

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TADALAFILA 5 MG/DIA EM HOMENS COM LUTS/HPB COM E SEM DISFUNÇÃO ERÉTIL

ADOLFO CASABÉ

LUTS/HPB E DISFUNÇÃO ERÉTIL

Mecanismo fisiopatológico em comum

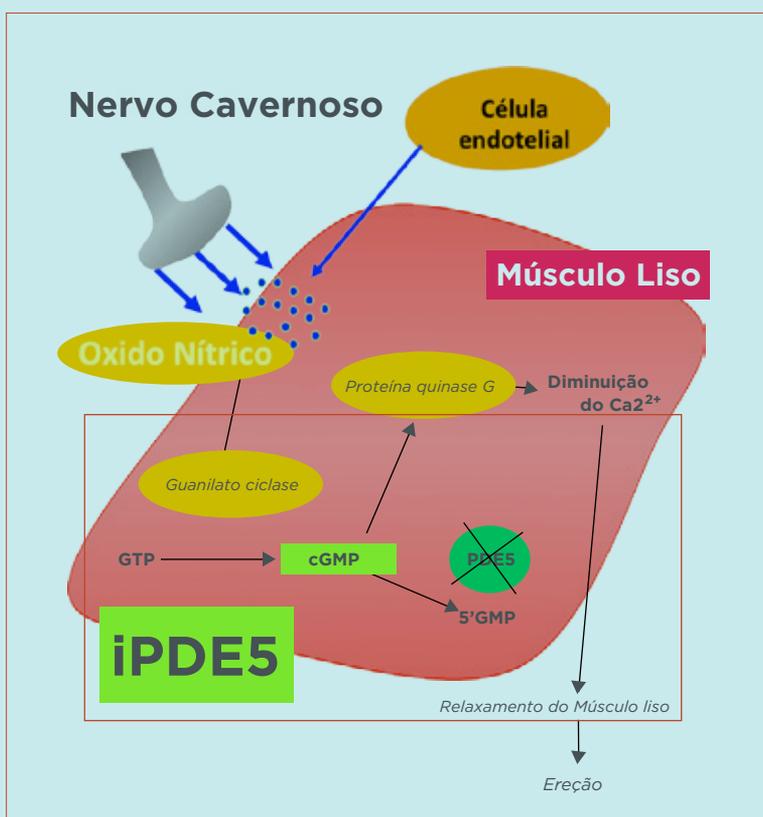
HIPÓXIA

+

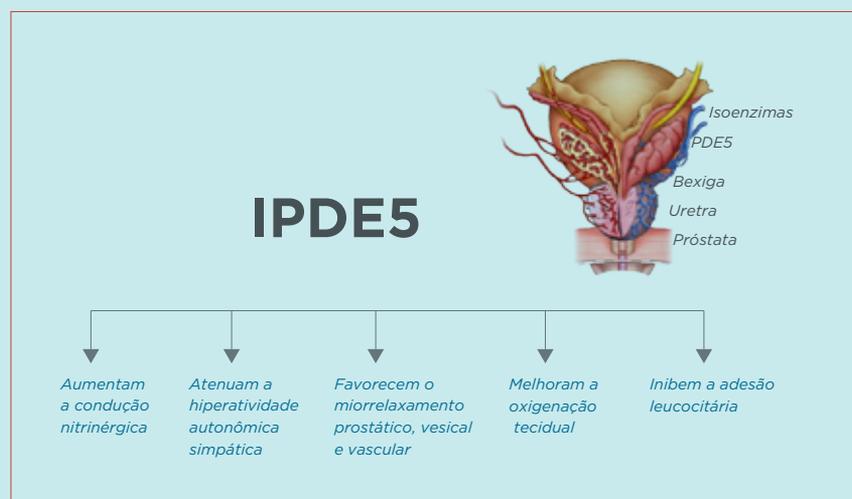
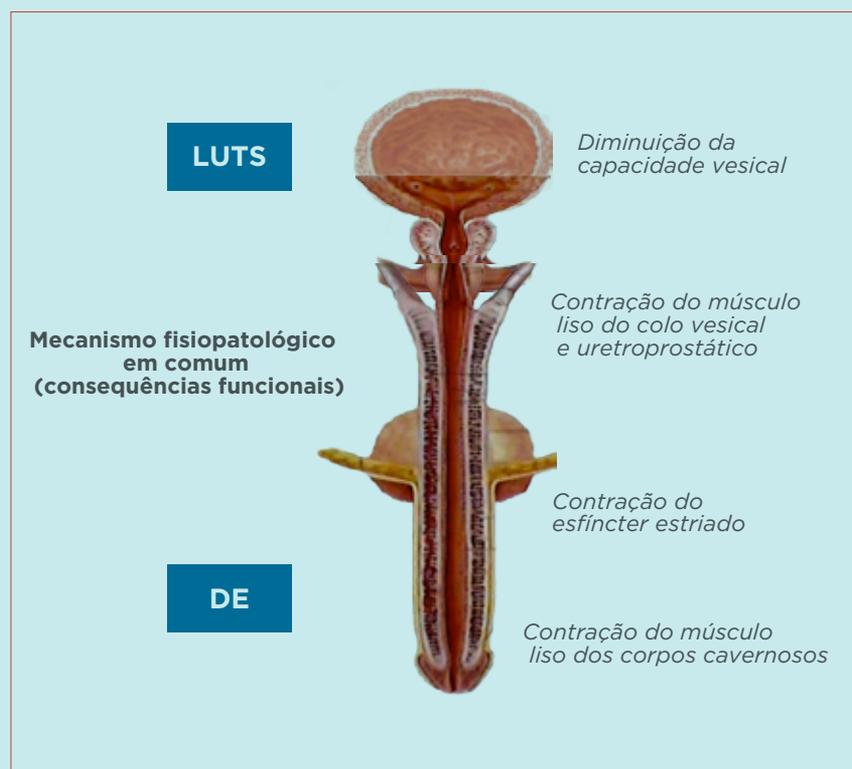
Aumento dos sinais neurológicos aferentes

