

EFICACIA Y SEGURIDAD DE TADALAFILO 5MG/DÍA EN VARONES CON LUTS/HPB CON Y SIN DISFUNCIÓN ERÉCTIL

ADOLFO CASABÉ

LUTS/HPB Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL

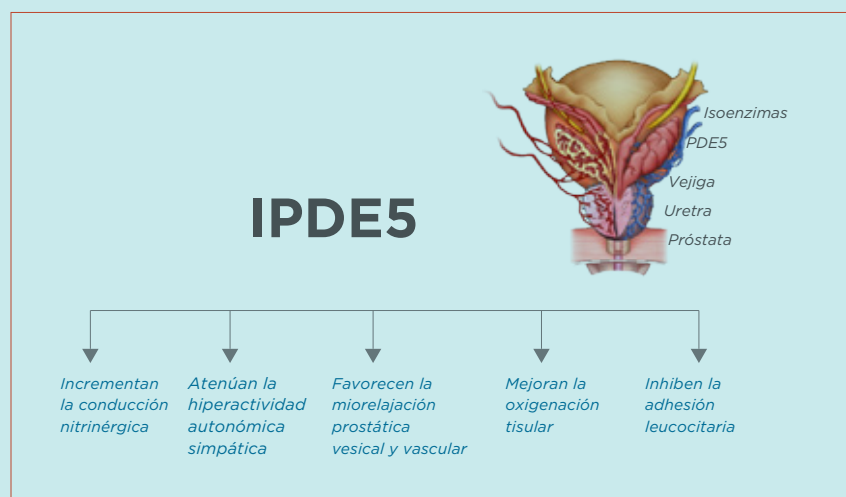
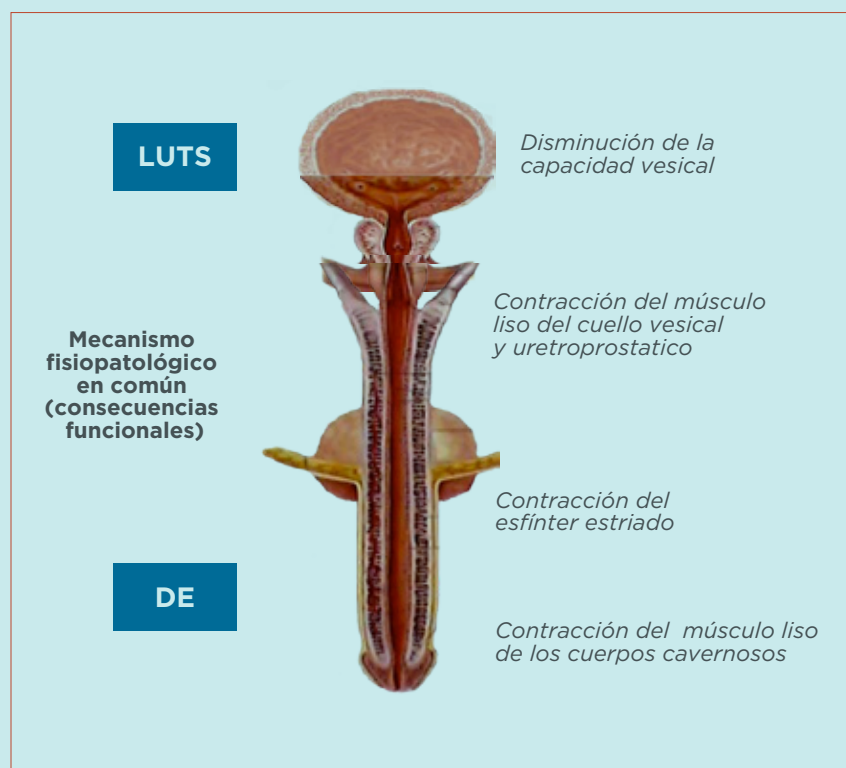
Una fisiopatología en común.
¿Es posible un tratamiento en común?

