

ΠΟΤΕ ΚΑΙ ΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΟΥΜΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΥΠ?

Αποτυχία μονοθεραπείας με α -blocker
Διάγνωση και εναλλακτικές επιλογές

Στυλιανός Κοντός PhD, Febu

- Σήμερα η αρχική επιλογή για την αντιμετώπιση των ΣΚΟ λόγω υποκυστικού κωλύματος είναι η φαρμακευτική θεραπεία.
- Οι α₁ αποκλειστές παραμένουν τα πλέον χρησιμοποιούμενα φάρμακα με στόχο την άρση της απόφραξης.

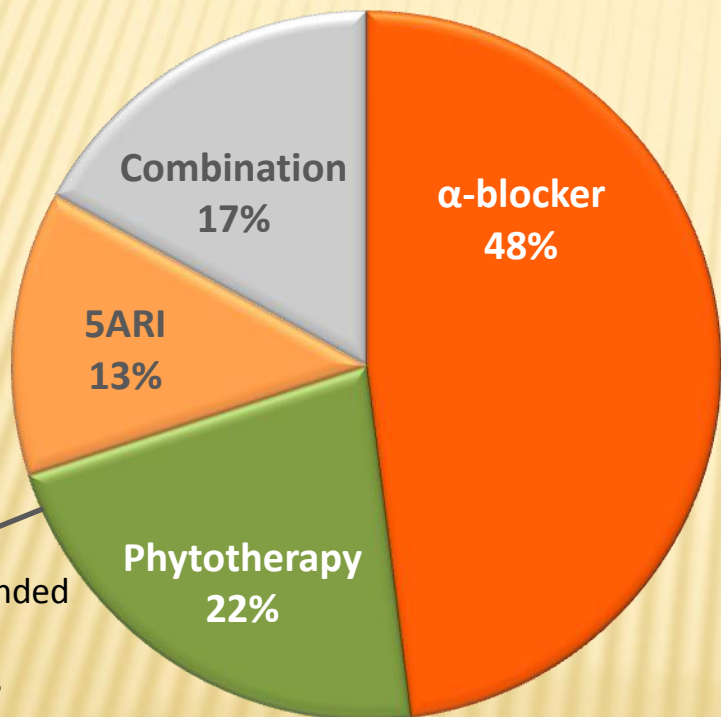
A-BLOCKER MONOTHERAPY DOMINATES BPH MEDICAL TREATMENT



TROPHEE¹

n=1098

Observational study of men, receiving medical treatment for BPH from **GPs**



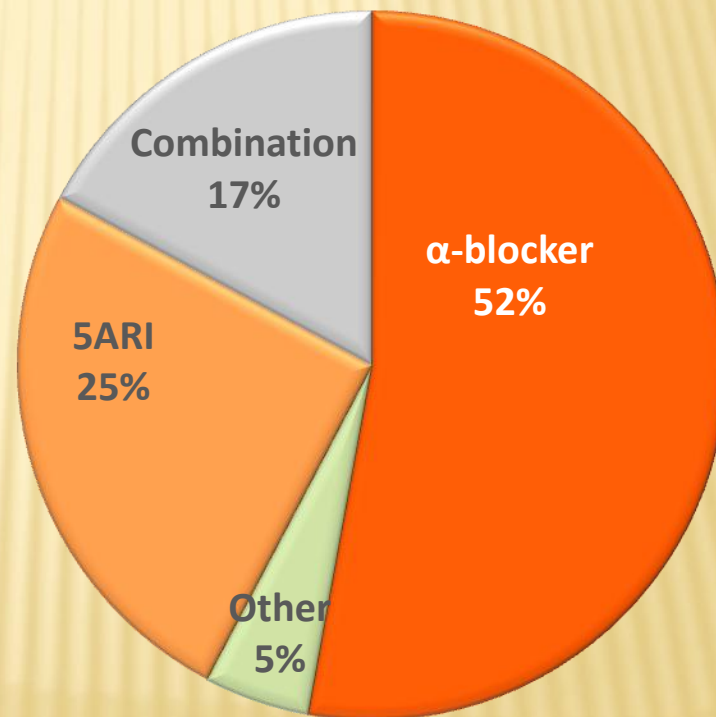
Not recommended by EAU guidelines



CanBas²

n=849

Prospective audit study of men receiving medical treatment for BPH from **urologists**



TREATMENT OBJECTIVES FOR PATIENTS WITH BPH^{1,2}

- Improve BPH symptoms
- Prevent complications such as AUR
- Reduce need for BPH-related surgery
- Improve quality of life



ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΟΝΟ-ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ Α-BLOCKER

Πότε θα ξαναδείτε τον ασθενή σας;

Θεραπεία	1 ^ο FU	2 ^ο FU
Απλή παρακολούθηση	6m	12m
Τροποποίηση συνηθειών	6m	12m
A-blocker	4-6wks	6m
A-blocker + 5aRI	4-6wks	6m
5aRI	12wks	6m
Antimuscarinics	4-6wks	6m
A-blocker + antimuscarinics	4-6wks	6m

Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται προκειμένου να αξιολογηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία, η ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών
Το διάστημα καθορίζεται από το είδος της θεραπείας και η επανεκτίμηση γίνεται ανά 6 μήνες και κατόπιν ετησίως

**ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ (IPSS-Qmax-QoL-Tolerance)
ΚΑΤΑ 30% -ΑΜΕΣΑ (2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ) ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΑΛΛΑ

ΜΕΤΑ ΤΟΥΣ 12 ΜΗΝΕΣ ΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΤΑ 46%

ΚΑΙ

**ΜΕΤΑ ΤΟΥΣ 24 ΜΗΝΕΣ ΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΠΤΩΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΤΑ 15%**

Roehborn CG, for the ALTESS Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. BJU Int 2006;97:734-41.

McConnell JD, Roehborn CG, Bautista OM, et al., Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003;349:2387-98.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΚΥΠ¹⁻⁴ ...

- ✗ Ηλικία (> 60έτη)
- ✗ Βαρύτητα LUTS (μέτρια έως σοβαρά, IPSS > 8)
- ✗ Ροή ούρων($Q_{\max} < 10.6\text{ml/s}$)
- ✗ Όγκος προστάτη (PV) (> 30ml)
- ✗ Επίπεδο PSA ($\geq 1.5\text{ ng/ml}$)

1. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW et al. N Engl J Med 2003 Dec;349(25):2387-98.
2. Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gómez JM, Castro R. Int J Clin Pract 2008 Jul;62(7):1076-86.
3. Emberton M, Fitzpatrick JM, Rees J. BJU Int 2011 Mar;107(6):876-80.
4. Djavan, B, Waldert M, Ghawidel C, Marberger M. Curr Opin Urol 2004 Jan;14(1):45-50.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ Α-BLOCKER?

IPSS score- ΑΥΞΗΣΗ ΚΑΤΑ 4 ΜΟΝΑΔΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΜΕΤΑΞΥ ΔΥΟ ΔΙΑΔΟΧΙΚΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ
(ΜΕΤΡΗΣΗ 1^{ος} -4^{ος}-8^{ος} ΜΗΝΑΣ)

Qmax-Qwave(average flow rate)-ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΚΑΤΑ 2 ΜΟΝΑΔΕΣ ΣΕ ΚΑΘΕ
REVIEW

PVR (αύξηση >15% από την αρχική συνεδρία)

**Αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (που αναφέρονται από
τον ασθενή)-tolerance**

Οξεία επίσχεση ούρων (AUR) κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας με a-blocker

Ερωτηματολόγια επιτακτικότητας και συχνουρίας

TUFS-total urgency and frequency score

PPIUS-Patient Perception of Intensity of Urgency Scale

Definition and scale of Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS)

Urinated:		Passed urine in the toilet.
Incontinence:		Involuntary release of urine.
Urge Incontinence:		Involuntary release of urine accompanied or immediately preceded by urgency
Urgency:		
0	No urgency	I felt no need to empty my bladder, but did so for other reasons.
1	Mild urgency	I could postpone voiding as long as necessary, without fear of wetting myself.
2	Moderate urgency	I could postpone voiding for a short while, without fear of wetting myself.
3	Severe urgency	I could not postpone voiding, but had to rush to the toilet in order not to wet myself.
4	Urge incontinence	I leaked before arriving to the toilet.

