

Nové možnosti v liečbe ED a symptómov dolných močových ciest spôsobených LUTS/BPH

**MUDr. Igor Bartl, Urologické oddelenie UNBA Ružinov
ANDROFORUM, 2015, Donovaly**

Vyhlásenie o potenciálnom konflikte záujmov – MUDr. Igor Bartl

- Konzultant farmaceutických spoločností

nie som

- Člen Advisory Boardu spoločností:

Eli Lilly, Zentiva, Berlin Chemie Menarini
Groupe, Ibsa, Astellas

- Iná spolupráca

nie

Úvod

- Kvalita života QoL - aktívne zdravie
 - fyzické zdravie
 - mentálne zdravie
- Individualita osobnosti - preferencie
 - hodnotný a spokojný život
- Demografické dáta Eurostat - stárnutie populácie
 - prosperita versus stagnácia spoločnosti
- Komplexný pohľad na LUTS/BPH a sexualitu muža
- Komorbídny pacient
 - urológ, andrológ, sexuológ

Výskyt ED

- dnes --> 150 miliónov mužov



- r. 2025 --> 322 miliónov mužov

Terminológia a definícia^{1,2,3}

- **Benígna prostatická hyperplázia (BPH)** - nemalígne zväčšenie prostaty
- proliferácia spleti hladkej svaloviny a epitelu v prechodnej zóne
- histologická diagnóza
- klinické prejavy BPH resp. subjektívne obtiaže
- **Symptómy dolných močových ciest (Lower Urinary Tract Symptoms - LUTS)**
 - Nie sú orgánovo špecifické - tj. nielen príznak BPH
 - Skôr zodpovedajú pohľadu na dolné močové cesty ako na integrovanú funkčnú jednotku
 - S vekom sa často zhoršujú
 - Výskyt u mužov a u žien

Príznaky dolných močových ciest – LUTS

Iritčné - poruchy uskladňovania moča

- noktúria - najčastejší príznak
- časté močenie
- urgencia – najviac obťažujúce
- urgentná inkontinencia moča

Príznaky dolných močových ciest – LUTS

Obštrukčné - poruchy vyprázdňovania moča

- retardácia štartu
- slabý prúd
- mikcia na niekoľkokrát
- neúplné vyprázdnenie
- terminálne odkvapkávanie

Postmikčné symptómy

- pocit neúplného vyprázdnenia m.m.
- odkvapkávanie moča po vymočení

Definície a terminológia

- **BPE - Benígne prostatické zväčšenie**
- **BPO - Benígna prostatická obštrukcia**
- **BOO - Subvezikálna obštrukcia**

- **OAB - syndróm dráždivého mechúra - detruzorová hyperaktivita**

- **EAU guidelines pre BPH zmena na Non-neurogénne mužské LUTS**

Pacienti vyhľadávajú pomoc pre LUTS a nie pre BPH!

Guidelines orientované na symptómy - reálnejší a praktickejší návod na klinický problém ako guidelines orientované na ochorenie

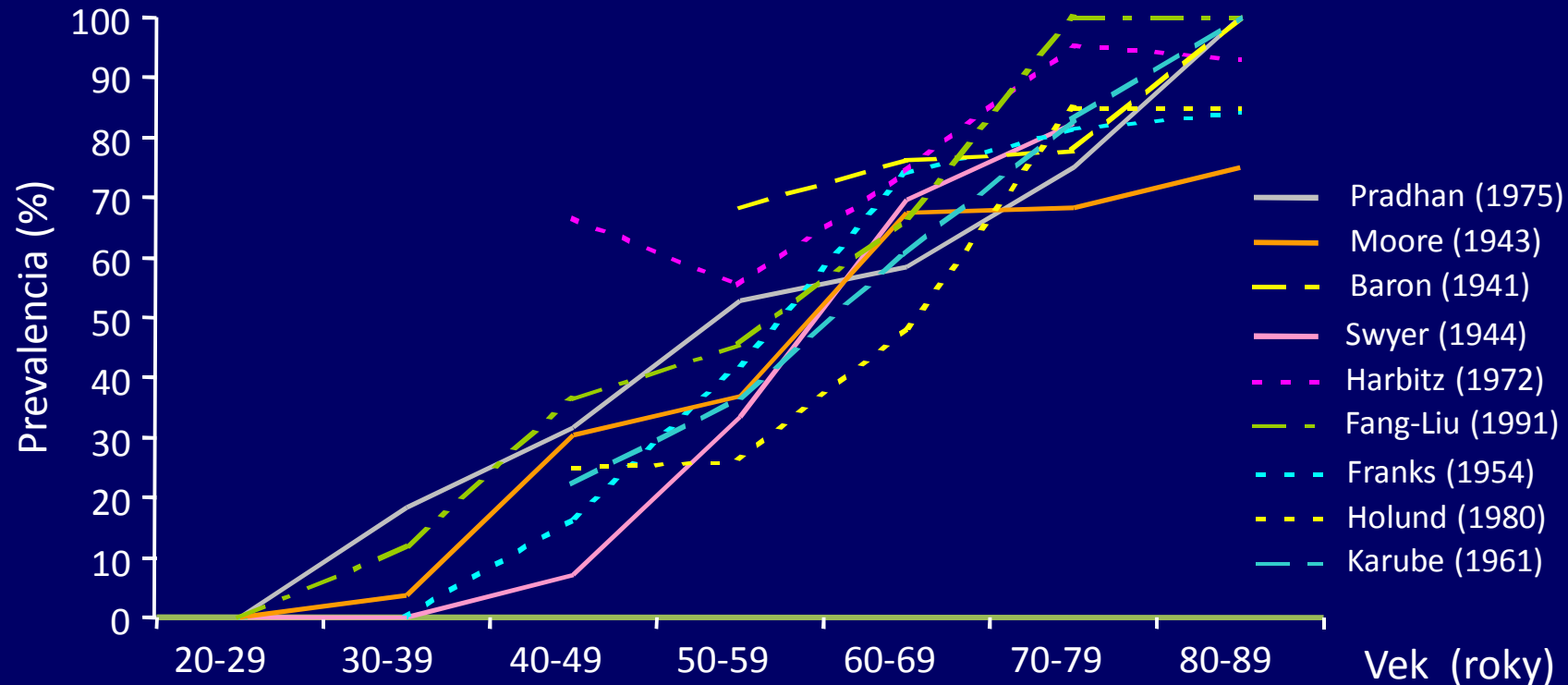
Aktualizácia panelom expertov každé 2 roky

