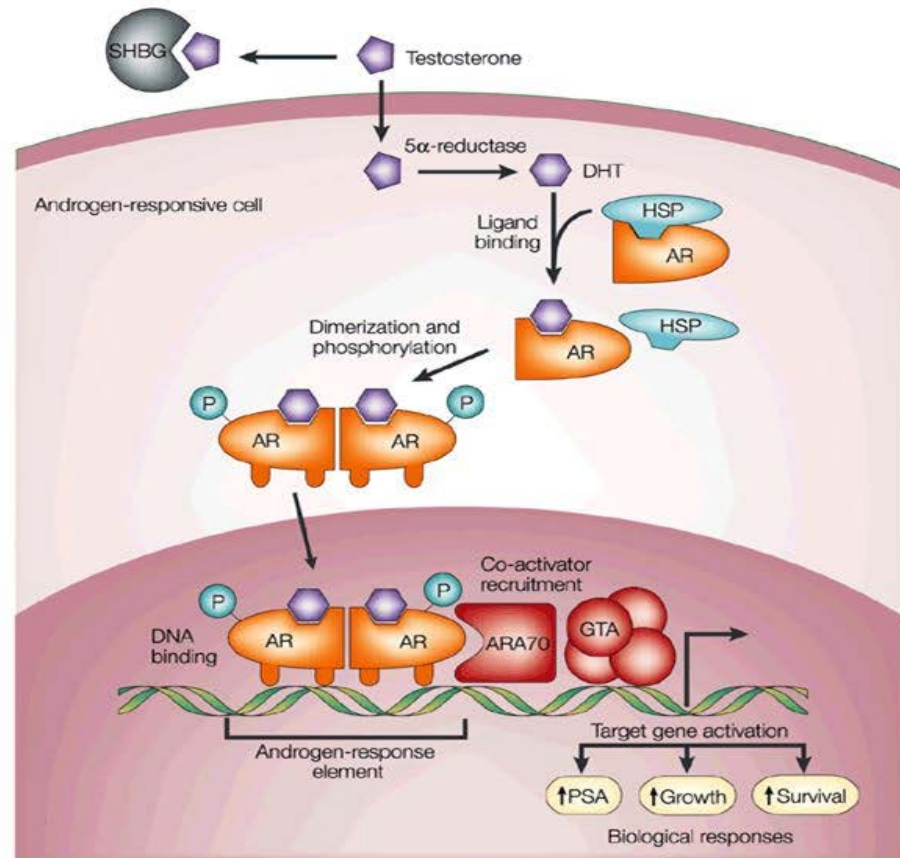
Τύπος 2

- Φιναστερίδη (αναστολή του τύπου 1) Proscar
- Ντουταστερίδη (αναστολή των τύπου 1 και 2) Avodart
- Μείωση του μεγέθους του προστάτη 18-28% και του PSA κατά 50% μετά από 6-12 μήνες .
- Αύξηση IPSS 15-30% και Qmax 1,5-2,0 ml/sec.
- Μείωση της DHT κατά 70% με φιναστερίδη και 95% με ντουταστερίδη.
- DHT στον προστάτη 85-90% και από τις δύο.
- **LE 1b.**

Αναστολείς 5^α- Αναγωγής

5^α-ρεδουκτάση

- Μεταβολισμός τεστοστερόνης σε Διϋδροτεστοστερόνη (DHT)
- Androgen-Androgen receptor (AR)

