

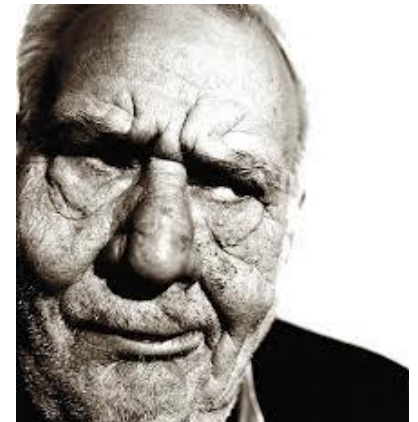
Novetats en l'abordatge de la hiperplàsia benigna de pròstata

Novetats en l'abordatge de la hiperplàsia benigna de pròstata

1. Pinzellades sobre l'enfocament actual del tractament.
2. Tractament combinat:
 1. Alfa-blocants + inhibidors de la 5 alfa reductasa.
 2. Alfa-blocants + inhibidors de la 5 fosfodiesterasa.
 3. Alfa-blocants + antimuscarínics.
3. Seguiment PSA Nadir

¿Tractaments combinats: una realitat o una nova moda?

- Joan, té 67 anys i acut a la consulta per demanar-nos la recepta de continuïtat d'un nou medicament per a la pròstata.
- Ens diu que es troba bé, però li han dit que millor que prengui aquest medicament per prevenir possibles complicacions.



- Des de fa anys que s'aixeca dos cops a orinar per la nit i quan surt al carrer al menys ha de parar a orinar cada 2 hores.
- És hipertens, diabètic i ha tingut uns quants episodis de gota.

Tractament de l'HBP

1. Intensitat de la clínica i l'afectació de la qualitat de vida. IPSS-QV
2. La presència de complicacions
3. El risc d'obstrucció:
 - augment de la simptomatologia (> 4 punts en el IPSS)
 - increment progressiu i significatiu del RPM
 - pròstata major de 30 ml
 - PSA > 1,5 ng/ml

Criteris de Derivació

- Retenció aguda d'orina (RAO)
- Retenció crònica d'orina (Residu Postmiccional important + simptomatologia)
- Hematúria i/o ITU repetides
- Diverticle o litiasis vesical
- Insuficiència Renal per ureterohidronefrosi secundària a obstrucció

Tractament Farmacològic

- Alfa-blocadors
 - Doxazosina, Terazosina, Alfuzosina, Tamsulosina, Silodosina
- Inhibidors de la 5-alfa-reductasa
 - Finasterida, Dutasterida
- Fitoteràpia
 - Serenoa repens
- Anticolinèrgics (no indicació per HBP)
 - Oxibutinina, Tolterodina, Solifenacina, Fesoterodina
- Inhibidors de la 5PDE
 - Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil.

Wait and see

- Si la simptomatologia és poc important o afecta poc la qualitat de vida NO proposar tractament farmacològic compartint la decisió amb el pacient.

(Millora espontània i estabilitat simptomàtica 38% i 16% respectivament segons les series)*

- Excepció: obstrucció franca i risc de RAO ... indicar cirurgia?

**Cunningham GR, Kadmon D. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. In: Uptodate®-online 19.3 Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-of-benign-prostatic-hyperplasia?source=search_result&search=Medical+treatment+of+benign+prostatic+hyperplasia&selectedTitle=1~150 (Accedido el: 23/01/2012)*

Tractament simptomàtic

1- Tractament simptomàtic:

- **Alfa blocant:** No modifiquen l'evolució de la malaltia.

D'elecció en pacients amb simptomatologia moderada/greu sense factors de progressió ni complicacions.

Es poden associar a:

- **Antimuscarínics:** quan no existeix millora clínica en pacients amb component associat de bufeta hiperactiva i sense risc d'obstrucció (control del residu postmiccional)
- **Inhibidors de la 5 fosfodiesterasa:** quan existeix disfunció erèctil concomitant.

