

ΚΥΠ: Η συνδυαστική θεραπεία είναι απαραίτητη



Σταύρος Γκράβας

Ουρολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

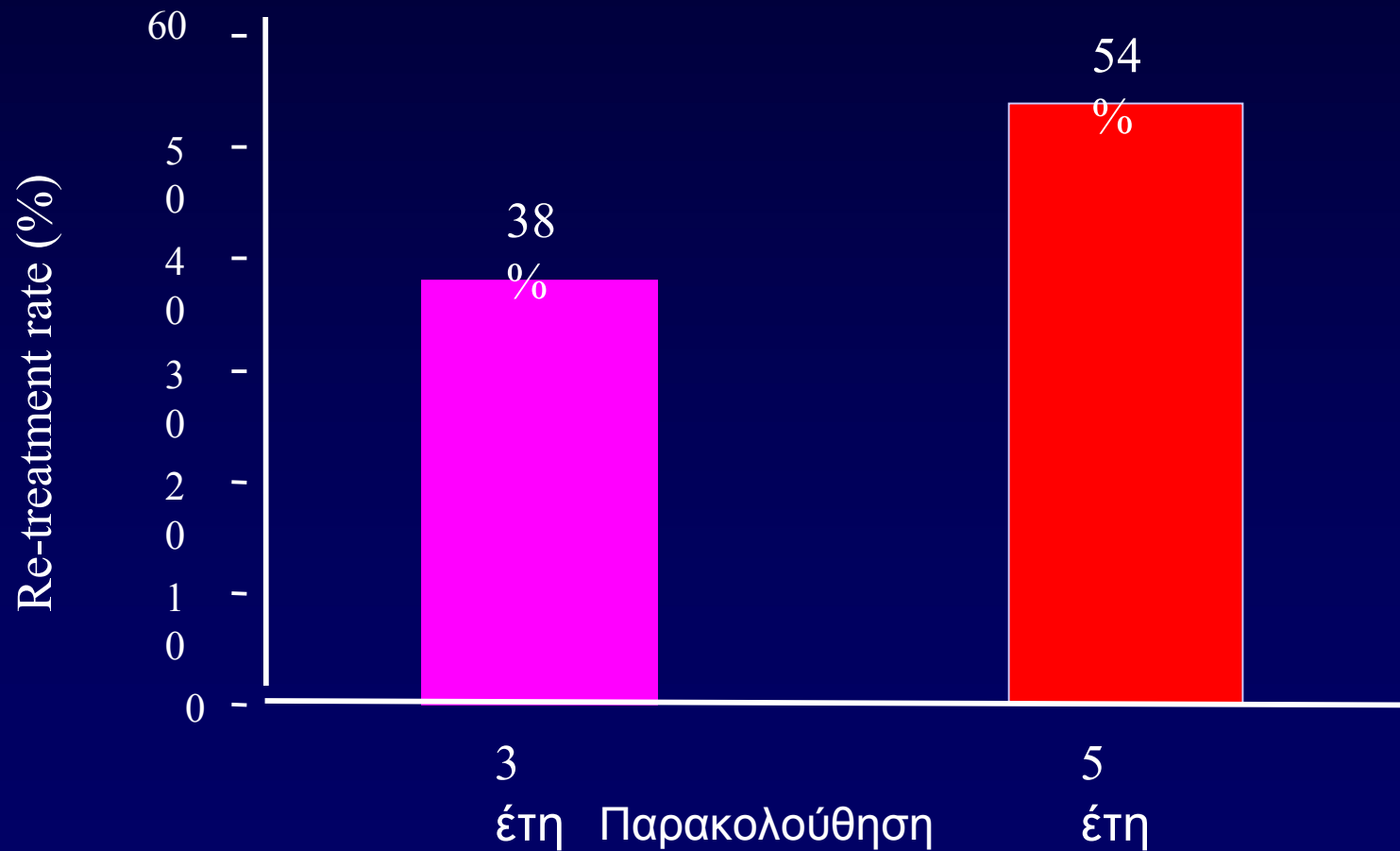
Γύρος 1:



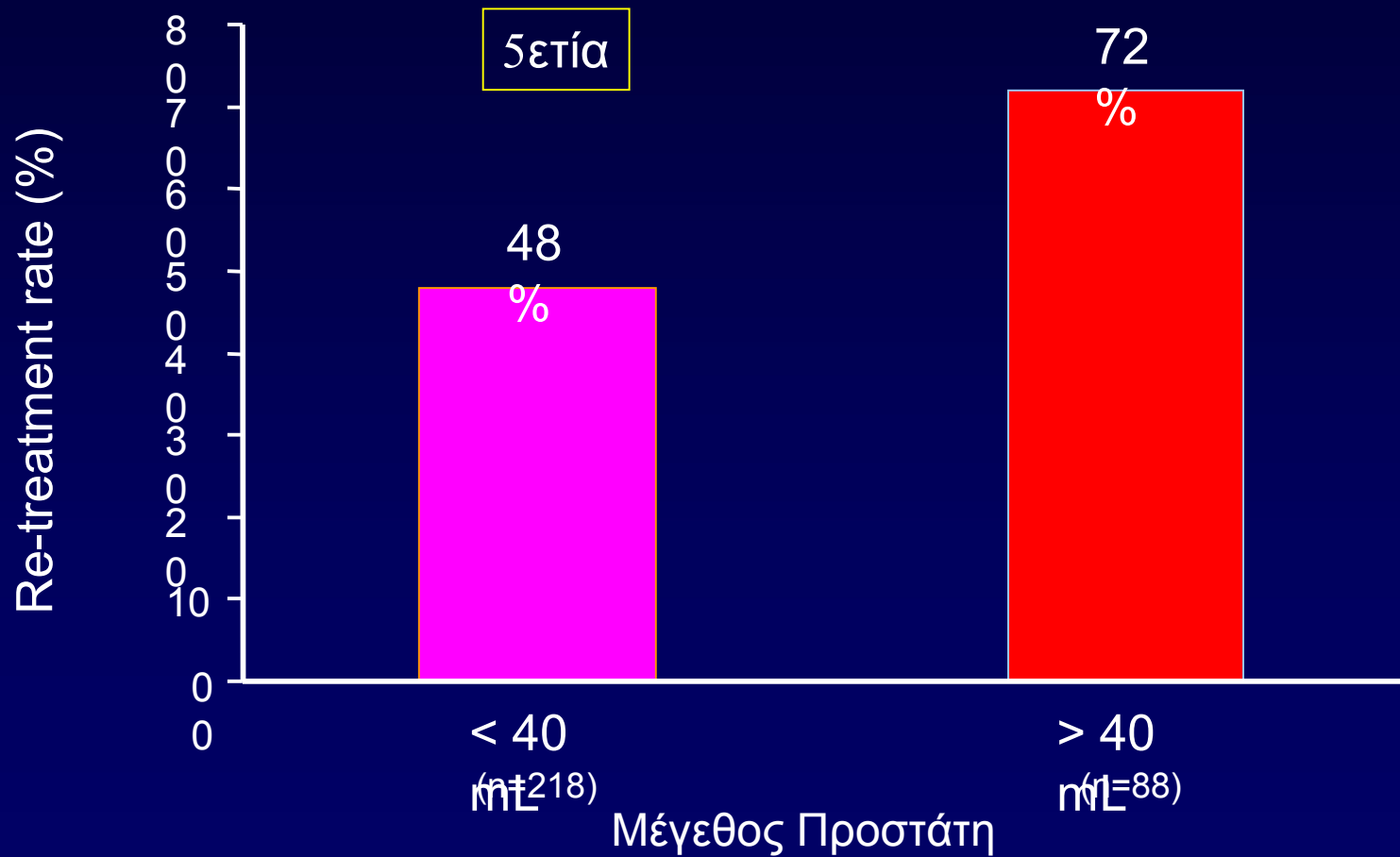
Κ
Υ

Αποτελεσματικότη
α

Συνολικά ποσοστά αποτυχίας με alpha blockers

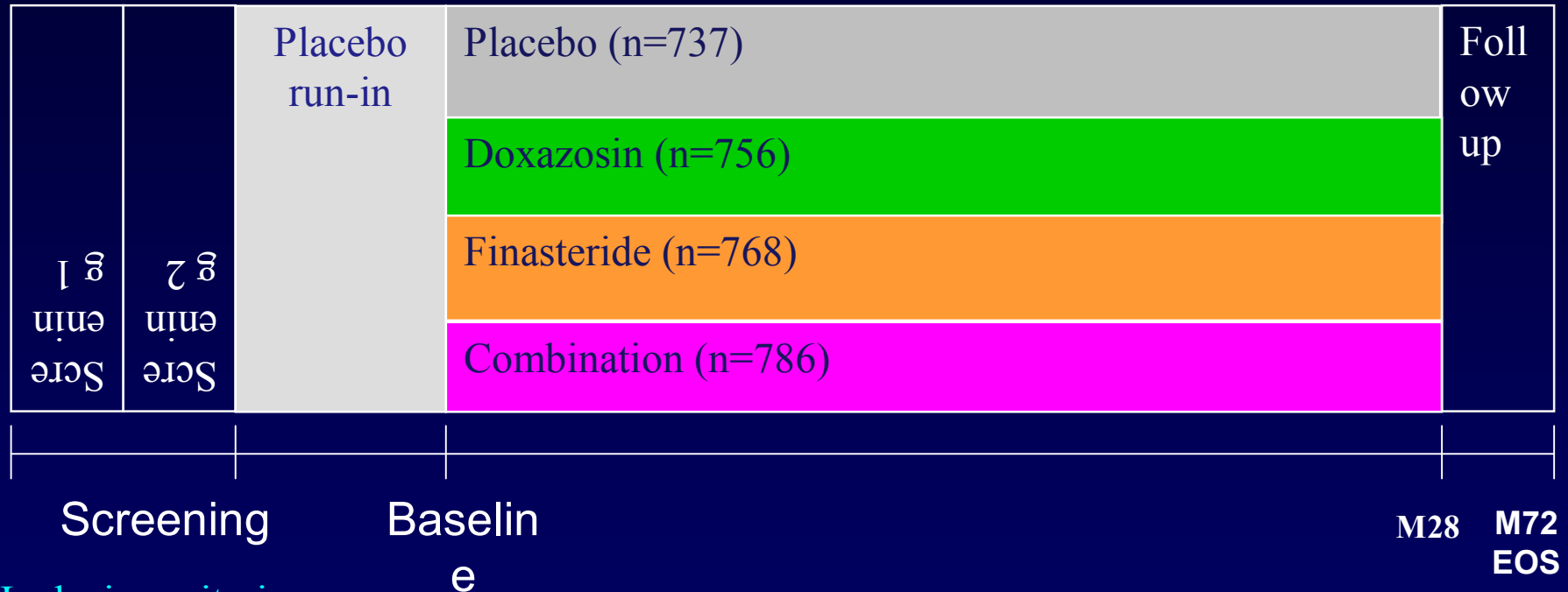


Μέγεθος Προστάτη: Παράγοντας κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας με alpha blockers



de la Rosette et al. J Urol 2002

MTOPS study



Inclusion criteria:

Age: ≥ 50 years

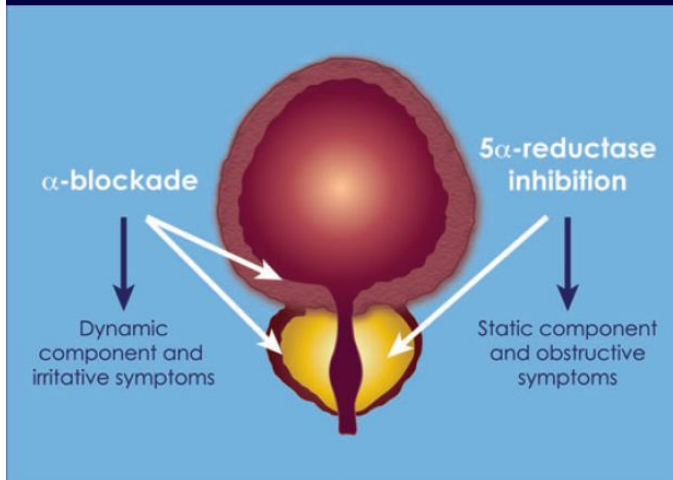
IPSS: 8–30

PSA: ≤ 10 ng/ml

Patients with moderate-to-severe LUTS
due to BPH

McConnell J et al. N Engl J Med

Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)

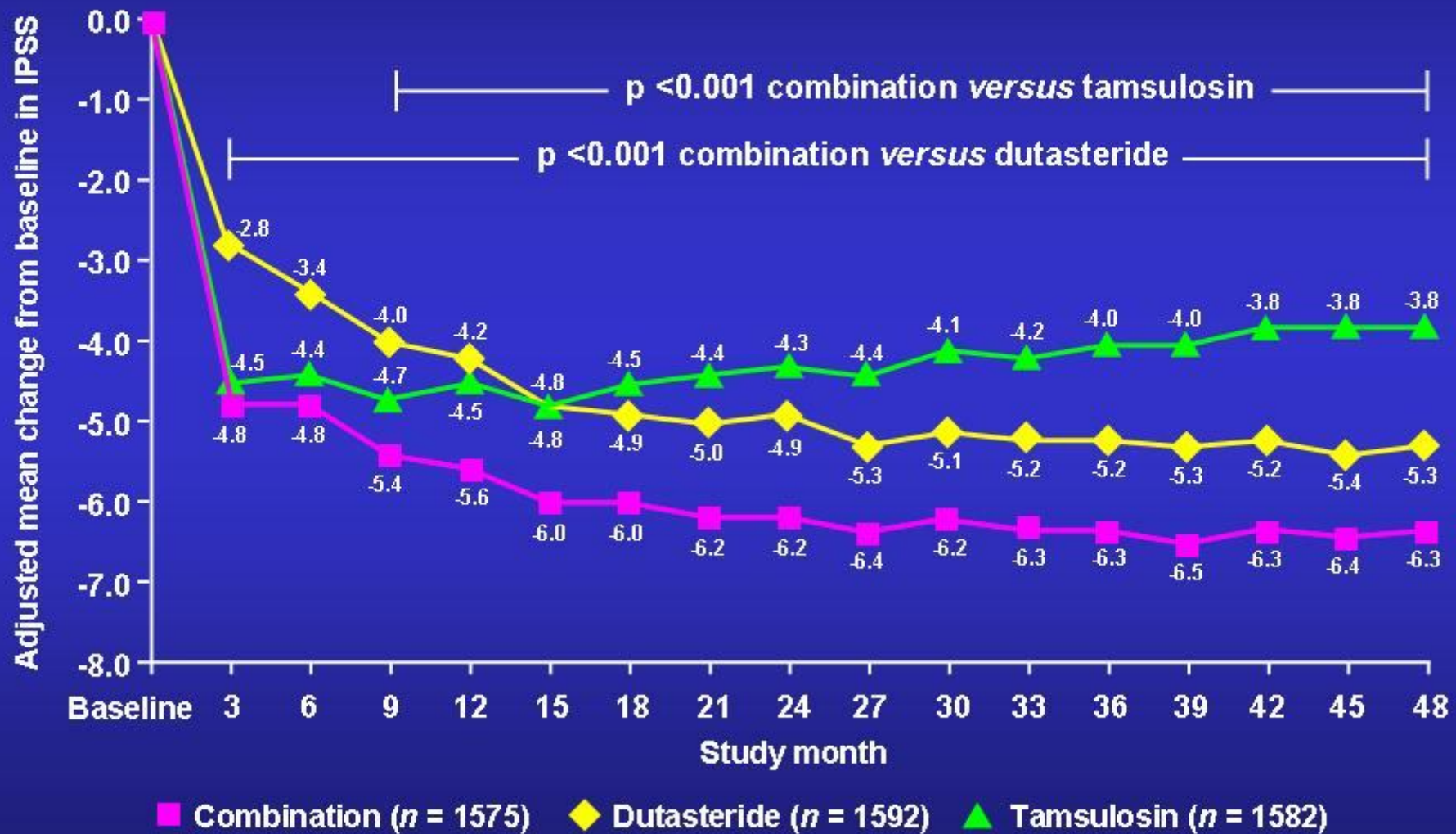


Trial	FU	Treatment arms	Pts	ΔIPS S	ΔQmax [ml/s]	ΔPV
MTOPS	48 ms	Placebo	737	-4.0	+1.4	+24%
		Doxazosin	756	-6.0	+2.5	+24%
		Finasteride	768	-5.0	+2.2	-19%
		Combination	786	-7.0*	+3.7*	-19%*

