

Φαρμακευτική Θεραπεία ΚΥΠ



Σταύρος Γκράβας

Ουρολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας



EAU Guidelines

The aim of the treatment is

- to improve LUTS and
- patient's quality of life
- as well as to prevent BPH-related complications.

www.uroweb.org

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

Τι ξέρουμε: Κατευθυντήριες Γραμμές

Medication	6th IC 2012	EAU 2016	AUA 2010
α-blockers	R	R	R
5ARIs	R*	R*	R*
Combination	R	R	R

R: Recommended

*: Enlarged prostates

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

American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

Revised, 2010

Panel Members:

Kevin T. McVary, MD (Chair)
Claus G. Roehrborn, MD (Co-Chair)

Andrew L. Avins, MD, MPH
Michael J. Barry, MD
Reginald C. Bruskewitz, MD
Robert F. Donnell, MD
Harris E. Foster, Jr., MD
Chris M. Gonzalez, MD
Steven A. Kaplan, MD
David F. Penson, MD
James C. Ulichaker, MD
John T. Wei, MD

Consultants:

Susan Norris, MD, MPH, MSc
Suzanne Pope, MBA
Natalie Jacuzzi, MPH
Tarra McNally, MA, MPH
Veronica Ivey
Ben Chan, MS
Diann Glickman, PharmD

AUA Staff:

Heddy Hubbard, PhD, MPH, FAAN
Cynthia Janus, MLS
Marri Zuckerman, MA
Michael Folmer
Kadiatu Kebe

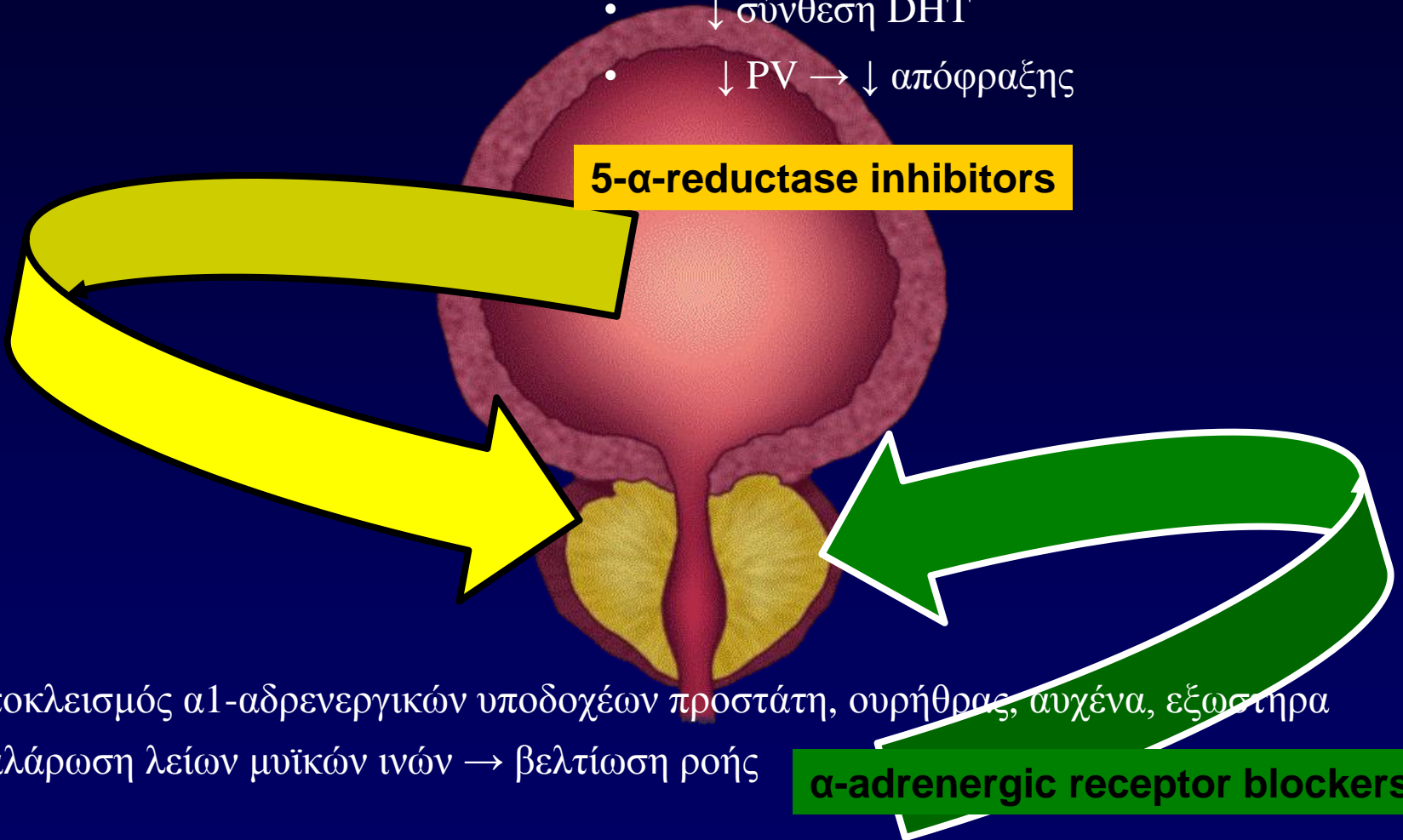


American
Urological
Association
Education and Research, Inc.

Μηχανισμός δράσης

- ↓ σύνθεση DHT
- ↓ PV → ↓ απόφραξης

5- α -reductase inhibitors



- Αποκλεισμός α 1-αδρενεργικών υποδοχέων προστάτη, ουρήθρας, αυχένα, εξωστήρα
- Χαλάρωση λείων μυϊκών ινών → βελτίωση ροής

α -adrenergic receptor blockers

Roehrborn C, Heaton J. Eur Urol Suppl 2006

McVary K. Clin Ther. 2007

Barendrecht M et al. Neurourol Urodyn 2008

α -blockers: Εκλεκτικότητα

Οι α_{1A} ARs είναι οι κυρίαρχοι υποδοχείς στον προστάτη

Οι α_{1D} ARs είναι οι κυρίαρχοι υποδοχείς στον εξωστήρα.

*Schwinnl DA and Roehrborn CG,
Int J Urol 2008*

	<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	$\alpha_{1A} > \alpha_{1D} \gg \alpha_{1B}$

Auffenberg GD et al, Urol Clin N Am 2009

Που βασίζονται οι συστάσεις;

Meta-analysis	FU (wks)	Treatment arms	Pts	ΔSymptom (IPSS)	ΔQmax [ml/s]	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				

* Statistical significant vs placebo

Σύγκριση α-ανταγωνιστών

Έμμεσες και άμεσες συγκρίσεις → Παρόμοια αποτελεσματικότητα

Ορθοστατική υπόταση (τεραζοσίνη, δοξαζοσίνη, αλφουζοσίνη και ταμσουλοσίνη)

Παλίνδρομη εκσπερμάτιση (σιλοδοσίνη, ταμσουλοσίνη)

Δόση προσαρμογής (titration): τεραζοσίνη και δοξαζοσίνη

IFIS (intraoperative floppy iris syndrome)

Που βασίζονται οι συστάσεις;