Το οπλοστάσιο για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των Συμπτωμάτων του Κατώτερου Ουροποιητικού (ΣΚΟ) λόγω ΚΥΠ περιλαμβάνει :

1)α-αποκλειστές

2)Αναστολείς της 5^α- αναγωγής

3)Αντιχολινεργικά

4)Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης

5)Αντιφλεγμονώδη;

6)Αντιδιουρητικά (δεσμοπρεσίνη);

7);,;,,;,,;,,;

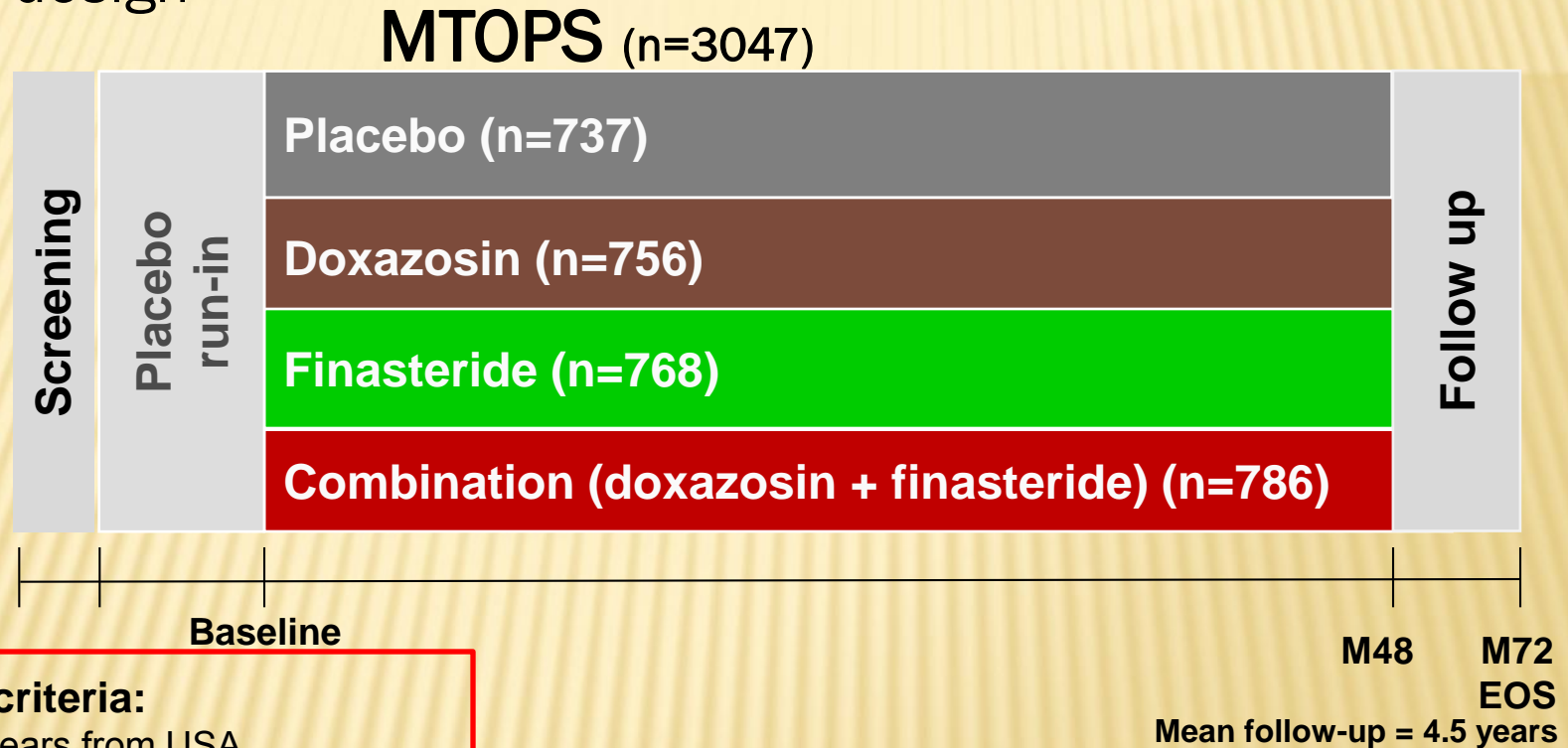
Συνδυασμένη Θεραπεία Συμπτωματικής ΚΥΠ

- Υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη δράση αυτών των φαρμάκων σαν μονοθεραπεία.
- Αφού τα φάρμακα αυτά έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης είναι λογικό να σκεφθεί κανείς ότι κάποιος συνδυασμός τους μπορεί να προσφέρει καλλίτερα αποτελέσματα.

***α-αποκλειστής και
αναστολέας της 5^α-
αναγωγάσης***

MTOPS STUDY: MEDICAL THERAPY OF PROSTATIC SYMPTOMS

Study design



Inclusion criteria:

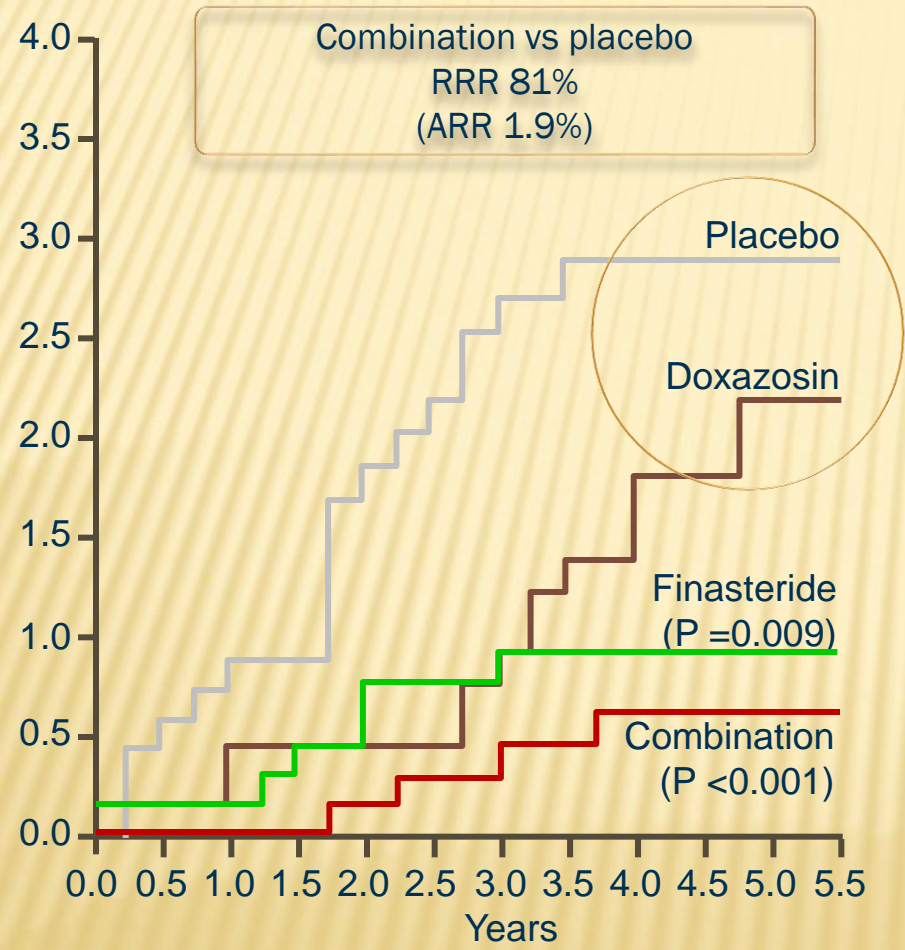
- Men ≥ 50 years from USA
- AUA-SI ≥ 8
- $Q_{max} > 4$ and ≤ 15 ml/s
- Minimal voided volume of 125 ml
- PSA: ≤ 10 ng/ml
- No threshold for prostate enlargement