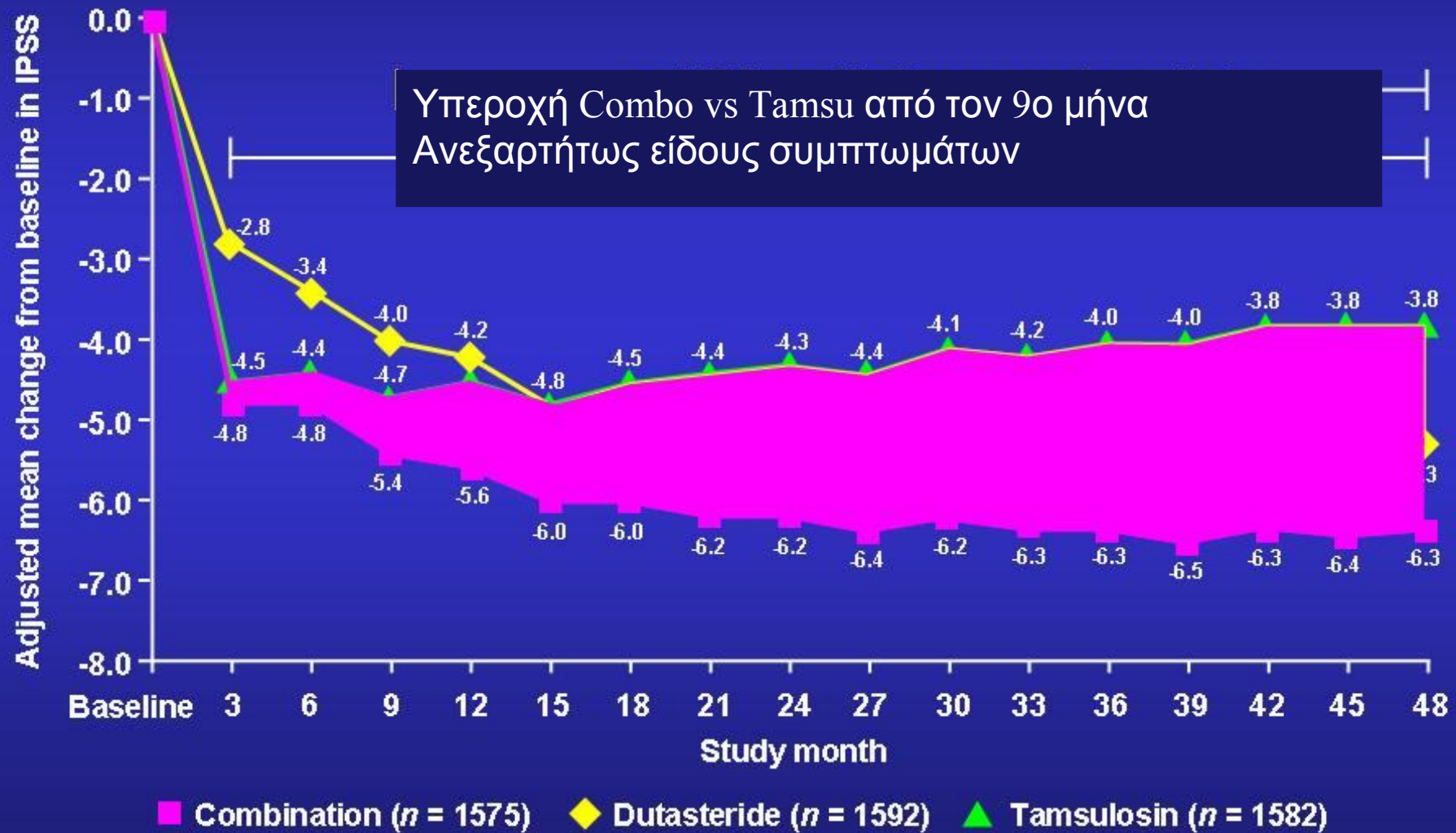
Στον 1 χρόνο: Doxa vs Combo $p=NS$

Mc Connell et al, N End J Med 2003

CombAT: Αποτελεσματικότητα IPSS

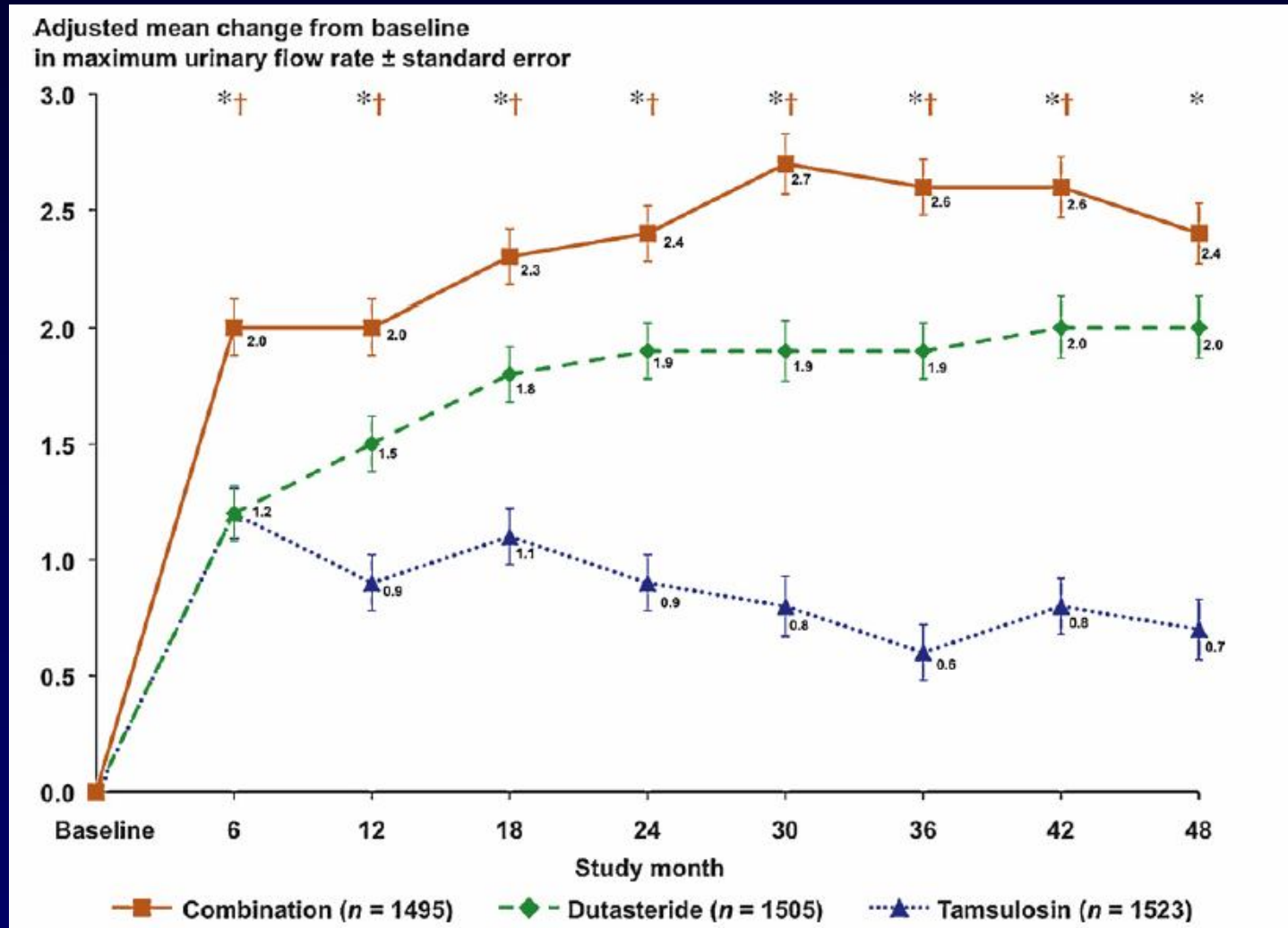


CombAT: Αποτελεσματικότητα IPSS



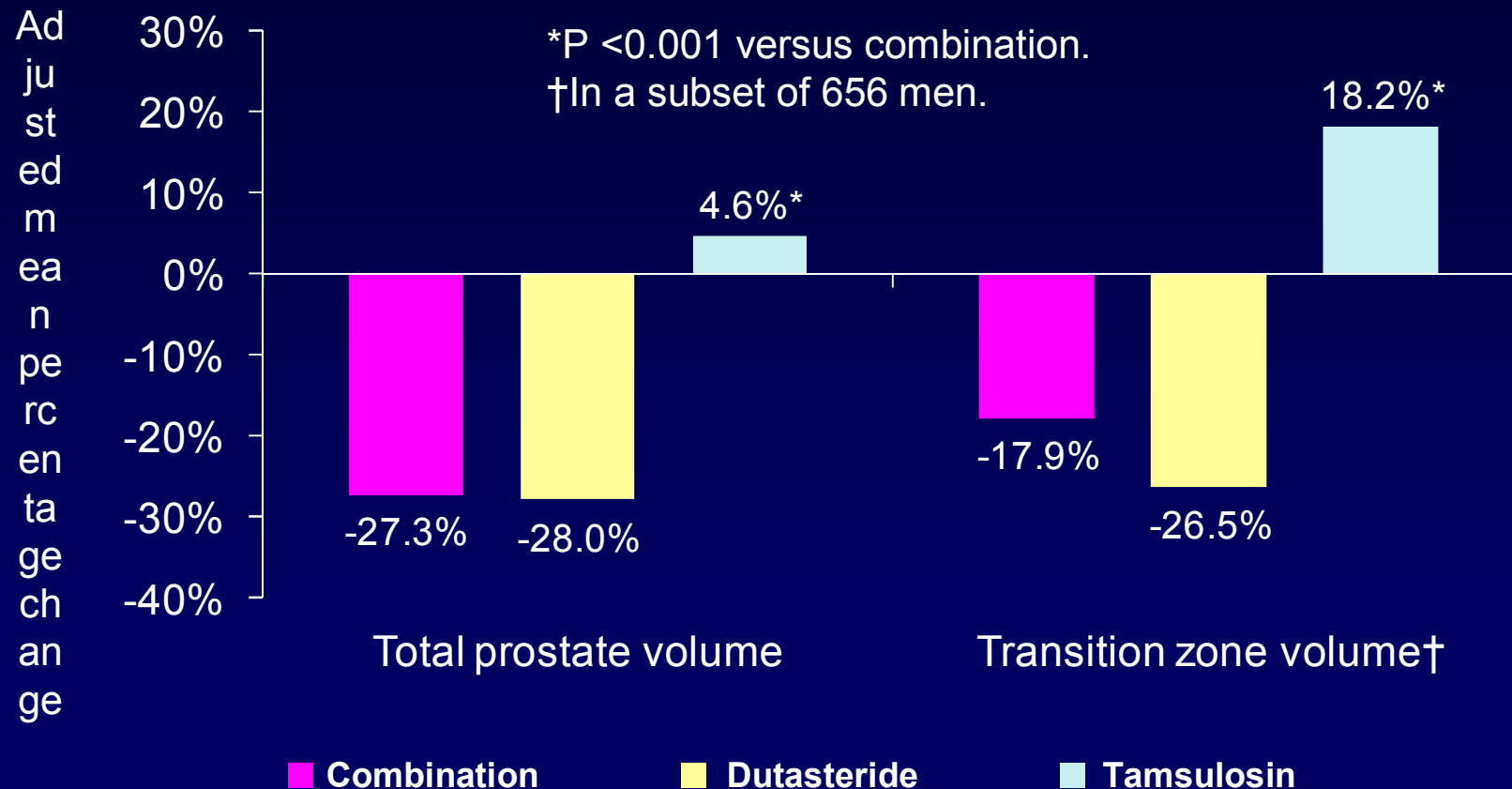
Roehrborn et al. Eur Urol 2010

CombAT: Αποτελεσματικότητα Q_{max}



Roehrborn et al. Eur Urol 2010

CombAT: Μεταβολή του μεγέθους του προστάτη (ολικό και TZ)



• *Roehrborn CG et al. Eur Urol 2010*

Τι θέλουμε ως ουρολόγοι από τη φαρμακευτική θεραπεία της ΚΥΠ;



- Ικανοποιημένους ασθενείς *Max.*
- αποτελεσματικότητα
- Ταχύτητα
- Διάρκεια
- Ασφάλεια

Γύρος 2:



Κ
Υ

Ασφάλεια

(Ανεπιθύμητες ενέργειες – Παρακολούθηση PSA)