Mecanismo Fisiopatológico en Común

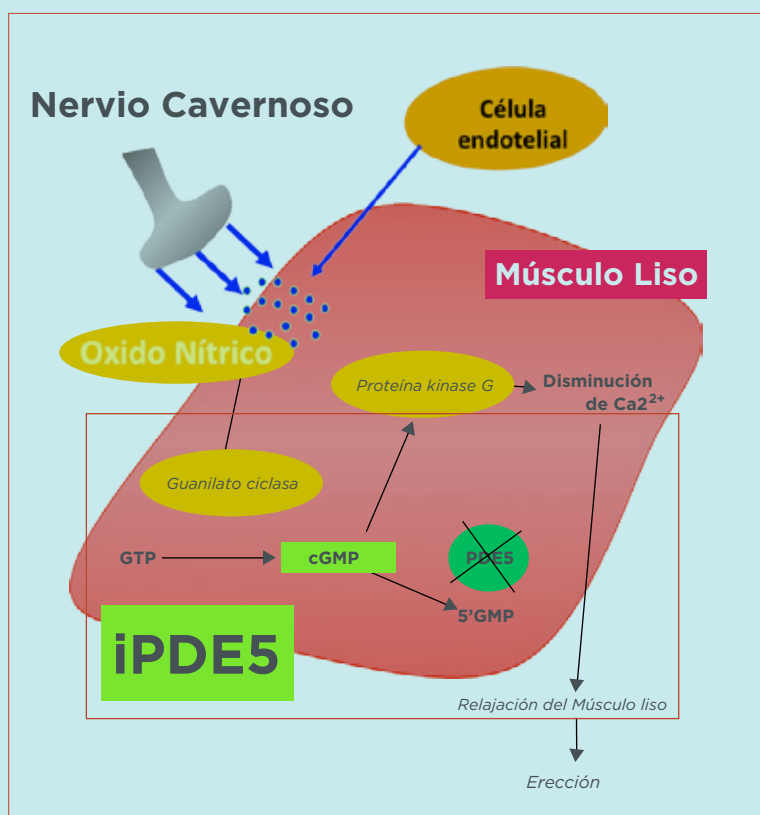
HIPÓXIA

+
Incremento de señales neurológicas aferentes

Repercusión funcional sobre el tejido cavernoso, vesical, prostático y uretral



LUTS/HPB y DE un tratamiento en común.
Acción Vascular.

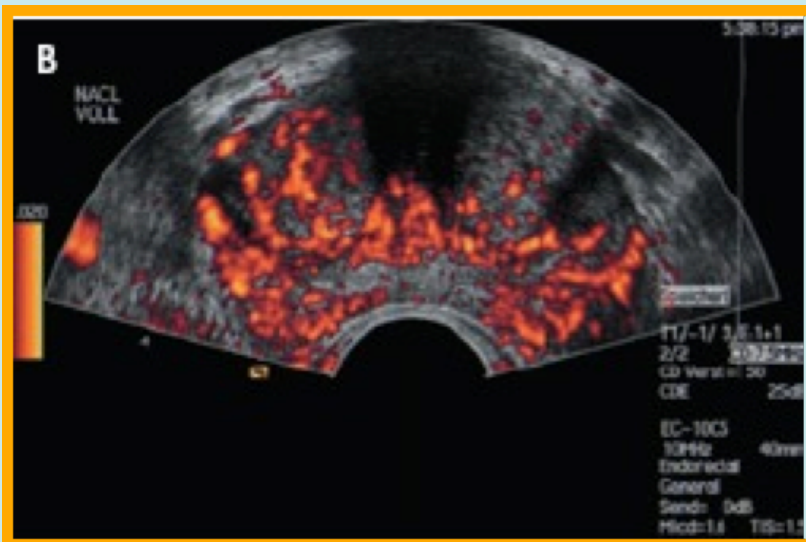
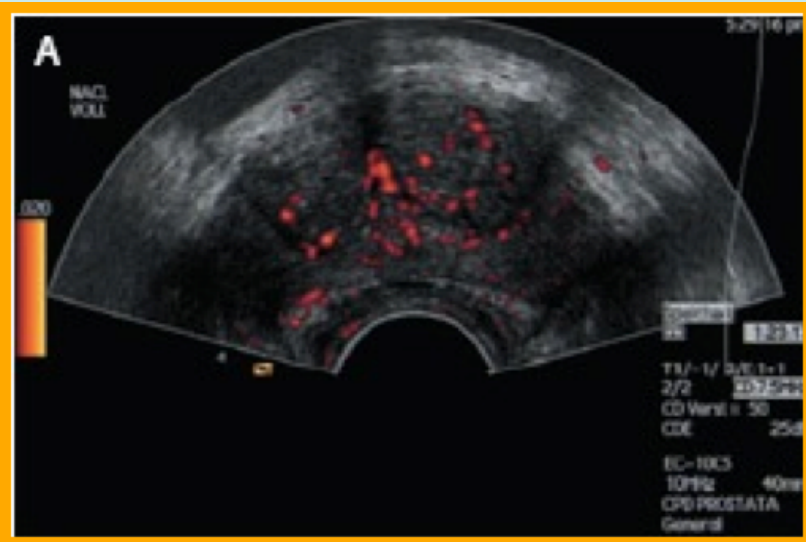


Rol de los iPDE5.