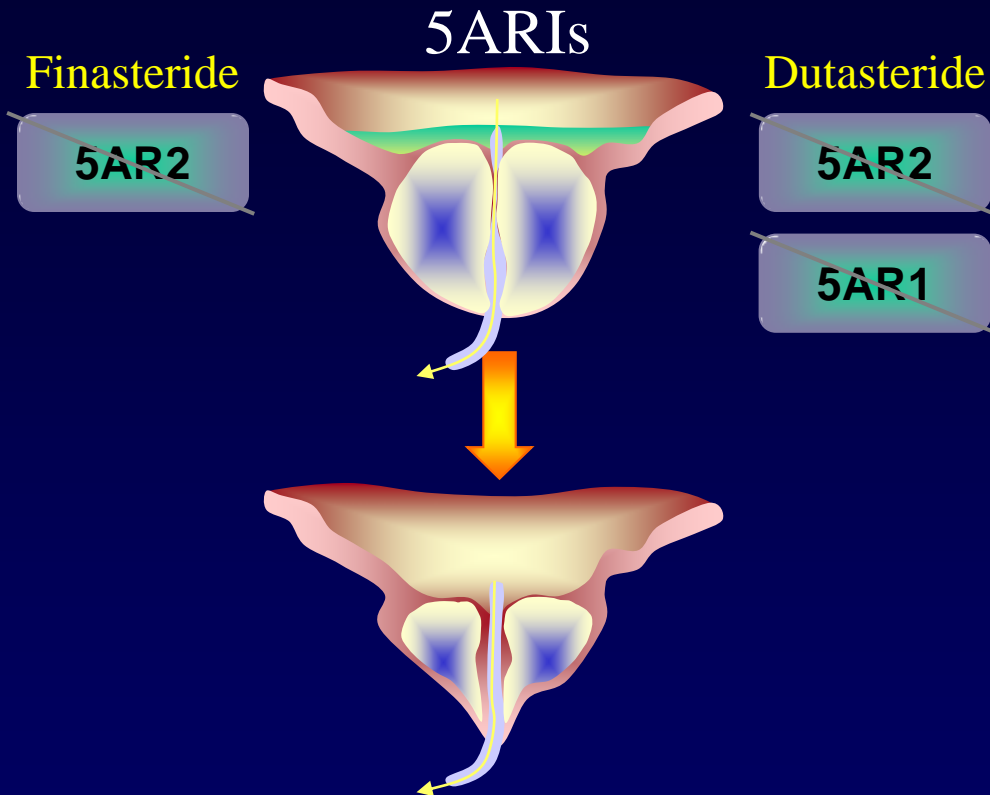
Trials	FU (months)	Treatment arms	Pts	δSymptoms (IPSS)	δQmax [ml/s]	δProstate Volume	LE
Mc Connell et al 2003	48	Placebo	1503	-1.3	+0.2	+14%	1b
		Finasteride	1513	-3.3*	+1.9*	-18%*	
Roehrborn et al 2002	24	Placebo	2158	-2.3	+0.6	+1.5%	1a
		Dutasteride	2167	-4.5*	+2.2*	-25.7%*	

* Statistical significant vs placebo

Μετα-ανάλυση: Μέγεθος βελτίωσης στατιστικώς σημαντικό σε προστάτες >40cc

Boyle et al Urology 1996

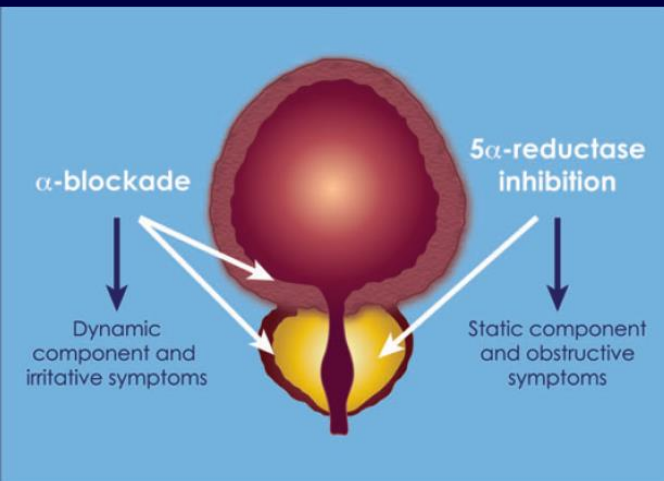
Αναστολείς 5α-αναγωγής



Ανεπιθύμητες ενέργειες:
↓ Reduced libido
Στυτική δυσλειτουργία
Γυναικομαστία (~1–2%)

Μείωση του PSA κατά 50% - Προσοχή στην παρακολούθηση ασθενών - Κανόνας X2????

Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)

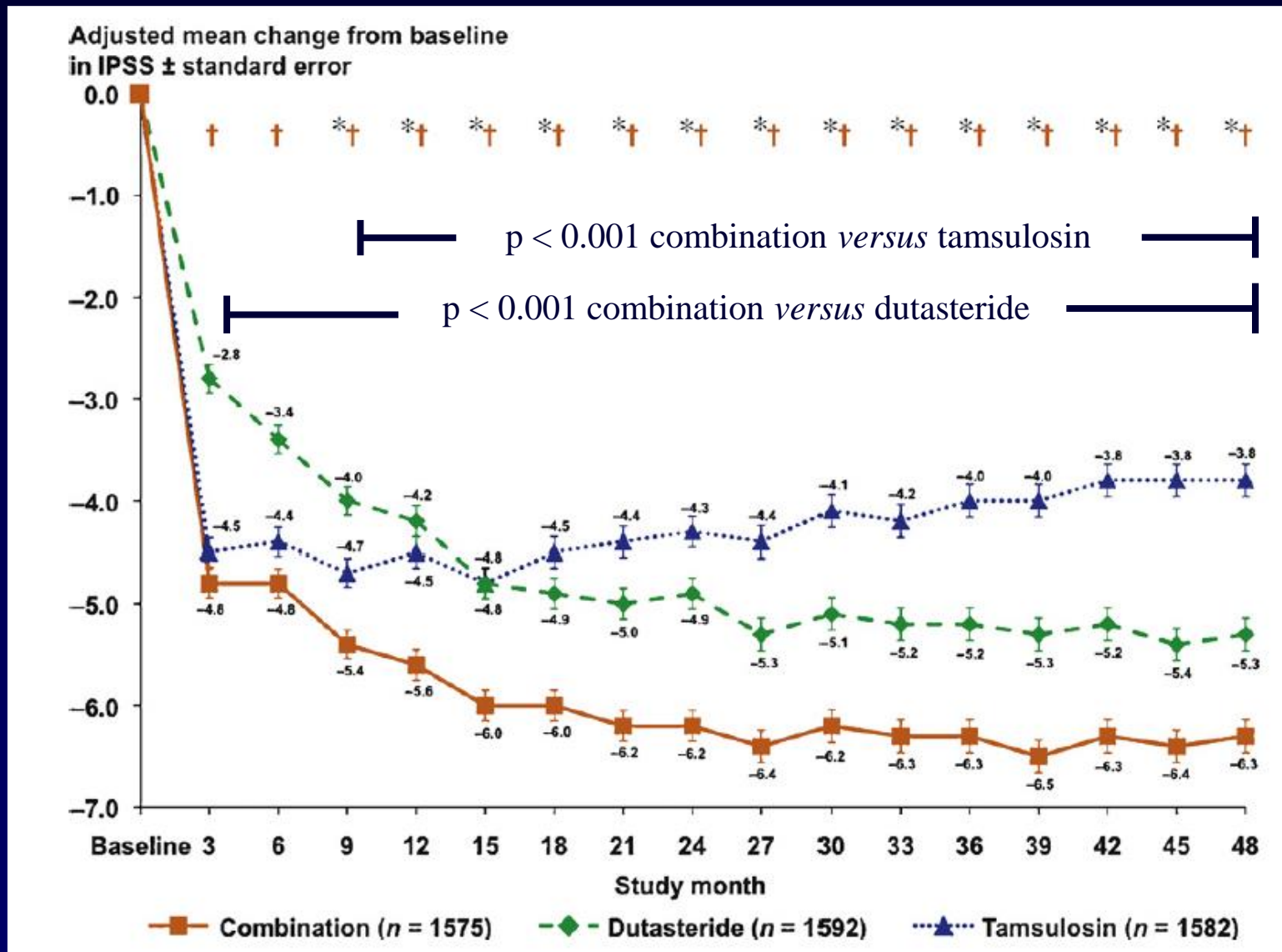


Trial	FU	Treatment arms	Pts	ΔIPSS	ΔQmax [ml/s]	ΔPV
MTOPS	48 ms	Placebo	737	-4.0	+1.4	+24%
		Doxazosin	756	-6.0	+2.5	+24%
		Finasteride	768	-5.0	+2.2	-19%
		Combination	786	-7.0*	+3.7*	-19%*