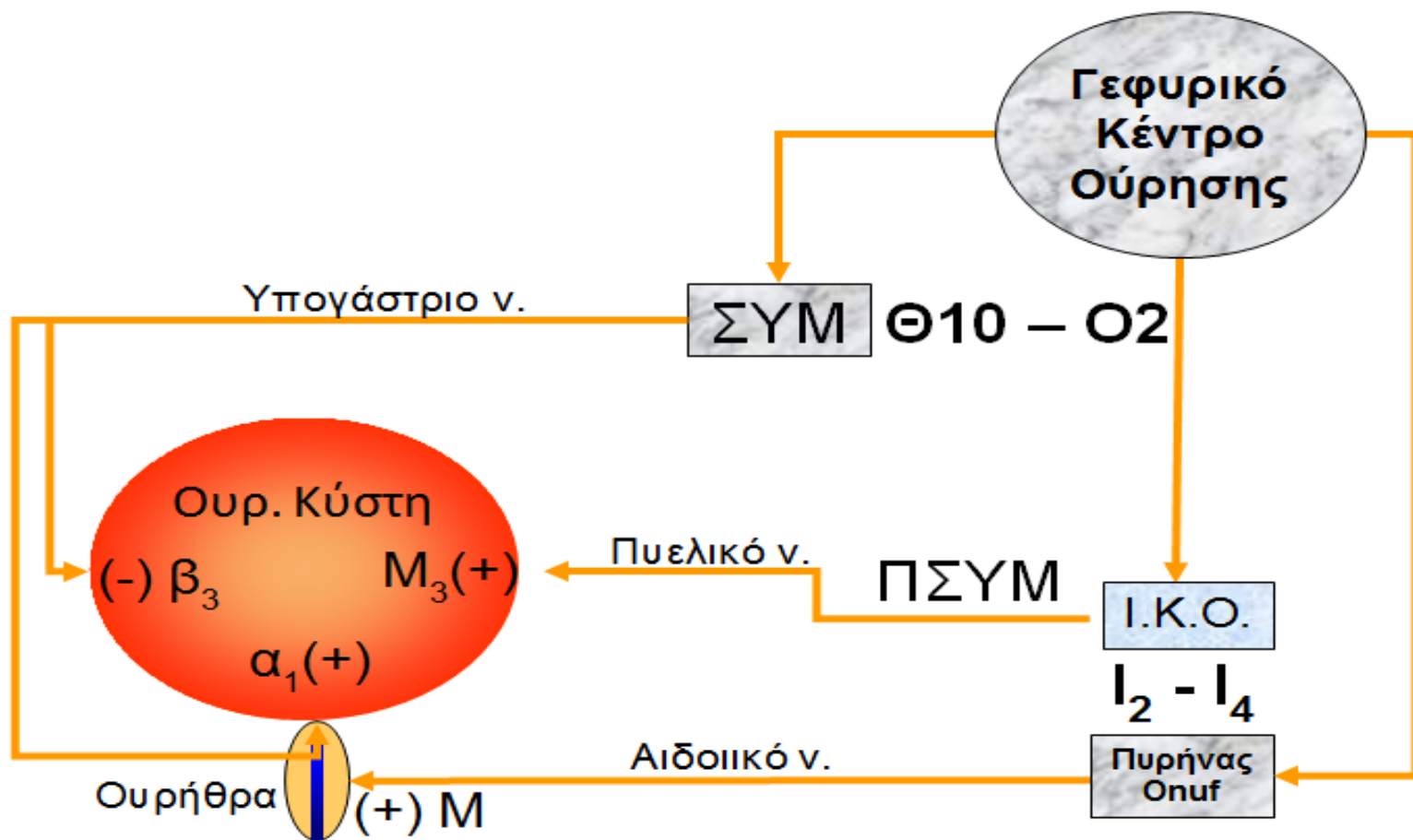




Παρενέργειες

- Μείωση σεξουαλικής επιθυμίας.
- Μείωση όγκου σπέρματος.
- Στυτική Δυσλειτουργία.
- Γυναικομαστία.
- Ευαισθησία στους μαστούς.
- Καταθλιπτική διάθεση.
- Κνησμός.

Αντιχολινεργικά και β_3 αγωνιστές



ΣΥΜ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα, **ΠΣΥΜ:** Παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, **Ι.Κ.Ο.:** Ιερό Κέντρο Ούρησης



Αντιχολινεργικά

- Αποκλεισμός χολινεργικών υποδοχέων--->Μείωση διέγερσης --->Μείωση σύσπασης μυικών ινών.
- Δεν επηρεάζουν σημαντικά την Q_{max} .
- Δεν αυξάνουν σημαντικά τον υπολειπόμενο όγκο ούρων.
- Σε επίπεδα PSA < 1,3 ng/dl καλύτερη αποτελεσματικότητα με αντιχολινεργικά.
- Δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση AUR.



Αντιχολινεργικά και β3 Αγωνιστές

- Οξυβουτινίνη (Ditropan).
- Τολτεροδίνη (Detrusitol,toldesor,detrulon).
- Σολιφενακίνη (Vesicare, solnatec).
- Φεσοτεροδίνη (Toviaz).
- Τρόσπιο (Uricesc).
- Μιραμπεγρόνη (Betmiga) Β3 αγωνιστής.