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

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. Perfusión prostática basal durante el llenado vesical en paciente con STUI.

B. Perfusión prostática durante el llenado vesical bajo Tamsulosina 0,4mg.

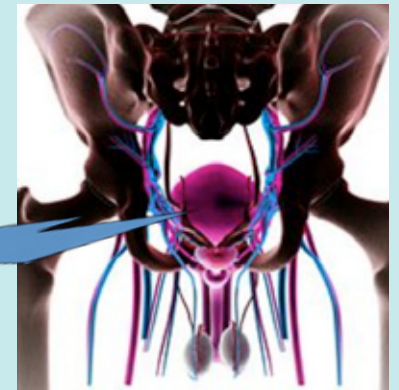
Los datos sugieren fuertemente que los STUI se asocian a isquemia crónica de la próstata y la vejiga y que el incremento de la perfusión de los α -bloqueantes explicaría su efecto terapéutico.

Pinggera G *et al.* BJU. 2007.

Hipoxia

+

Incremento de señales
neuroológicas aferentes

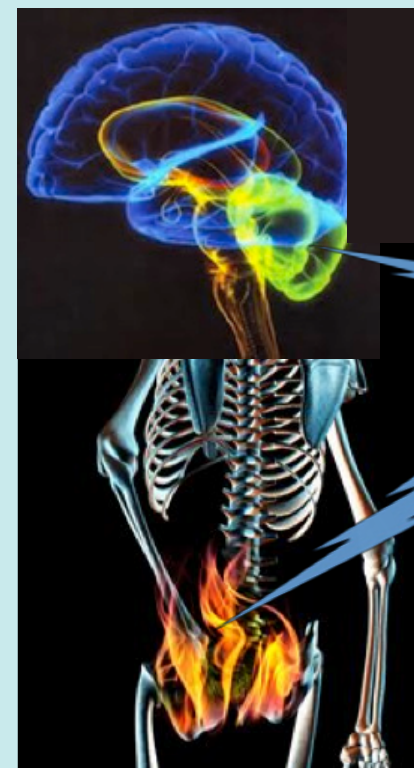


Fibras mielínicas (A-delta)
Fibras amielínicas (fibras C)

Las neuronas aferentes vesicales sintetizan Óxido Nítrico

Impulsos neuroológicos aferentes fisiológicos.

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



Incremento del factor de crecimiento nervioso provoca hiperactividad vesical atenuada por los iPDE5.

En la vejiga con signos de hipertrofia secundaria o OIV. Incremento de los impulsos neuroológicos aferentes. **Acción Neurológica.**

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

EFICÁCIA

Tadalafil 5mg/día
en pacientes con LUTS/HPB



Relato subjetivo del paciente

Uroflujometría

IPSS - Escala Internacional de Síntomas Prostáticos

THE JOURNAL of UROLOGY American Urological Association Education and Research, Inc.

Tadalafil Relieves Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia

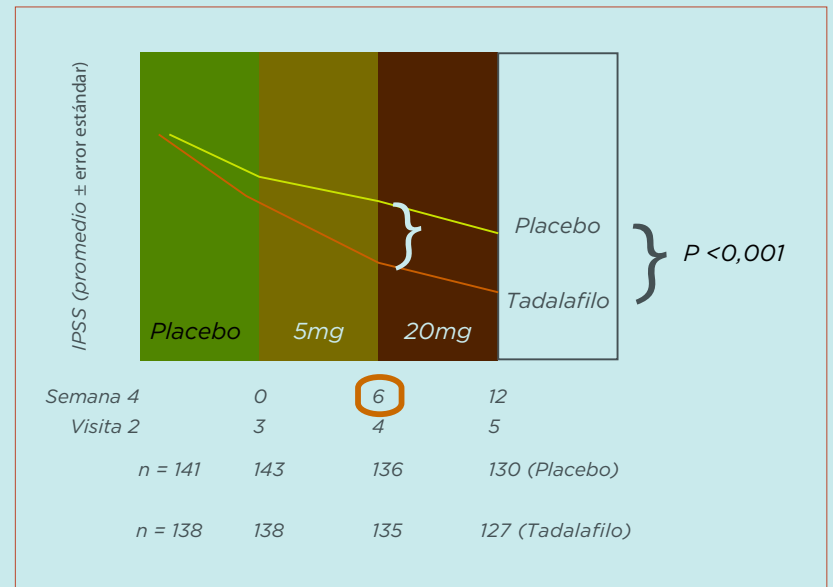
Kevin T. McVary, Claus G. Roehrborn, Jed C. Kaminetsky, Stephen M. Auerbach, Barton Wachs, Jay M. Young, Anne Esler, Gregory D. Sises, Bela S. Denes