Repercussão funcional sobre o tecido cavernoso, vesical, prostático e uretral.

A fisiopatologia é comum. É possível o tratamento em comum?



Papel dos IPDE5.



LUTS/HPB e DE um tratamento em comum. **Ação Vascular.**

Adaptado de: Andersson K et al. NeuroUrol Urodyn. 2011.

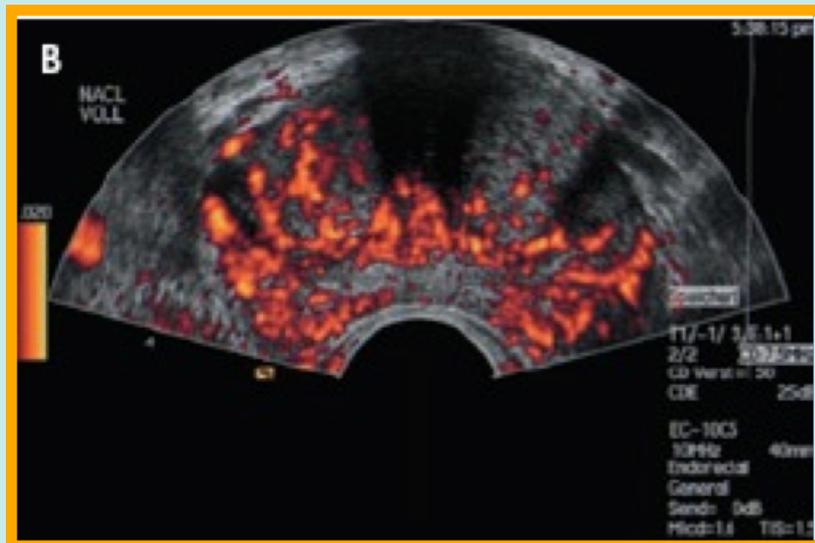
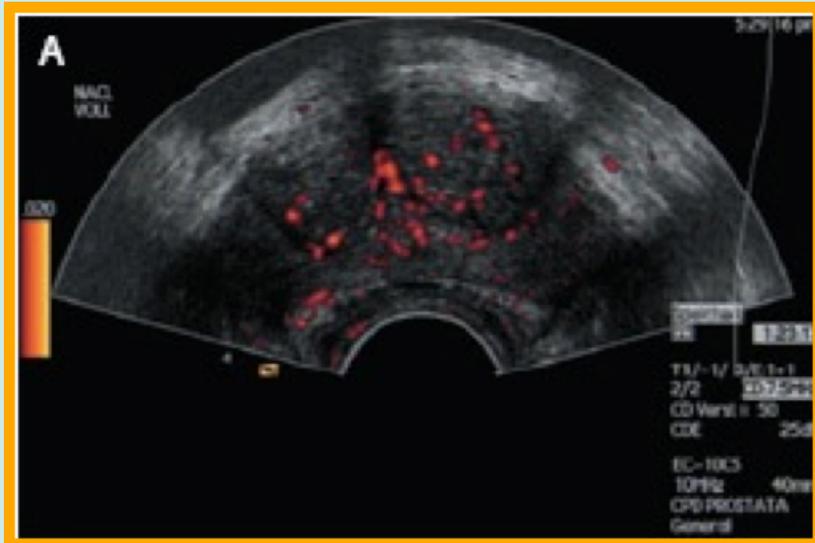
Hipóxia

+

AUMENTO DOS SINAIS NEUROLÓGICOS AFERENTES

α -blockers improve chronic ischaemia of the lower urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms

Germar-M. Pinggera, Michael Mitterberger, Leo Pallwein*, Antonius Schuster†, Ralf Herwig†, Ferdinand Frauscher*, Georg Bartsch and Hannes Strasser



A. Perfusão prostática basal durante o enchimento vesical em paciente com STUI.

B. Perfusão prostática durante o enchimento vesical com Tansulosina 0,4mg.

Os dados sugerem fortemente que os STUI se associam à isquemia crônica da próstata e da bexiga e que o aumento da perfusão dos alfabloqueadores explicaria seu efeito terapêutico.

Pinggera G *et al.* BJU. 2007.



Fibras mielínicas (A-delta)
Fibras amielínicas (fibras C)

Os neurônios aferentes vesicais sintetizam o Óxido Nítrico

Impulsos neurológicos aferentes fisiológicos.