The Role of Antimuscarinics in the Management of Men With Symptoms of Overactive Bladder Associated With Concomitant Bladder Outlet Obstruction: An Update

Anastasios Athanasopoulos^{a,*}, Christopher Chapple^b, Clare Fowler^c, Christian Gratzke^d, Steven Kaplan^e, Christian Stief^d, Andrea Tubaro^f

SYSTEMATIC REVIEW

IJCP THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE

Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review

ec Editor's
Choice

S. A. Kaplan,¹ C. G. Roehrborn,² P. Abrams,³ C. R. Chapple,⁴ T. Bavendam,⁵ Z. Guan⁵

Τα αντιχολινεργικά και οι β3 αγωνιστές φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ασθενών με κυρίως συμπτώματα αποθήκευσης

LE 1b



Παρενέργειες

Αντιχολινεργικά και β3 Αγωνιστές

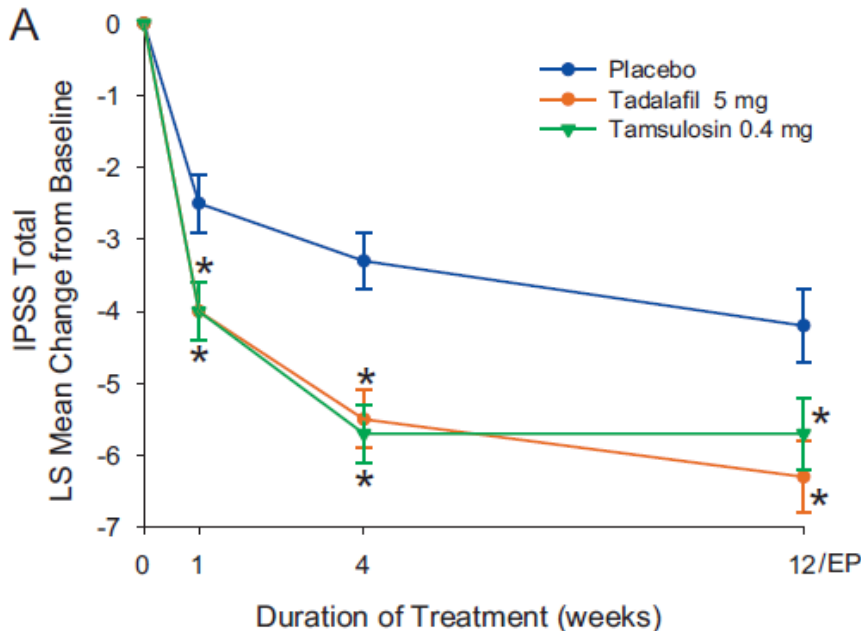
- Ξηροστομία.
- Ταχυκαρδία.
- Δυσκοιλιότητα.
- Επίσχεση ούρων.
- Ζάλη.
- Αντένδειξη σε γλαύκωμα κλειστής γωνίας.
- Αντένδειξη η υψηλή ΑΠ για β3 αγωνιστές.



Τανταναφίλη και LUTS

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

Matthias Oelke^{a,*}, François Giuliano^b, Vincenzo Mirone^c, Lei Xu^d, David Cox^d, Lars Viktrup^d



Η χρήση τανταναφίλης έδωσε αντίστοιχα ποσοστά στη βελτίωση του IPSS και Q_{max} με την ταμσουλοσίνη

LE 1a

Placebo (n = 172)

Tadalafil 5 mg (n = 171)

Tamsulosin 0.4 mg (n = 168)

	Placebo (n = 147)	Tadalafil 5 mg (n = 156)	Tamsulosin 0.4 mg (n = 144)
Q _{max} , ml/s:			
Baseline	10.5 ± 4.1	9.9 ± 3.6	9.4 ± 3.3
Mean change	1.2 ± 4.8	2.4 ± 5.5	2.2 ± 4.1
Median change	0.3	1.6	1.6
p value vs placebo	-	0.009	0.014



Παρενέργειες Τανταναφίλης

- Κεφαλαλγία.
- Οσφυαλγία-μυαλγία.
- Ρινική συμφόρηση.
- Δυσπεψία.
- Αίσθημα παλμών.
- Παρατετεμένη στύση.
- Υπόταση.
- Διαταραχές όρασης.
- Προσοχή στη χορήγηση με α -blockers.