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Variable	Placebo	Doxazosin	Finasteride	Combination Therapy
Total no. of person-yr	3489	3652	3600	3832
	<i>rate/100 person-yr of follow-up</i>			
Adverse event				
Erectile dysfunction	3.32	3.56	4.53†	5.11†
Dizziness	2.29	4.41†	2.33	5.35†
Postural hypotension	2.29	4.03†	2.56	4.33†
Asthenia	2.06	4.08†	1.56	4.20†
Decreased libido	1.40	1.56	2.36†	2.51†
Abnormal ejaculation	0.83	1.10	1.78†	3.05†
Peripheral edema	0.66	0.88	0.72	1.25†
Dyspnea	0.57	0.93	0.56	1.20†
Allergic reaction	0.46	0.85†	0.58	0.73
Somnolence	0.37	0.82†	0.39	0.78†

Numbers expressed
rates per 100 person-
years of follow-up

† p<0.05 vs placebo
group

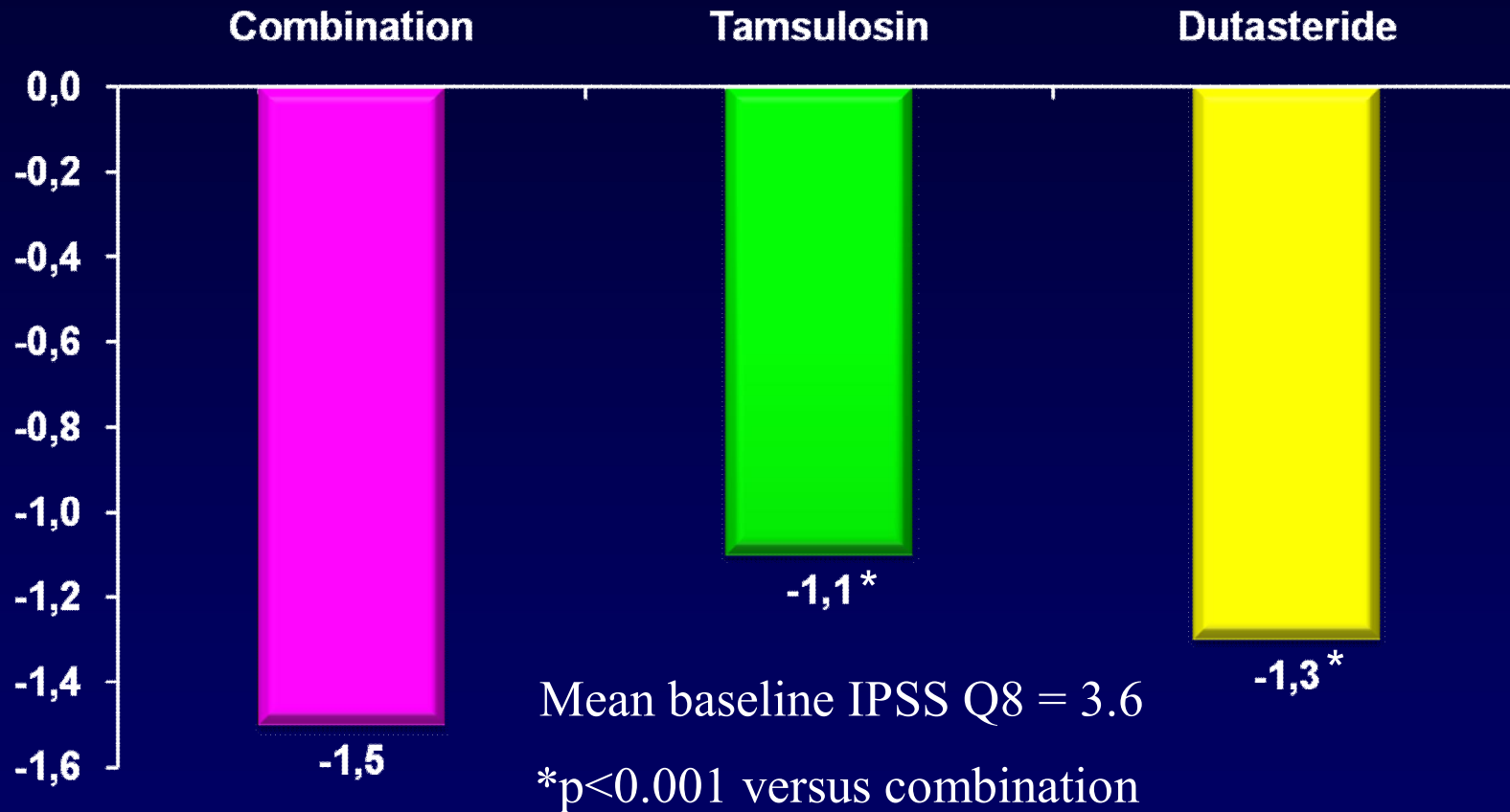
Mc Connell et al, N End J Med 2003

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

	Συνδυασμός (n=1610)	Dutasteride (n=1623)	Tamsulosin (n=1611)
Στυτική Δυσλειτουργία	7.4%	6.0%	6.0%
Παλμη Εκσπερμάτιση	4.2%	0.9%	0.9%
Μείωση libido	0.6%	0.6%	0.6%
Αποτυχία εκσπερμάτισης	0.6%	0.6%	0.6%
Μειωμένη απόδοση	0.6%	0.6%	0.6%
Απώλεια απόδοσης	0.6%	0.6%	0.9%
Ζάλη	0.6%	0.7%	1.7%
Γυναίκοι	1.4%	1.8%	0.8%
Πόνος στις θηλές	1.2%	0.6%	0.3%

Απόσυρση: NS
6% vs 4% vs 4%

IPSS Q8: Ανωτερότητα έναντι κάθε μονοθεραπείας

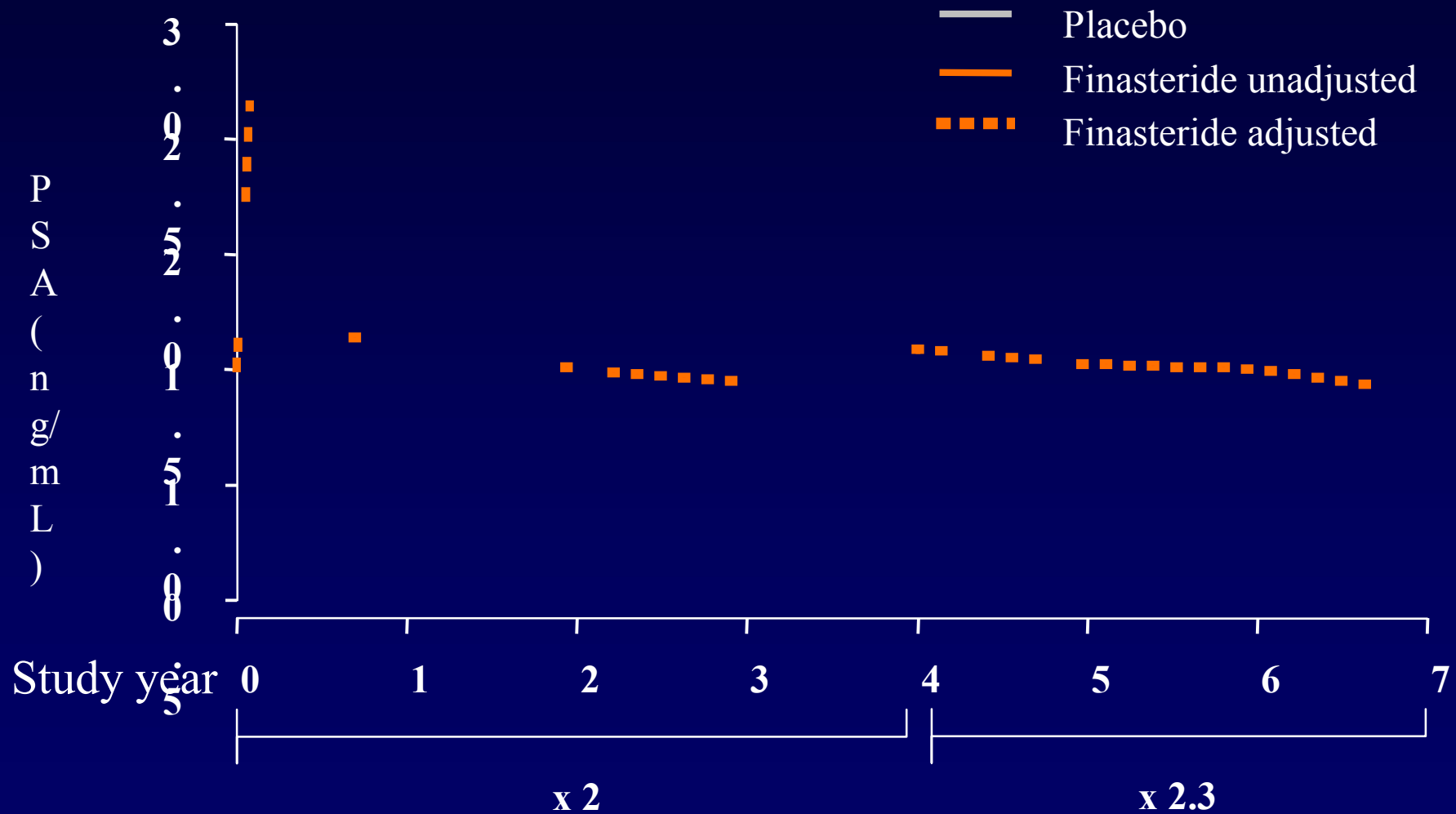


Ανάλυση PPSM

- Satisfaction with treatment (Q11 of PPSM)
 - Combination: 80% ($p < 0.001$ vs each monotherapy)
 - Tamsulosin: 69%
 - Dutasteride: 74%
- Desire to request study medication once trial over
- (Q12 of PPSM)
 - Combination group: 64% ($p < 0.001$ vs each monotherapy)
 - Tamsulosin: 55%
 - Dutasteride: 58%