De Groat WC *et al.* Handb Exp Pharmacol. 2009.



Aumento do fator de crescimento nervoso provoca hiperatividade vesical, atenuada pelos iPDE5.

Bexiga com sinais de hipertrofia secundária ou OIV. Aumento dos impulsos neurológicos aferentes. **Ação Neurológica.**

Steers WD *et al.* J Clin Invest. 1991.
Steers WD J Urol. 1996.

EFICÁCIA

Tadalafila administrada
5mg/dia em pacientes
com LUTS/HPB



Relato Subjetivo dos pacientes

Urofluxometria

IPSS - Escora Internacional de Sintomas Prostáticos



Tadalafil Relieves Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia

Kevin T. McVary, Claus G. Roehrborn, Jed C. Kaminetsky, Stephen M. Auerbach, Barton Wachs, Jay M. Young, Anne Esler, Gregory D. Sises, Bela S. Denes

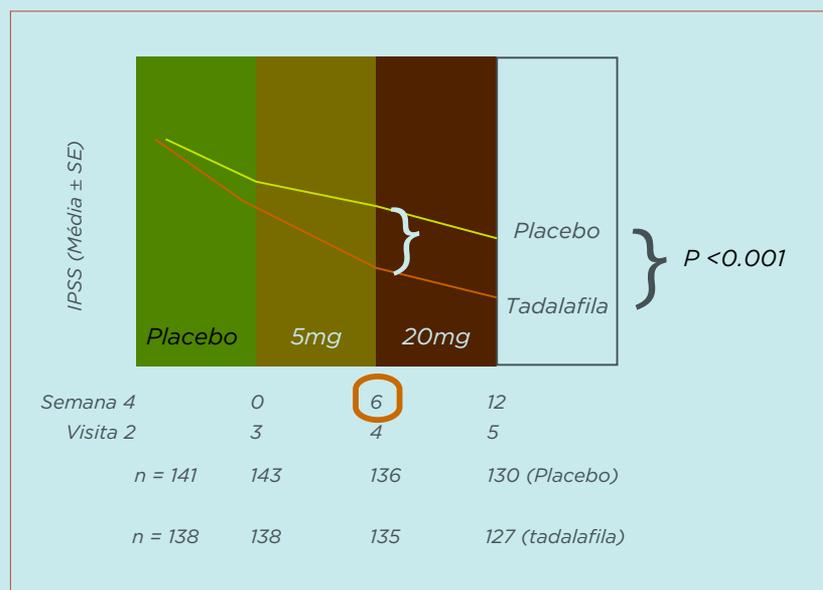
A tadalafila alivia os Sintomas do Trato Urinário Inferior (STUI) secundário à Hiperplasia Prostática Beniga (HPB).

Estudo Fase 2 para determinar a dose: grupo placebo (n = 138) e grupo tadalafila (n = 143).

Todos os pacientes receberam placebo durante 4 semanas, assim se obteve os valores basais do IPSS e da Fluxometria:

Um grupo passou para tadalafila 5 mg/6 semanas + outras 6 semanas com 20 mg.

O outro grupo continuou sempre com Placebo.



Estudo fase 2 (grupo placebo, n = 138 e grupo tadalafila, n = 143). **Na sexta semana, melhora sintomática estatisticamente significativa do IPSS, com 5mg de Tadalafila.**

Caída do IPSS a partir do início do Estudo.

	Semana 6	Semana 12
Placebo	-3,9	-4,5
5 mg	-6,2*	
20 mg		-7,1*

*P < 0,001

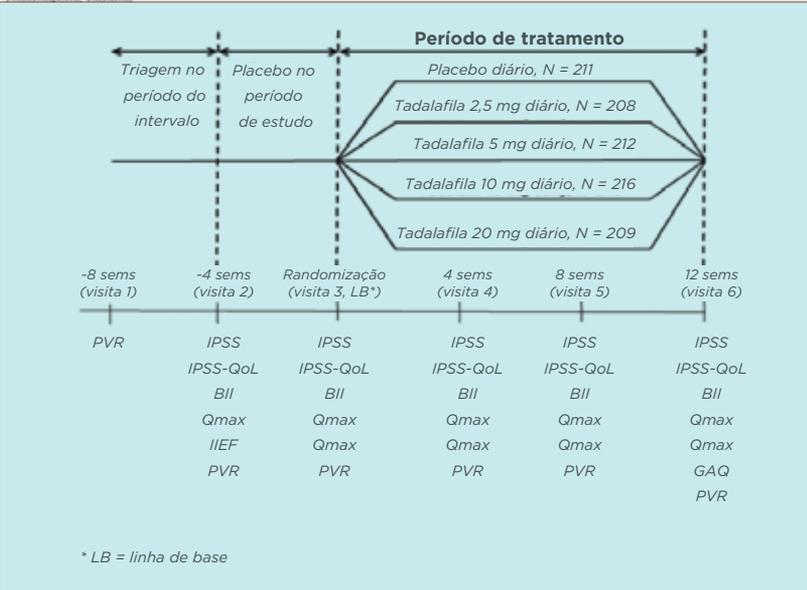
A Tadalafila alivia os STUI/ HPB.