Definície a terminológia

- **Erektálna dysfunkcia** – trvalá/dočasná neschopnosť dosiahnuť a/alebo udržať erekciu umožňujúcu uspokojivý pohlavný styk^{1,2}
- Erektálna dysfunkcia (ED) nie je normálnym prejavom stárnutia¹
- ED - 80% organická etiológia - vaskulárna cca 60%
- ED je častejšia u pacientov s niektorými chronickými chorobami (obezita, dyslipidémia, DM, hypertenzia, ICHS)
→ spoločné/rovnaké rizikové faktory a patofyziológia -
 - metabolické, kardiovaskulárne ochorenia³
 - symptómy dolných močových ciest (LUTS) zapríčinené BPH^{1,4,5,6}

Epidemiológia LUTS/BPH:

Prevalencia histologickej BPH - výsledky pitevných nálezov z 9-tich štúdií¹



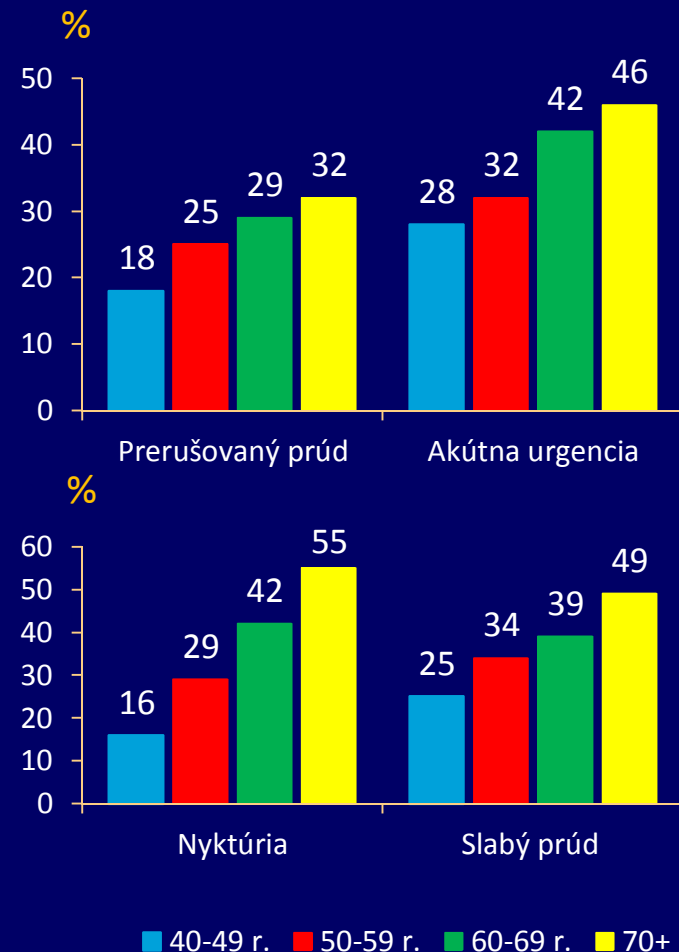
□ Vekovo špecifická kumulatívna prevalencia LUTS obtiaží zodpovedá prevalencii histopatologickej BPH v populácii²

1. Roehrborn - Campbell's Urology – 2002, 2. Guess 1990

Epidemiológia LUTS/BPH: 1993 - Olmsted County Survey¹

- **Vekovo špecifická prevalencia**
močových symptómov - muži 40-79 rokov,
Olmsted County, MN, USA
- Pohovor + dotazník: 2 119 mužov (55%)
- Močové symptómy + závažnosť za posledný mesiac - 24 otázok
- **Výsledky:**
 - Frekvencia obtiaží se zvyšuje s vekom
 - Stredne ťažké a ťažké symptómy
 - 13% mužov 40-49 rokov
 - 28% mužov >70 rokov

1. Chute 1993



Epidemiológia ED

- **USA- 1992:** prevalencia sexuálnej dysfunkcie: ženy - 43%, muži - 31%
- 18% mužov vo veku 50 - 59 rokov má ED¹
- **Massachusetts Male Aging Study²(1987- 1989,1995-1997,2002-2004):**
- Prospektívna, longitudinálna štúdia zdravotného stavu bežnej populácie mužov v okolí Bostonu, Mass.
- 1709 mužov vo veku 40-70 rokov
- Prvá štúdia odhadu incidencie a prevalence ED v bežnej populácii
- **Ciele:**
 - incidencia a prevalencia ED v populácii mužov stredného veku
 - rizikové faktory ED a komorbidity
 - možnosti prevencie ED

Epidemiológia ED - pokračovanie

MMAS - incidencia a prevalencia ED:

- Incidencia: 26/1000 mužov a rok¹
- Prevalencia: ED má 52% mužov vo veku 40-70 rokov²

• Ľahké	17,2 %
• Stredne ťažké	25,2 %
• Závažné	9,6 %

Epidemiológia ED - pokračovanie

MMAS - komorbidity a rizikové faktory¹:

- Riziko ED se zvyšuje s vekom, metabolickými a kardio-vaskulárnymi ochoreniami (obezita, dyslipidémia, ateroskleróza, ICHS, AP sy, hypertenzia, DM)
- Riziko ED sa zvyšuje s nedostatkom pohybu, nadváhou, konzumáciou mastnej stravy, alkoholu, fajčením, liekami

Epidemiológia ED - pokračovanie

MMAS - závery a ďalšie nové informácie:

- Spoločné pro-aterogénne rizikové faktory ICHS/sy AP a ED^{1,2}
→ rovnaká/podobná etiológia a patofyziológia oboch ochorení
- ED = prvý klinický prejav aterosklerózy - koreluje resp. predchádza podobné zmeny v koronárnom riečisku -
- tzv. „**artery size**“ hypothesis²
- → ED - preventabilné ochorenie
- Negatívny vplyv fajčenia vr. pasívneho na rozvoj ED³
- ED - prediktor rozvoja metabolického syndrómu⁴
 - môže predbehnúť dg. DM až o 10 rokov¹
 - prevalencia pri DM - cca 35-75%¹

Od epidemiológie k etiológii ED

- ED bola považovaná za čisto psychogénne ochorenie¹
- **Epidemiologické štúdie:**
súvislosť ED s viacerými rizikovými faktormi a ochoreniami-
- **Kardiovaskulárne a metabolické príčiny:**
 - obezita, metabolický syndróm, ↓ HDL- cholesterolu, DM, ateroskleróza, hypertenzia^{1,2}
- **symptómy dolných močových ciest (LUTS) zapríčinené BPH^{2,3,4,5}**