• Montorsi F et al. Int J Clin Pract 2010

PCPT: theoretical pattern of mean PSA change with finasteride and effect of algorithms



Adapted from Marks L et al. J Urol 2006

REDUCE: Dutasteride → συνεχιζόμενη μείωση και μετά το 6μηνο

Men
who
had not
reached
PSA
nadir
(%)

- Click to edit the outline text format
 - Second Outline Level

Third Outline Level

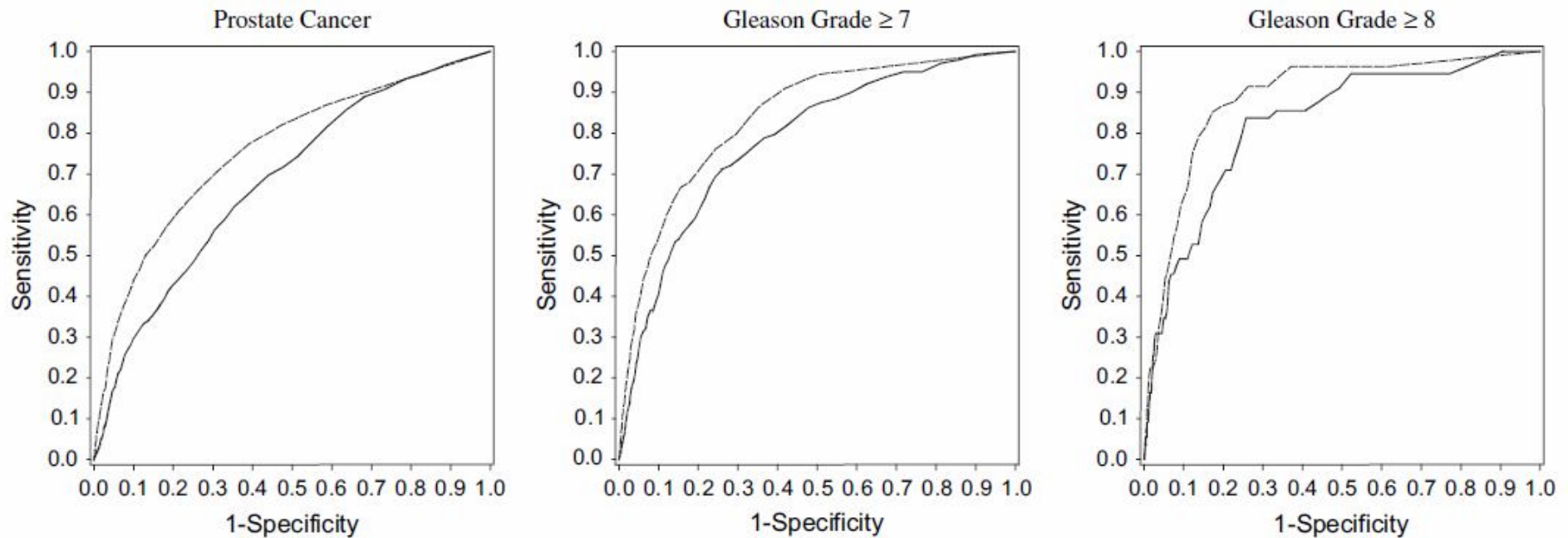
Month

- *Marberger M et al. BJU Int. 2011*

Effect of Finasteride on the Sensitivity of PSA for Detecting Prostate Cancer

Ian M. Thompson, Chen Chi, Donna Pauler Ankerst, Phyllis J. Goodman, Catherine M. Tangen, Scott M. Lippman, M. Scott Lucia, Howard L. Parnes, Charles A. Coltman, Jr.

J Natl Cancer Inst 2006



Η αυξημένη ευαισθησία του PSA μπορεί να συμβάλει σε μεγαλύτερη ανίχνευση PCa κάθε grade

The Effect of Dutasteride on the Usefulness of Prostate Specific Antigen for the Diagnosis of High Grade and Clinically Relevant Prostate Cancer in Men With a Previous Negative Biopsy: Results From the REDUCE Study

Gerald L. Andriole,^{*,†} David Bostwick,[‡] Otis W. Brawley,[§] Leonard Gomella,^{||} Michael Marberger,[¶] Francesco Montorsi,^{**} Curtis Pettaway,^{††} Teuvo L. J. Tammela,^{‡‡} Claudio Teloken,^{§§} Donald Tindall,^{|||} Stephen J. Freedland,^{|||} Matthew C. Somerville,^{|||} Timothy H. Wilson,^{|||} Ivy Fowler,^{|||} Ramiro Castro^{|||} and Roger S. Rittmaster^{|||} on behalf of the REDUCE Study Group

	Baseline PSA	Final PSA (No. pts)	Change in PSA Mo 6-Final PSA (No. pts)
PCa diagnosis any grade:			
Dutasteride	0.514	0.624 (3,304)	0.637 (3,268)
Placebo	0.530	0.573 (3,422)	0.530 (3,377)
p Value	0.42	0.0020	<0.0001
PCa diagnosis Gleason score 7–10:			
Dutasteride	0.552	0.700 (3,299)	0.699 (3,264)
Placebo	0.543	0.650 (3,406)	0.593 (3,364)
p Value	0.79	0.0491	0.0001

Ανάλυση REDUCE:

- Μείωση του PSA δεν προβλέπει την εμφάνιση PCa
- Η αύξηση από το 6m PSA → high risk for HG PCa

2011

BJUI
BJU INTERNATIONAL

Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study

	Dutasteride, N = 3305	Placebo, N = 3424
Total number of men meeting PSA criteria	2150	1369
Men without cancer	1703	936
	Proportion of cancers meeting criteria**	
Gleason 5-6	281/437 (64)	287/607 (47)
Gleason 7	144/191 (75)	131/209 (63)
3+4	108/146 (74)	103/172 (60)
4+3	36/45 (80)	28/37 (76)
Gleason 8-10	22/29 (76)	14/18 (78)

Ανάλυση REDUCE:

- Η dutasteride δεν εμποδίζει τη διάγνωση PCa
- Κάθε αύξηση PSA από το nadir απαιτεί επιβεβαίωση και διερεύνηση

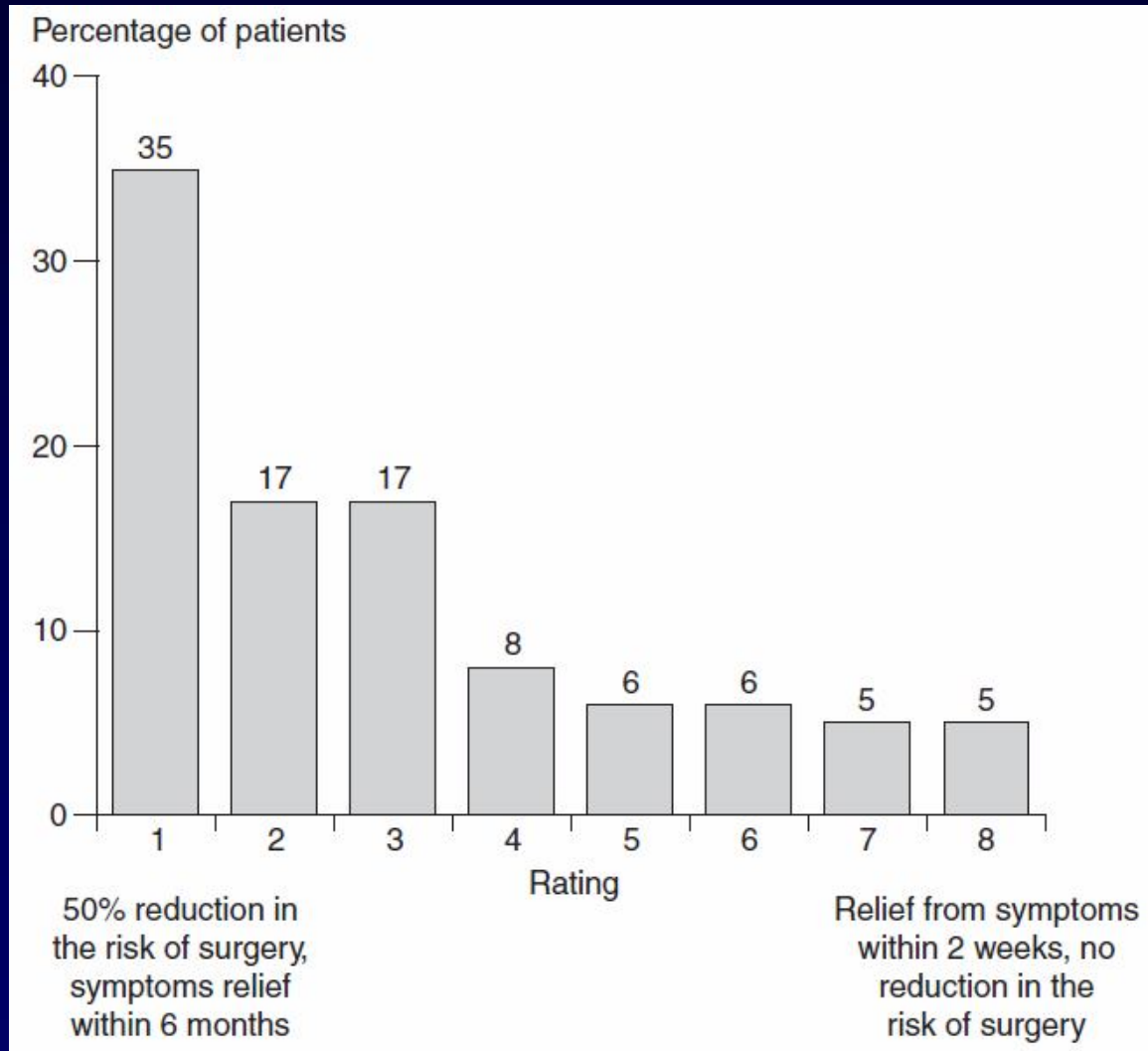
Γύρος 3:



Κ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ

Πρόληψη προόδου
ΚΥΠ

Πρόοδος νόσου: η άποψη των ασθενών



Αντιμετώπιση
προόδου της
νόσου

• *Επιδείνωση
συμπτωμάτων (□ 4)*

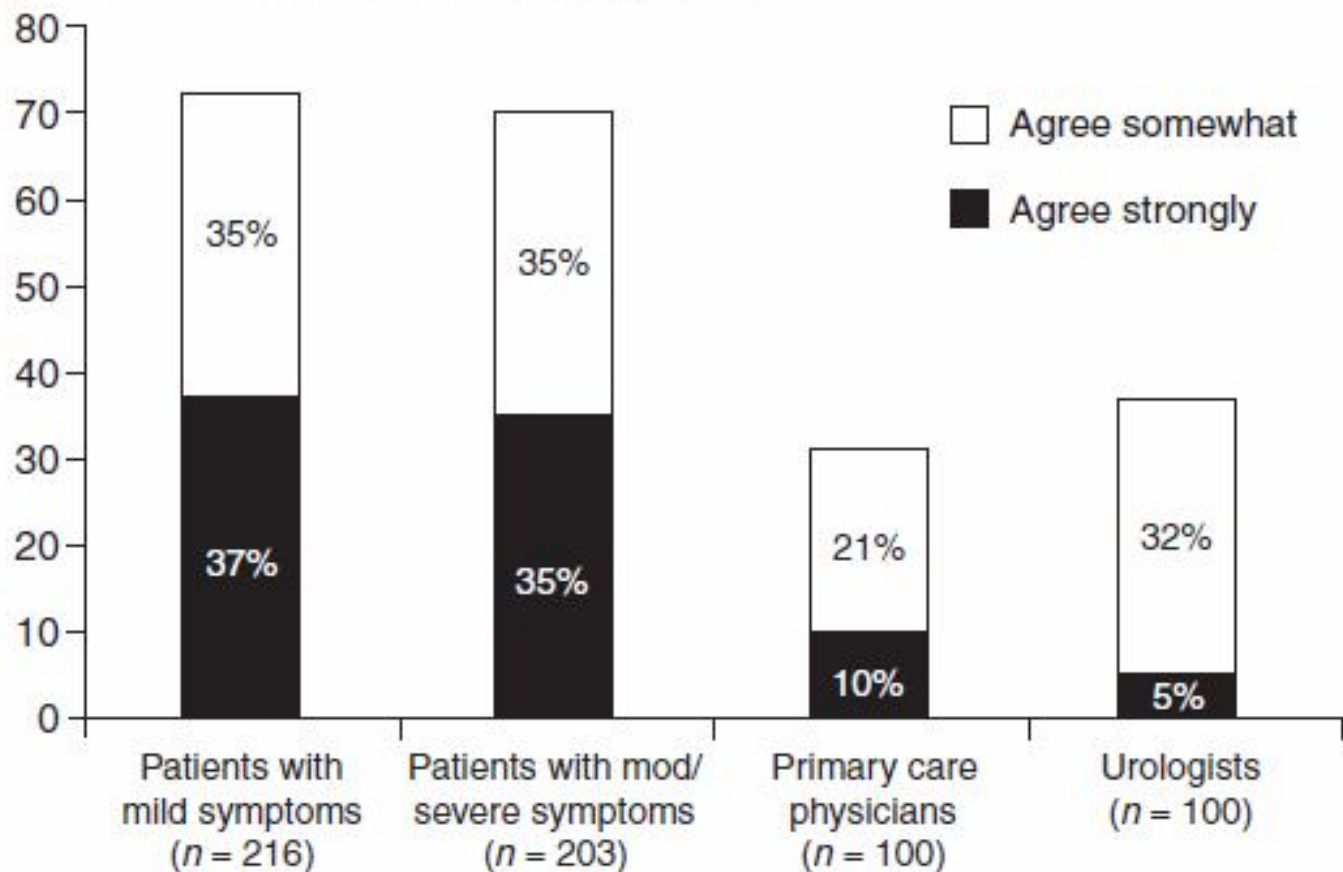
• *↑ PV*

• *BPH-surgery*

• *AUR*

Πρόοδος νόσου: η άποψη των ουρολόγων vs ασθενών

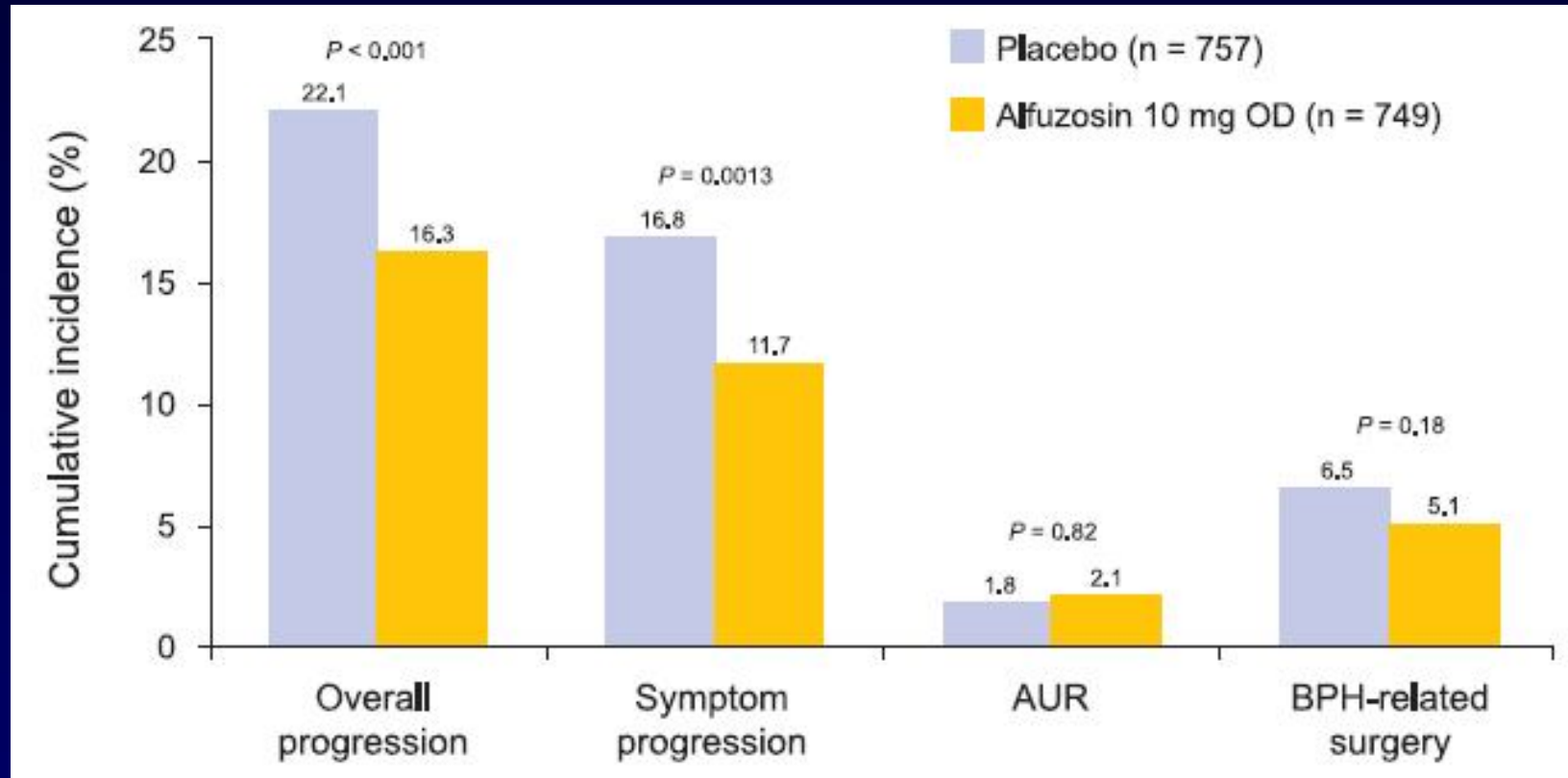
Proportion of patients and doctors agreeing that patients are more worried about long-term effects



