

Peyronieho choroba - konzervativní léčba a využití nízkovýkonného laseru

*A. Horák, P. Fojtík**

*ANDROPHARM s.r.o.; urologicko - andrologická ambulance,
Ostrava - Poruba*

**Urologické odd. FN sP Ostrava*



ANDROPHARM s.r.o.

□ Historie

- ✓ *Francois Gigot de la Peyronie (1743), chirurg, osobní lékař Ludvíka XIV*

□ Klinický obraz

- ✓ *trias příznaků - indurace, deviace, bolest*
- ✓ *PCH se sdružuje i s poruchou erekce v důsledku narušení venookluzivního systému*



☐ Incidence

- ✓ 4,3 na 100 000 mužů ve věku 20 - 29 let
- ✓ 66 na 100 000 mužů ve věku 50 - 59 let
- ✓ 2/3 pacientů s PCH je ve věkové skupině 40 - 60 let

☐ Etiopatogeneza

✓ Traumatická

patologické hojení mikrotraumat tuniky albuginei (koitus, spánek na břicho nebo v těsných kalhotách s erekcí)

✓ Genetická

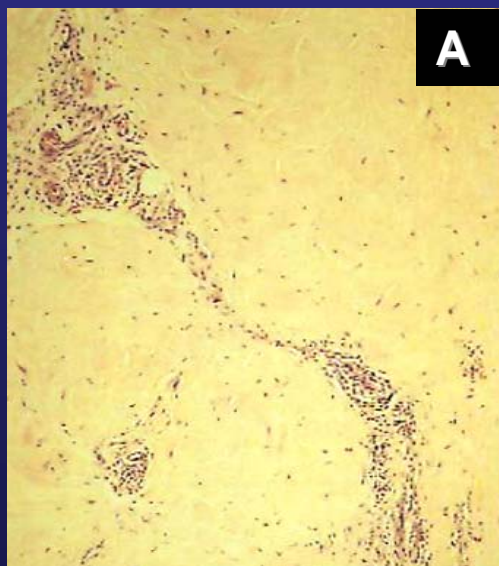
genetická predispozice, pouze 2 % ve vztahu k PCH, ale až 16 - 20% k Dupuytrenově kontraktuře, možný vztah k antigenům HLA-B27, HLA-A1, HLA-DQw2, HLA-DQ5 a autoimunitní povaze onemocnění

✓ Infekční

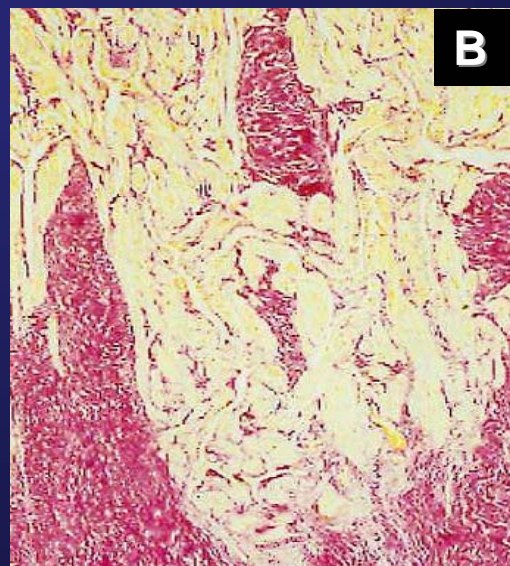
vztah k infekčnímu agens nebyl jednoznačně prokázán

□ *Histopatologie*

- ✓ *PCH je řazena do fibromatóz Dupuytrenova typu*
- ✓ *PCH je spojena s redukcí elastických vláken a desorganizací kolagenních snopců tuniky albuginei a následným ukládáním depozit kalcia spolu se změnami intercelulární matrix*