Patients with moderate-to-severe LUTS due to BPH

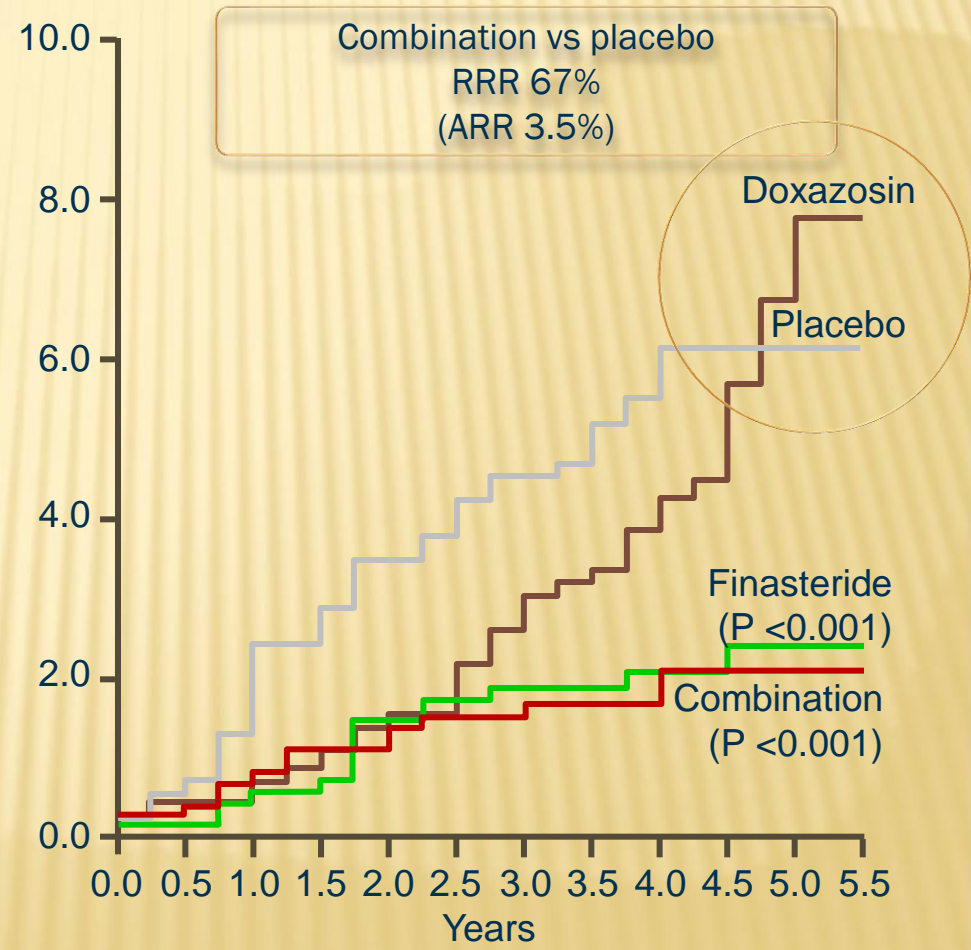
[FIN + DOX] COMBINATION THERAPY SIGNIFICANTLY PROLONGS THE TIME TO AUR AND BPH RELATED SURGERY COMPARED WITH PLACEBO

MTOPS study

Cumulative incidence of AUR (%)



Cumulative incidence of invasive surgery (%)



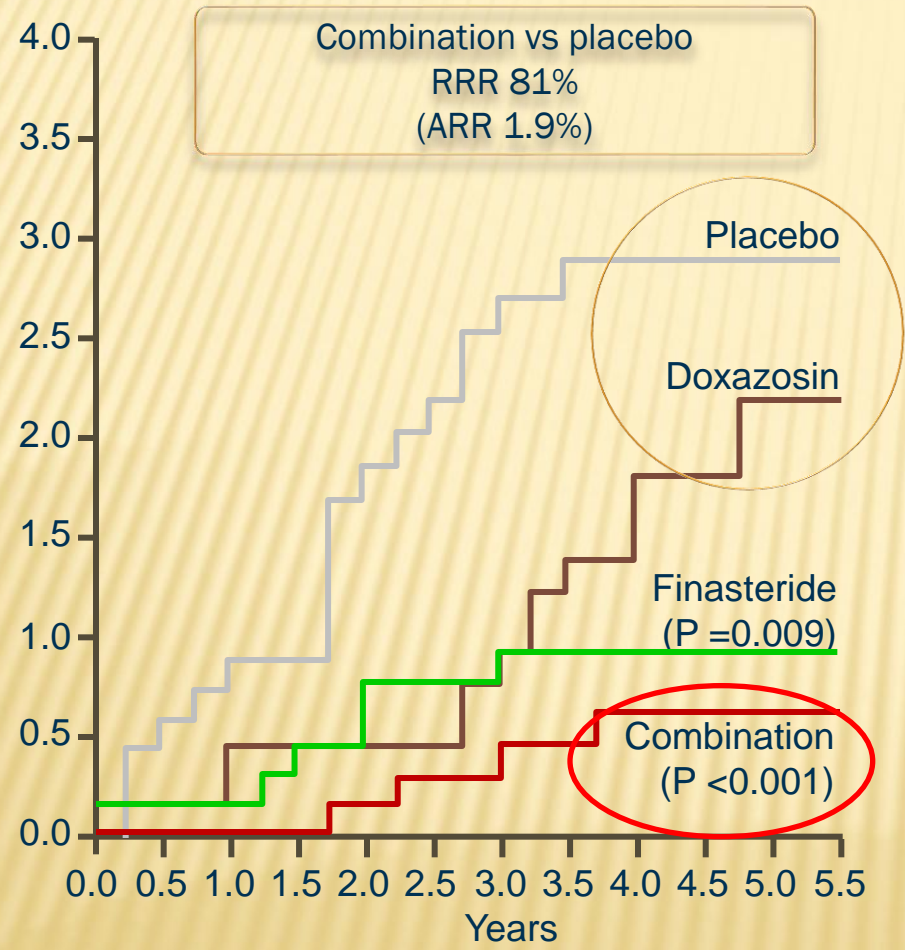
P values are for the comparison with placebo

Adapted from McConnell J et al. New Engl J Med. 2003;349:2387-2398.

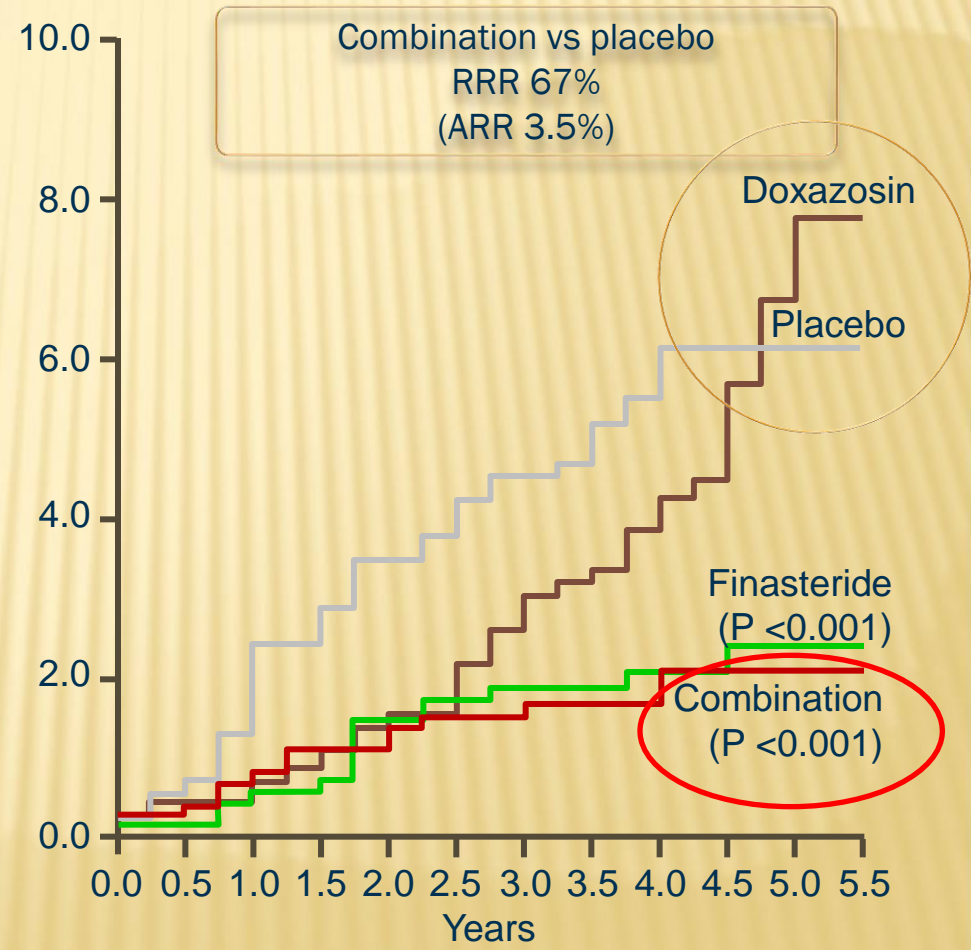
[FIN + DOX] COMBINATION THERAPY SIGNIFICANTLY PROLONGS THE TIME TO AUR AND BPH RELATED SURGERY COMPARED WITH PLACEBO

