

ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ *I*

Συνδυασμοί φαρμάκων στην Ουρολογία

Άλλοι συνδυασμοί

Γιαννίτσας Κώστας

Πορταριά 20/03/14

Σύγκριση συμφερόντων (ΕΟΦ 14660/25.02.2011)

- 2004-2006: Ιατρός Κλινικής Έρευνας, Φαρμασέρβ-Λίλλυ
- 2006-2007: Ιατρικός σύμβουλος, Pfizer Hellas
- 2008-2012: Χορηγούμενες κλινικές μελέτες φάσης II- IV:
Elli-Lilly, Pfizer, Astellas, Ferring, Active Biotech
- Advisory Boards: Φαρμασέρβ-Λίλλυ, Astellas
- Honoraria: Pfizer, Astellas

Θεραπευτικές ενδείξεις

Στυτική δυσλειτουργία

Πρόωρη εκσπερμάτιση

Συνδυασμοί φαρμάκων στην Ουρολογία

Στυτική δυσλειτουργία

PDE-5 Is & Ενδοουρηθρική αλπροσταδίνη

Author	N	Follow up	Outcome	Results		
				Sildenafil	Alprostadil	Combination
Mydlo <i>et al</i> 2000	120	18 months	IIEF-EF	19.8 ± 1.8	15.2 ± 1.6	24.1 ± 2.0*
Nehra <i>et al</i> 2002	28	30 months	GAQ	100% improvement vs 0% monotherapy		
Raina <i>et al</i> 2005	23	≥ 4 attempts	IIEF VAS	83% improvement of EF 38% Increased VAS		

*P<0.001 vs each monotherapy

Συνδυασμοί φαρμάκων στην Ουρολογία

Στυτική δυσλειτουργία

PDE-5 Is & ICI

Author	N	Follow up	Outcome	Results		
				Sildenafil	ICI	Combination
McMahon <i>et al</i> 1999	93	Every 4 weeks for 3.5 months	IIEF Q3 score	3.1	2.3	3.3
			ICI failures Q4 score	2.4	1.9	3.1
				*32/93 responded to salvage sildenafil		
				*29/61 responded to combination		
Nandipati <i>et al</i> 2006	22	6 months	IIEF CDU	10.5±1.8	19.4±2.4	22.1±0.3

*P<0.05 vs each monotherapy

Συνδυασμοί φαρμάκων στην Ουρολογία

Στυτική δυσλειτουργία

PDE-5 Is & statins

Author	N	Treatment	Follow up (Weeks)	Outcome	Results	
					Placebo	Combination
Herrmann <i>et al.</i> 2006	20 sildenafil failures	80mg atorvastatin or placebo	12	IIEF-EF	No improvement	Improvement
Bank <i>et al.</i> 2006	35 sildenafil failures	40mg atorvastatin quinapril placebo	12	IIEF-5	No improvement	Improvement with quinapril not atorvastatin
Gokkaya <i>et al.</i> 2008	25 Chol >200mg/dl	Sildenafil 40mg atorvastatin combination	4	IIEF-EF	Combination treatment IIEF significantly better than monotherapy	
Dadkhah <i>et al.</i> 2010	131 sildenafil failures LDL>120mg/dl	40mg atorvastatin or placebo	12	IIEF-5 GAQ	IIEF improved significantly with atorvastatin vs placebo	
El-Sisi <i>et al.</i> 2013	20 sildenafil failures	40mg atorvastatin Vitamin E placebo	6	IIEF Rigiscan	Only atorvastatin achieved significant improvements	

Συνδυασμοί φαρμάκων στην Ουρολογία

Στυτική δυσλειτουργία

PDE-5 Is & alpha-blockers (1)

Author	N	Follow up	Outcome	Results		
				Alfuzosin	PDE-5 I	Combination
De Rose <i>et al</i> 2002	28	2 months	IIEF-EF		13.5 ± 4.1	20.86 ± 3.2*
Kaplan <i>et al</i> 2007	62	3 months	IIEF-EF	20.3±5.2	21.4±5.7	25.7±4.9
			IPSS	14.6±3.7	14.9±4.2	13.5±4.2
Liguori <i>et al</i> 2009	66	3 months	IIEF-EF	16.0±4.6	18.8±4.8	19.9±4.8
			IPSS	10.5±3.6	12.5±5.6	9.0±4.0