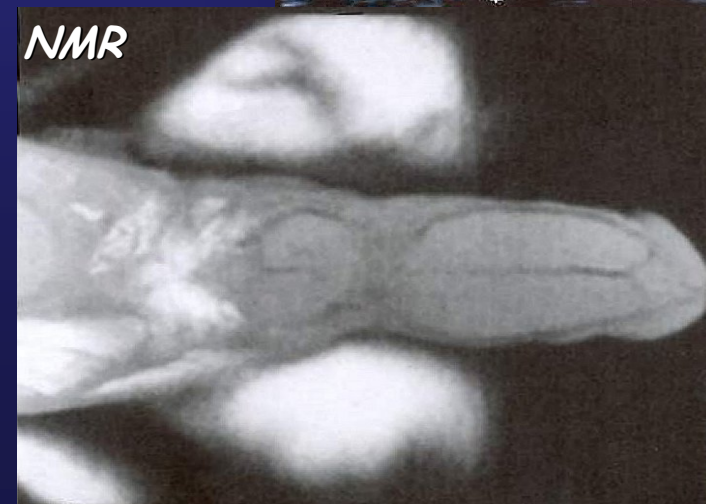
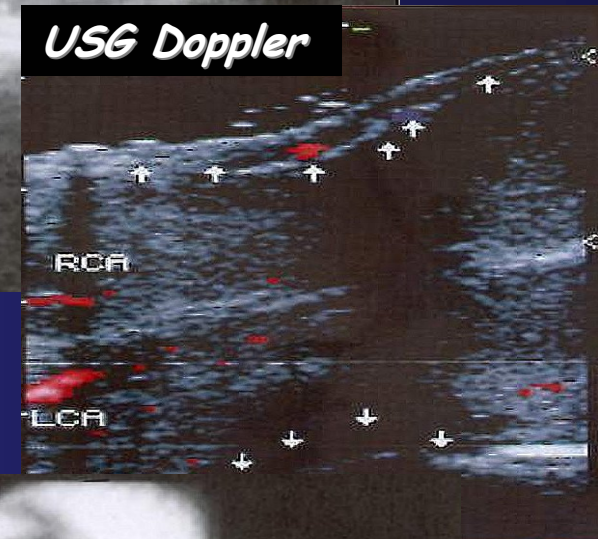
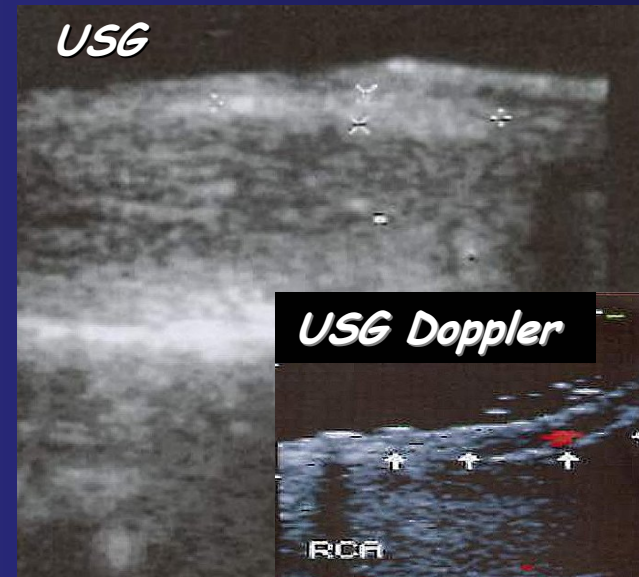
Fáze zánětlivá



Fáze fibrózní

☐ *Diagnóza*

- ✓ *anamnéza*
- ✓ *palpační nález*
- ✓ *fotografická dokumentace
nebo CIS - test*
- ✓ *USG sondou o frekvenci
5 - 7,5 MHz*
- ✓ *NMR*
- ✓ *měkký rtg snímek*



□ *Diferenciální diagnóza*

- ✓ *kongenitální deviace penisu*
- ✓ *stav po fraktuře penisu*
- ✓ *stav po kavernitídě*
- ✓ *fibróza po priapismu*
- ✓ *stav po trombóze v. dorsalis penis*
- ✓ *stav po intrakavernózní injekční terapii*
- ✓ *stav po iatrogenním poranění při katetrizaci a jiné instrumentaci*

☐ *Možnosti konzervativní terapie*

- ✓ *perorální medikace*
- ✓ *injekční intralesionální aplikace*
- ✓ *alternativní způsoby terapie*
- ✓ *kombinovaná terapie*