Tractament modificador de la evolució

2-Tractament modificador de la historia natural:

- **Inhibidors de la 5 alfa reductasa (5ARI).**
D'elecció en pacients amb *pròstates grans (>40 ml)* factors de progressió i risc d'obstrucció.
- D'elecció **l'associació amb alfa blocant** quan la clínica és moderada o greu. Depenent de la comorbiditat del pacient (polimedicació, pluripatologia,...) Podrien retirar-se als 12-18 mesos, mantenint els 5ARI.

Paper dels 5 Ari

- Bloquegen el pas de testosterona a dihidro-testosterona
- Disminueixen el **volum de la pròstata** i alteren el **curs de la malaltia** (disminueixen les IQ i RAO amb NNT 23-86) 
- Milloren **símtomes** entre els 6-12 mesos de tractament
- Disminueixen el **PSA** (aproximadament en un 50%)
 - Concepte PSA Nadir
- Efectes adversos: disfunció erèctil (5-7%), disminució libido (3%), ginecomàstia, teratogènics 
- Disminució CaP amb augment dels càncers d'alt grau 

5 Ari i CaP

- Redueixen la incidència de càncer de pròstata de baix grau.
- Incrementen el risc de CP d'alt grau?
- Augmenten la capacitat de diagnòstic de CP?
- Falsa sensació de seguretat, i endarrerir el diagnòstic ([NEJM 2010;362:1237-8](#))
- Càncer de mama en tractats amb finasterida ([Rev Prescrire 2010;30\(317\):187](#))

La FDA, en 2011, va afegir el risc que suposa l'ús de 5ARI pel que fa a l'increment de càncer d'alt grau, i no aconsella el seu ús com a tractament quimiopreventiu del càncer de pròstata.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm>



Però.... tractament combinat...

- Implica almenys simptomatologia moderada (IPSS > 8) i factors de progressió presents:

(La majoria tindrà PSA > 1,5 ng/mL, pròstates de més de 30 ml i/o augment del IPSS en 4 punts.....)