Μην
υποτιμούμ
ε
Συζήτηση
Κατανόησ
η αναγκών

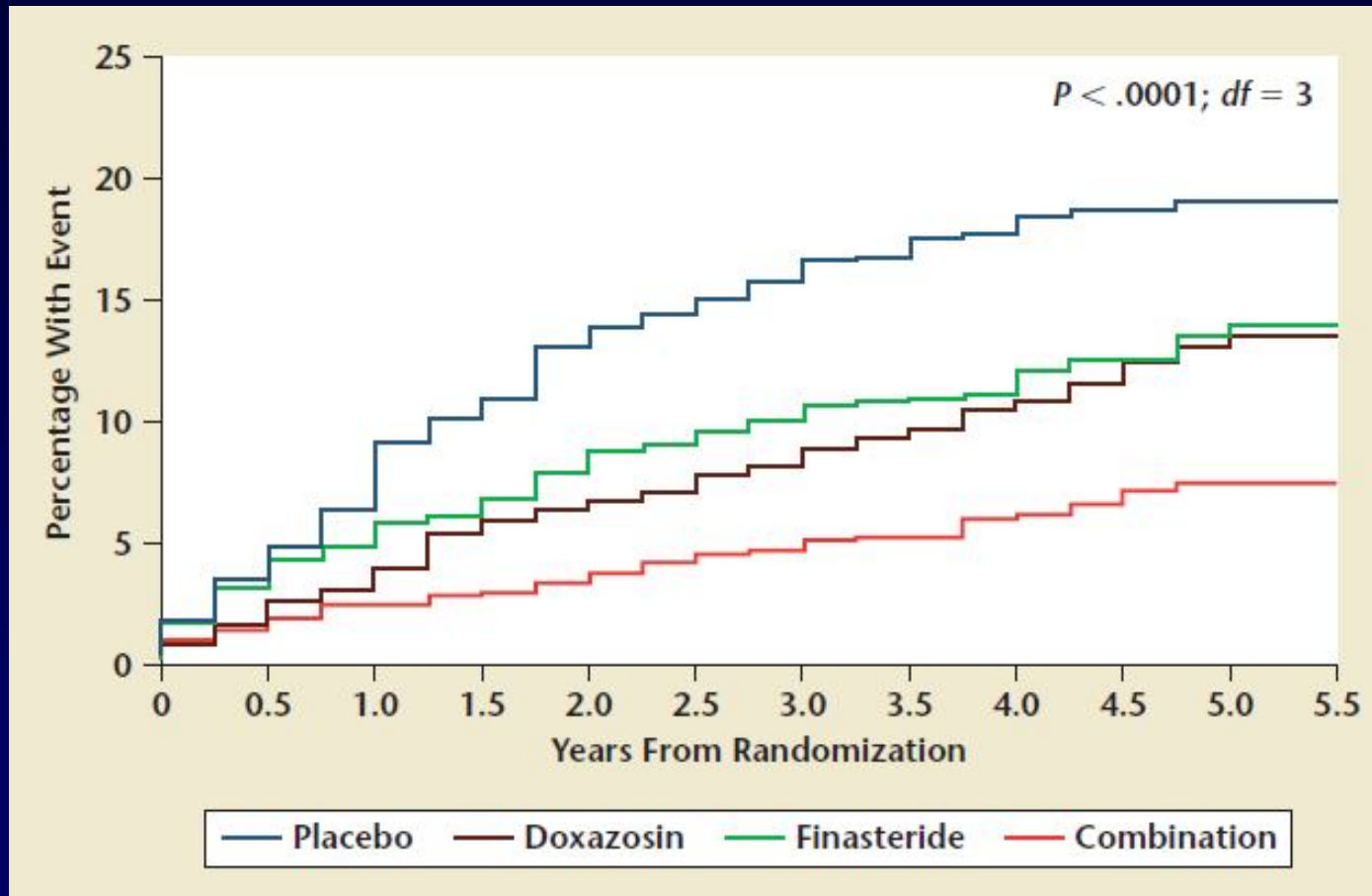
Emberton et al Int J Clin Pract 2008

Οι α-blockers στην εξέλιξη της νόσου: ALTESS



Roehrborn et al , BJUI 2006

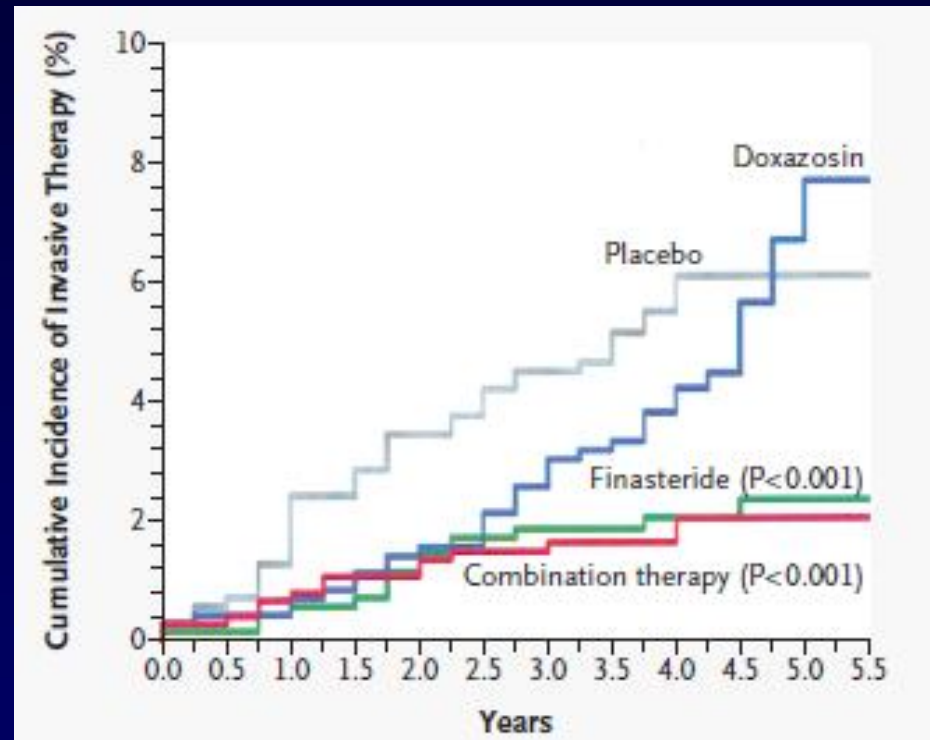
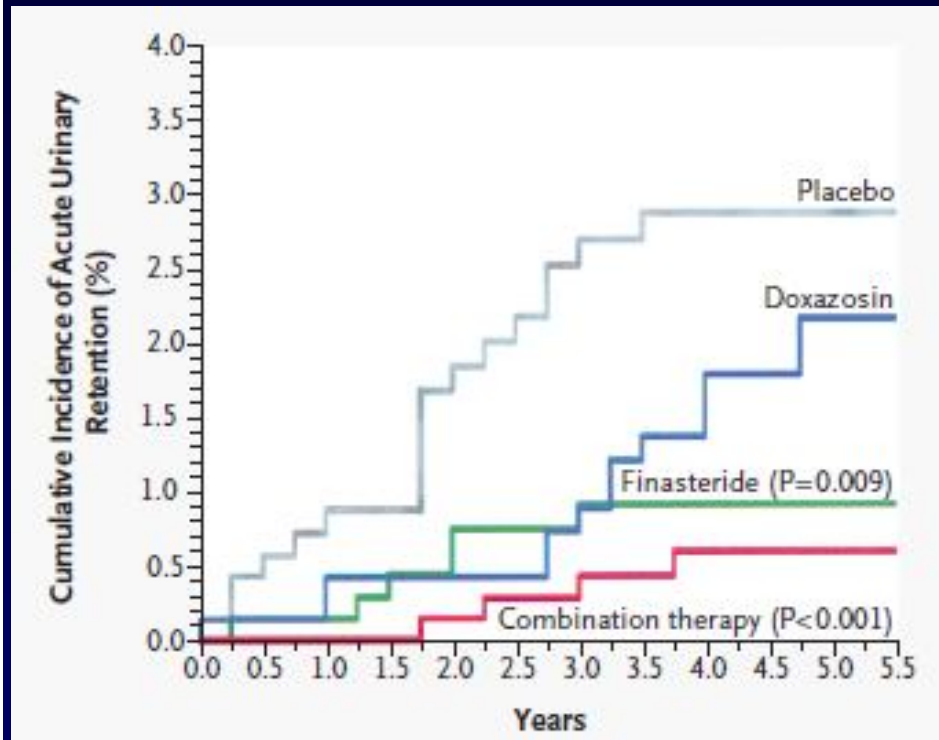
Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)



Risk
Reduction:
Doxa 39%
Fina 34%
Comb 66%

Mc Connell et al, N End J Med 2003

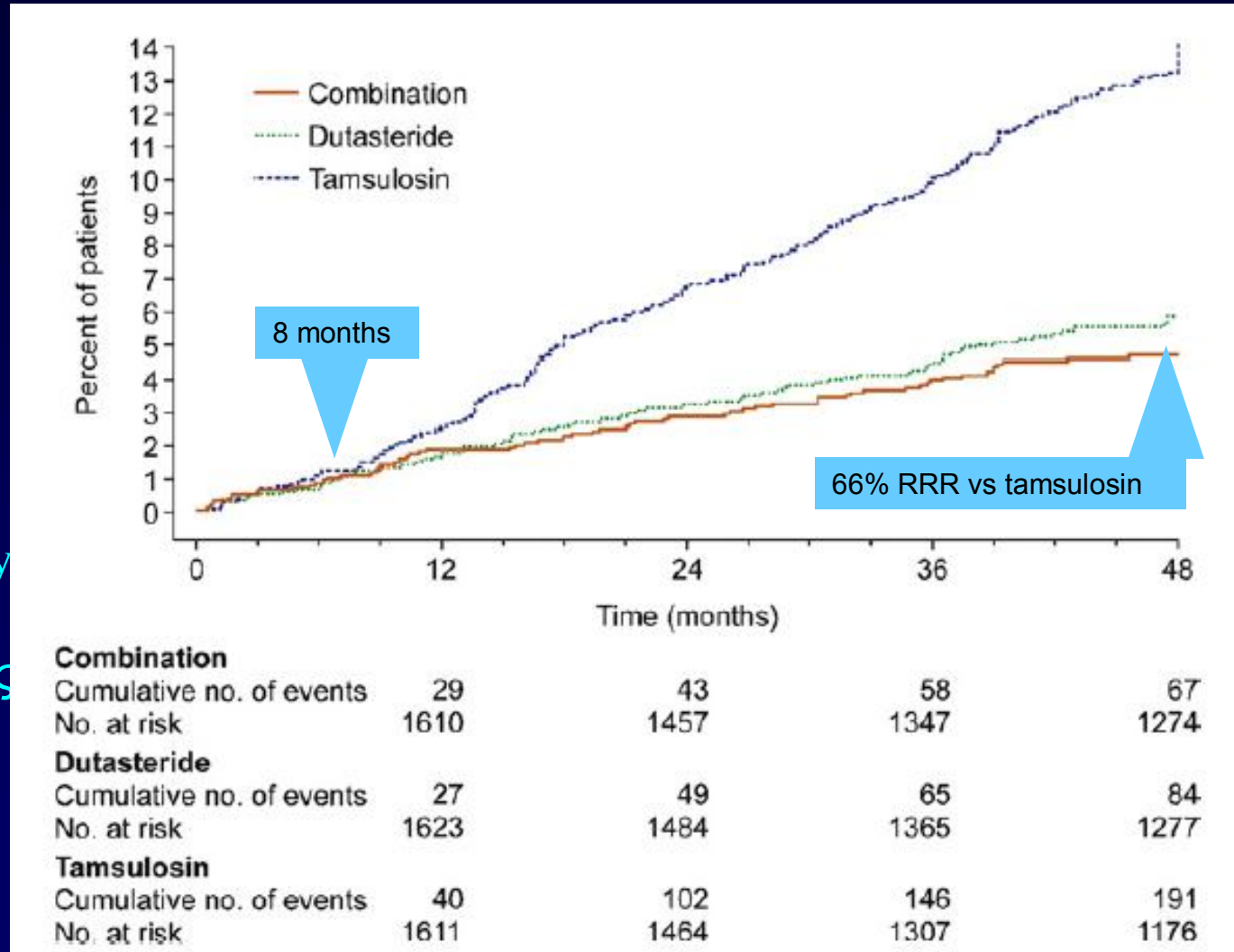
Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)