Od epidemiológie k etiológii ED - pokračovanie¹

MMAS - ED a kardiovaskulárne ochorenia u mužov:

- ED predchádza u 2/3 mužov včasné symptómy AP¹
- Pacienti s ED majú závažnejšie AP sy¹
- Interval medzi 1.symptómami ED a AP je 2-5 rokov^{1,2}
- Interval medzi symptómami ED a kardiovaskulárnou príhodou (IM, NCMP) je 3-5 rokov¹
- Pacienti s ED - zvýšená celková mortalita - o 26%:
primárne vzťahom ED k mortalite kardiovaskulárnej - o 43%
oproti mužom bez ED^{3,4}
- **ED= kľúčový prediktor kardiovaskulárneho ochorenia¹**

Epidemiológia BPH/LUTS a ED: MSAM-7¹

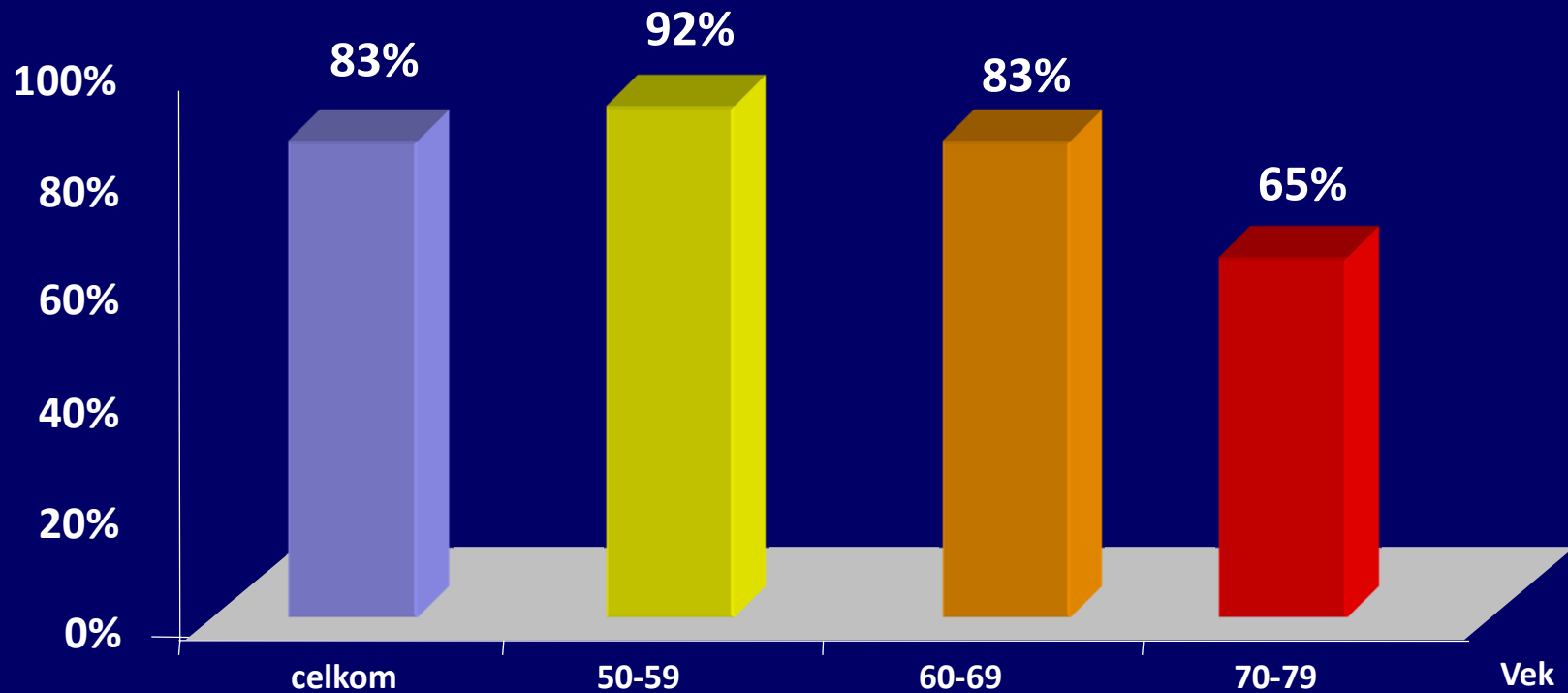
- Medzinárodný (Európa, USA) dotazníkový prieskum - muži
- 50-80 rokov: **vzťah medzi príznakmi BPH/LUTS a ED**
- Oslovených 34 800 mužů, dotazník zodpovedalo 12 815 (37%)
- LUTS a sexuálne funkcie pomocou dotazníkov IPSS* a IIEF**
- **Výsledky:**
 - 90% príznaky LUTS
 - 83% sexuálne aktívnych
 - 48,9% so zhoršenou erekciou alebo bez erekcie
 - 46,2% problémy s ejakuláciou EjD
 - **Sexuálna dysfunkcia/porucha súvisí s vekom a závažnosťou LUTS**

* IPSS = Mezinárodné skóre prostatických symptómov, ** IIEF = Mezinárodný index erektilnej funkcie
1. Rosen 2003

MSAM-7:

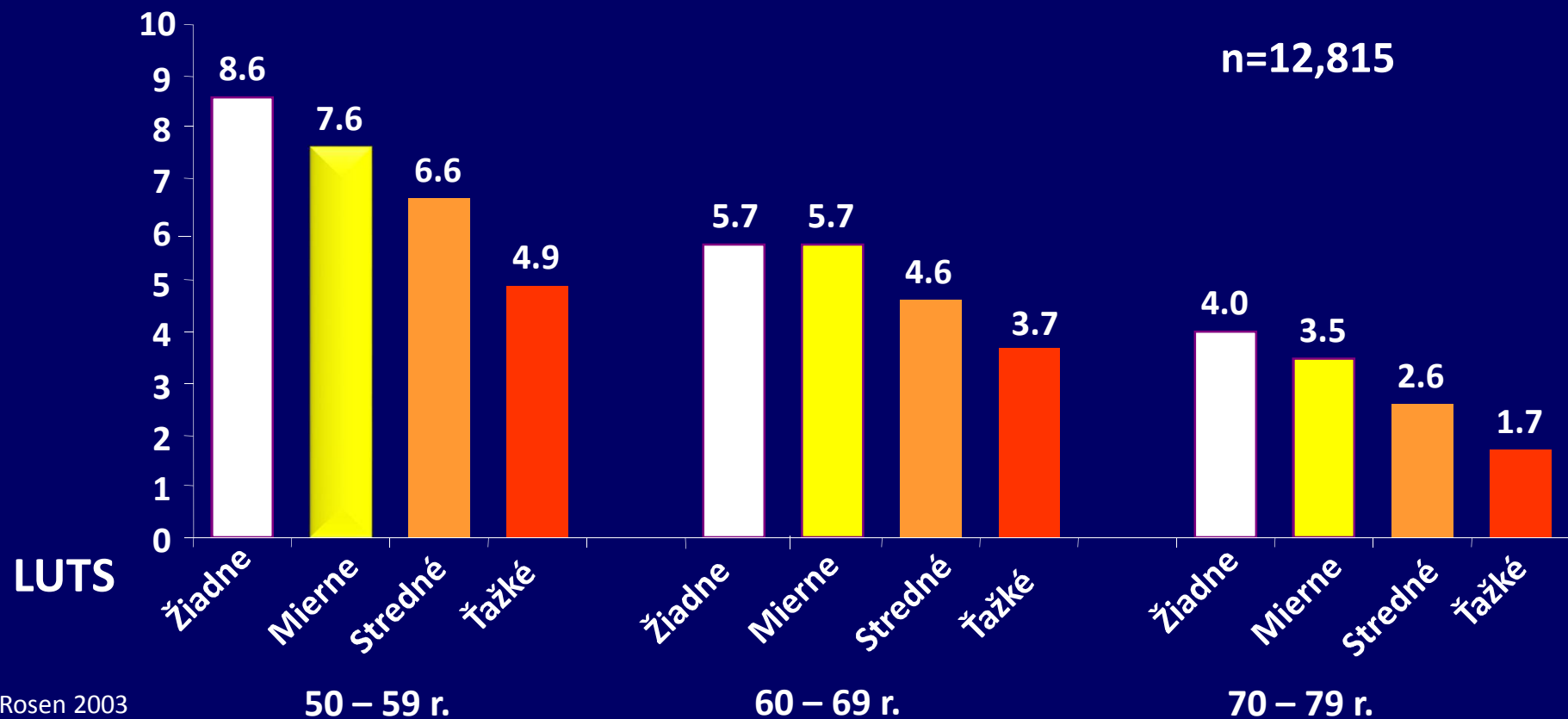
Sexuálna aktivita u starších mužov¹

% sexuálne aktívnych mužov počas posledných 4 týždňov

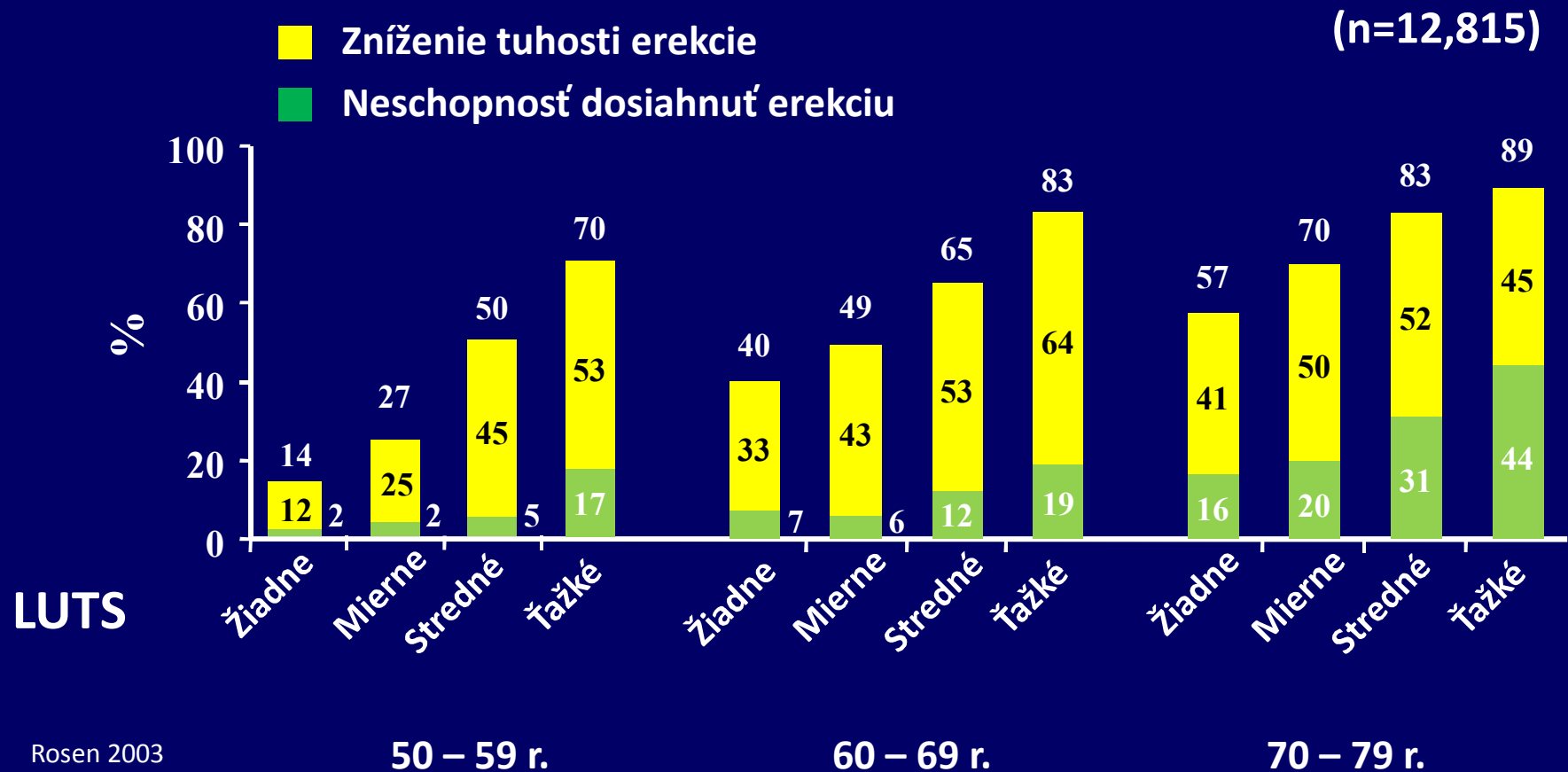


Sexuálna aktivita = aktivita považovaná účastníkom štúdie za "sexuálnu"