El Tadalafil alivia los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) secundario a la hiperplasia prostática benigna (HPB).

Estudio Fase 2 para determinar la dosis: grupo placebo (n = 138) y grupo tadalafil (n = 143).

Todos los pacientes recibieron placebo durante 4 semanas, obteniendo así los valores basales del IPSS y de la Flujiometría: Un grupo pasó a tadalafil 5 mg/ 6 semanas + otras 6 semanas con 20 mg.

El otro grupo continuó siempre con Placebo.



Estudio fase 2 (grupo placebo, n = 138 y grupo tadalafil, n = 143). **Mejoría sintomática en el IPSS con 5mg de Tadalafil estadísticamente significativa a la 6ta semana.**

Caída del IPSS desde el inicio del Estudio.

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

*P < 0,001

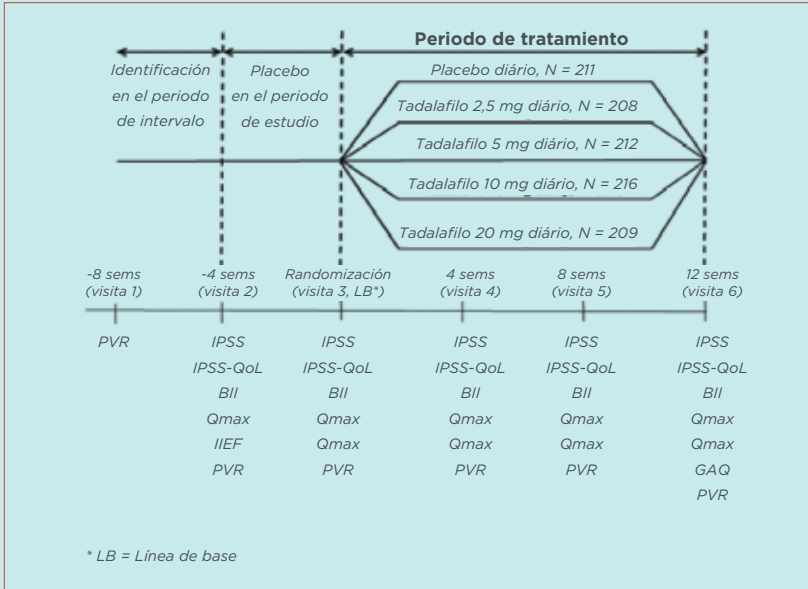
El Tadalafil alivia los STUI/HPB.

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



Estudio fase 2, de 12 semanas, para determinar la dosis. Diseño del estudio con plan de los eventos.



Resultados

1. El Tadalafil fue significativamente superior al Placebo para aliviar los síntomas urinarios.
2. La dosis de 5 mg resultó ser significativamente superior a la de 2,5mg.
3. No se observaron cambios clínicos sustanciales con dosis mayores (10 y 20mg).