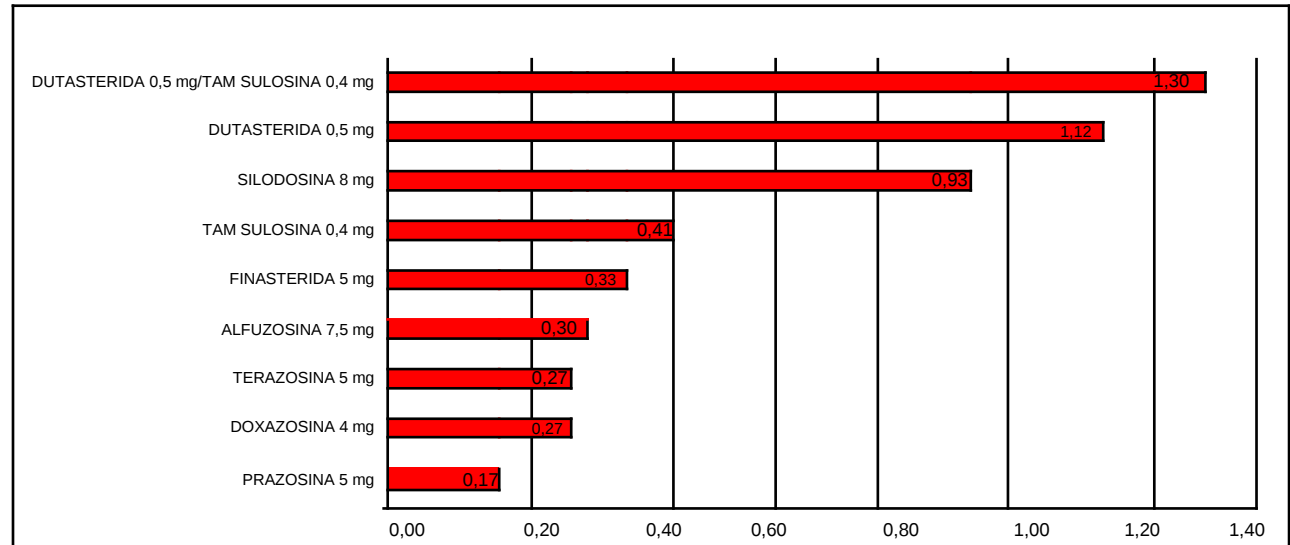


- Així, hem creat l'indicació de tractament combinat, augmentant la població diana
 - per necessitat terapèutica?, o
 - per necessitat comercial?
- No estudis comparatius amb combinacions finasteride/alfa-blocant
- Discontinuitat de l'alfa-blocant
- Tota la població, fins i tot els asimptomàtics
- I el càncer d'alt grau?
- Termini llicència de Dutasteride

Eficiència combinació

■ Segons CANM Navarra 2013

Coste tratamiento /día (€)



- En la NHS UKS: La probabilitat de que la combinació sigui cost-efectiva està entre el 78% and 88% vs monoteràpia amb tamsulosina.*
(la tamsulosina no disminueix RAO ni CIR...i vs 5-ARI?)

*Cost-effectiveness of single-dose tamsulosin and dutasteride combination therapy compared with tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the UK. [BJU Int.](#) 2013 Sep;112(5):638-46



Així doncs...

Oelke M et al. **European Association of Urology 2011** [J Urol.](#) 2013 Apr;189(4):1448-9. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.072. Epub 2012 Dec 28

Alfablocants+inh 5 α reductasa:

- **Efecte sinèrgic:** finasterida + alfuzosina, doxazosina o terazosina, dutasteride + tamsulosina
- **Efecte de classe:** Similars ef adv i irrellevants diferències farmacocinètiques /farmacodinàmiques comparades amb monoteràpia.
- El tractament combinat vs monoteràpia suposa **millores superiors** en símptomes, Qmax, i major prevenció de progressió però **més efectes advesos**.
- S'hauria de reservar per pacients amb **HBP moderada-severa i amb risc de progressió** (volum elevat, PSA alt, edat avançada...), i **només** si el pacient assumeix tractament llarg, superior a 12 m.
- S'hauria de revisar la discontinuació del α -blocant als 6 mesos de tractament en homes amb símptomes moderats.

Oelke M et al. **European Association of Urology 2011** [J Urol.](#) 2013 Apr;189(4):1448-9. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.072. Epub 2012 Dec 28

Paper dels 5 Ari III

- Efectes adversos monoteràpia i combinació:
 - Combinació (DU+TA): **28 % ***
 - Dutasteride: 21%
 - Tamsulosina: 19%
 - Abandonaments per reaccions adverses: similars entre els grups
 - Incidència d'insuficiència cardíaca:
 - DU+TA: **0,9%**
 - TA: 0,6%
 - DU: 0,2%

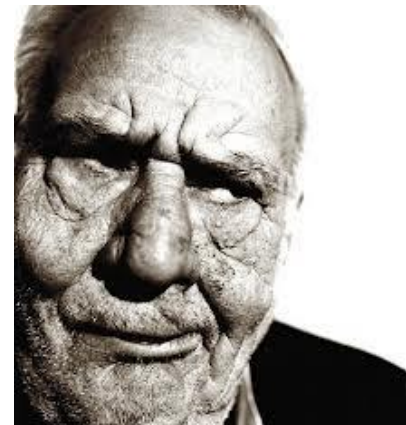


*L' administració conjunta dels dos medicaments sembla augmentar la freqüència de trastorns de l' ejaculació.

Roehrborn CG et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;57:123-31.