MTOPS study

Cumulative incidence of AUR (%)



Cumulative incidence of invasive surgery (%)



P values are for the comparison with placebo

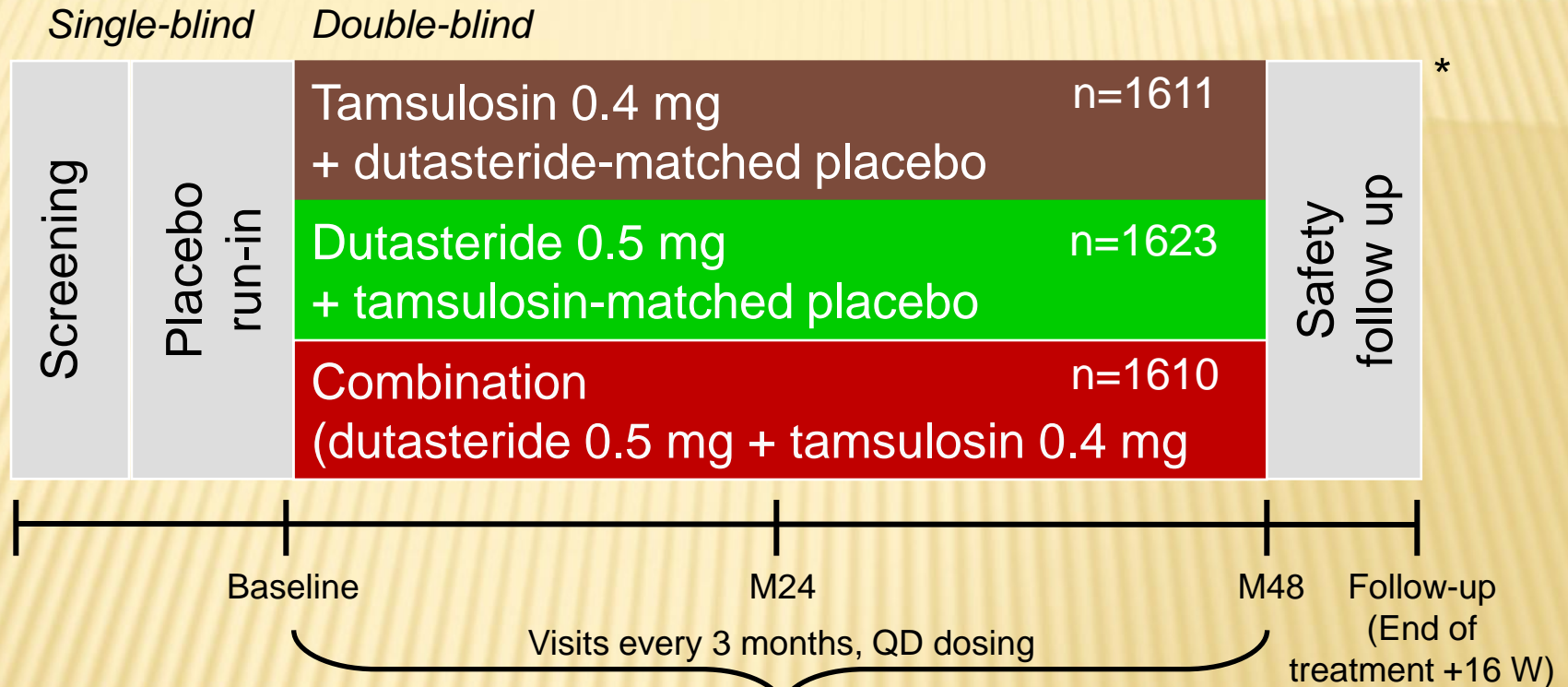
Adapted from McConnell J et al. New Engl J Med. 2003;349:2387-2398.

MTOPS

- Μελέτη ⁽¹⁾ που περιλάμβανε 3047 ασθενείς με μέσο όρο παρακολούθησης τα 4,5 έτη.
- Η μελέτη αυτή κατέληγε ότι η συνδυασμένη θεραπεία φιναστερίδης και α-αποκλειστή ήταν ασφαλής και ελάττωνε τον κίνδυνο κλινικής εξέλιξης της ΚΥΠ περισσότερο από ότι η μονοθεραπεία.
- Η συνδυασμένη θεραπεία ελάττωνε σημαντικά τον κίνδυνο για επίσχεση και επεμβατική αντιμετώπιση της ΚΥΠ.

COMBAT STUDY: COMBINATION OF DUTASTERIDE AND TAMSULOSIN

Study design

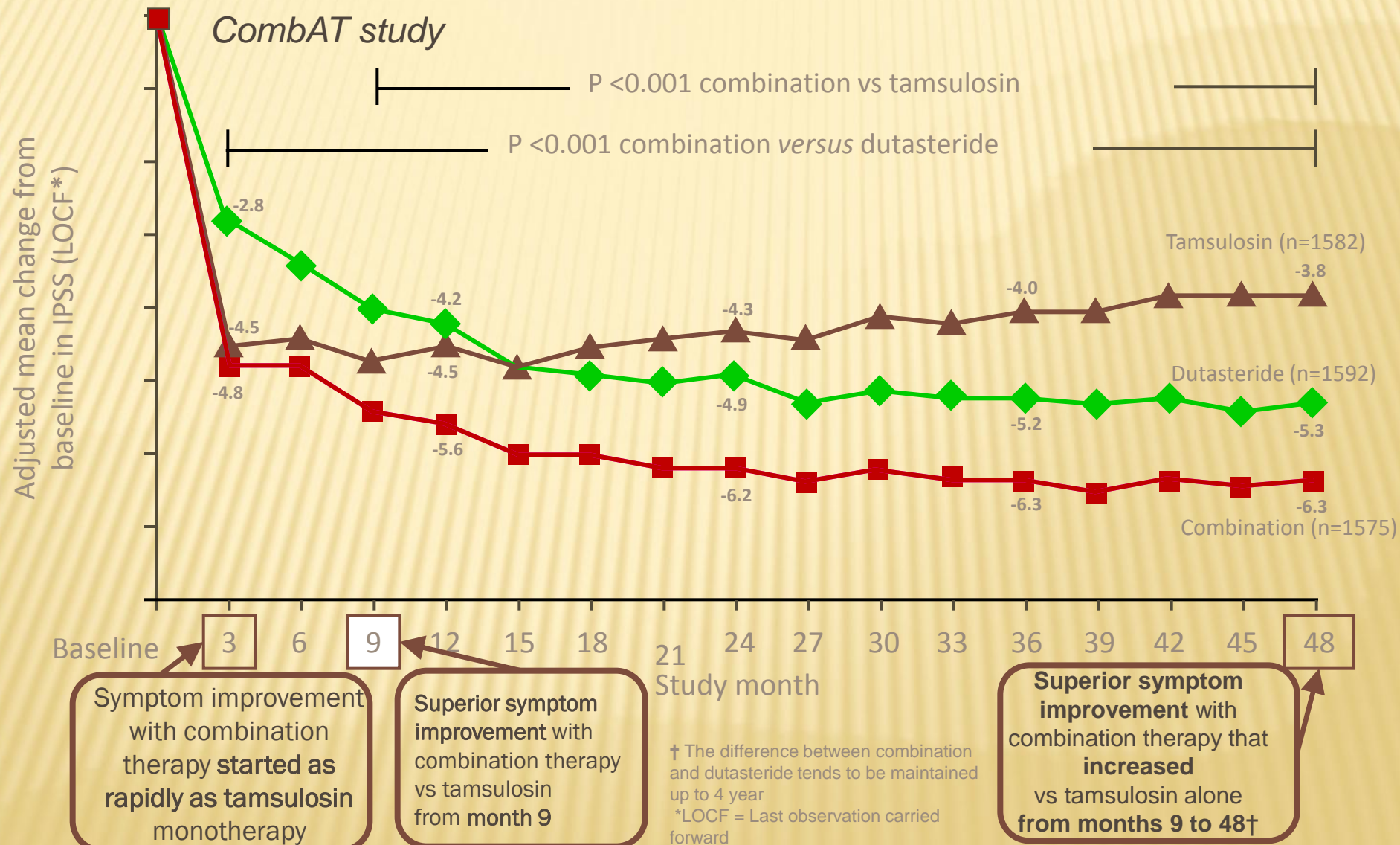


Inclusion criteria:

- Aged ≥ 50 years
- IPSS ≥ 12
- Prostate volume ≥ 30 cc by TRUS
- Serum PSA 1.5–10.0 ng/ml
- Qmax > 5 and ≤ 15 ml/sec

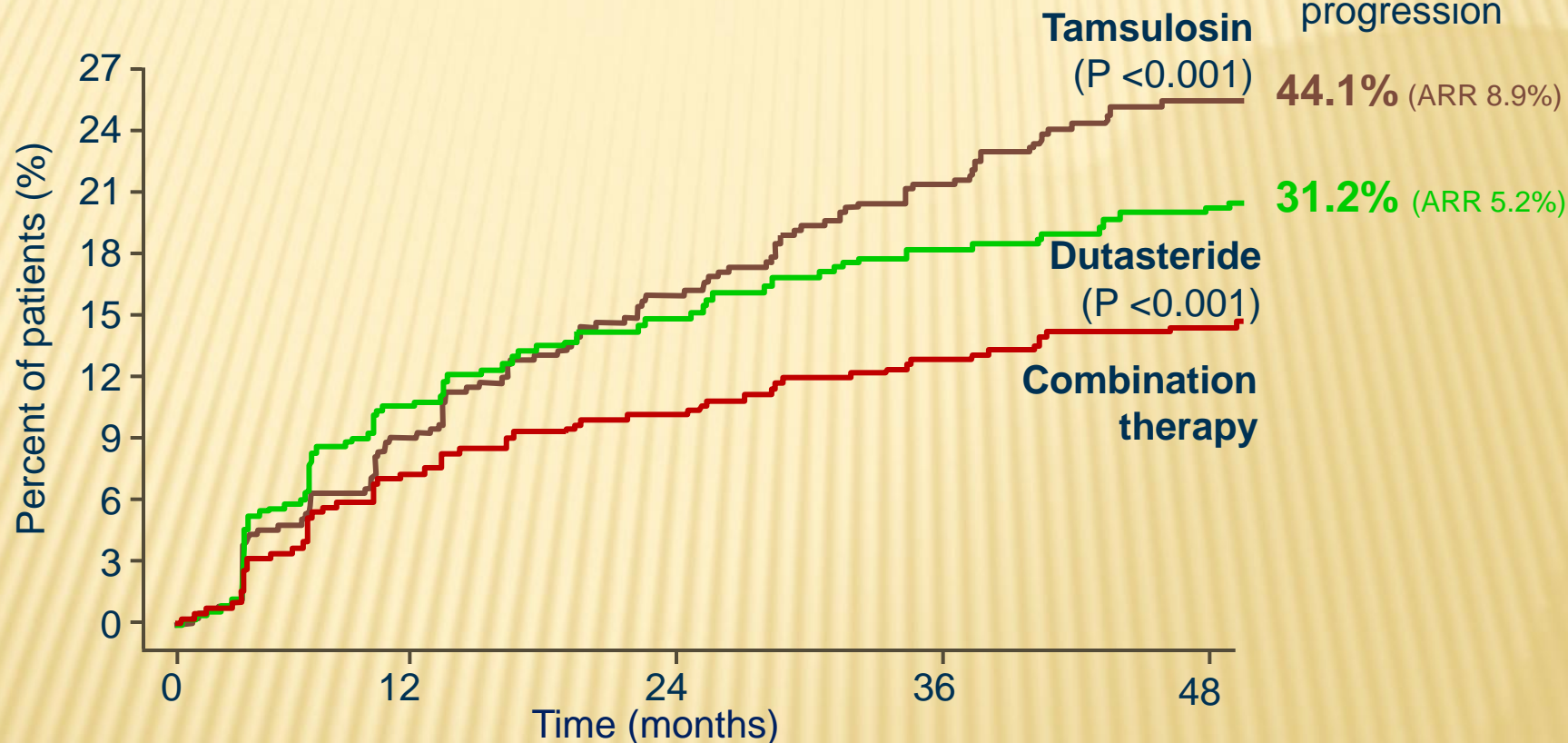
Patients with moderate-to-severe LUTS due to BPH at increased risk of progression

[DUT + TAM] COMBINATION THERAPY SIGNIFICANTLY IMPROVES OVERALL SYMPTOMS COMPARED WITH TAM



[DUT + TAM] COMBINATION THERAPY SIGNIFICANTLY PROLONGS THE TIME TO BPH CLINICAL PROGRESSION COMPARED WITH EITHER MONOTHERAPY

CombAT study



RRR, relative risk reduction
ARR, absolute risk reduction

BPH clinical progression was defined by:

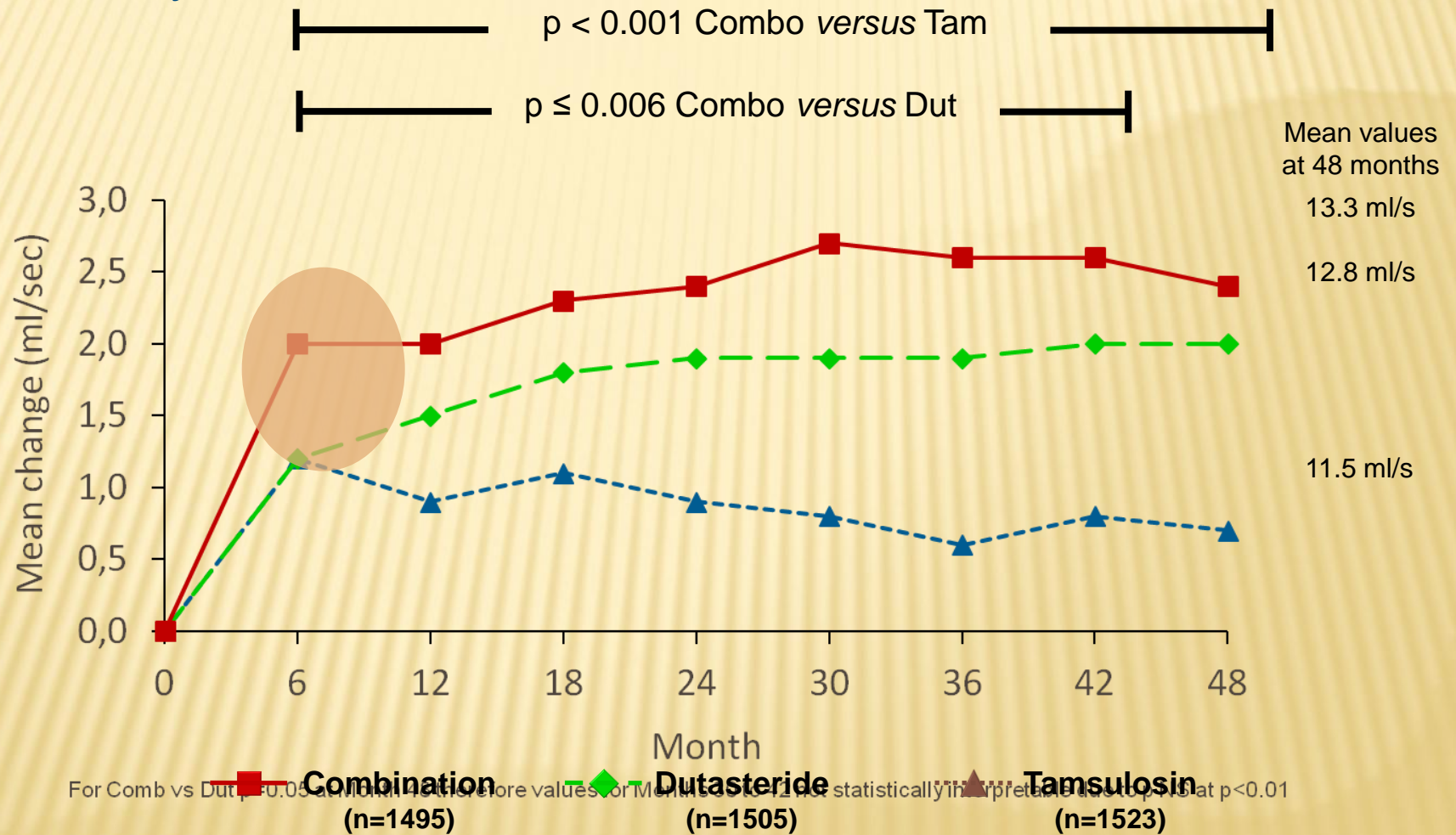
- IPSS ≥4 points on two consecutive visits
- AUR
- renal insufficiency
- recurrent urinary tract infection
- urinary incontinence

Adapted from Emberton M et al. Eur Urol Supp 2012;11:e747-poster. Available from

http://curareg.uroweb.org/PostersParis2012/747.%20Mark%20Emberton/GSK-Emberton_v2.0_final.pdf; Roehrborn CG et al. Eur Urol 2010;57:123–131.