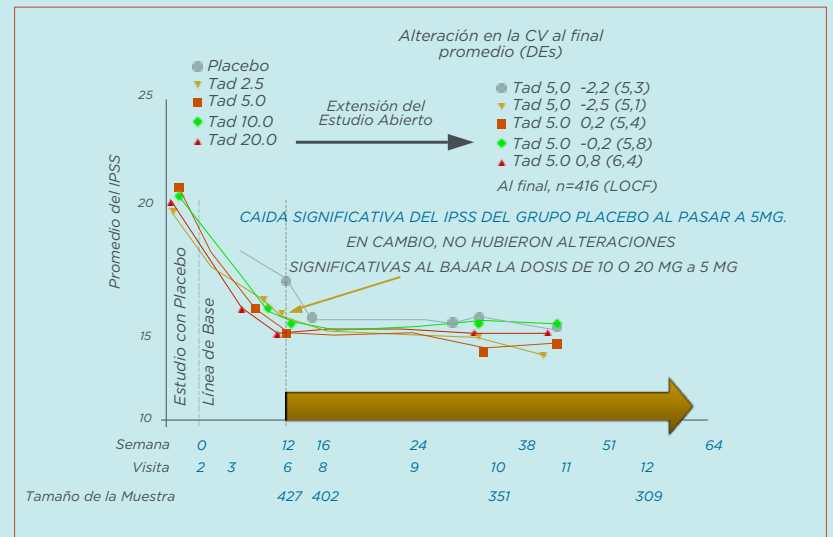
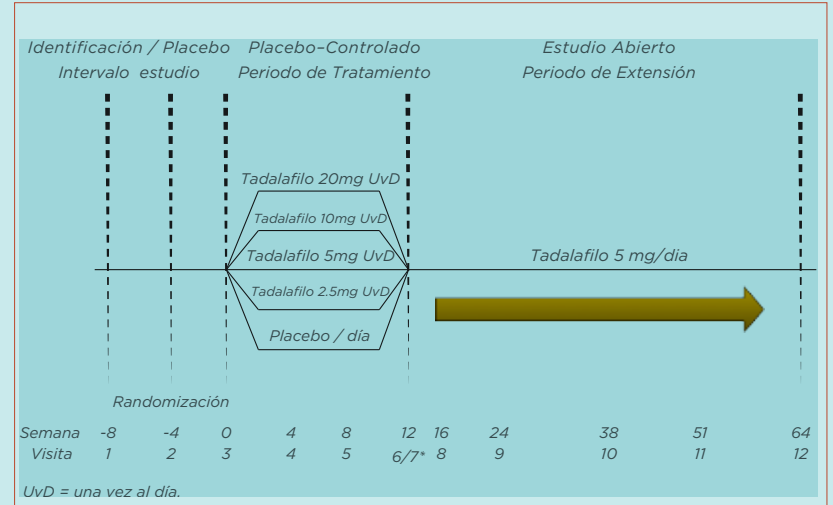
Sem. = semana; Tad = tadalafil.

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

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. Kisse† and Lars Viktrup†



IPSS Antes y Durante el período de extensión abierto de un año de duración.

CV = calidad de vida; DEs = desviación estándar; Tad = tadalafil; LOCF = observación más reciente realizada.

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

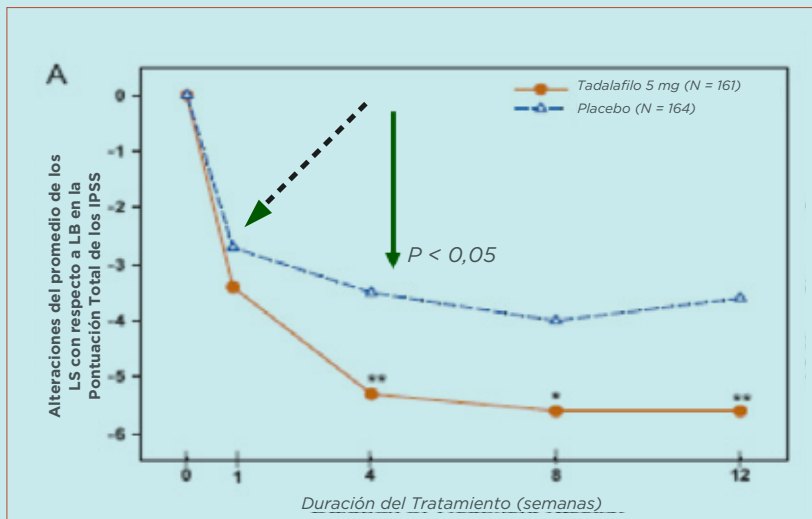


Efficacy and Safety of Tadalafil Once Daily in the Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

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

Valorar el inicio de la eficacia del Tadalafilo y la percepción de los pacientes y médicos sobre los cambios en los síntomas urinarios.



LS = cuadrados mínimos; LB = línea de base.

Percepción de pacientes y médicos.