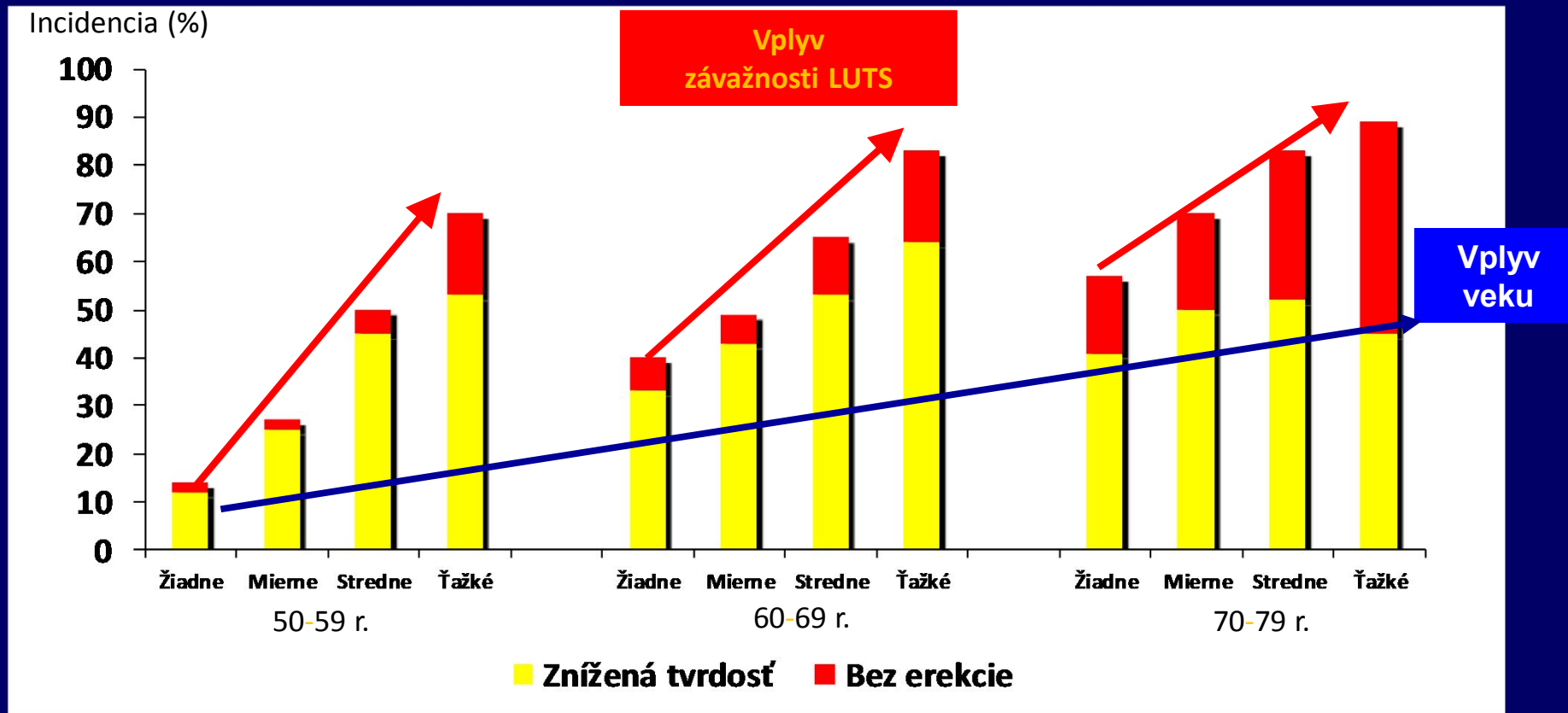
MSAM-7: Priemerná frekvencia sexuálneho styku alebo aktivity za mesiac podľa intenzity LUTS



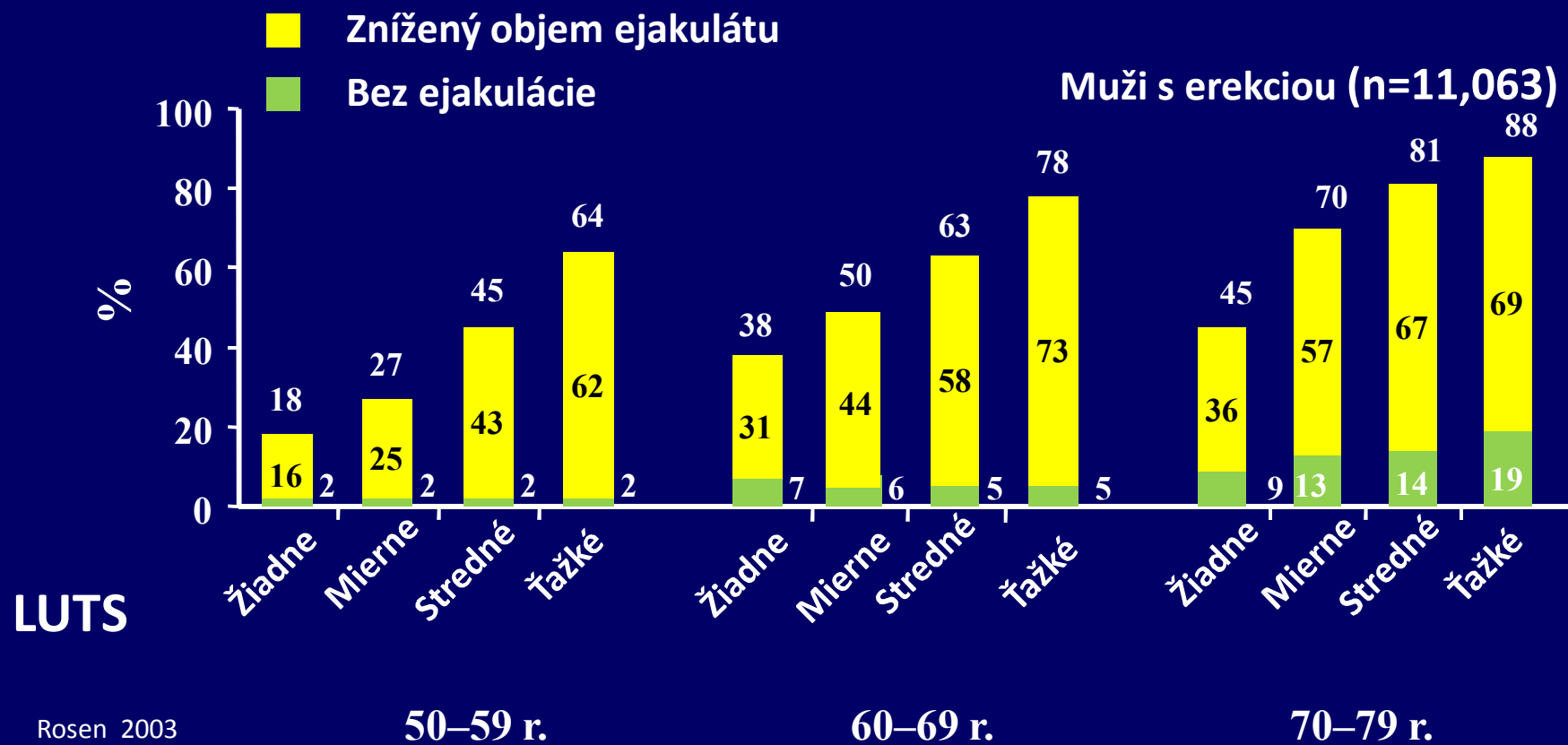
MSAM-7: ED/znížená rigidita erekcie častejšia u mužov s LUTS