Mc Vary et al. J Urol. 2007.

State-of-the-Art Lecture

Tadalafil Administered Once Daily for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Dose Finding Study

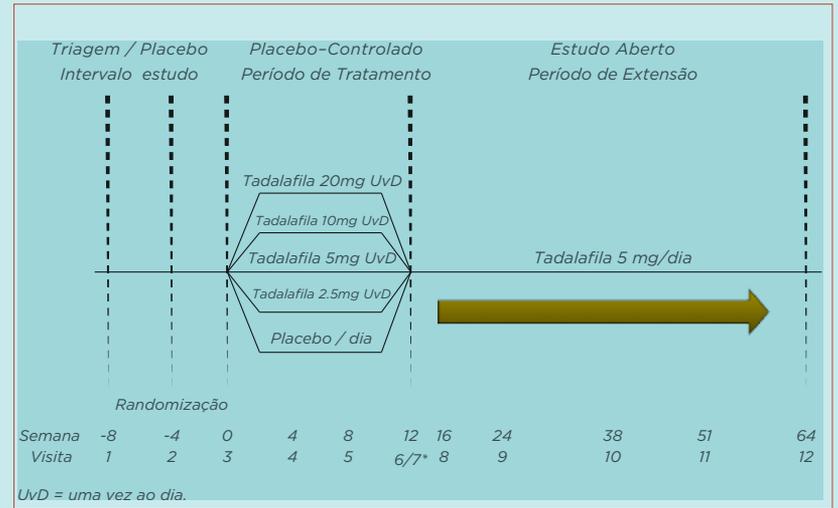
Claus G. Roehrborn*, Kevin T. McVary, Albert Elion-Mboussa and Lars Viktrup
 From the Department of Urology, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas (CGR), Dallas, Texas, Department of Urology, Northwestern University (KTM), Chicago, Illinois, and Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Co. (ARM, LV), Indianapolis, Indiana



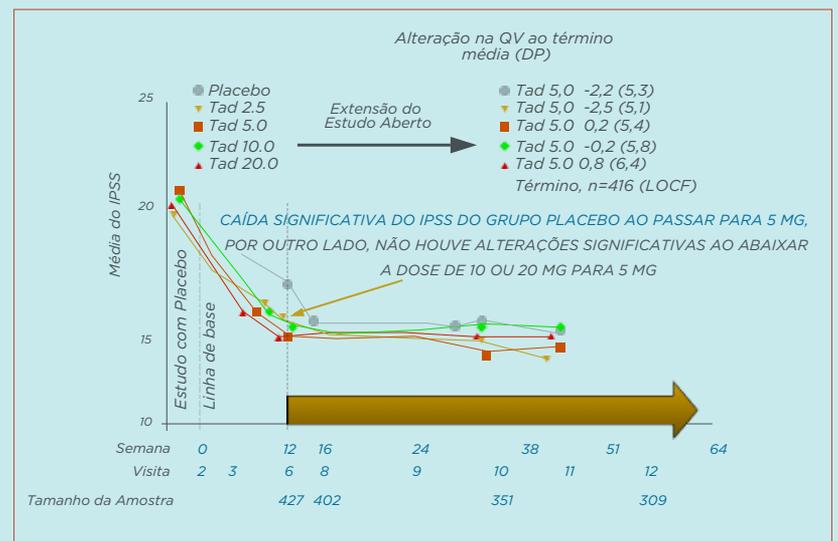
Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study



Craig F. Donatucci, Gerald B. Brock*, Evan R. Goldfischer¹, Peter J. Pommerville², Albert Elion-Mboussa³, Jay D. Kisse¹ and Lars Viktrup³



Estudo fase 2, de 12 semanas, para determinar a dose. Desenho do estudo com a planilha dos eventos.



Resultados:

1. A Tadalafila foi significativamente superior ao Placebo para aliviar os sintomas urinários.
2. A dose de 5 mg foi significativamente superior à de 2,5 mg.
3. Não se observou alterações clínicas substanciais com doses maiores (10 e 20 mg).

Sem. = semana; Tad = tadalafila.

Roehrborn CG *et al.* J Urol. 2008.

IPSS Antes e Durante o período de extensão, aberto, com um ano de duração.

QV = qualidade de vida; DP = desvio padrão; Tad. = tadalafila; LOCF = observação mais recente realizada.

Donatucci C *et al.* BJU Int. 2011.