☐ Historie konzervativní terapie PCH

18. století

19. století

20. století

1743	rtuť a minerální voda	de la Peyronie
1844	jodid sodný	Ricord
1864	elektrina	Van Buren
1876	bromidy + hypertermie	Hodgen
1890	síra	Dubuc
1896	síran měďnatý	O'Zoux
1901	salicyláty + thiosinamin	Sachs
1902	arzen	Passoyer
1907	fibrolysin	Mendel
1910	ionizace	Lavenant
1911	mléko	Van der Pool
	záření - X	Lavenant
1912	ultrafialové záření	LeFur
1922	injekce trypsinu	Sonntag
	radium	Kummer
1943	diatermie	Wesson
1949	vitamin E	Scardino a Scott
1954	injekce hydrokortisonu	Teasley
	injekce steroidů+hyaluronidázy	Bodner a kol.
1959	přámaninobenzoát sodný	Zarafonietis a Horrax
1960	iontoforeza histaminu	Whalen
1963	prednizolon	Cheasney
1967	ultrazvuk	Heslop a kol.
	dimetyl sulfoxid	Persky a Steward
	iontoforeza steroidů	Rothfeld a Murray
1970	procarbazin	Aboulker a Benassayag
1975	injekce parathormonu	Morales a Bruce
1981	orgotein	Bartsch a kol.
1983	β-aminotryptilin	Gelbard a kol.
1985	injekce kolagenázy	Gelbard a kol.
	laserová ablace	Puente de la Vega a kol.
1988	prostacyklin	Strachan a Pryor a kol.
1989	litotrypse	Bellorofonte a kol.
1991	interferon α-2b	Benson a kol.
1992	tamoxifen	Ralph a kol.
1994	injekce verapamilu	Levine a kol.
	kolchicin	Akkus a kol.
1999	nízkovýkonný laser	Vrabec a kol.

☐ *Perorální terapie PCH v ČR 1*

❖ *vitamín E*

- ✓ *antioxidační účinek tokoferolu, interference s hojením pojivové tkáně, při jeho nedostatku vznik kontraktur a jizev tkáně*
- ✓ *Scardino a Scott v roce 1948 jako první referovali příznivý efekt tokoferolu na PCH, deviate se zmenšila či vymizela u 78% , zmenšení plaků u 91% pacientů*
- ✓ *2/3 mužů mělo po terapii vitamínem E zlepšení symptomů (Devine a Horton, 1987)*
- ✓ *žádné zlepšení onemocnění po vitamínu E nepozorovali (Gelbard a kol, 1990)*
- ✓ *minimální benefit terapie vitamínem E na deformitu a velikost plaku (Pryor a Farell, 1983)*
- ✓ *nutnost dlouhodobého podávání 6 - 12 měsíců v dávce 3 x 100mg, při dlouhodobém dávkování se mohou vyjíměčně objevit dyspepsie, bolesti hlavy, únava a slabost*
- ✓ *Vitamin E SVUS® 30 cps .á 100mg, doplatek 41,11,- (PCDBS - bez efektu)*



□ *Perorální terapie PCH v ČR 2*

❖ *paraaminobenzoát sodný (POTABA®)*

- ✓ *vliv na pojivovou tkáň prostřednictvím antioxidačních vlastností*
- ✓ *hodnocení efektu rozporuplné*
- ✓ *první výsledky povzbudivé, u 85% pacientů úprava deviace (Zarafonetix and Horrax, 1959)*
- ✓ *signifikanční efekt na zmenšení plaků versus placebo, bez signifikatního efektu na deviaci a bolest (Weidner W., 1999)*
- ✓ *100% odeznění bolestí, 61,6% zmenšení plaku s dobrým efektem i na deviaci a erekci (Marenčák J., Jurica M., 1999)*
- ✓ *nutnost dlouhodobého podávání 3 - 12 měsíců 4 x 3g/den, mnohdy spojeno s GIT potížemi*
- ✓ *POTABA® Glenwood , 240 tbl. á 500mg, doplatek 1055,50,-*
- ✓ *není registrován v ČR*

(PCDBS - efekt na velikost plaku a progresi deviace)

☐ *Perorální terapie PCH v ČR 3*

❖ *tamoxifen*

- ✓ *snižuje produkci TGF- β , interference se zánětlivým procesem, snižuje syntézu kolagenu a proteáz*
- ✓ *dobrý efekt u 55% pacientů v časném stádiu onemocnění (Ralph a kol, 1992)*
- ✓ *bez efektu na bolest, zakřivení a velikost plaku ve srovnání s placebem (Teloken a kol., 1999)*
- ✓ *nutnost dlouhodobého podávání nejméně 3 měsíce 20mg/den, riziko elevace jaterních testů*
- ✓ *TAMOXIFEN EBEWE[®], 100tbl. á 20mg, cena 335,00,-*