[DUT + TAM] combination therapy significantly increases Qmax compared with TAM monotherapy

CombAT study



CombAT

- Ο συνδυασμός ταμσουλοσίνης και δουναστερίδης είναι περισσότερο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά ΣΚΟ και προστάτες μεγαλύτερους από 30 ml.

ΜΕΛΕΤΗ CONDUCT

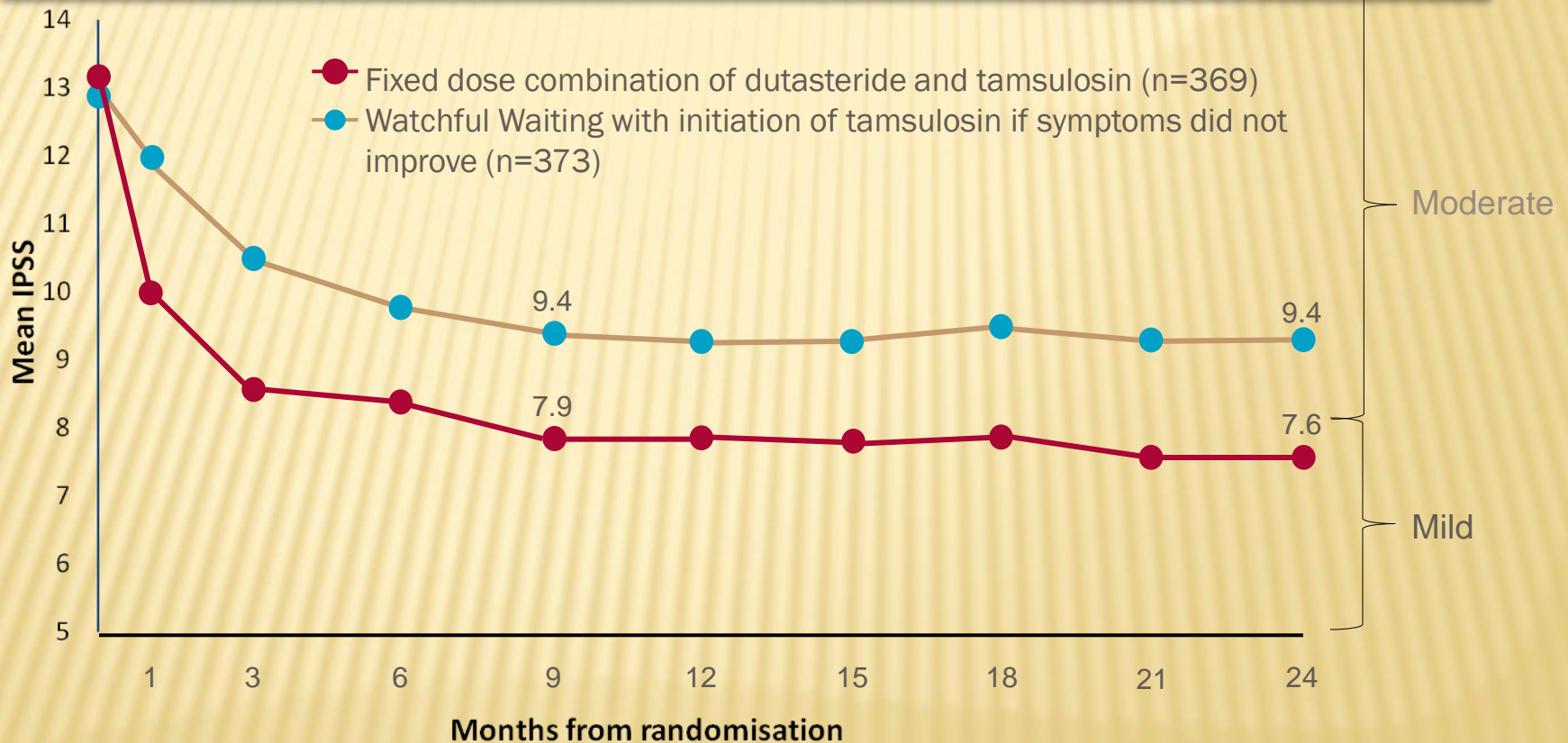
Σύγκριση αποτελεσματικότητας dutasteride+tamsulosin και lifestyle οδηγίων vs προσεκτικής παρακολούθησης και lifestyle οδηγίων με προσθήκη ταμσουλοσίνης επί επιδείνωσης στην αντιμετώπιση naïve ασθενών με μέτρια συμπτώματα ΚΥΠ και μεγάλο προστάτη

Σχεδιασμός:

Ευρώπη (France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Romania, Spain, United Kingdom), πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, Phase IV μελέτη

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ: ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ IPSS ΣΕ ΚΆΘΕ ΕΠΪΣΚΕΨΗ

Μέση τιμή IPSS σε κάθε επίσκεψη(LOCF*) αποτυπώνει το αποτέλεσμα της αγωγής για κάθε σκέλος της μελέτης στα συμπτώματα καθ'ολη τη διάρκεια της μελέτης (μέτρια vs ήπια) ^{1,2}



*Last observation carried forward

**Both treatment arms included lifestyle advice administered

***α-αποκλειστής και
αντιχολινεργικό***

Αντιχολινεργικά

- Όταν η ΟΑΒ συνδυάζεται με ΒΟΟ, σκεπτικισμός όσον αφορά τη δυνατότητα συνδυασμένης θεραπείας α1-αποκλειστή και αντιχολινεργικού βασίζεται στον θεωρητικό κίνδυνο της επιδείνωσης των αποφρακτικών συμπτωμάτων ή ακόμη και της πρόκλησης επίσχεσης (AUR).

Πρόσφατες μελέτες για τη συνδυασμένη θεραπεία ΑΑ

- Cardura monotherapy versus combination therapy of cardura and tolterodine L-tartrate tablets for II° [? benign prostatic hyperplasia with overactive bladder]., Wang YY, Shi GW, He JY, Zhang YB., Zhonghua Nan Ke Xue. 2013 Dec;19(12):1099-102.
- Initial combined treatment with anticholinergics and α -blockers for men with lower urinary tract symptoms related to BPH and overactive bladder: a prospective, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study., Lee SH, Chung BH, Kim SJ, Kim JH, Kim JC, Lee JY., Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011 Dec;14(4):320-5.
- Efficacy and safety of low-dose propiverine in patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia with storage symptoms: a prospective, randomized, single-blinded and multicenter clinical trial., Bae JH, Kim SO, Yoo ES, Moon KH, Kyung YS, Kim HJ., Korean J Urol. 2011 Apr;52(4):274-8.
- The efficacy of additive tolterodine extended release for 1-year in older men with storage symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia., Chung SD, Chang HC, Chiu B, Liao CH, Kuo HC., Neurourol Urodyn. 2011 Apr;30(4):568-71.
- Effects of initial combined tamsulosin and solifenacin therapy for overactive bladder and bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, multicenter study., Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY. Int Urol Nephrol. 2013 Oct 5.
- Effects of initial combined tamsulosin and solifenacin therapy for overactive bladder and bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, multicenter study., Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY., Int Urol Nephrol. 2013 Oct 5.
- Clinical efficacy and safety of imidafenacin as add-on treatment for persistent overactive bladder symptoms despite α -blocker treatment in patients with BPH: the ADDITION study., Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Takahashi S, Masumori N., Urology. 2013 Oct;82(4):887-93.
- Lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: combined treatment with fesoterodine fumarate extended-release and tamsulosin—a prospective study., Konstantinidis C, Samarinas M, Andreadakis S, Xanthis S, Skriapas K., Urol Int. 2013;90(2):156-60.

Πρόσφατες μεγάλες μελέτες επίσης καταλήγουν ότι ο συνδυασμός ΑΑ (Solifenacin και Tamsulosin) προσφέρει στην ανακούφιση από τα συμπτώματα αποθήκευσης και βελτιώνει την ποιότητα ζωής.