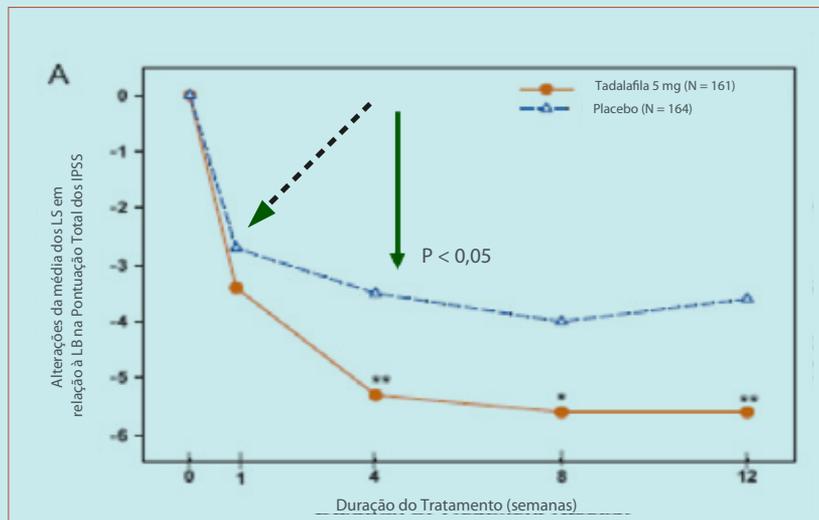


Efficacy and Safety of Tadalafil Once Daily in the Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Hartmut Porst^a, Edward D. Kim^b, Adolfo R. Casabé^c, Vincenzo Mirone^d, Roberta J. Secrest^e, Lei Xu^f, David P. Sundin^g, Lars Viktrup^h, for the LVHJ study team

Objetivo

Avaliar o início da eficácia da Tadalafila e a percepção dos pacientes e dos médicos sobre as mudanças nos sintomas urinários.



LS = quadrados mínimos; LB = linha de base.

Percepção de pacientes e médicos.

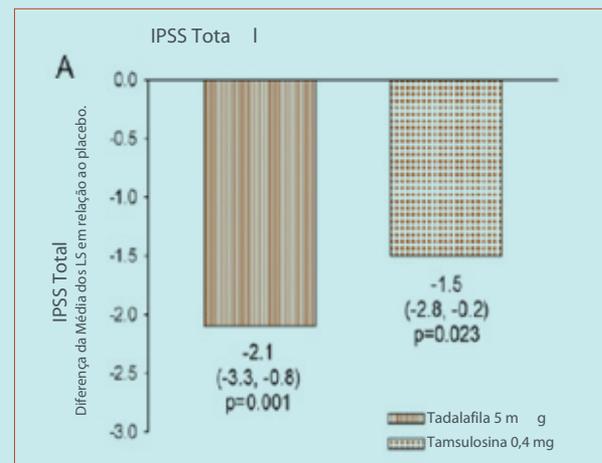
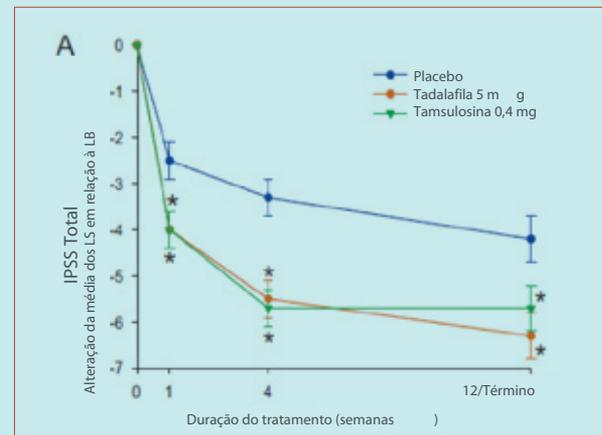
	Placebo (N = 164) n/N ¹ (%)	Tadalafila 5 mg (N = 161) n/N ¹ (%)	valor de p
PGI-I¹			0,003
Melhor	91 de 158 (57,6)	115 de 155 (74,2)	
Sem Alteração	57 de 158 (36,1)	30 de 155 (19,4)	
Pior	10 de 158 (6,3)	10 de 155 (6,5)	
CGI-I¹			0,009
Melhor	87 de 158 (55,1)	110 de 155 (71,0)	
Sem Alteração	59 de 158 (37,3)	36 de 155 (23,2)	
Pior	12 de 158 (7,6)	9 de 155 (5,8)	

Mais de 70% dos pacientes e dos médicos perceberam melhora sintomática no grupo com Tadalafila 5 mg administrada uma vez ao dia.

Porst H, Casabé A *et al.* Eur Urol. 2011.

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

Matthias Oelke^a, François Giuliano^b, Vincenzo Mirone^c, Lei Xu^d, David Cox^e, Lars Viktrup^f



LS = quadrados mínimos; LB = linha de base.

Urofluxometria.

	Placebo (n=172)	Tadalafila 5 mg (n=171)	Tamsulosina 0,4 mg (n=168)
Qmax. ml/s	n = 147	n = 156	n = 144
Linha de Base	10,5 ± 4,1	9,9 ± 3,6	9,4 ± 3,3
Alteração da média	1,2 ± 4,8	2,4 ± 5,5	2,2 ± 4,1
Alteração da mediana	0,3	1,6	1,6
Valor de p vs placebo	-	0,009	0,014

Oelke *et al.* Eur Urol. 2012.

Tadalafila 5 mg, administrada uma vez ao dia, é comparável com outras moléculas para tratar pacientes com LUTS/HPB?

Nos estudos mais representativos, quais foram as características dos pacientes?

Estudo	Peso Prostático ±	IPSS ou Pontuação AUA ±	Fluxo Máximo ±
MTOPS ¹	36	16,9	10,5
Combat ²	48	16,6	10,9
LVHG ^{3,4}	≥ 30	17,3	10,3

IPSS = International Prostate Symptom Score; MTOPS = Medical Therapy of Prostatic Symptoms; Combat = Combination of Avodart and Tamsulosin; LVHG = estudo para determinar a dose.