Φυτοθεραπεία



				(IPSS) †	[ml/s]	
Bach (2000) [6]	52	placebo	243	-5.5	n.s.	n.s.
		Cucurbita pepo (Prosta Fink™ forte)	233	-6.7 a	n.s.	n.s.
Berges et al. (1995) [8]	24	placebo	100	-2.3	+1.1	-16.8
		<i>Hypoxis rooperi</i> (Harzol™)	100	-7.4 a	+5.2 a	-35.4 a
Klippel et al. (1997) [9]	26	placebo	89	-2.8	+4.3	-4.1
		<i>Hypoxis rooperi</i> (Azuprostat™)	88	-8.2 a	+8.8 a	-37.5 a
Wilt et al. (2000) [7]	4-26	placebo	475	-4.9 b	+3.9 b	-28.6 b
	<i>Hypoxis rooperi</i>					
Wilt et al. (2002) [10]	4-18	placebo	1562	RR 2.07 b	+2.5 b	-13.2 b
		<i>Pygeum africanum</i> (β-sitosterol)				
Wilt et al. (2000) [11]	12-24	placebo	444	RR 2.4 b	-1.6	-14.4
		<i>Secale cereale</i> (Cernilton™)				
Wilt et al. (2002) [18]	4-48	placebo	3139	-1.41 b	+1.86 b	-23 b
		<i>Serenoa repens</i> /Sabal cernulata				
Bent et al. (2006) [19]	52	placebo	113	-0.7	-0.01	-19
		<i>Serenoa repens</i>	112	-0.7	+0.42	-14
Carraro et al. (1996) [20]	26	finasteride	545	-6.2	+3.2*	-
		<i>Serenoa repens</i> (Permixon™)	553	-5.8	+2.7	-
Debruyne et al. (2002) [21]	52	tamsulosin	354	-4.4	+1.9	-
		<i>Serenoa repens</i> (Permixon™)	350	-4.4	+1.8	-
Schneider & Rübber (2004) [14]	52	placebo	122	-4.7	+2.9	-4
		<i>Urtica dioica</i> (Bazoton uno™)	124	-5.7 a	+3.0	-5
Safarinejad (2005) [15]	26	placebo	316	-1.5	+3.4	0
		<i>Urtica dioica</i>	305	-8.0 a	+8.2 a	-37
Lopatkin et al. (2005) [16]	24	placebo	126	-4	+1.9	-
		<i>Sabal cernulata</i> + <i>Urtica dioica</i> (Prostatgutt™ forte)	127	-6 b	+1.8	-
Sökeland & Albrecht (1997) [17]	48	finasteride	244	-5.6	+2.8	-17.1
		<i>Sabal cernulata</i> + <i>Urtica dioica</i> (Prostatgutt™ forte)	245	-4.8	+2.0	-10.2



Συνδυασμός Φαρμάκων

- Α-blockers και 5ARIs.
- Α-blockers και αντιχολινεργικών.



Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)

2000s. MTOPS study
(Medical Therapy of Prostatic Symptoms)

3047 PATIENTS

Finasteride 5mg Doxazosin 4-8mg Combined therapy Placebo

Follow-up: 4.5 years

Age >50
IPSS 8-30
Q max 8-15 ml/sec
No requirements of prostate volume
No requirements regarding minimum PSA

© 2003 Massachusetts General Hospital. All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited without written permission from the publisher.