Στον 1 χρόνο: Doxa vs Combo $p=NS$

Mc Connell et al, N End J Med 2003

CombAT: Αποτελεσματικότητα IPSS 4 έτη

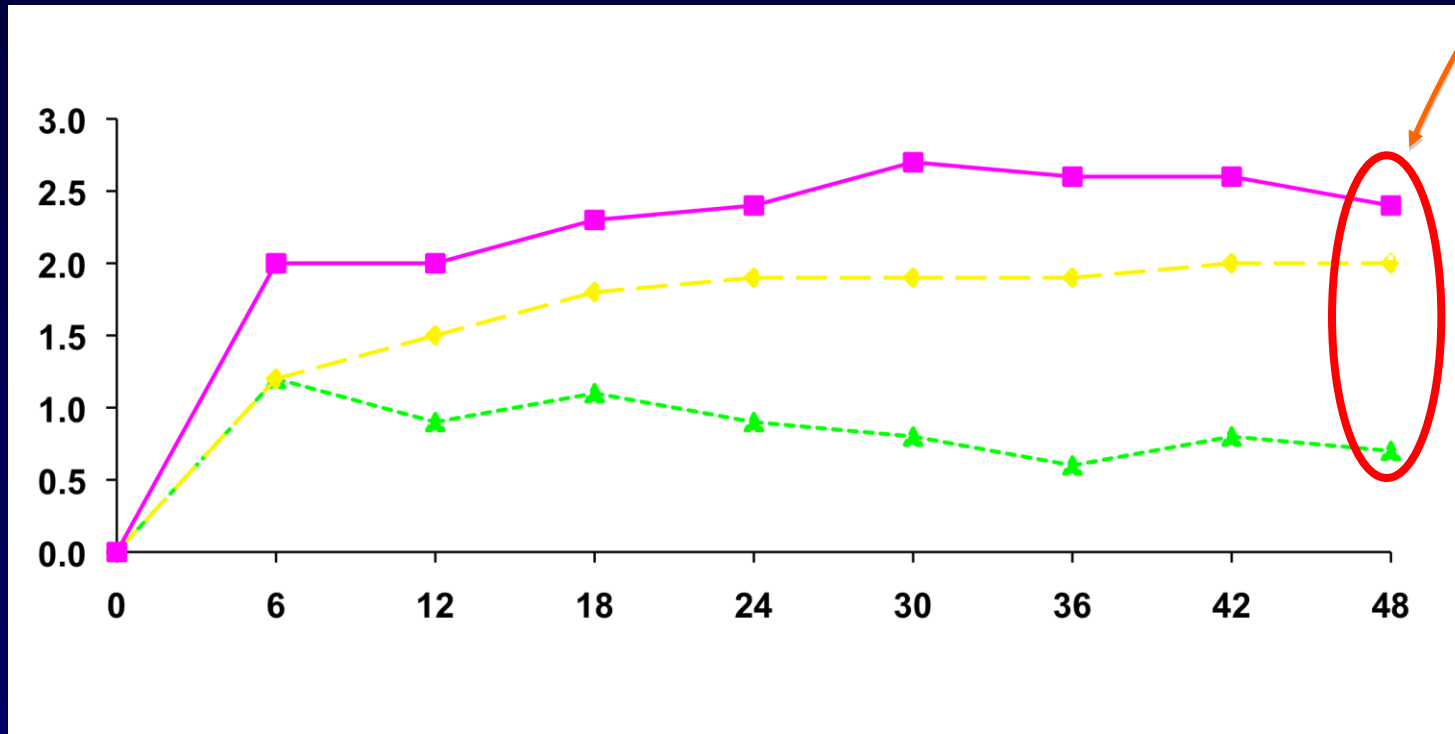


CombAT: Αποτελεσματικότητα Q_{max} 4 έτη

Mean change
from baseline in
Q_{max} (ml/sec)

— p < 0.001 combination *versus* tamsulosin —

— p ≤ 0.006 combination *vs* dutasteride —



—■— Combination

—◆— Dutasteride

...▲... Tamsulosin

Βελτίωση του
Q_{max}
φαίνεται να
οφείλεται στη
dutasteride

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

	Συνδυασμός (n=1610)	Dutasteride (n=1623)	Tamsulosin (n=1611)
Στυτική Δυσλειτουργία	7.4%	6.0%	3.8%
Παλ/μη 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%

Τι άλλο θεραπεύουμε σήμερα;

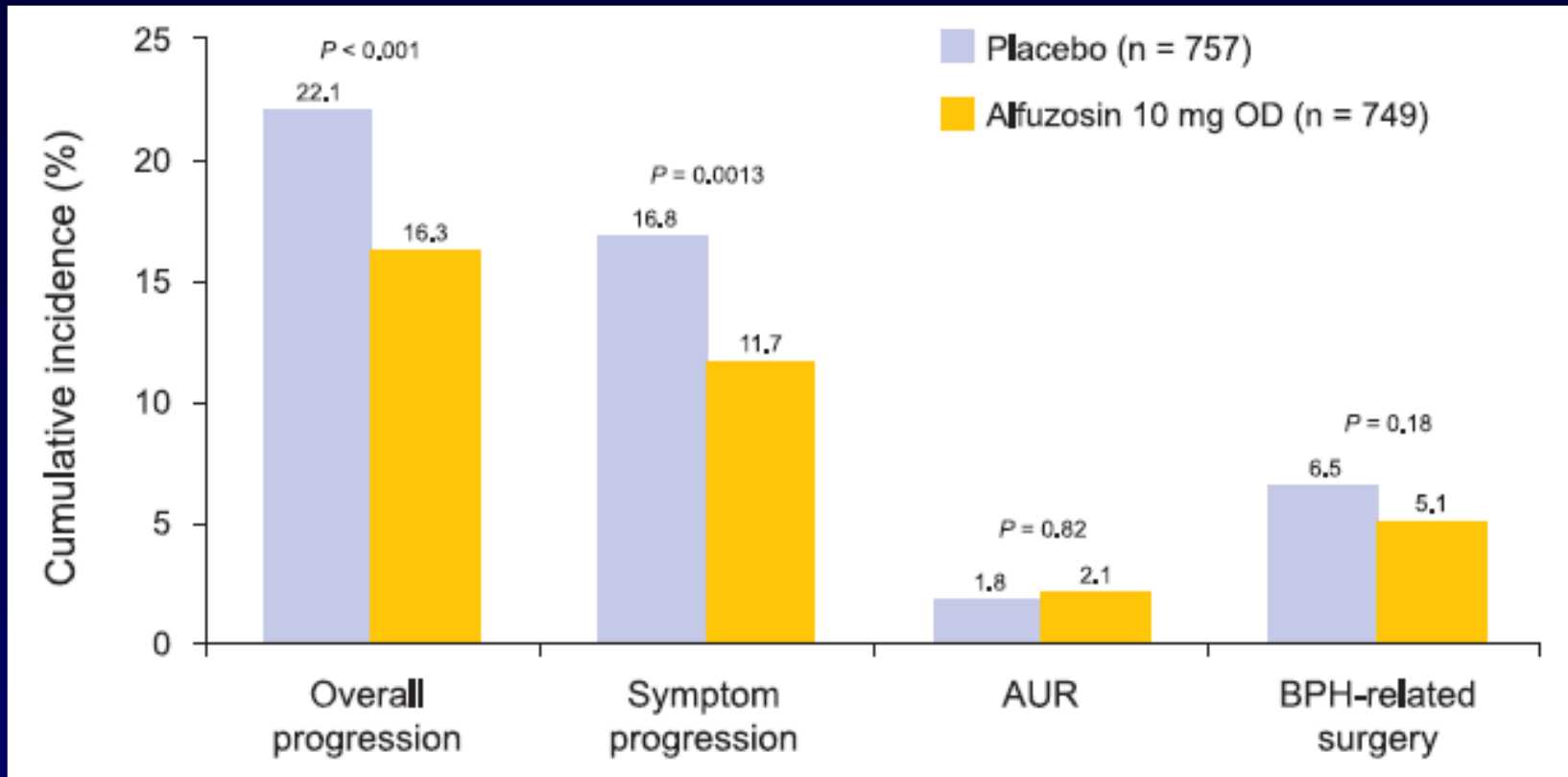
Πρόοδος της νόσου:

- Επιδείνωση συμπτωμάτων (≥ 4)
- \uparrow PV
- BPH-surgery
- AUR

Emberton et al Int J Clin Pract 2007

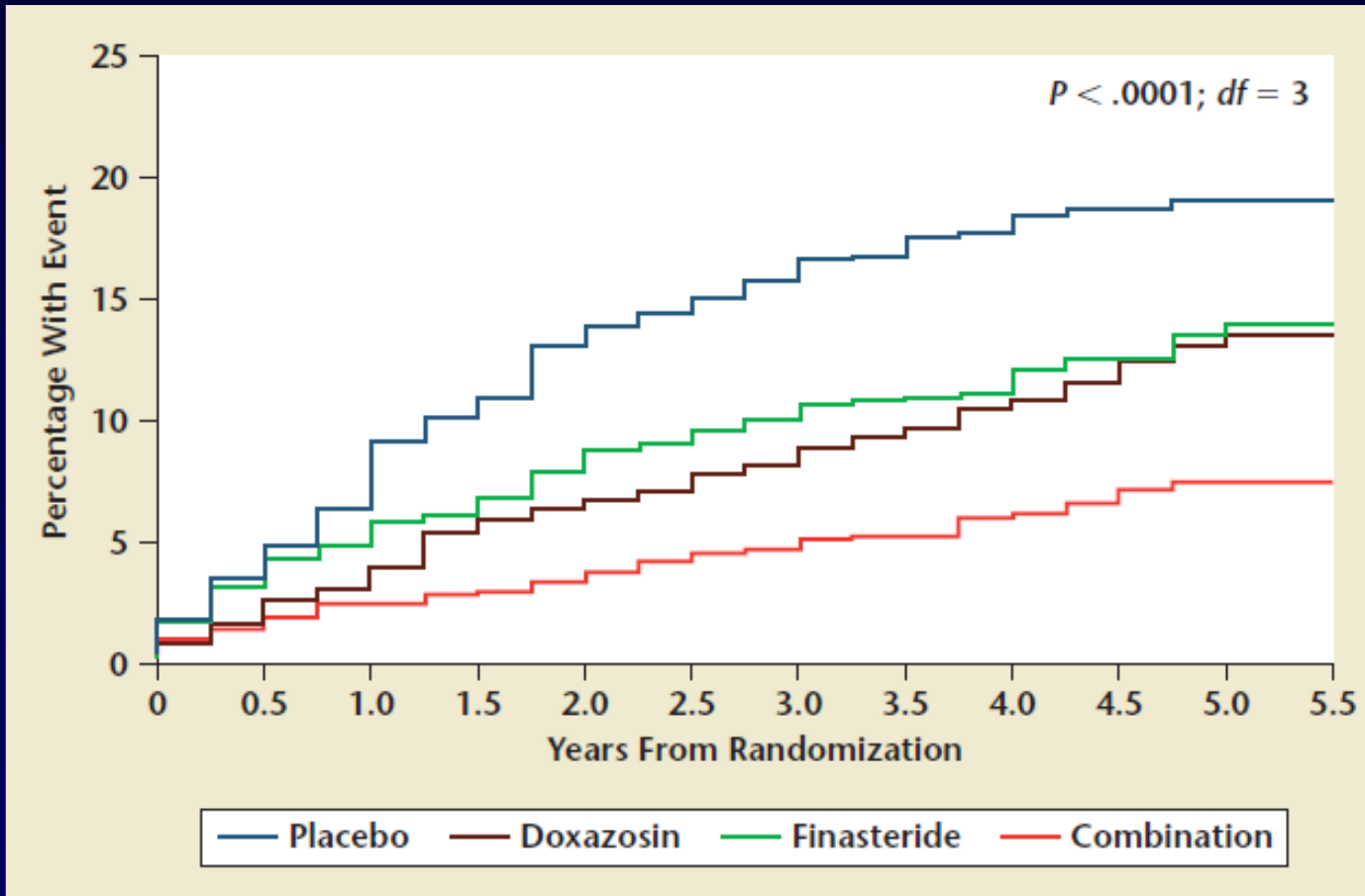
Emberton et al Urology 2003

Οι α-blockers στην εξέλιξη της νόσου: ALTESS



Roehrborn et al , BJUI 2006

Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)



Risk
Reduction:

Doxa 39%

Fina 34%

Comb 66%

Mc Connell et al, N End J Med 2003

MTOPS progression criteria

Πρόοδος της νόσου*:

Ηλικία: $\geq 62x$

PV: $\geq 31cc$

PSA: $\geq 1,6ng/ml$

Qmax: $<10,6ml/s$

PRV: $\geq 39ml$

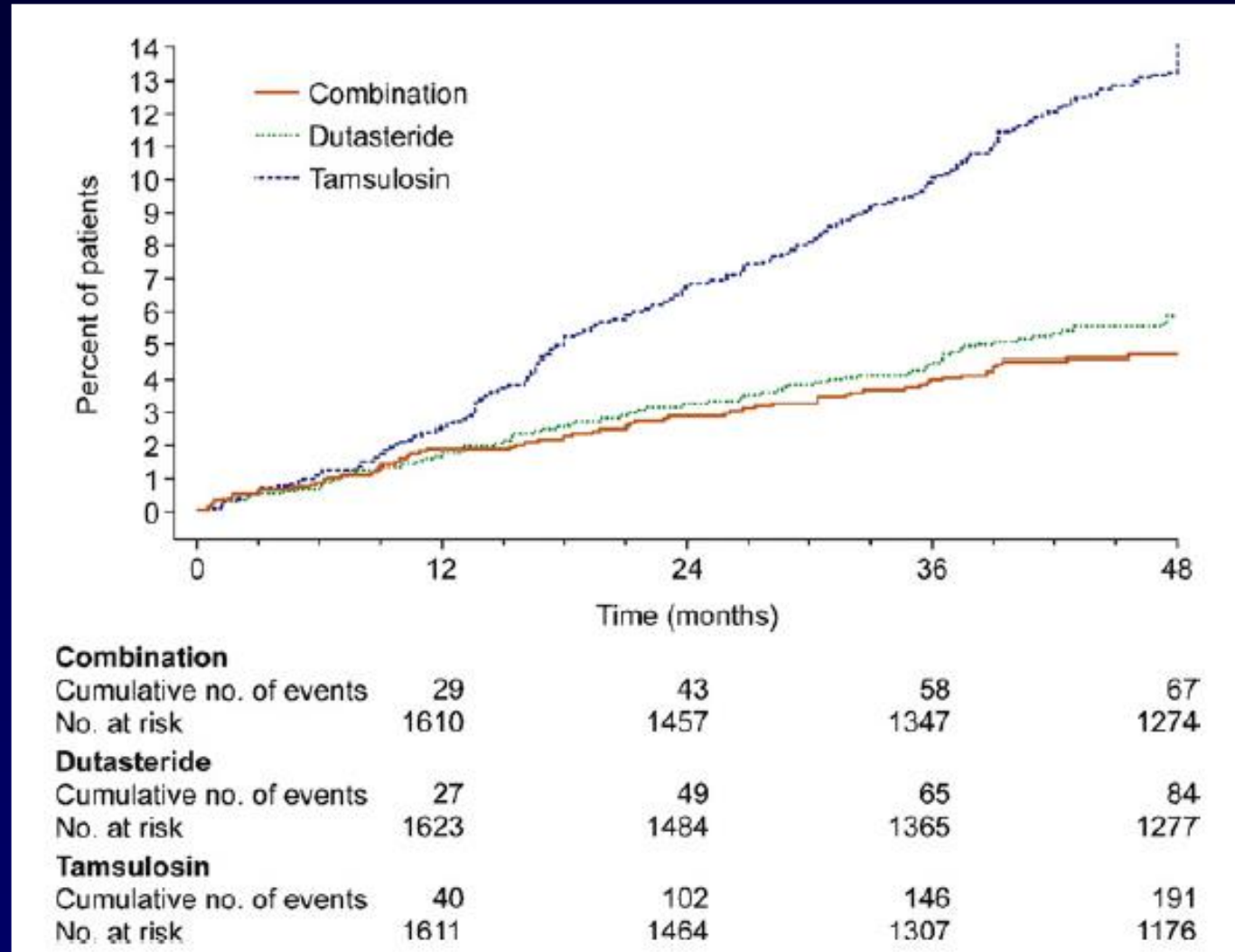
* Πρόοδος νόσου

\uparrow συμπτωμάτων (≥ 4) – Νεφρ. Ανεπάρκεια – Ακράτεια - Λοιμώξεις -
AUR - \uparrow PV - BPH-surgery

CombAT: 4 years results

Entry criteria:

- ≥ 50 years
- IPSS >12
- Qmax 5-15ml/s
- PV ≥ 30 cc
- PSA ≥ 1.5 ng/nl



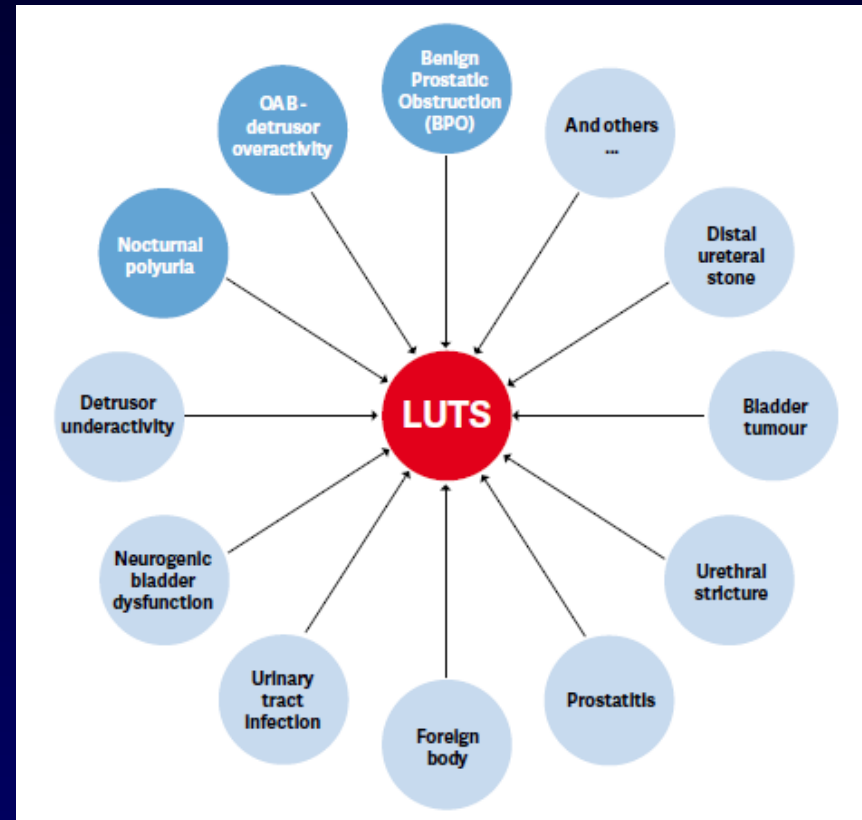
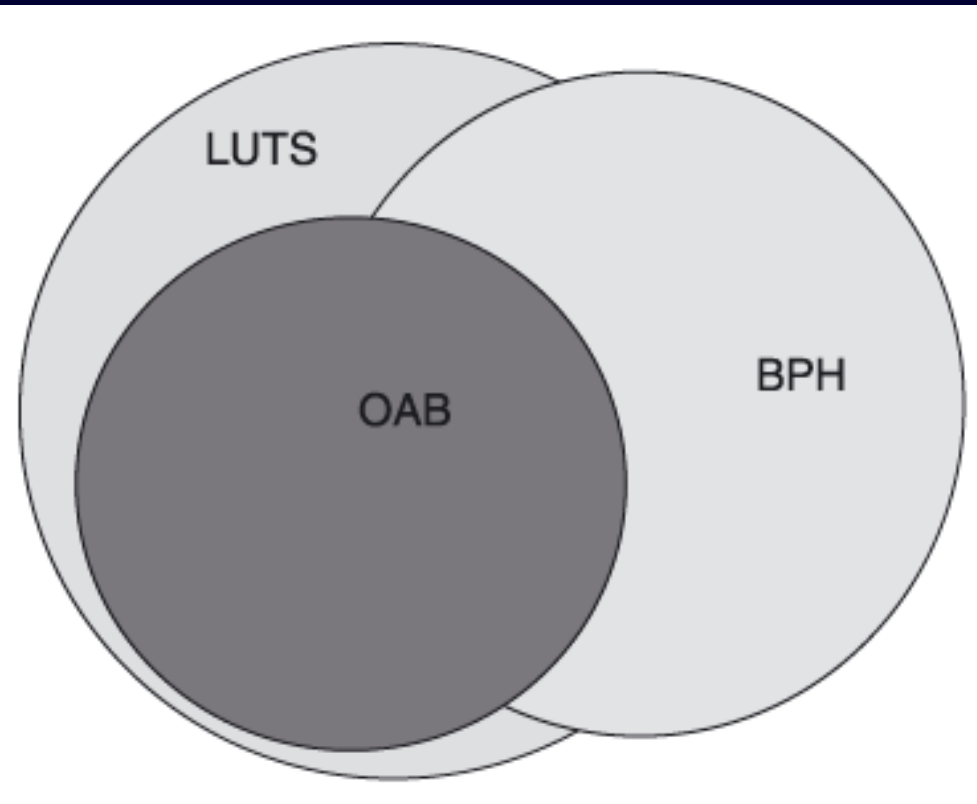
Φυτοθεραπεία