1. Mc Conell JD et al. N Engl J Med. 2003.
2. Roehrborn CG et al. Eur Urol. 2008.
3. Roehrborn CG et al. J Urol. 2008.
4. Donatucci, CF et al. BJU Int. 2011.

Resultados aos 12 meses.

	IPSS ou Pontuação AUA	Fluxo Máximo
Doxazosina ¹	- 6	+ 3ml
Finasterida ¹	- 4	+ 1,8ml
MTOPS ¹	- 6	+ 3,6ml
Dutasterida ²	- 4,2	+1,5ml
Tamsulosina ²	- 4,5	+0,9ml
Combat ²	- 5,6	+2ml
Tadalafila^{3,4}	- 5	+ 1,6ml (12sem)⁵

1. Estudo MTPOS: Mc Conell JD et al. N Engl J Med. 2003.
2. Estudo Combat: Roehrborn CG et al. Eur Urol. 2010.
3. Estudo LVHG: Roehrborn CG et al. J Urol. 2008.
4. Estudo LVHG: Donatucci CF et al. BJU Int. 2011.
5. Oelke et al. Eur Urol. 2012.

Alterações dos IPSS de acordo com critérios de severidade.

Critério	N	Placebo	Tadalafila 5mg
Idade > 65 anos	611	-3,3	-5,4*
IPSS ≥ 20	515	-5,1	-7,9*
Uso prévio de alfa-bloqueadores	407	-2,6	-5,7*

* P < 0,05

A análise dos diferentes Estudos clínicos Fase 3 foi realizada pelo próprio autor

Benefícios complementares da Tadalafila 5 mg administrada uma vez ao dia durante o tratamento de pacientes com LUTS/HPB.



Effects of Once-Daily Tadalafil on Erectile Function in Men with Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia

Hartmut Porst^a, Kevin T. McVary^b, Francesco Montorsi^c, Peter Sutherland^d, Albert Elion-Mboussa^e, Anne M. Wolka^f, Lars Viktrup^g

Aumento do IIEF- FE em pacientes com LUTS/HPB.

Critério de severidade	N	Placebo	Tadalafila
Idade > 65 anos	76	0,7 ± 1,0	5,2 ± 1,1*
IPSS ≥ 20	71	2,6 ± 1,1	6,4 ± 1,2*
PSA ≥ 1,5	101	1,8 ± 1,0	6,0 ± 1,0*
Uso de alfa-bloqueadores	72	0,9 ± 1,0	4,2 ± 1,0*

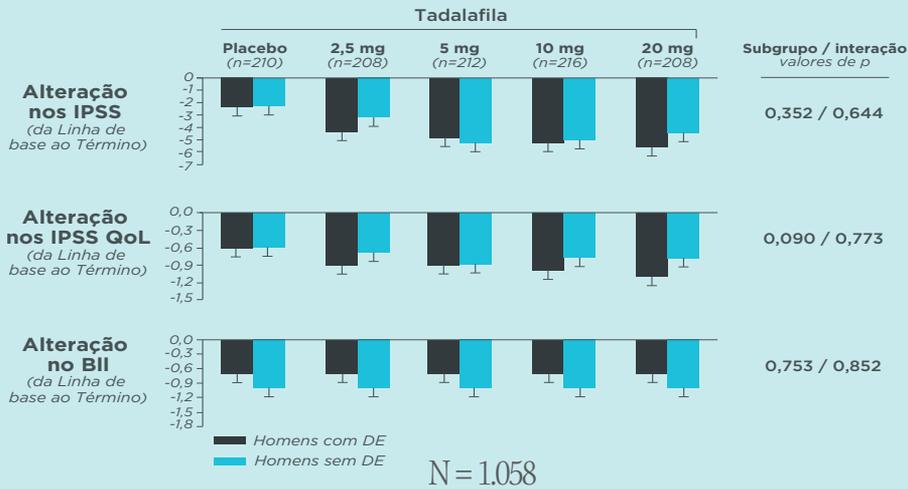
* P < 0.05

Porst H et al. Eur Urol. 2009.

Prostatic Diseases and Male Voiding Dysfunction

Effects of Tadalafil on Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia in Men With or Without Erectile Dysfunction

Gregory A. Broderick, Gerald B. Brock, Claus G. Roehrborn, Steven D. Watts, Albert Eilon-Mboussa, and Lars Viktrup