¿Tractaments combinats: nova moda? II

- Joan, té 67 anys i acut a la consulta per demanar-nos la recepta de continuïtat d'un canvi de medicament per a la pròstata.
- Ens diu que es troba bé, però li han dit que amb aquest nou s'aixecarà menys vegades a la nit.



Recordem....

- Des de que fa tractament s'aixeca 1-2 cops a la nit per orinar, i quan surt al carrer pot aguantar 2-3 hores sense aturar-se per orinar.
- És hipertens, diabètic i ha tingut uns quants episodis de gota.
- La seva pròstata és menor de 30 g que equivaldria a un PSA per sota o igual a 1,5 ng/mL

Suposem...

- Que realitzava tractament amb un α blocant :
(doxazosina, terazosina, tamsulosina o silodosina)

i no fitoteràpia:

Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia

Tacklind J et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD001423.

doi:10.1002/14651858.CD001423.pub3.

Update of Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD001423.

Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia

Tacklind J et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD001423.

- **Objectius:** Avaluar els efectes i danys de Serenoa repens en el tractament dels homes amb STUI / HBP.
- **Recerca:** Registre Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), MEDLINE[®], EMBASE, CINAHL[®], Web of Science, Scopus, BIOSIS Avances[®], LILACS, ClinicalTrials.gov, controlado-Trials.com, Organización Mundial de la Salud (OMS) i Google Scholar, revisions sistemàtiques, referències i guies de pràctica clínica.
 - Assajos amb SR (sola o en combinació) durant al menys quatre setmanes, en comparació amb placebo o d'altres intervencions.
 - Detecció de milloria simptomàtica, de la nicturia i/o flux urinari.
- **Conclusió:** Serenoa Repens, a dosis dobles i triples, **no va mostrar millora respecte a placebo** en els símptomes, mesures del flux urinari màxim ni reducció del volum prostàtic en homes amb símptomes del tracte urinari inferior coherent amb la HPB i per tant, no canvien les conclusions anteriors de la revisió feta en 2009.

Per tant, o han canviat d' α blocant

- **Efecte de grup:** No modifiquen el volum prostàtic , ni el PSA, ni prevenen complicacions .
- Permeten un **ús intermitent**, en pacients amb intensitat fluctuant dels símptomes, gràcies al seu ràpid inici d'acció.
- L'elecció del principi actiu depèn de la comorbiditat del pacient.
 - Els no uroselectius (doxazosina i terazosina) modifiquen la tensió arterial .
No es recomana la utilització dels alfa-blocants com tractament de la HTA+HBP en **monoteràpia**, havent de considerar per separat ambdues patologies en el moment de plantejar-ne el tractament
- Silodosina és l'últim alfa-blocant disponible en el mercat i **no ha demostrat diferències d'eficàcia amb altres fàrmacs del seu grup**, presentant una major incidència d' ejaculació retrograda amb un cost es considerablement superior a la resta dels alfa-blocants

Comparison of 7 α_1 -adrenoceptor Antagonists in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia: A Short-term Crossover Study

Araki T, Monden K, Araki M. Acta Med. Okayama, 2013 Vol. 67, No. 4, pp. 245-251

IPSS change by different α_1 -adrenoceptor antagonists at baseline and after 8 weeks of administration of the patient-selected agent

	IPSS	QOL score	Voiding symptoms	Storage symptoms	Incomplete emptying	Nocturia
Silodosin (N=24)	-2.5±5.8	-1.1±1.4	-1.9±2.9	0.0±3.1	-0.7±1.6	-0.3±1.0
Doxazosin (N=22)	-5.1±6.6	-2.1±1.2	-1.5±3.3	-2.4±3.7	-1.2±1.6	-0.8±1.1
Terazosin (N=14)	-4.8±7.5	-1.4±1.5	-0.9±3.1	-2.6±4.2	-1.4±2.0	-1.0±1.0
Tamsulosin (N=9)	-4.7±7.2	-1.7±1.5	-1.2±4.2	-2.9±3.1	-0.6±2.0	-1.1±1.3