- Ο συνδυασμός ΑΑ σε ένα χάπι (Solifenacin 6mg και Tamsulosin 0,4mg)

- Yamaguchi O, et al. Solifenacin as Add-on Therapy for Overactive Bladder Symptoms in Men Treated for Lower Urinary Tract Symptoms— ASSIST, Randomized Controlled Study. UROLOGY 78:126–133, 2011
- Kaplan SA, Roehrbom CG, Gong J, Sun F, Guan Z. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha blocker treatment for lower urinary tract symptoms. BJU Int 2012; 109(12):1831-40.
- Kaplan SA, He W, Koltun WD, Cumming J, Schneider T, Fakhoury A. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. Eur Urol, 2013; 63: 158-165.
- Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, Klaver M, Traudtner K, Oelke M. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN), Eur Urol. 2013 Sep; 64(3):398-407
- Van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, Traudtner K, Drake MJ; NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. Eur Urol. 2013 Dec; 64(6):1003-12.

Εστιασμός στις παραμέτρους της επιτακτικότητας και στο αναφερόμενο αποτέλεσμα από τους ασθενείς

- Υπο-ανάλυση ⁽¹⁾ της μελέτης TIMES κατέληξε ότι η ομάδα των 217 ανδρών που αντιμετωπίστηκε με συνδυασμό αντιμουςκαρινικού και tamsulosin βελτίωσε σημαντικά της παραμέτρους της επιτακτικότητας και το αναφερόμενο καλό αποτέλεσμα από τους ασθενείς.
- Επιπλέον αυτή η ομάδα των ασθενών ανέφερε ικανοποίηση από το αποτέλεσμα καθώς και την επιθυμία για συνέχιση της αγωγής.

Επιπλέον ανάλυση των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην TIMES

- Η θεραπεία με αντιμουςκαρινικό ήταν αποτελεσματική σε άνδρες με μικρότερο μέγεθος προστάτη (λιγότερο από 29 ml) και σε εκείνους με χαμηλότερο PSA (λιγότερο από 1.3 ng/ml) (1).

1. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, Wang JT, Bavendam T and Guan Z: Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. Eur Urol 2008; Epub ahead of print.

Ασφάλεια και Ανεκτικότητα

- Οι ανησυχίες για πιθανή αρνητική επίδραση της Α.Α. θεραπείας στο υπόλειμμα των ούρων, και οξεία επίσχεση αποδείχτηκε ανεδαφική. Συνολικά, ο συνδυασμός αυτών των δύο ουσιών είναι ασφαλής και καλά ανεκτός^(1,2).
- Σε σύνολο 1019 ασθενών που έλαβαν ΑΑ θεραπεία μόνο 10 περιστατικά (τα 5 ήσαν σε ομάδα 36 ασθενών που χορηγήθηκε darifenacin) AUR παρουσιάστηκαν (0,98 %) (3).

1. Athanasopoulos A & Perimenis P , Expert Opin. Pharmacother.,2005

2. Athanasopoulos A et al. Expert Opin Drug Saf, 2008

3. Athanasopoulos A Neurol Urodyn in press

Συμπέρασμα

- Η συγχορήγηση ενός α-αποκλειστή με ένα αντιχολινεργικό φαίνεται ότι επεκτείνει την ικανότητα μας για αποτελεσματική διαχείριση των ΣΚΟ που οφείλονται σε ΚΥΠ συνδυασμένη με ΟΑΒ.
- Τα αντιχολινεργικά έχουν θέση στην ΚΥΠ αν όχι σε όλες τις περιπτώσεις τουλάχιστον σε μία μεγάλη ομάδα ασθενών στους οποίους εκτός των αποφρακτικών συμπτωμάτων από την ΚΥΠ συνυπάρχουν και συμπτώματα από ΟΑΒ.

**Αντιμουςκαρινικά και
αναστολείς της 5 άλφα
αναγωγής**

Αντιμουςκαρινικά και αναστολείς της 5 άλφα αναγωγής⁽¹⁾

- Chung et al⁽¹⁾ συνδύασαν αντιμουςκαρινικό με dutasteride (0.5mg) και αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτού του συνδυασμού σε άνδρες με επιμένουσα ΟΑΒ μετά ανεπιτυχή θεραπεία με DUT.

1.Chung DE, Te AE, Staskin DR, Kaplan SA. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates >30 grams. Urology.

Αντιμουςκαρινικά και αναστολείς της 5 άλφα αναγωγής⁽¹⁾

- Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι ο συνδυασμός αντιμουςκαρινικού και dutasteride ήταν αποτελεσματικός, ασφαλής, και καλά ανεκτός σε άνδρες με μεγάλους προστάτες (>ή=30 mL) με επιμένοντα συμπτώματα ΟΑΒ και ΣΚΟ λόγω ΚΥΠ.

1.Chung DE, Te AE, Staskin DR, Kaplan SA. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates >30 grams. Urology. 2010;75(5):1144-8

α-αποκλειστές και αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης

- Νέος πιθανός συνδυασμός
- Η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι συχνή στις ίδιες ηλικιακές ομάδες που εμφανίζονται οι διαταραχές ούρησης
- Μπορεί να χρησιμοποιηθούν στα LUTS / και / ή Σεξουαλική δυσλειτουργία

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης

- Η συνδυασμένη θεραπεία καλλίτερα αποτελέσματα
- *Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. Bechara A et al. J Sex Med. 2008.*
- *Combination of doxazosin and sildenafil exerts an additive relaxing effect compared with each compound alone on human cavernosal and prostatic tissue Oger S et al. J Sex Med. 2009.*
- *A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Gacci M, Vittori G, Tosi N, Siena G, Rossetti MA, Lapini A, Vignozzi L, Serni S, Maggi M, Carini M. J Sex Med. 2012 Jun;9(6):1624-33.*

Συνδυασμός PDE5-Is και α1-αποκλειστή

•Πρόσφατη μετανάλυση κατέληξε ότι ο συνδυασμός PDE5-Is και α1-αποκλειστή βελτιώνει το IIEF score (+3.6; $p < 0.0001$), το IPSS score (-1.8; $p = 0.05$), και το Q(max) (+1.5; $p < 0.0001$) σε σχέση με μονοθεραπεία α-αποκλειστή ¹.

- 1.A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in **combination** with α-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia.Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M.Eur Urol. 2012 May;61(5):994-1003.

Συνδυασμός PDE5-Is και α 1- αποκλειστή

• Βελτίωση σε IPSS, IIEF και QoL

- Use of 5-phosphodiesterase inhibitors in patients with LUTS secondary to BPH: our experience and review of the literature Dell'atti L, Cuneo A Urologia. 2013 Dec 23;80(4):307-16.
- There is a strong relationship between LUTS and ED. Doxazosin or sildenafil as a single drug could be used in treating mild or mild to moderate symptoms but more severe symptoms may usually need a combination of both drugs. Abolyosr A, Urol Ann. 2013 Oct;5(4):237-40.
- Evaluation of Tadalafil effect on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia in patients treated with standard medication. Madani AH, Afsharimoghaddam A, Roushani A, Farzan A, Asadollahzade A, Shakiba M. Int Braz J Urol. 2012 Jan-Feb;38(1):33-9.
- Update on Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the **Treatment** of Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia. Elterman DS, Chughtai B, Lee RK, Te AE, Kaplan SA. Rev Urol. 2012;14(3-4):79-86.
- The improvement is better with combination therapy compared with single agent alone. Singh DV, Mete UK, Mandal AK, Singh SK. J Sex Med. 2014 Jan;11(1):187-96.
- A Comparative Randomized Prospective Study to Evaluate Efficacy and Safety of **Combination** of Tamsulosin and Tadalafil vs. Tamsulosin or Tadalafil Alone in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia.
- The use of PDE-5 inhibitors in the **treatment** of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Lythgoe C, McVary KT. Curr Urol Rep. 2013 Dec;14(6):585-94.
- Efficacy and safety of the simultaneous administration of mirodenafil and an α -blocker in men with **BPH-LUTS**: a multicenter open-label prospective study. Bang WJ, Oh CY, Yoo C, Cho JS, Yang DY, Lee DH, Lee SH, Chung BH. Int J Impot Res. 2013 Jul-Aug;25(4):149-54.