Trials	Duration (weeks)	Treatment	Patients (n)	Change in symptoms (IPSS) †	Change in Q _{max} [ml/s]	PVR [mL]	LE
Bach (2000) [6]	52	placebo	243	-5.5	n.s.	n.s.	1b
		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	1b
		<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	1b
		<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	1a
		<i>Hypoxis rooperi</i>					
Wilt et al. (2002) [10]	4-18	placebo	1562	RR 2.07 b	+2.5 b	-13.2 b	1a
		<i>Pygeum africanum</i> (β-sitosterol)					
Wilt et al. (2000) [11]	12-24	placebo	444	RR 2.4 b	-1.6	-14.4	1a
		<i>Secale cereale</i> (Cernilton™)					
Wilt et al. (2002) [18]	4-48	placebo	3139	-1.41 b	+1.86 b	-23 b	1a
		<i>Serenoa repens</i> /Sabal cerrulata					
Bent et al. (2006) [19]	52	placebo	113	-0.7	-0.01	-19	1b
		<i>Serenoa repens</i>	112	-0.7	+0.42	-14	
Carraro et al. (1996) [20]	26	finasteride	545	-6.2	+3.2*	-	1b
		<i>Serenoa repens</i> (Permixon™)	553	-5.8	+2.7	-	
Debruyne et al. (2002) [21]	52	tamsulosin	354	-4.4	+1.9	-	1b
		<i>Serenoa repens</i> (Permixon™)	350	-4.4	+1.8	-	
Schneider & Rübben (2004) [14]	52	placebo	122	-4.7	+2.9	-4	1b
		<i>Urtica dioica</i> (Bazoton uno™)	124	-5.7 a	+3.0	-5	
Safarinejad (2005) [15]	26	placebo	316	-1.5	+3.4	0	1b
		<i>Urtica dioica</i>	305	-8.0 a	+8.2 a	-37	
Lopatkin et al. (2005) [16]	24	placebo	126	-4	+1.9	-	1b
		<i>Sabal cerrulata</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	1b
		<i>Sabal cerrulata</i> + <i>Urtica dioica</i> (Prostatgutt™ forte)	245	-4.8	+2.0	-10.2	

EAU Guidelines for Male LUTS:

Αδυνατούν να κάνουν κάποια σύσταση σχετικά με τη χρήση της φυτοθεραπεία σε ασθενείς με LUTS εξαιτίας της μεγάλης ετερογένειας και των μεθολογικών προβλημάτων των μετα-αναλύσεων

LUTS



LUTS:

- Κυρίαρχη συμβολή ΚΥΠ
- Πολυπαραγοντική αιτιολογία
- Συμμετοχή ΟΑΒ

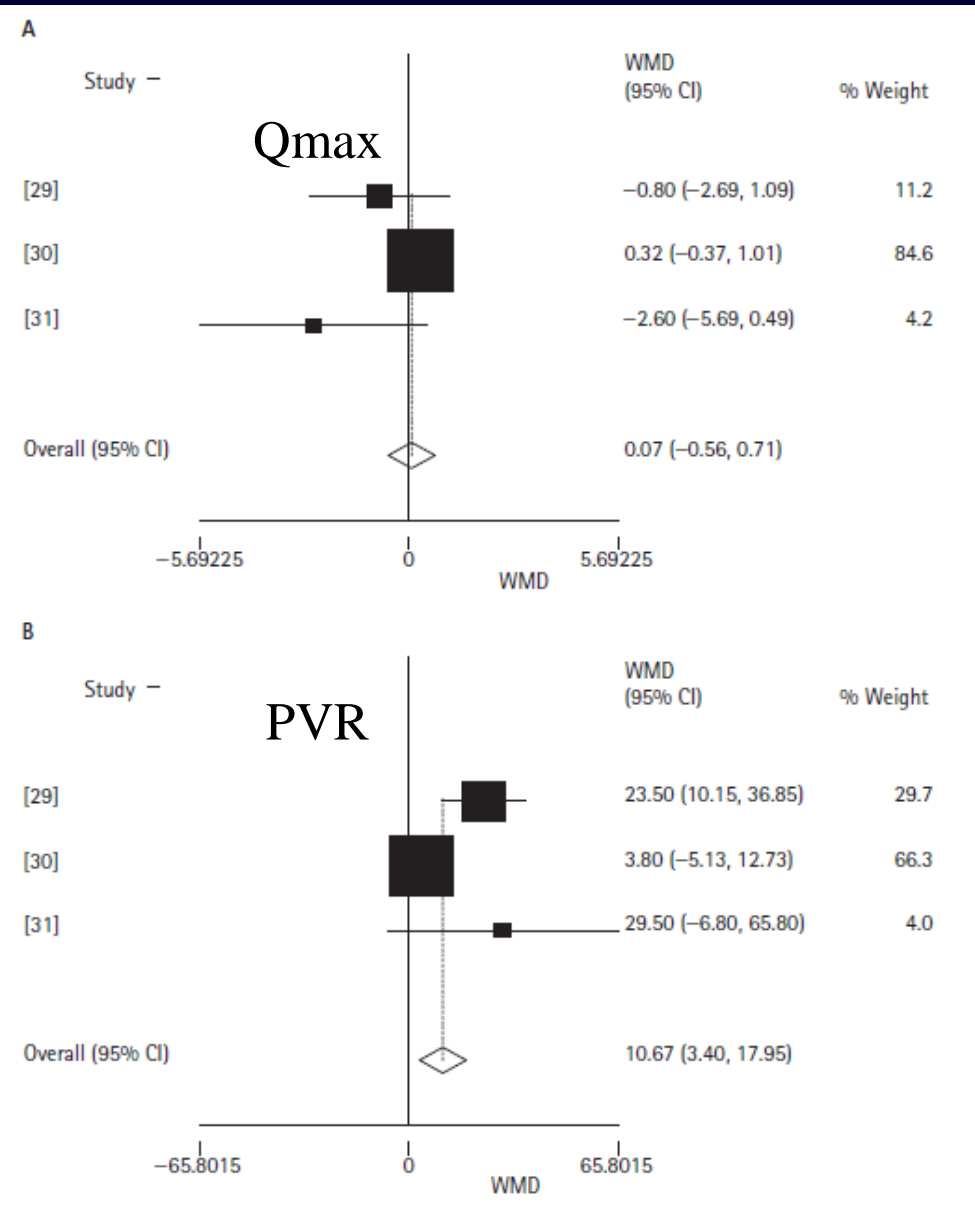
Αντιχολινεργικά και LUTS

Αποκλεισμός μουσκαρινικών υποδοχέων → ↓ διέγερσης → ↓ συσπάσεων λείων μυών

	Abrams et al	Lee et al	Athanasopoulos et al	Saitoh et al	Dahm et al
Number of subjects	221	228	50	134	70
Agent	tolterodine	propiverine + doxazosin	tolterodine + tamsulosin	propiverine + tamsulosin	flavoxate
Q _{max} , mL/s	-0.3 vs +0.5	+1.0 vs 1.7	+1.32 vs +1.16	+0.5 vs +2.9	-0.1 vs +0.1
P	NS	NS	NS	NS	NS
PVR, mL/s	+25 vs +0	+20.8 vs -4.7	-4.2 vs -8.2	+24 vs -9.5	-2 vs -6
Change, P	up, 0.004	up, 0.002	NS	NS	NS
VFC, mL	+ 59 vs -31	-	+100.4 vs +30.4	-	-
Change, P	up, 0.003	-	up, <0.001	-	-
MCC, mL	+67 vs -8.0	-	+36.4 vs +0.8	-	-
Change, P	up, <0.001	-	up, 0.002	-	-
Frequency episodes	-	-1.9 vs -0.9	-	-1.74 vs -1.87	-
Change, P	-	down, 0.004	-	NS	-
Nocturia episodes	-	-0.7 vs -0.6	-	-1.32 vs -0.65	-0.6 vs -0.8
Change, P	-	NS	-	down, 0.004	NS
Urge, IPSS	-	-1.2 vs -0.7	-	-0.62 vs - 0.55	-
Change, P	-	down, 0.02	-	NS	-
IPSS total	-	-7.4 vs -7.3	-	-5.01 vs -5.51	-
P	-	NS	-	NS	-
IPSS storage	-	-3.8 vs -2.9	-	-2.99 vs -2.22	-
Change, P	-	down, 0.03	-	-	-

Change is intervention arm vs change in control; statistical significance between groups P < 0.05; NS, not significant.

Αντιχολινεργικά



- Δεν επηρεάζουν σημαντικά το Q_{max} (0.1 mL/s, 95% CI, 0.6–0.7)
 - Το PVR αυξάνεται κατά 11.6mL (95% CI 4.5–18.6)
- ΑΛΛΑ δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα AUR

Blake-James et al, BJUI 2006

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ξηροστομία 14.7% (vs 3.7%)

Δυσκοιλιότητα (<4%), δυσκολία

στην ούρηση (<2%) και ζάλη

(<5%)

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

Eur Urol 2011

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

 Editor's
Choice

2011

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

Τα αντιχολινεργικά (είτε ως μονοθεραπεία είτε μαζί με α -blocker) φαίνεται να είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με κυρίαρχα αποθηκευτικά συμπτώματα και ασφαλή ακόμη και σε ασθενείς με πιθανή απόφραξη

Οι μελέτες είχαν \downarrow FU και ασθενείς με \downarrow PVR

LUTS και σεξουαλική δυσλειτουργία

Μεγάλη επίπτωση στους ηλικιωμένους,
Ισχυρή σύνδεση

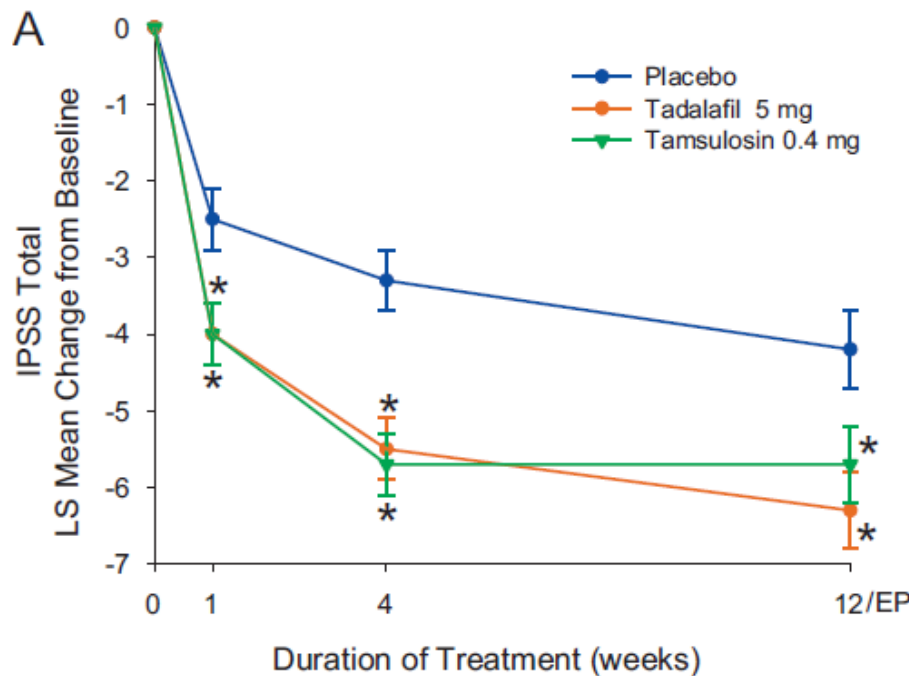
Θεωρίες:

- NOS/NO
- Αυτόνομη υπερδραστηριότητα και μεταβολικό σύνδρομο
- ↑ ενεργοποίηση rho-kinase / δραστηριότητας ενδοθηλίνης
- Πυελική αθηροσκλήρωση

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

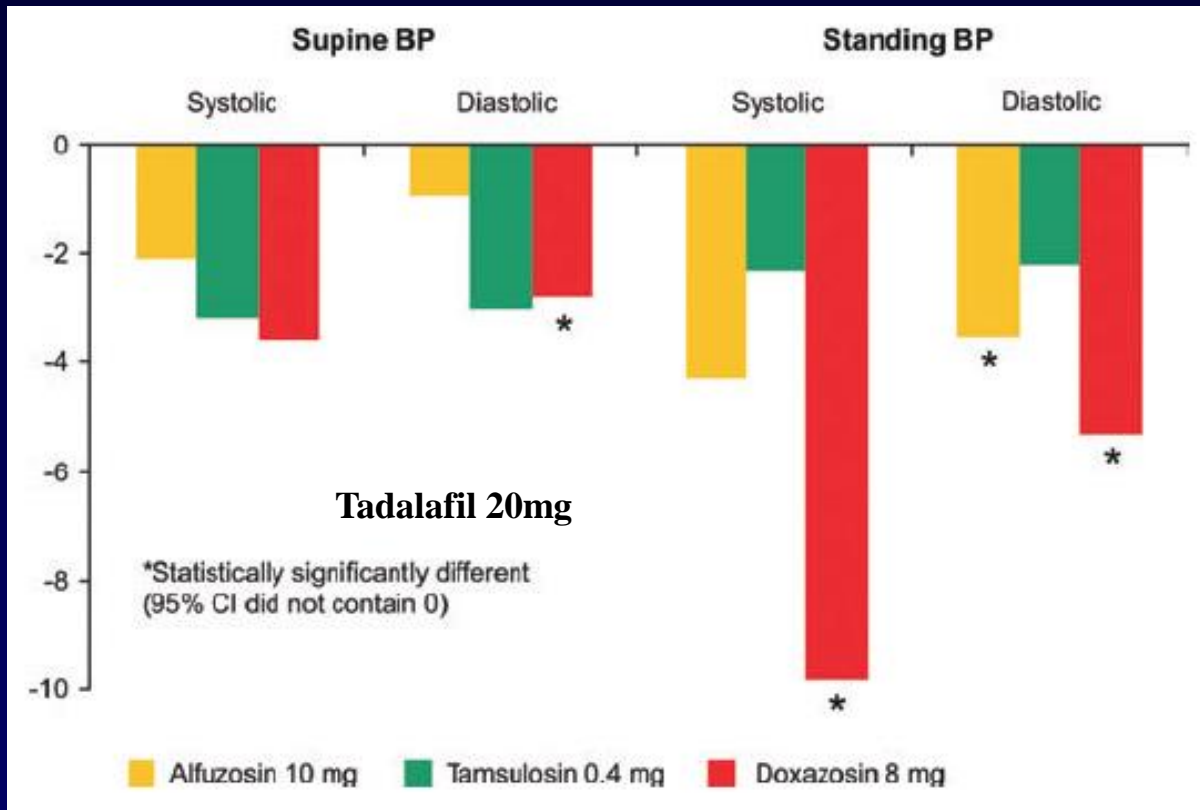
Matthias Oelke^{a,*}, François Giuliano^b, Vincenzo Mirone^c, Lei Xu^d, David Cox^d, Lars Viktrup^d