MSAS-7: závažnosť LUTS a ED



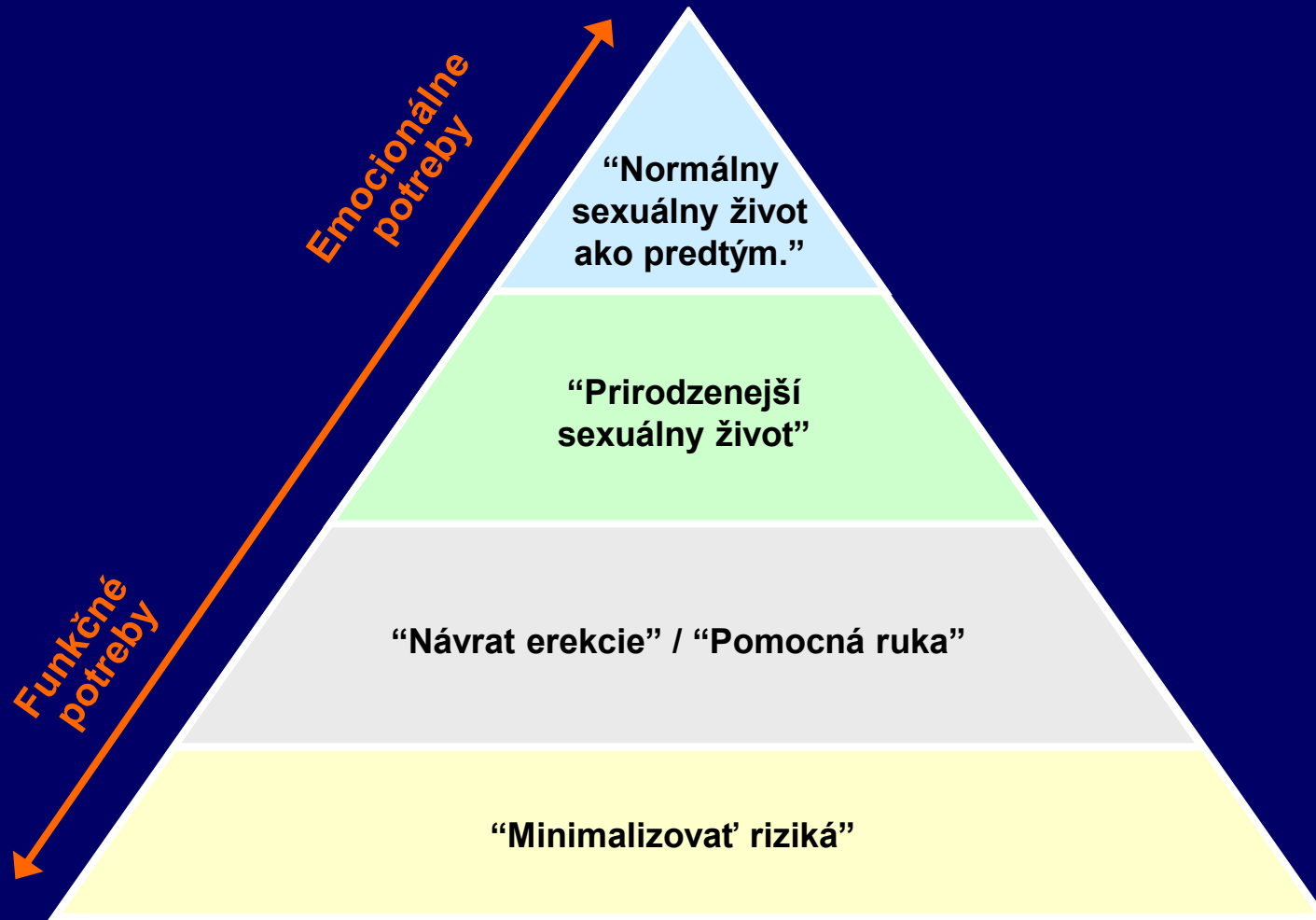
MSAM-7: korelácia zníženého objemu ejakulátu s intenzitou LUTS symptómov



MSAM-7: vplyv na klinickú prax

- Muži s ťažšími LUTS majú závažnejšiu poruchu sexuálnych funkcií - a to bez ohľadu na ďalšie rizikové faktory
- Mužom nevyhovuje ako ED, tak i EjD
- Pri prvom vyšetrení pacienta s LUTS by mala byť vždy zisťovaná a vyhodnotená kvalita sexuálnej funkcie
- Sexuálne funkcie a potreby pacienta by mali byť vždy zohľadňované pri voľbe liečby
- Starší muži sú sexuálne aktívni

Trendy v liečbe ED



Perorálna liečba ED

Inhibítory fosfodiesterázy 5. typu (PDE5i)

Krátkodobo pôsobiace PDE5i

- sildenafil (napr. Viagra[®], Pfizer) - 1998
- vardenafil (Levitra[®], GSK-Bayer) - 2003
- avanafil (Spedra[®], Berlinchemie) - 2014