Συνδυασμοί φαρμάκων στην Ουρολογία

Στυτική δυσλειτουργία

PDE-5 Is & alpha-blockers (2)

Author	N	Follow up	Outcome	Results		
				Tamsulosin	Sildenafil	Combination
Cantoro <i>et al</i> 2013	44 ¹	60 days	IIEF-EF IPSS		No statistical difference	
Tuncel <i>et al</i> 2010	60	8 weeks	IIEF	No improvement	No statistical difference	

1. type III chronic prostatitis

Συνδυασμοί φαρμάκων στην Ουρολογία

Στυτική δυσλειτουργία

PDE-5 Is & τεστοστερόνη

Author	N	Treatment	Follow up (Weeks)	Outcome	Results	
					Placebo	Combination
Aversa <i>et al.</i> 2003	20 sildenafil failures T:12.8±2.1nmol/L Ft:260±18pmol/L	5mg testo TTS or placebo	4	IIEF-EF	14.4±1.4	21.8±2.1*
Snabsigh <i>et al.</i> 2007	75 sildenafil failures T:≤ 13.88nmol/L	1%T-Gel or placebo	12	IIEF-EF change	4.4	2.1**
Spitzer <i>et al.</i> 2012	140 IIEF-EF<25 T:<11.45 nmol/L fT:<173.35 pmol/L	10g testo Gel or placebo	14	IIEF-EF	Between group difference 2.2 [CI, -0.8 to 5.1] p = 0.150	
Buvat <i>et al.</i> 2011	173 PDE-5I failures T:<13.9nmol/L	Tadalafil 10mg + 5/10 mg testo Gel or placebo	12	IIEF-EF	Between group difference Significant only for baseline T<10.4nmol/L	