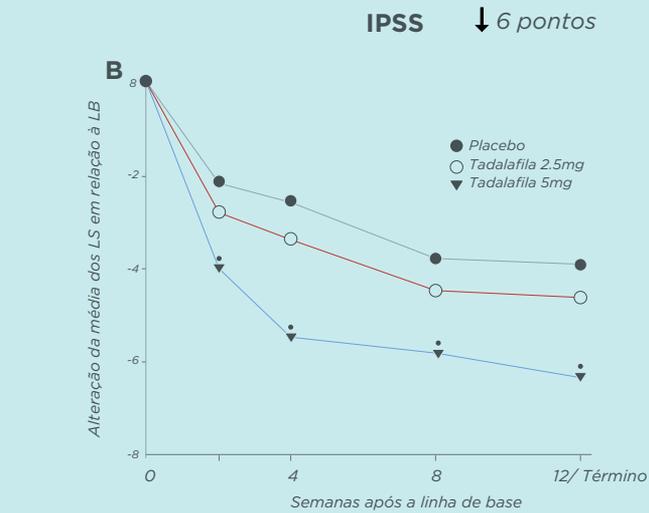
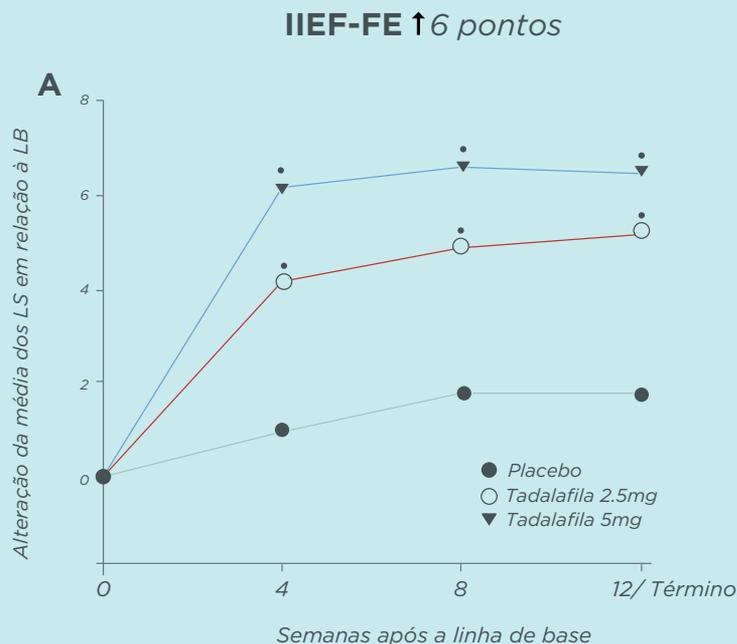
A eficácia da Tadalafila 5 mg/dia para tratar homens com LUTS é independente da presença concomitante de disfunção erétil.

Broderick et al. Urology. 2010.



Tadalafil 2.5 or 5 mg Administered Once Daily for 12 Weeks in Men with Both Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study

Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, Wong DG, Secrest RJ.



Estudo Fase 2 para determinar a dose.

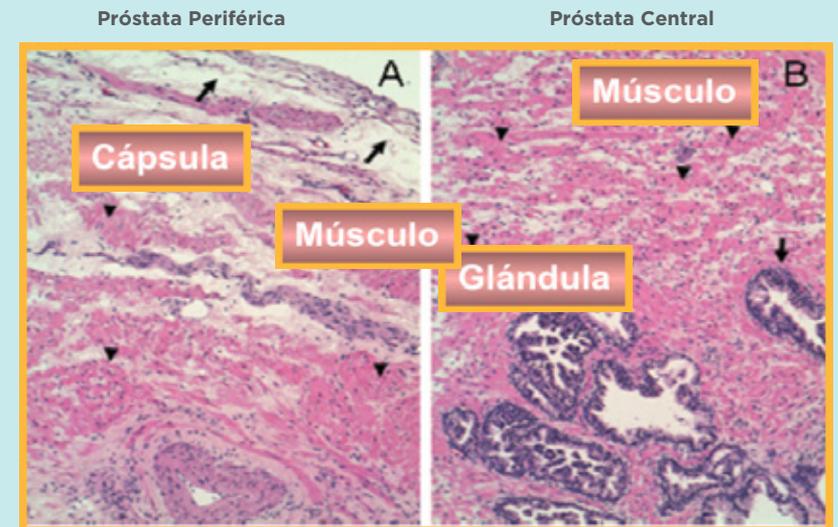
LS = quadrados mínimos; LB = linha de base; IIEF-FE = International Index of Erectile Function-domínio da Função Erétil; IPSS = International Prostate Symptom Score.

Egerdie R et al. J Sex Med. 2012;9(1):271-81.



Tadalafil Enhances the Inhibitory Effects of Tamsulosin on Neurogenic Contractions of Human Prostate and Bladder Neck

Angulo J, Cuevas P, Fernández A, La Fuente JM, Allona A, Moncada J, Sáenz de Tejada J.