Dlhodobo pôsobiace PDE5i

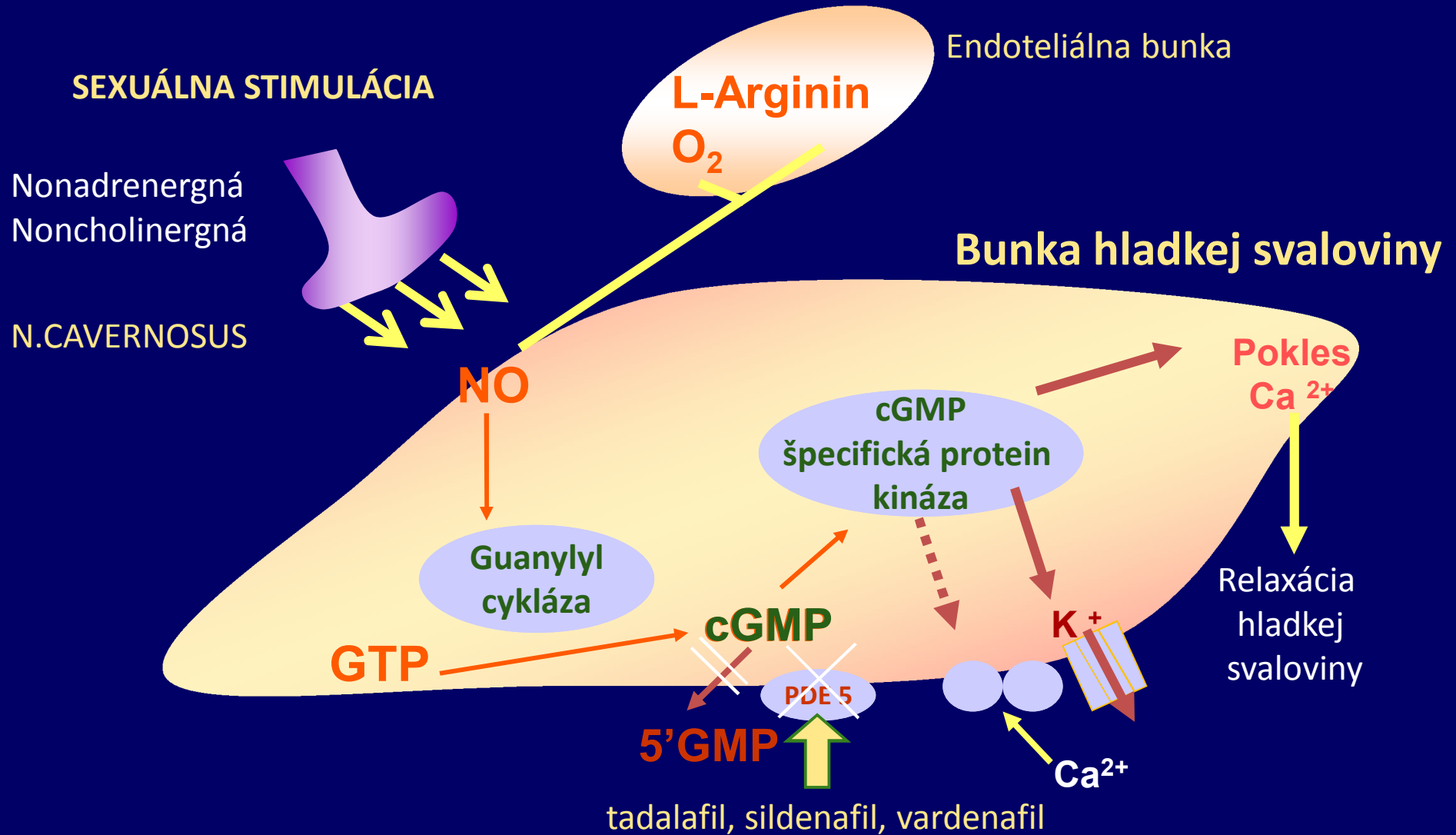
- tadalafil (Cialis[®], Eli Lilly) - 2003

Kontinuálne pôsobiace PDE5i: denná liečba

- tadalafil (Cialis[®] 5mg/d., Eli Lilly) - 2007

Viagra SPC, Levitra SPC, Cialis SPC

Mechanizmus účinku PDE5 inhibítorov

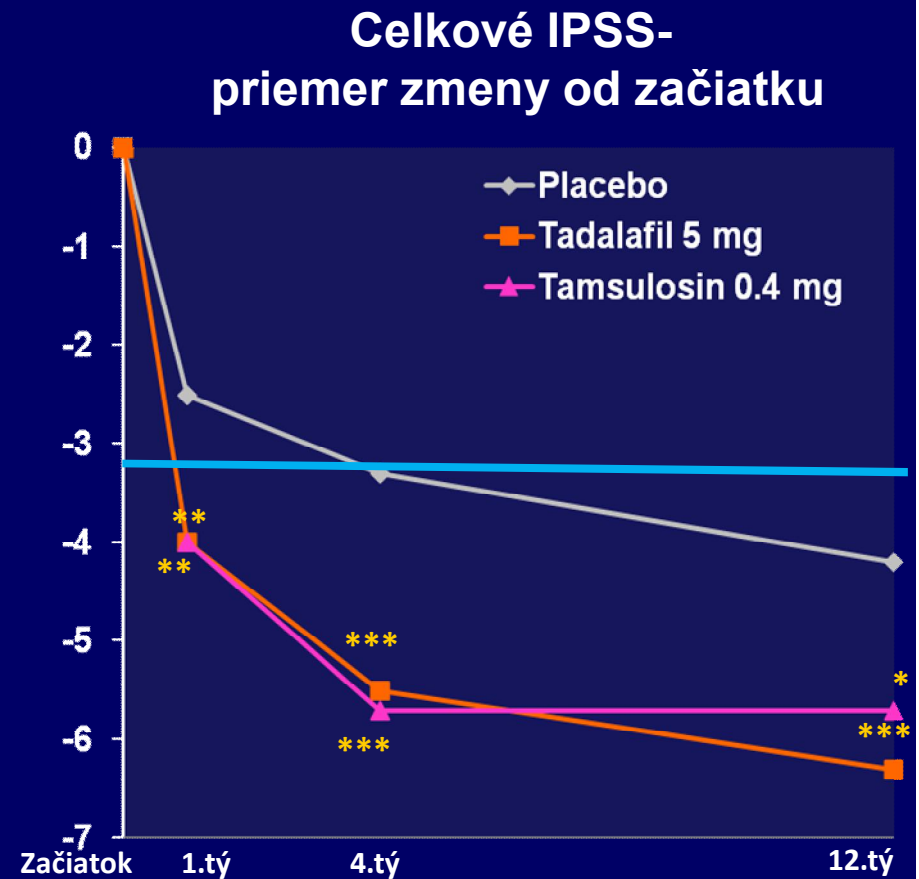


LVID - ciele štúdie

- **Primárny** - vplyv tadalafilu 5mg/d na zlepšenie celkového IPSS skóre v porovnaní s placebom
- **Sekundárny** - vplyv tamsulosinu 0,4 mg/d na zlepšenie celkového IPSS skóre v porovnaní s placebom
- 511 mužov, 44 centier, 10 krajín, randomizácia 1:1:1
- Sledované parametre: IPSS, BPH II, Q_{max} , IIEF-EF, bezpečnosť
- Tamsulosin špecifické vylučovacie kritériá
- *Tamsulosin je aktívna kontrola*
- *Účinnosť oboch liekov porovnáваме s placebom*