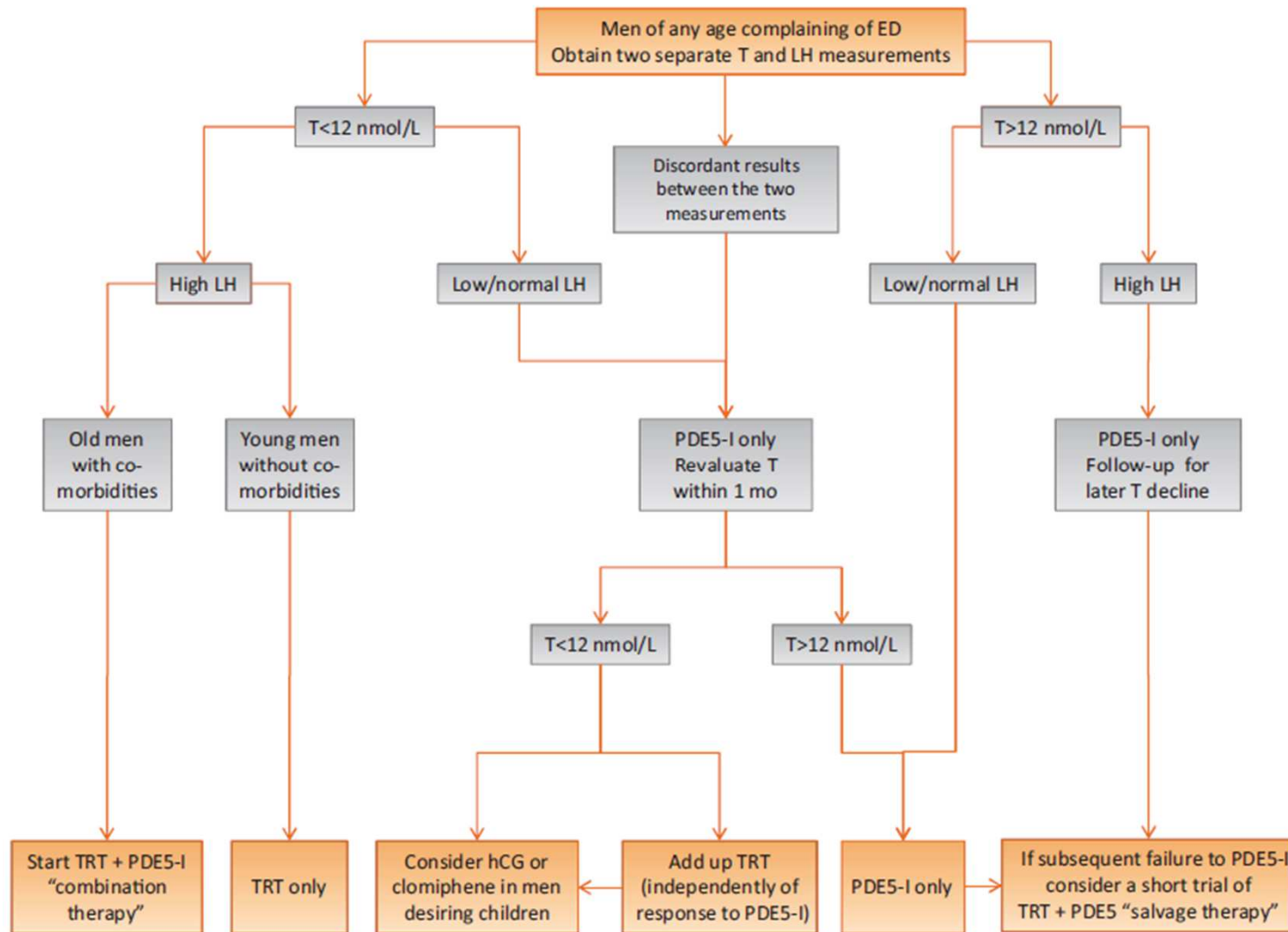
*P<0.05 vs PDE5I alone

p=0.029 at 4 weeks **ONLY

Testosterone for ED

- Normal values of testosterone are unknown
- General agreement:
 - Total T >12nmol/l (350ng /dl) does not need TRT
 - Total T < 8nmol/l (230ng /dl) will eventually need TRT
- “Compensated ”or “subclinical” Hypogonadism
- PDE-5 Is increase testosterone levels by 3-6 nm/Lt
 - age and LH dependently

Αλγόριθμος θεραπείας ED με επηρεασμένες τιμές Τεστοστερόνης



Συνδυασμοί φαρμάκων στην Ουρολογία

Πρόωρη εκσπερμάτιση

SSRIs & PDE-5 Is

- Έχουν ρόλο οι PDE-5 Is στη θεραπεία της ΡΕ;
 - Παθοφυσιολογικό υπόβαθρο
 - Δράση στο ΚΝΣ (↓ συμπαθητικού τόνου, ↑ σεροτονίνης)
 - Δράση στην περιφέρεια (χάλαση VD, SV)
 - Κλινικές ενδείξεις
 - 3 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες
 - Ενδείξεις αποτελεσματικότητας ανώτερης των SSRIs
 - Άλλα οφέλη (↓ post-ejaculatory refractory time)

Συνδυασμοί φαρμάκων στην Ουρολογία

Πρώρη εκσπερμάτιση

SSRIs & PDE-5 Is

Author	Treatment	N	Design	PE definition	IELT increase
Salonia <i>et al</i> 2002	Slidenafil ¹ +paroxetine ³	40	Open label	Lifelong	4.95 ± 0.01
	vs paroxetine ³	40	Non randomized	+ aquired	vs 3.90 ± 0.01
Hoseini <i>et al</i> 2007	Slidenafil ¹ + fluoxetine ⁴	43	Double blind	Lifelong	4.55
	vs fluoxetine ⁴	48	Randomized		3.8
Mattos <i>et al</i> 2008	Tadalafil ²	15		Lifelong	2.4 ± 1.9
	vs placebo	15	Double blind		vs 3.9 ± 0.4
	vs Tadalafil ² + fluoxetine ⁵	15	Randomized		vs 3 ± 1.6
	vs fluoxetine ⁵	15			vs 4.8 ± 3.5

1. 50mg PRN, 2. 20mg PRN, 3. 10mg for 21 days, then 20 PRN, 4. 20mg x 2 for 4weeks then 20mg PRN, 5. 90 mg once weekly