Η μονοθεραπεία με τανταλαφίλη ή ταμσουλοσίνη βελτίωσε σημαντικά το IPSS και το Q_{max} σε σχέση με το placebo αλλά μόνο η τανταλαφίλη βελτίωσε το IEF

	Placebo (n = 172)	Tadalafil 5 mg (n = 171)	Tamsulosin 0.4 mg (n = 168)
Q _{max} , ml/s:	n = 147	n = 156	n = 144
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

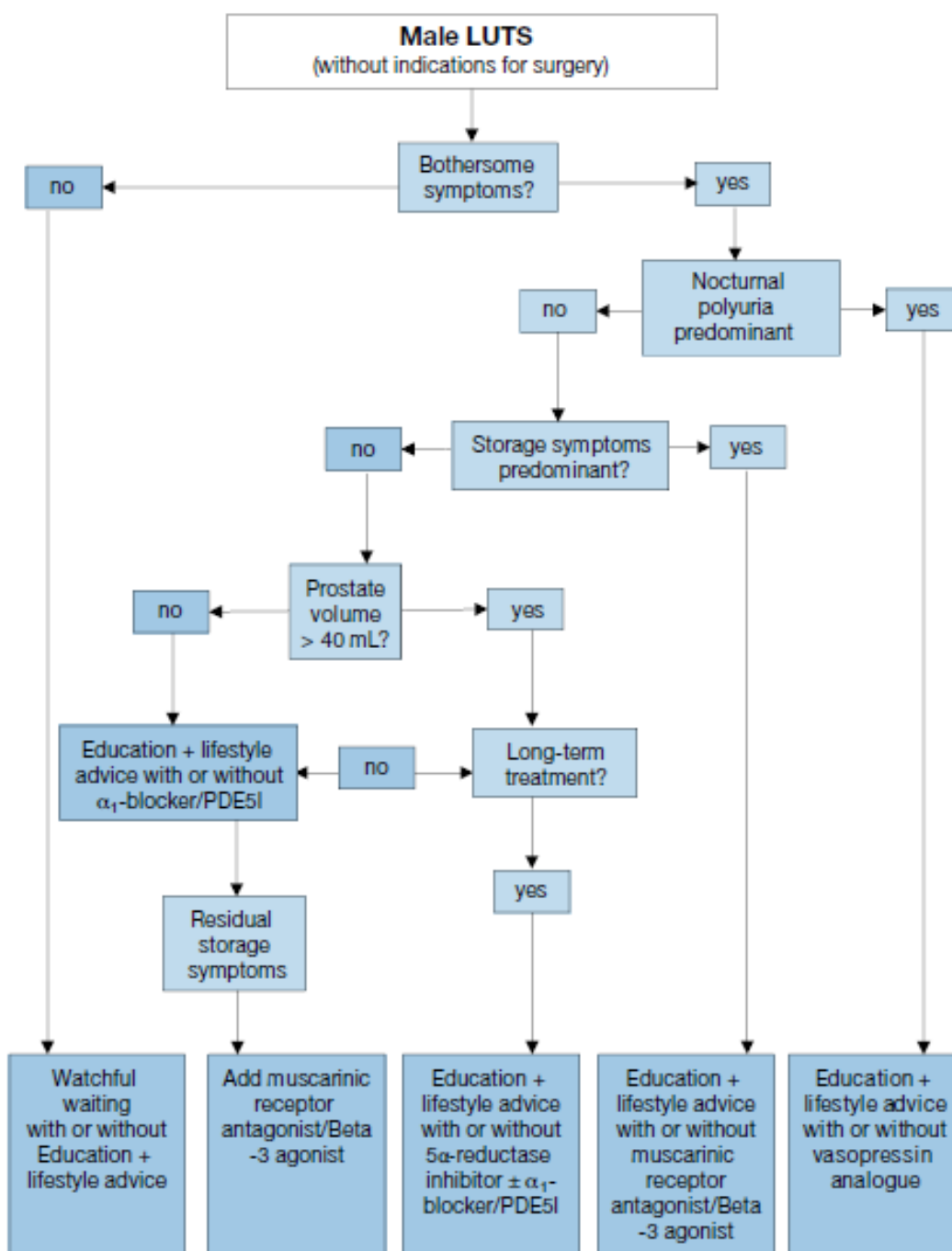
PDE5-Is: Προβληματισμοί



Guiliano, BJUI 2008

Προσοχή στη
συγχρόνηση με α-
blockers :
Αλληλεπίδραση στην
ΑΠ

Ανεπιθύμητες ενέργειες:
Πονοκέφαλος, ζάλη,
δυσπεψία, μυαλγία,
υπόταση, διαταραχές
όρασης, flushing



Medical treatment algorithm:

Treatment decisions depend on results assessed during initial evaluation. Stratification according to

- nocturnal polyuria,
- predominant type of symptoms,
- prostate size.

Gravas S, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male LUTS, incl. BPO; <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>

Follow-up ασθενών

Θεραπεία	Πότε	Μετά*	Προσοχή
α -blockers	4-6wks	6m – ετησίως	
5 α RIs	12wks	6m – ετησίως	PSA
Αντιμουςκαρινικά	4-6wks	6m – ετησίως	PVR
PDE5-Is	4-6wks	6m – ετησίως	
α -blockers + 5 α RIs	4-6wks	6m – ετησίως	PSA
α -blockers + Αντιμουςκαρινικά	4-6wks	6m – ετησίως	PVR

*αν δεν υπάρχει επιδείνωση

Προβληματισμοί στη Φαρμακευτική αγωγή της ΚΥΠ

“Τέλεια θεραπεία”

- Προσδοκίες ασθενών
- Συμμόρφωση ασθενών
- Κόστος
- Κατανόηση παθοφυσιολογίας LUTS

“Νέες θεραπείες”

β3-αγωνιστές



Συμπεράσματα

- Παρουσία συμπτωμάτων →

Ανάγκη θεραπείας

- Είδος συμπτωμάτων + PSA, μέγεθος, Qmax →

Είδος θεραπείας

- Θεραπεία προσαρμοσμένη σε κάθε περίπτωση



Συμπεράσματα

- Ενσωμάτωση των Καλύτερων Μελετών
με την Κλινική Ικανότητα
και την Απόφαση των Ασθενών

Ευχαριστώ πολύ

Intraoperative floppy iris syndrome

- Ανθρώπινη ίριδα → $\alpha 1 A$ υποτύπος των $\alpha 1$ -AR
- Ο αδρενεργικός αποκλεισμός → χάλαση του διαστολέα μυός της ίριδας
- Οι $\alpha 1$ -AR προκαλούν σύσπαση της κόρης και ανταγωνίζονται την δράση των φαρμάκων που προκαλούν μυδρίαση και ενοχοποιούνται για IFIS (intraoperative floppy iris syndrome)