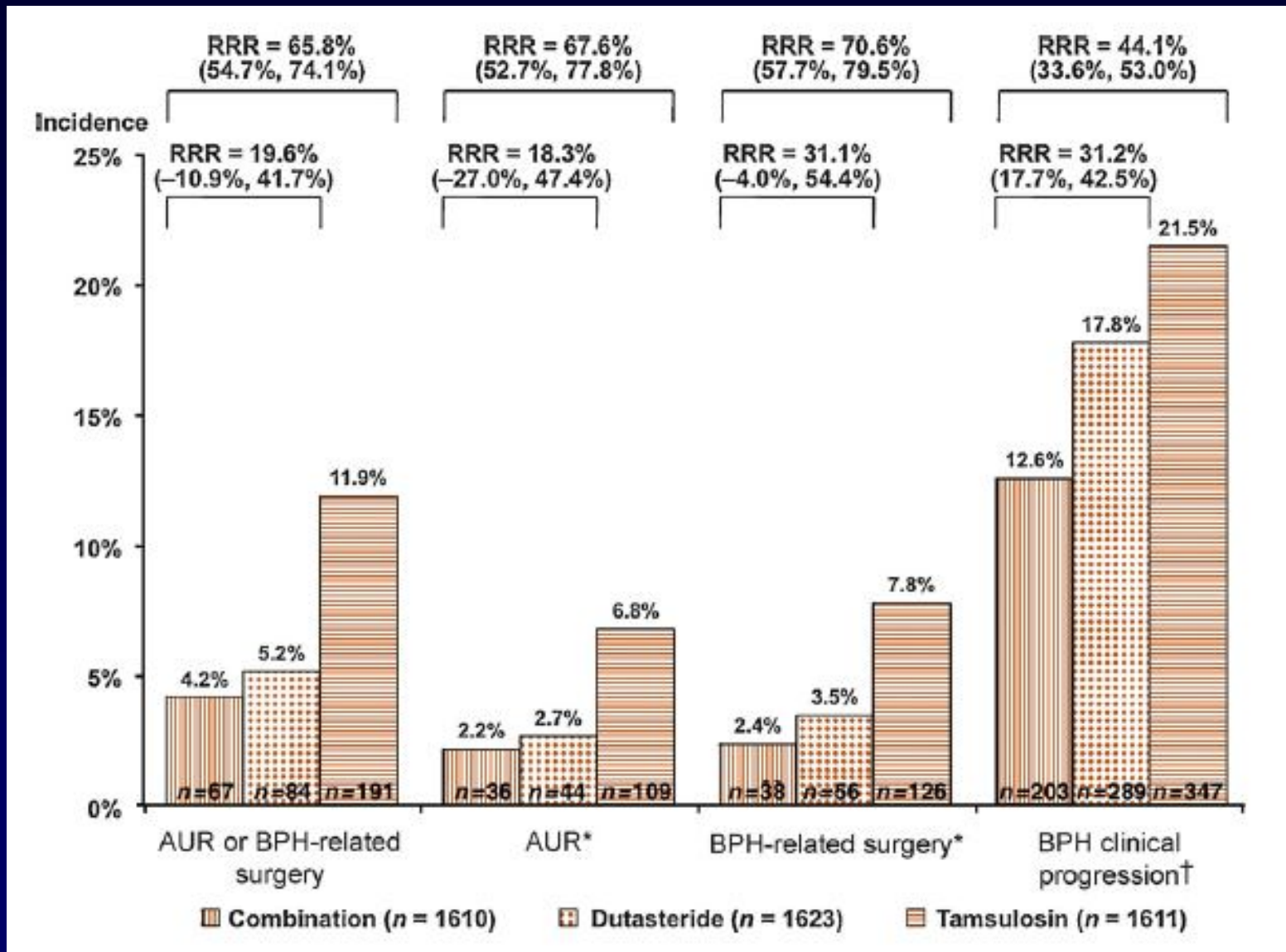
Mc Connell et al, N End J Med 2003

CombAT: Πρόοδος στα 4 έτη

Tamsulosin arm vs combination and dutasteride arms :
 ↑ Δυσχνότητα AUR ή BPH-related surgery από τους 8 μήνες
 Αυξανόμενη ως τους 48 μήνες

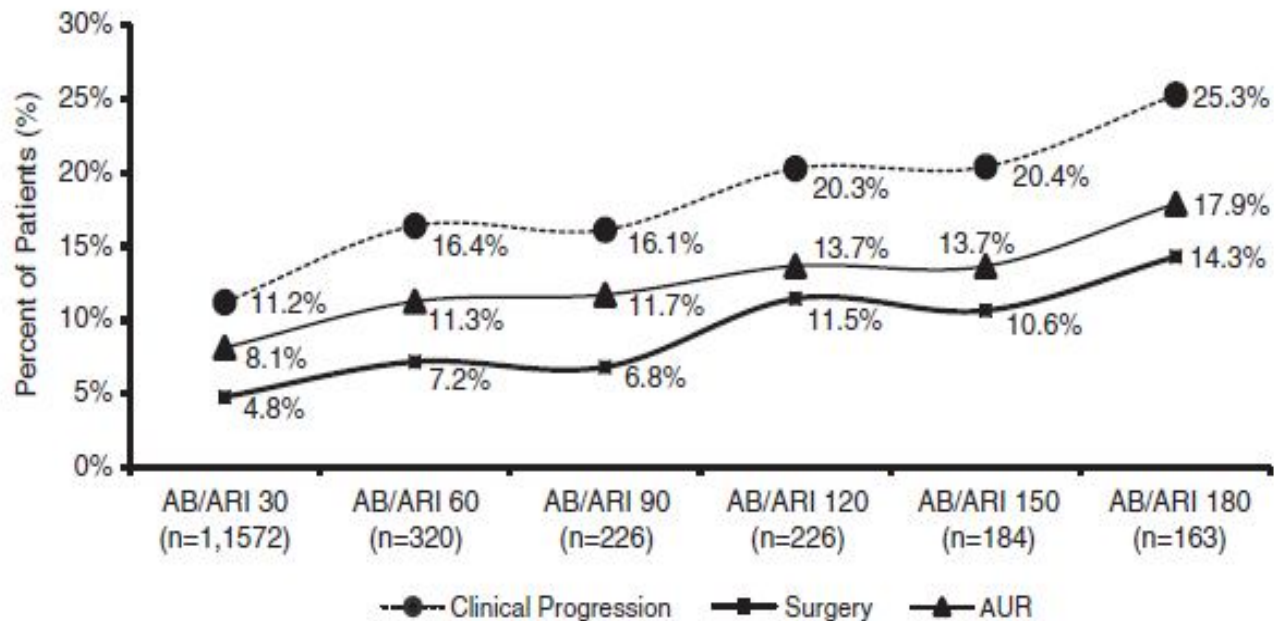


CombAT: Πρόοδος στα 4 έτη



Καθυστέρηση στην έναρξη συνδυασμού

Μια καθυστέρηση 30 ημερών στο να προστεθεί dutasteride σε ασθενείς υπό α-blocker έχει σαν αποτέλεσμα:



18.6% ↑ στον κίνδυνο AUR

26.7% ↑ στον κίνδυνο για BPH-related surgery

- *Naslund M et al. Curr Med Res Opin 2009*

Εξέλιξη Κατευθυντήριων Γραμμών

Θεραπεία	EAU 2001	EAU 2004	EAU 2012
Dutasteride	ND	R	R
Συνδυασμός	NR	R*	R
Αντιχολινεργικά	ND	ND	R*
Bipolar TURP	ND	ND	R
GreenLight	ND	ND	R
Ethanol	ND	ND	E
BONT-A	ND	ND	E

NR: Not Recommended R: Recommended R*: Under conditions
ND: Not Discussed E: Emerging

Θεραπεία συνδυασμού και Κατευθυντήριες Γραμμές

Guidelines	Recommendations
EAU 2012	Ο συνδυασμός πρέπει να προσφέρεται σε άνδρες με μέτρια έως σοβαρά LUTS, διογκωμένους προστάτες και ↓Q _{max}
AUA 2010	Ο συνδυασμός είναι μια κατάλληλη και αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με LUTS σχετιζόμενων με προστατική διόγκωση (μέτρηση μεγέθους, PSA, ΔΕΠ)
NICE 2010	Συνδυασμός σε άνδρες με ενοχλητικά μέτρια έως σοβαρά LUTS και προστάτες > 30 g ή με PSA >1.4 ng/ml