Comparison of 7 α_1 -adrenoceptor Antagonists in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia: A Short-term Crossover Study

Araki T, Monden K, Araki M. Acta Med. Okayama, 2013 Vol. 67, No. 4, pp. 245-251

	PDE 5 Adverse events N (%)	Cardiovascular	Gastrointestinal	Retrograde ejaculation	Overactive bladder	Others
Silodosin	27 (24%)	2	6	12	1	6
Terazosin	14 (12%)	8	1	2	1	2
Prazosin	12 (11%)	7	2	1	1	1
Urapidil	10 (9%)	5	2	2	1	0
Doxazosin	9 (8%)	6	1	1	1	0
Tamsulosin	8 (7%)	3	1	2	1	0
Naftopidil	7 (6%)	4	1	2	0	0
Total 86/791	* (11%)	35	14	22	6	9

Risc hipotensió severa en alfa blocants uroselectius

Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology

BMJ 2013; 347 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6320>

- 42.4 aconteixements per 10 000 persones l any
- Major risc d'hipotensió en les primeres 4 setmanes (RR **2.12** (95% IC 1.29 to 3.04) i entre la 5-8 (RR **1.51** (1.04 to 2.18).
- No risc a partir de la 9 setmana.

.....o s'ha afegit un altre fàrmac.....

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 et al. Eur Urol. 2012 May;61(5):994-1003. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.033. Epub 2012 Feb 25.

Revisió sistemàtica dels metanàlisis i estudis prospectius i transversals sobre l'ús dels PDE5 sols o en combinació amb blocants α_1 -adrenèrgics en pacients amb STUI / hiperplàsia prostàtica benigna.

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.

- 107 articles recuperats, **12** inclosos: 7 amb PDE5 vs placebo, amb 3.214 homes, i 5 en combinació amb blocants α 1-adrenèrgics:
 - Seguiment mitjà: **12 setmanes**.
 - L'ús de **PDE5 sols** es va associar amb una **millora significativa de la simptomatologia** (IIEF) (5,5, $p < 0,0001$) i (IPSS) (-2,8; $p < 0,0001$), però **no del flux màxim (Q màx)** en comparació amb placebo.
 - **La associació de PDE5 i blocants α 1-adrenèrgics** va millorar els tres paràmetres: IIEF (3,6, $p < 0,0001$), IPSS (-1,8, $p = 0,05$), i Q (màx) (1,5, $p < 0,0001$) en comparació amb només α -blocants.

Inhibidors de la 5PDE

■ CONCLUSIONS:

El metanàlisis **suggereix** que els PDE5 poden millorar significativament els STUI i la funció erèctil en homes amb HPB, i poden ser una opció de tractament per als pacients amb STUI secundaria a BPH amb o sense disfunció erèctil.

■ Podria ser una opció en pacients amb HBP+DE *

* **Tadalafil: a phosphodiesterase-5 inhibitor for benign prostatic hyperplasia.** Cantrell MA, Baye J, Vouri SM Pharmacotherapy. 2013 Jun;33(6):639-49. doi: 10.1002/phar.1243. Epub 2013 Mar 25.

* **Directrius sobre el tractament dels STUI no neurogènics en l'home .** Oelke M et al. European Association of Urology 2011 [JUrol.](#) 2013 Apr;189(4):1448-9. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.072. Epub 2012 Dec 28

Inhibidors de la 5PDE II

- La FDA ha aprovat Tadalafil pel tractament de l'HBP.
 - Efecte de classe amb la resta de inh 5PDE
 - Només ha aprovat tadalafil, per seva la vida llarga plasmàtica
 - Valorar possible interaccions amb inh. del citocrom P₄₅₀, nitrats i antagonistes no selectius alfa adrenèrgics.
 - Ef. Adv: dolor lumbar, dispèpsia, cefalea i mareig.



Moltes gràcies