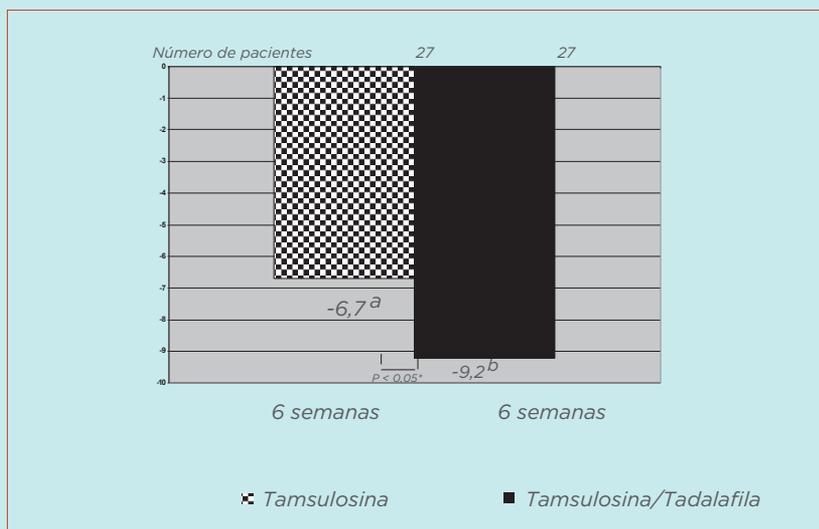


A Tadalafila favoreceu o acúmulo de GMPc quando a próstata foi relaxada com nitroprussiato de sódio e aumentou a ação relaxante da Tamsulosina na zona periférica e no colo vesical quando foi contraída pelos estímulos elétricos.

Angulo J et al. J Sex Med. 2012;9(9):2293-306.

Comparative Efficacy Assessment of Tamsulosin vs. Tamsulosin Plus Tadalafil in the Treatment of LUTS/BPH. Pilot Study

Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H.



IPSS.

*Teste estatístico Tukey-Kramer, e ANOVA no pós-teste, $p < 0,05$.

a. Desvio Padrão: 3,87; b. Desvio Padrão: 5,08.

Bechara A, Casabé A *et al.* J Sex Med. 2008;5(9):2170-8.

SEGURANÇA

Tadalafila 5 mg/dia
em pacientes
com LUTS/HPB



Tadalafil Administered Once Daily for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Dose Finding Study

Claus G. Roehrborn,* Kevin T. McVary, Albert Elion-Mboussa and Lars Viktrup

Eventos adversos relatados por $\geq 2\%$ dos pacientes de qualquer grupo de tratamento. Estudo de 12 semanas.

	Placebo %	Tadalafila 5mg %
Cefaleia	2,8	2,8
Dispepsia	0	4,7
Diarreia	1,4	2,8
Mais de um evento adverso	21,2	30,7
Evento adverso sério	2,8	0,5
Descontinuação x EA	2,4	5,7

Roehrborn CG *et al.* J Urol. 2008.

BJUI
Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study

Craig F. Donatucci, Gerald B. Brock*, Evan R. Goldfischer*, Peter J. Pommerville*, Albert Elion-Mboussa*, Jay D. Kissel* and Lars Viktrup*

Eventos adversos relatados por $\geq 3\%$ dos pacientes que foram tratados com tadalafila 5 mg. Estudo aberto de 12 meses.

	Tadalafila 5mg %
Dispepsia	4
Refluxo gastroesofágico	4
Dor lombar	3,7
Cefaleia	3
Mais de um evento adverso	57,6
Evento adverso sério	4,7
Descontinuação x EA	5,2

Donatucci CF *et al.* BJU Int. 2011.

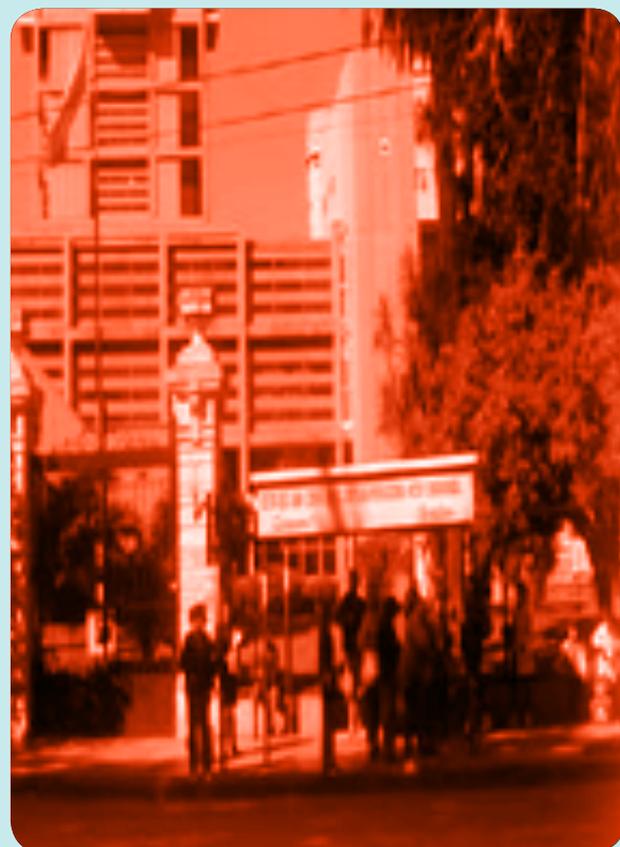
CONCLUSÕES

- A Tadalafila 5mg administrada diariamente demonstrou eficácia e segurança para tratar pacientes com LUTS/HPB.
- Sua eficácia é independente da severidade dos sintomas, da idade e do uso prévio de alfabloqueadores.
- Melhora a capacidade erétil, uma vez que a disfunção erétil é altamente prevalente nessa população.

Adolfo Casabé: *Urologista consultor; Sociedade Argentina de Urologia; Hospital Durand e IME. Buenos Aires, Argentina.*



IME Instituto Médico Especializado



Hospital Durand

HUMOR