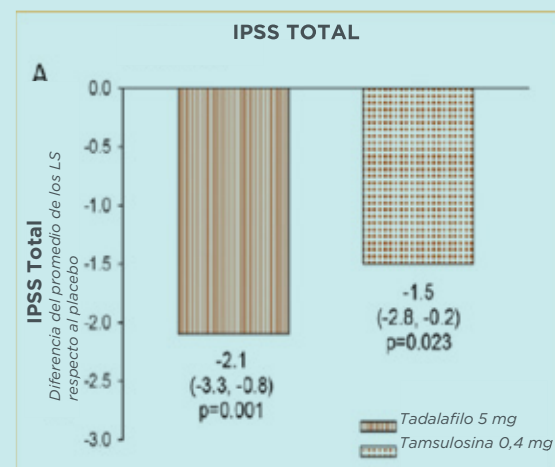
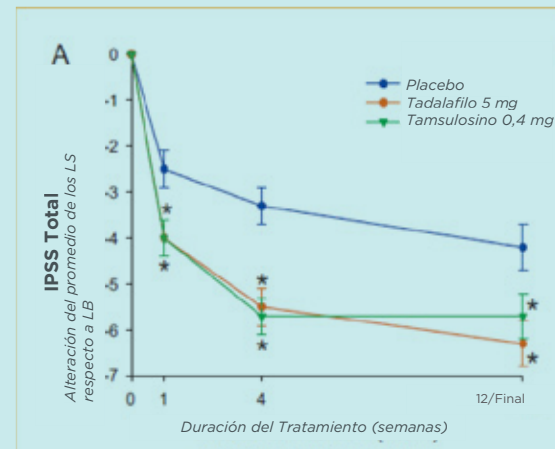
	Placebo (N = 164) n/N ¹ (%)	Tadalafilo 5 mg (N = 161) n/N ¹ (%)	valor de p
PGI-I¹			0,003
Mejor	91 de 158 (57,6)	115 de 155 (74,2)	
Sin alteración	57 de 158 (36,1)	30 de 155 (19,4)	
Peor	10 de 158 (6,3)	10 de 155 (6,5)	
CGI-I¹			0,009
Mejor	87 de 158 (55,1)	110 de 155 (71,0)	
Sin alteración	59 de 158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

Más del 70% de los pacientes y de los médicos percibieron mejoría sintomática en el grupo con Tadalafilo 5mg una vez al día.

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^d



LS = cuadrados mínimos; IPSS = International Prostate Symptom Score.

Uroflujometría.

	Placebo (n=172)	Tadalafilo 5 mg (n=171)	Tamsulosina 0,4 mg (n=168)
Qmax. ml/s:	n = 147	n = 156	n = 144
Línea de base	10,5 ± 4,1	9,9 ± 3,6	9,4 ± 3,3
Alteración del promedio	1,2 ± 4,8	2,4 ± 5,5	2,2 ± 4,1
Alteración de la mediana	0,3	1,6	1,6
Valor de p vs placebo	-	0,009	0,014

Oelke *et al.* Eur Urol. 2012.

¿Es comparable Tadalafilo 5mg una vez al día con las otras moléculas para tratar pacientes con LUTS/HPB?

¿Que características tenían los pacientes en los estudios más representativos?

Estudio	Peso Prostático ±	IPSS o puntuación AUA ±	Flujo Máximo ±
MTOPOS 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; MTOPOS = Medical Therapy of Prostatic Symptoms; Combat = Combination of Avodart and Tamsulosin; LVHG = estudio para determinar la dosis.

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 a 12 meses.

	IPSS o Puntuación AUA	Flujo Máximo
Doxazosina ¹	- 6	+ 3ml
Finasterida ¹	- 4	+ 1,8ml
MTOPOS ¹	- 6	+ 3,6ml
Dutasterida ²	- 4,2	+1,5ml
Tamsulosina ²	- 4,5	+0,9ml
Combat ²	- 5,6	+2ml
Tadalafilo^{3,4}	- 5	+ 1,6ml (12sem)⁵

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

Cambios en el IPSS de acuerdo a criterios de severidad.

Criterio	N	Placebo	Tadalafilo 5mg
Edad > 65 años	611	-3,3	-5,4*
IPSS ≥ 20	515	-5,1	-7,9*
Uso previo de alfa-bloqueantes	407	-2,6	-5,7*

* P < 0,05

Análisis del propio autor de los diferentes estudios clínicos Fase 3.

Beneficios complementarios de Tadalafilo 5mg una vez al día durante el tratamiento de pacientes con 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^a, Anne M. Wolka^a, Lars Viktrup^a

Incremento del IIEF- FE en pacientes con LUTS/HPB.