MTOPS

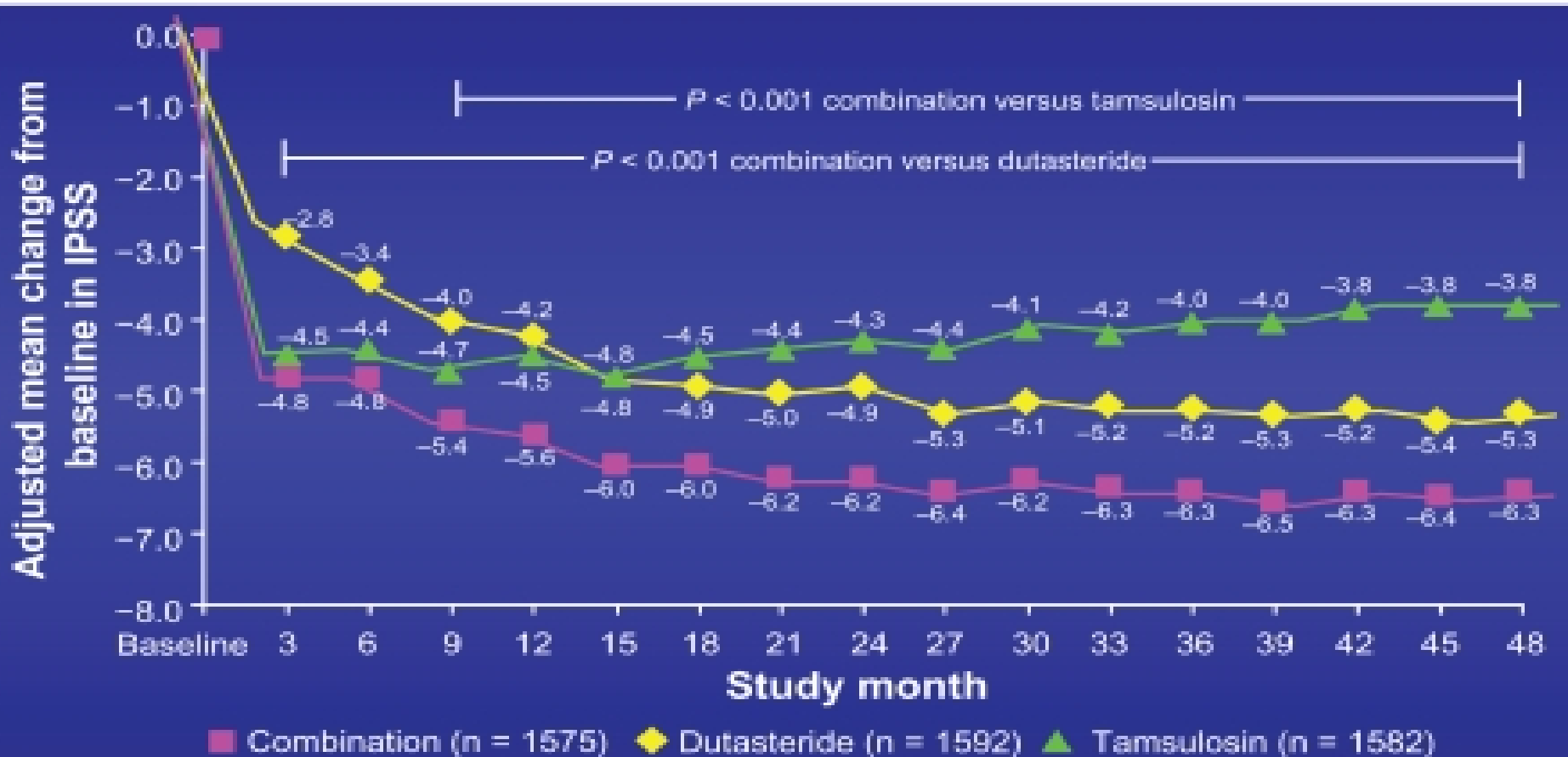
- ◆ Reduction in risk of overall clinical BPH progression
 - Combination 66%
 - Doxazosin 39%
 - Finasteride 34%
- ◆ Reduction in risk of:

	AUR	Surgery
- Doxazosin	31% (ns)	8% (ns)
- Finasteride	68%	64%
- Combination	81%	69%