Συνδυασμός PDE5-Is και α 1- αποκλειστή

- Τα υπάρχοντα στοιχεία είναι ενθαρρυντικά και υποστηρίζουν αυτή τη θεραπεία.
- Χρειάζονται όμως και άλλες μεγάλες μελέτες για αυτήν την υποσχόμενη αρχικά θεραπεία

α-αποκλειστής και Φυτοθεραπεία

• Φυτικά σκευάσματα προστιθέμενα σε α-αποκλειστή φαίνεται ότι προσφέρουν κάποια βελτίωση στα συμπτώματα ασθενών με ΚΥΠ.

- Real-world use of Permixon® in benign prostatic hyperplasia--determining appropriate monotherapy and **combination treatment**. Perry R, Milligan G, Anderson P, Gillon A, White M., Adv Ther. 2012 Jun;29(6):538-50.

• Συνδυασμοί φυτικών σκευασμάτων και βιταμινών προσφέρουν κάποια βελτίωση στα συμπτώματα ασθενών με ΚΥΠ.

- Repens, lycopene and selenium: a triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia. Minutoli L, Bitto A, Squadrito F, Marini H, Irrera N, Morgia G, Passantino A, Altavilla D. *Curr Med Chem*. 2013;20(10):1306-12.
- The association of *Serenoa repens*, lycopene and selenium is superior to *Serenoa repens* alone in reducing benign prostatic hyperplasia]. Squadrito F, Morgia G. *Urologia*. 2011 Oct-Dec;78(4):297-9.

α-αποκλειστής και β3 αγωνιστής

- Δυνητικός συνδυασμός μια και δεν υπάρχουν προς το παρόν μελέτες.
- Η θεωρητική βάση υπάρχει
- Mirabegron for male lower urinary tract symptoms. Suarez O, Osborn D, Kaufman M, Reynolds WS, Dmochowski R. Curr Urol Rep. 2013 Dec;14(6):580-4.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ



- Διάρκεια θεραπευτικού αποτελέσματος.
- Κόστος θεραπείας.
- Καθορισμός του βαθμού απόφραξης για την ασφαλή χορήγηση της συνδυασμένης θεραπείας.
- Χρειάζονται όλοι οι ασθενείς με OAB ουροδυναμικό έλεγχο;
- Ποιος είναι ο ιδανικός ασθενής για να λάβει συνδυασμένη θεραπεία;

Κοινή Διαπίστωση

«Effective treatment should provide an optimal balance of maximum achievable improvement in clinical symptoms coupled with acceptable tolerability and thereby an identifiable and worthwhile improvement in QoL.»
(Chapple et all, 2005).

Συνδυασμοί στη Συμπτωματική ΚΥΠ

- Τα τελευταία 15 χρόνια, υπήρξε σταθερή αύξηση στη χρήση φαρμάκων για τη διαχείριση ανδρών με ΚΥΠ. Οι πάροχοι υγείας φαίνεται ότι προσαρμόστηκαν πολύ γρήγορα στα νέα φάρμακα και θεραπευτικές προσεγγίσεις ανταποκρινόμενοι στην έγκριση του FDA και το υψηλό επίπεδο 1 ενδείξεων 1.
- Χρήση φαρμάκων για ΚΥΠ 1993-95=14% το 2008-10=40% 1.
- 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για χρήση συδυασμένης θεραπείας 1.

1.Filson CP, Wei JT, Hollingsworth JM. Urology. 2013 Dec;82(6):1386-92

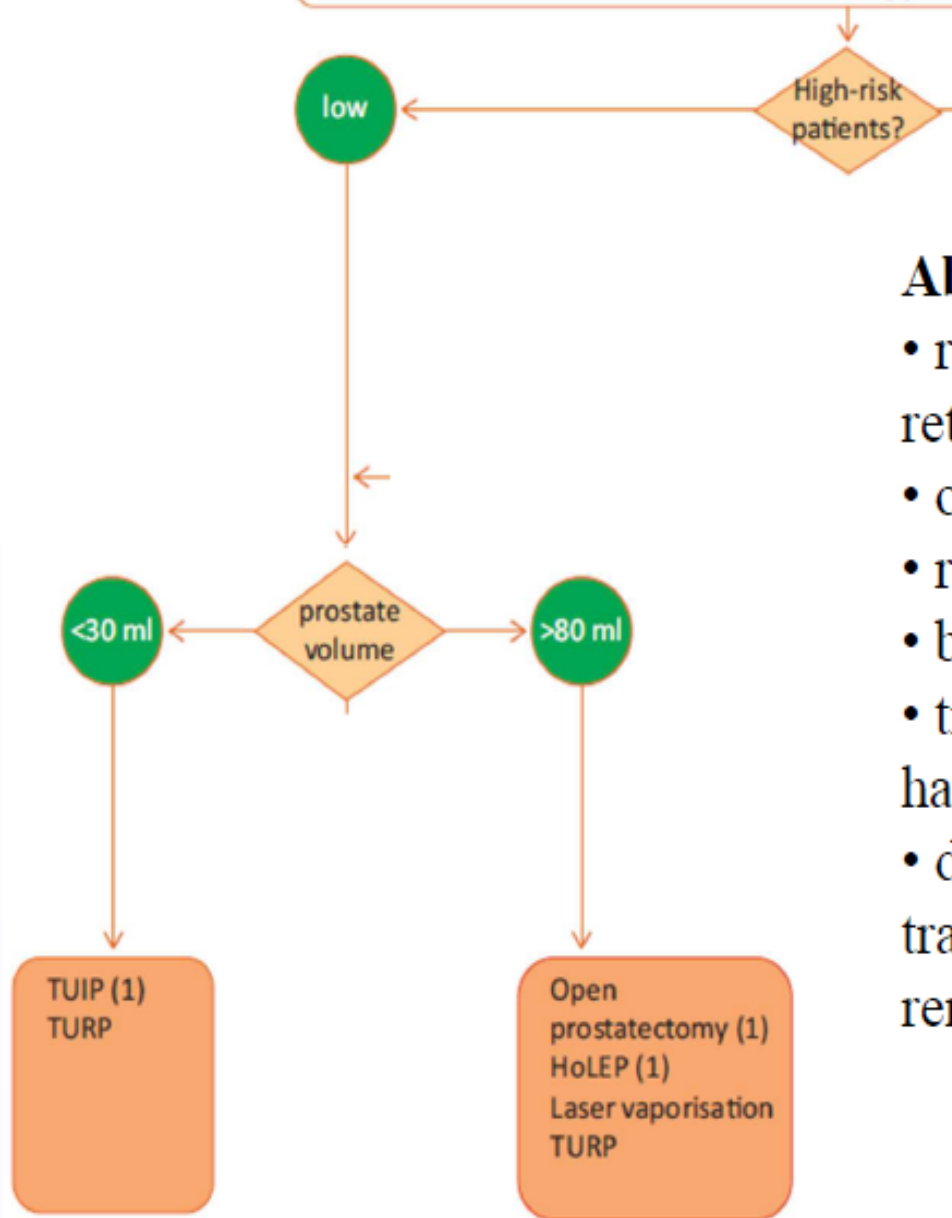
Συμπεράσματα για τους Συνδυασμούς στη ΚΥΠ

- Σε ασθενείς με μικρούς προστάτες οι α1-αποκλειστές αποτελούν το χρυσό κανόνα για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ήπιων ΣΚΟ.
- Σε άνδρες με μεγάλους προστάτες και ήπια και μέτρια ΣΚΟ, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση συνδυασμένης φαρμακευτικής θεραπείας με συνδυασμό α1-αποκλειστή και αναστολέων της 5α-αναγωγής.
- PDE5i μπορεί να είναι χρήσιμοι σε άνδρες με ΣΚΟ και συνοδό σεξουαλική δυσλειτουργία
- Τα αντιχολινεργικά ότι οφελούν ασθενείς με κυριαρχούντα συμπτώματα αποθήκευσης.
- Μελλοντικές μελέτες θα δείξουν το ρόλο των β3-αγωνιστών σε άνδρες με ΚΥΠ και ΣΚΟ.

1. Current pharmacological **treatment** options for male lower urinary tract symptoms.

Male LUTS

with absolute indication for surgery or nonresponders to medical treatment
or those who do not want medical therapy but request active treatment



Absolute indications:

- recurrent or refractory urinary retention
- overflow incontinence
- recurrent UTIs
- bladder stones or diverticula
- treatment-resistant macroscopic haematuria due to BPH/BPE
- dilatation of the upper urinary tract due to BPO with or without renal insufficiency

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