Criterio de severidad	N	Placebo	Tadalafilo
Edad > 65 años	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-bloqueantes	72	0,9 ± 1,0	4,2 ± 1,0*

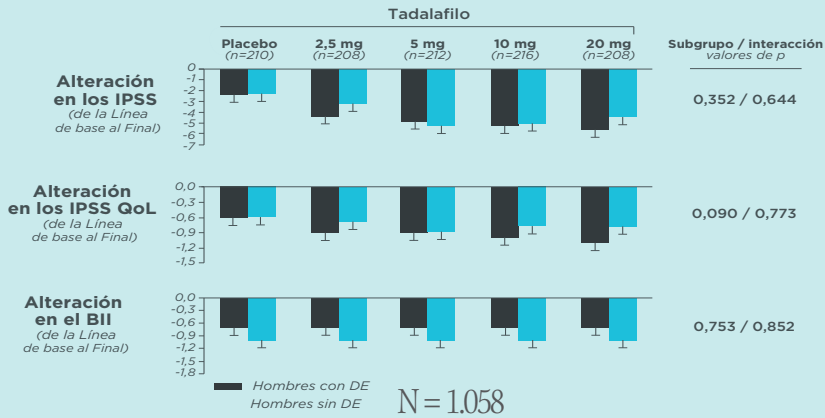
* P < 0.05

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 Elion-Mboussa, and Lars Viktrup



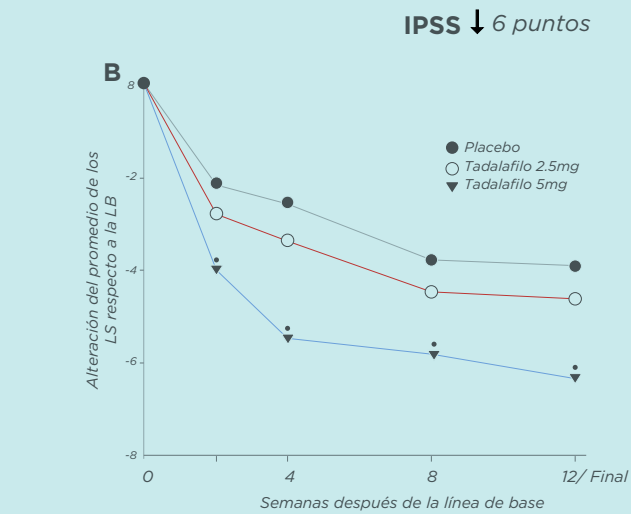
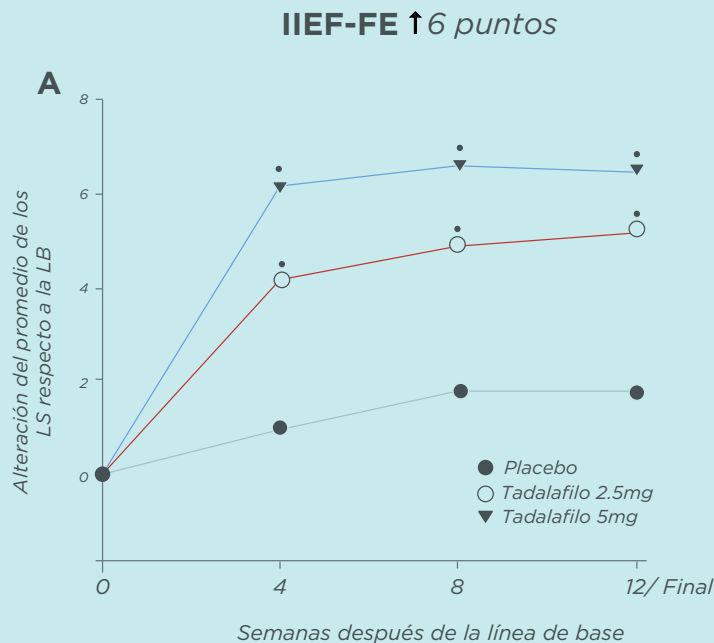
La eficacia del Tadalafil 5mg/día para tratar varones con LUTS es independiente a la presencia concomitante de disfunción eréctil.

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.



Estudio Fase 2 para determinar dosis.