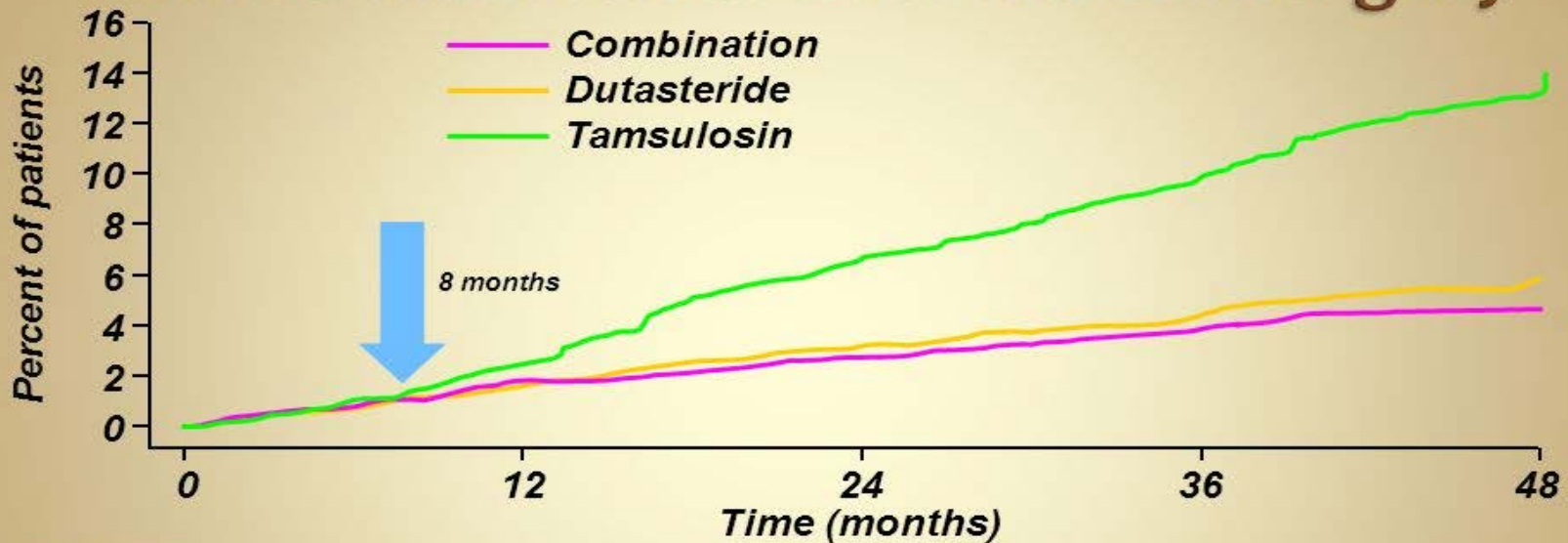
Overall risks of AUR and surgery in this study were considered low

McConnell JD, et al. *N Engl J Med.* 2003;349:2387-2398.

CombAT



CombAT 4-year primary endpoint: Time to first AUR or BPH-related surgery



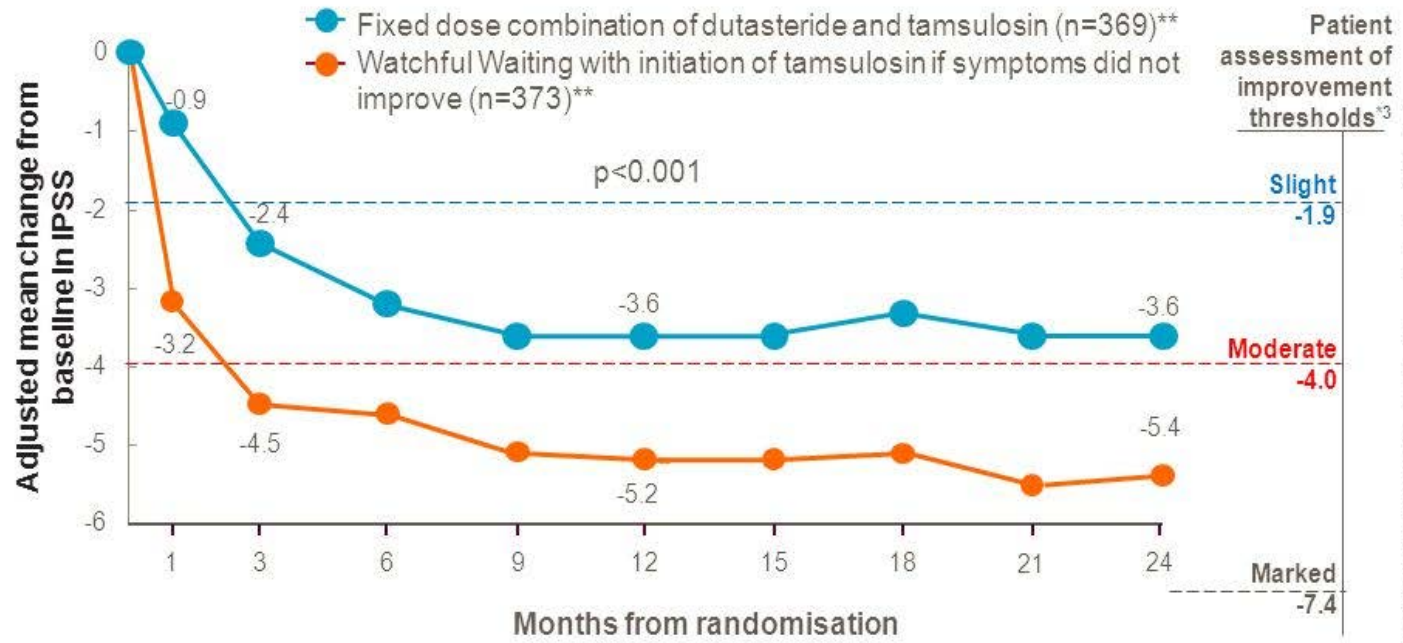
Combination				
Cumulative no. of events	29	43	58	67
No. at risk	1610	1457	1347	1274
Dutasteride				
Cumulative no. of events	27	49	65	84
No. at risk	1623	1484	1365	1277
Tamsulosin				
Cumulative no. of events	40	102	146	191
No. at risk	1611	1464	1307	1176

Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συνδυασμός (n=1610)	Dutasteride (n=1623)	Tamsulosin (n=1611)
Στυτική Δυσλειτουργία	7.4%	6.0%	3.8%
Παλμη Εκσπερμάτιση	4.2%	0.6%	1.1%
Μείωση libido	3.4%	2.8%	1.7%
Αποτυχία εκσπερμάτισης	2.4%	0.5%	0.8%
Μείωση σπέρματος	1.8%	0.3%	0.8%
Απώλεια libido	1.7%	1.3%	0.9%
Ζάλη	1.6%	0.7%	1.7%
Γυναικομαστία	1.4%	1.8%	0.8%
Πόνος στις Θηλές	1.2%	0.6%	0.3%

Μελέτη CONDUCT

Combination therapy was superior in symptom reduction vs watchful waiting + tamsulosin if symptoms did not improve



*Improvement thresholds were selected for the lower IPSS baseline score (8-19)

**Both treatment arms included lifestyle advice administered

1. Study Results Summary at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01294592?term=NCT01294592&rank=1> (Accessed on 5 April 2015)
 2. Adapted from Roehrborn CG et al. *BJU Int* 2015; doi:10.1111/bju.13033
 3. Adapted from Barry et al. *J Urol*. 1995 Nov;154(5):1770-4.



Συνδυασμός α -blockers και αντιχολινεργικών ή β_3 αγωνιστών

- Αποτελεσματική σε ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα αποθήκευσης μετά από θεραπεία με α -blocker.
- Επιτακτικότητα.
- Συχνουρία.
- Νυκτουρία.
- Βελτίωση του IPSS. **LE 1b**
- Προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με $PVR > 150$ ml **LE 2b**.



The Role of Antimuscarinics in the Management of Men With Symptoms of Overactive Bladder Associated With Concomitant Bladder Outlet Obstruction: An Update

Anastasios Athanasopoulos^{a,*}, Christopher Chapple^b, Clare Fowler^c, Christian Gratzke^d, Steven Kaplan^e, Christian Stief^d, Andrea Tubaro^f