LVID - celkové IPSS – priemer zmeny od začiatku¹

Terapia	Priemerná hodnota na začiatku	Priemerná hodnota zmeny po 12 tý terapii
Placebo	17,4	- 4,2
Tadalafil 5 mg	17,2	-6,3***
Tamsulosin 0.4 mg	16,8	-5,7*



— Klinické/objektívne
zaznamenateľné zlepšenie^{2,3}

*p<.05, **p<.01, ***p≤.001 vs. placebo

1.Oelke, *EuroUrol* 2012; 61: 917-625, 2. Barry et al, *J Urol* 1995;154:1770-1774, 3.AUA BPH Guidelines 2006

Záver

- Klinické štúdie potvrdili vplyv tadalafilu 5mg/d na zlepšenie LUTS symptómov u mužov s LUTS-BPH
- *Zlepšenie celkového IPSS pri liečbe tadalafilom 5mg/d v registračných štúdiách :*
 - 4,8; -5,6; -6,1 a -6,3 oproti*
 - 2,2; -3,6; -3,8 a -4,2 pri placebe*
- Na základe týchto klinických údajov EMA rozhodla o pridelení registrácie na indikáciu liečby prejavov a príznakov LUTS-BPH

Doporučenie EAU z februára 2012:

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

M. Oelke (chairman), A. Bachmann, A. Descazeaud,
M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, J. N'Dow,
J. Nordling, J.J. de la Rosette

4.7.1.6 Recommendations

EAU

	LE	GR
PDE5 inhibitors reduce moderate to severe male lower urinary tract symptoms.	1b	
PDE5 inhibitors are currently restricted to men with erectile dysfunction, pulmonary arterial hypertension, or to those who have lower urinary tract symptoms and participate in clinical trials.		A

Závery

- Intenzita ED koreluje s intenzitou LUTS
- Liečba LUTS ovplyvňuje sexuálne funkcie
- Zhodnotenie sexuálnej funkcie je dôležitou časťou posúdenia efektu liečby LUTS/BPH

Zhrnutie

- **LUTS/BPH** a **ED**: 2 najčastejšie ochorenia urogenitálneho traktu s výrazným vplyvom na kvalitu života mužov
- **LUTS/BPH** a **ED**: majú pravdepodobne spoločnú etiológiu a patofyziológiu - **ateroskleróza ciev dolných močových ciest**
- **Klinické štúdie preukázali** okrem výrazného zlepšenia erektilnej funkcie aj klinicky a štatisticky významný efekt Tadalafilu 5mg/d na zlepšenie symptómov LUTS

Zhrnutie II

PDE5-i : **Tadalafil 5mg/d**

- po 20 tich rokoch EBM medikamentóznei liečby - nová perspektívna skupina liekov na LUTS/BPH
- **rozširuje spektrum možností liečby LUTS/BPH:**
 - u pacientov s LUTS/BPH a ED
 - u pacientov s LUTS/BPH negatívne vnímajúcich vedľajšie účinky na sexualitu spojené s liečbou α -blokátormi, resp. 5 ARI

Ďakujem za pozornosť

Kazuistika č. 1.

- 48 ročný muž
- Pred liečbou:
 - TV reklama, konzultácia s kamarátmi, lekárne v inom meste: Arginmax
- Sexuologická anamnéza:
 - *Manželka mala mimomanželský styk, vzťah sa rozpadol, pacient pohlavne abstinoval pol roka, mal veľmi nízku sebadôveru, ale chcel si nájsť novú partnerku, bál sa zlyhania*
- *Liečba:*
 - *3 mesačná liečba denným dávkovaním 5mg Cialisu navodila spontánne ranné erekcie, erekcie pri autoerotike*
 - *Pacient má s novou partnerkou styk cca 2x týždenne, uvádza 90% úspešnosť penetrácie, už pol roka Cialis nemedikuje*

Kazuistika č. 2.

- 57 ročný muž
- stabilný, dlhoročný vzťah s manželkou bez konfliktov
- Sexuologická anamnéza:
 - *Priemerne 3 pohlavné styky za týždeň, sexualita je pre oboch partnerov veľmi dôležitá*
 - *ED s progresívnym zhoršením po IM pred 4 rokmi, neužíva nitráty, stabilizovaný na liečbe ICHS.*
 - *LUTS/BPH príznaky s mikčným dyskomfortom cca 1 rok, netoleroval alfablokátory*
- Liečba:
 - *8 mesačná liečba denným dávkovaním 5mg Cialisu zlepšenie erektilnej funkcie, ústup noktúrie, bez pocitu reziduálneho moča*

Kazuistika č. 3.

- 63 ročný muž
- Preferuje sofistikované informácie z internetu + poradenských liniek, vyšetrený aj na urolog. amb. pri kontrole priniesol vyplnené dotazníky:
 - *Potiaže LUTS/BPH, vstup. skóre IPSS 13 (> 8 b.), QoL- obťažujúce prostatické príznaky – 4 :prevažne nespokojný*
- Sexuologická anamnéza:
 - *Priemerne 2 pohlavné styky za týždeň, vstup. dotazník IIEF 16 bodov (< 21 b.)*
- Liečba a výsledky dotazníkov o 6 mes.:
 - *Režimové opatrenia, úprava životosprávy*
 - *Zmena liečby HT*
 - *6 mesačná liečba denným dávkovaním 5mg Cialisu zlepšenie mikčného dyskomfortu, QoL st. 2 – prevažne spokojný, pevná erekcia pri stimulácii partnerkou, skóre IPSS 9, IIEF 23 b.*