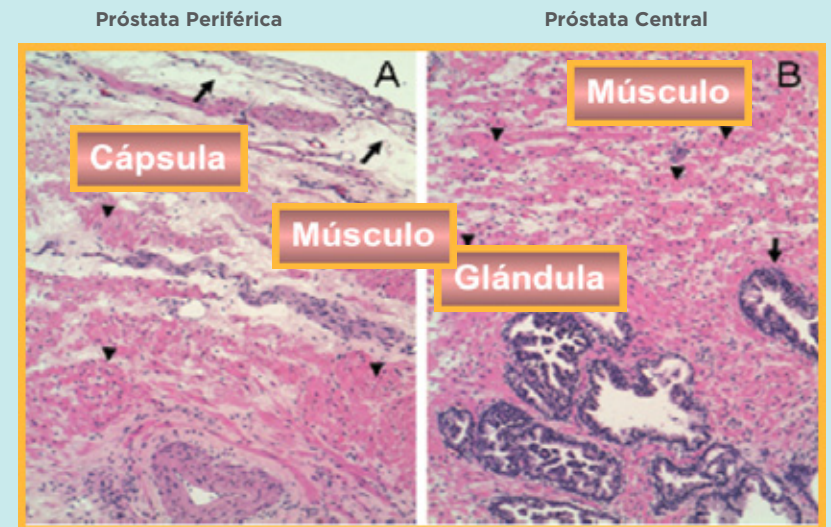
LS = cuadrados mínimos; LB = línea de base; IIEF-FE = International Index of Erectile Function-domínio de la Función Eréctil; IPSS = International Prostate Symptom Score.

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 I, Sáenz de Tejada J.

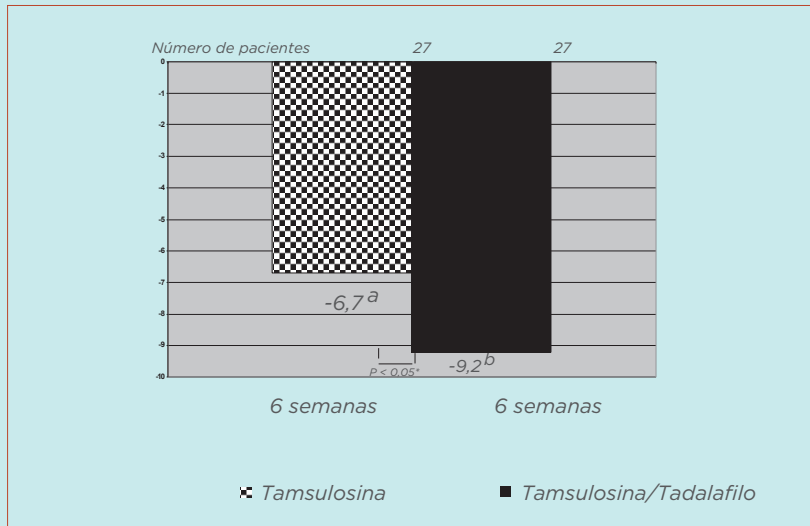


El Tadalafil favorece la acumulación de GMPc cuando la próstata es relajada con nitroprusiato de sodio e incrementa la acción relajante de la Tamsulosina en la zona periférica y cuello vesical cuando fue contraída por estímulos eléctricos.

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.

*Test estadístico Tukey-Kramer, y ANOVA en el pós-test, $p < 0,05$.

a. Desviación Estándar: 3,87; b. Desviación Estándar: 5,08.

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

SEGURIDAD

Tadalafilo 5mg/día

en pacientes con

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 reportados por $\geq 2\%$ de los pacientes de cualquiera grupo de tratamiento. Estudio de 12 semanas.

	Placebo	Tadalafilo 5mg
Cefalea	2,8	2,8
Dispepsia	0	4,7
Diarrea	1,4	2,8
Más de un evento adverso	21,2	30,7
Evento adverso serio	2,8	0,5
Descontinuación x EA	2,4	5,7

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

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 reportados por $\geq 3\%$ de los pacientes que fueran tratados con tadalafilo 5mg. Estudio abierto de 12 meses.

	Tadalafilo 5mg (%)
Dispepsia	4
Reflujo gastro-esofágico	4
Dolor de espalda	3,7
Cefalea	3
Más de un evento adverso	57,6
Evento adverso serio	4,7
Descontinuación x EA	5,2

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

CONCLUSIONES

- Tadalafilo 5mg toma diaria demostró eficacia y seguridad para tratar pacientes con LUTS/HPB.
- Su eficacia es independiente de la severidad de los síntomas, la edad y el uso previo de alfa-bloqueantes.
- Mejora la capacidad eréctil, siendo la disfunción eréctil altamente prevalente en esta población.

Adolfo Casabé: *Urólogo consultor; Sociedad Argentina de Urología; Hospital Durand e IME. Buenos Aires, Argentina.*



IME Instituto Médico Especializado



Hospital Durand

HUMOR