SYSTEMATIC REVIEW

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE

Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review

ec Editor's
Choice

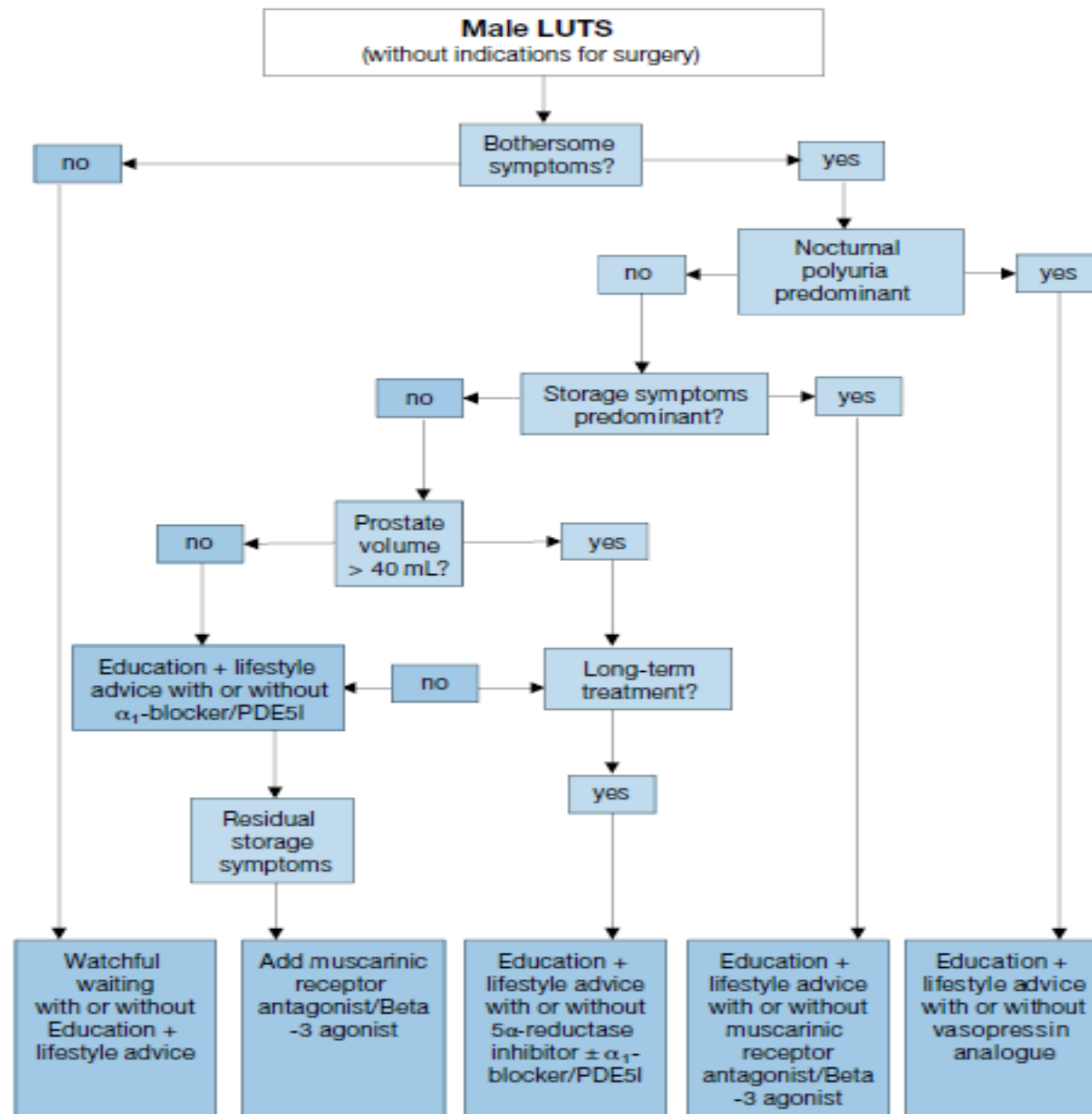
S. A. Kaplan,¹ C. G. Roehrborn,² P. Abrams,³ C. R. Chapple,⁴ T. Bavendam,⁵ Z. Guan⁵

Τα αντιχολινεργικά και οι β3 αγωνιστές φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ασθενών με κυρίως συμπτώματα αποθήκευσης, είναι ασφαλή σε ασθενείς με απόφραξη. Μπορούν να συνδυαστούν με α-blockers

LE 1b

Επανάλεγχος ασθενών

	1 ^{ος} Επανάλεγχος	Συνέχεια
A-blockers	4-6 Εβδ	6 μήνες-Ετησίως
5ARIs	12 Εβδ	6 μήνες-Ετησίως
Αντιχολινεργικά	4-6 Εβδ	6 μήνες-Ετησίως
PDE5	4-6 Εβδ	6 μήνες-Ετησίως
A-blockers+ 5ARIs	4-6 Εβδ	6 μήνες-Ετησίως
A-blockers + Αντιχολινεργικά	4-6 Εβδ	6 μήνες-Ετησίως



LUTS = lower urinary tract symptoms; PDE5i = phosphodiesterase type 5 inhibitors.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