□ Perorální terapie PCH v ČR 4

❖ kolchicin

- ✓ kolchicin ovlivňuje inhibicí syntézy kolagenu a inhibicí motility a adheze leukocytů, inhibicí mitózy a také blokádu lipooxygenázové cesty kyseliny arachidonové jak zánětlivou tak fibrotickou fází PCH (Akkus a kol. , 1994)
- ✓ vymizení bolesti je popisováno u 78%, zmenšení deviace u 26% a vymizení plaku u 20% pacientů, bez signifikantních změn na erekci (Akkus a kol. , 1994)
- ✓ lepších výsledků dosaženo v časně fázi onemocnění do 6-ti měsíců jeho trvání, v 95% odeznění bolestí a 30% zlepšení deviace (Kadioglu a kol., 2000)
- ✓ bez signifikantních změn bolestí, deviace a velikosti plaku mezi skupinou léčenou kolchicinem a skupinou s placebem (Safarijenad, 2004)
- ✓ nutnost dlouhodobého podávání cca 5 měsíců, vzestupná dávka od 0,6 - 2,4mg /den, nutnost pravidelných kontrol krevního obrazu co 2 měsíce, častý výskyt GIT obtíží
- ✓ COLCHICUM-DISPERT[®], 50 tbl. obd. á 500mg, cena 136,35,-

(PCDBS - bez efektu)

☐ *Injekční terapie PCH v ČR 1*

❖ *kortikoidy*

- ✓ *první zmínka o příznivém efektu u 24 pacientů po lokální injekční aplikaci steroidů (Teasley, 1954)*
- ✓ *u 85% pacientů zlepšení po aplikaci 2 - 4 injekcí dexametazonu 1 x týdně (Desanctis, 1967)*
- ✓ *u 75% pacientů zmenšení nebo vymizení bolestí, zmenšení deviace ve 20,5%, zmenšení nebo vymizení indurací v 34% po 8 - 10 injekcích kortikoidů do plaku nebo jeho okolí v akutní fázi PCH (Demey a kol, 2006)*
- ✓ *excesivní lokální dlouhodobá aplikace steroidů může vést naopak k tkáňové atrofii a následnému jizvení tuniky albuginei, nervově cévního svazku se ztrátou elasticity (Akkus, 1994)*
- ✓ *DEXAMED® inj., 10 amp. á 2ml, cena 80,75,- (0)*
DIPROPHOS® inj., 5 amp. á 1ml, cena 280,49,- (0)

(PCDBS - bez efektu)



☐ Injekční terapie PCH v ČR 2

❖ verapamil

- ✓ *vliv kalciových blokátorů na fibroblasty, změna jejich tvaru a sekrečního typu vede ke zvýšené aktivitě kolagenázy, snížení objemu kolagenu a tvorby fibronektinu (Aggeler a kol, 1984)*
- ✓ *Verapamil zlepšuje symptomy a sexuální dysfunkci, vymizení bolestí záhy po zahájení terapie u 75% pacientu (Levine a kol., 1994)*
- ✓ *vymizení bolesti, zakřivení a zlepšení erekce u 28% pacientů po topické aplikaci verapamilu (Vrabec a Mathernová, 1997)*
- ✓ *žádný signifikantní rozdíl mezi pacienty s topickou aplikací verapamilu a fyziologického roztoku (placebo) - patrně mechanické působení roztoku ? (Nicolai a kol., 2000)*
- ✓ *10 aplikací 2ml verapamilu 1x týdně, není nutnost lokálního anestetika, může dojít k arteficiální erekci*
- ✓ *LEKOPTIN® SANDOZ, 50amp á 2ml, cena 362,50,- (H)*

(PCDBS - bez efektu)

☐ Injekční terapie PCH v ČR 3

❖ interferon alfa - 2b

- ✓ *inhibice fibroblastů , snížení produkce kolagenu a zvýšení aktivity kolagenázy (Duncan a kol, 1991)*
- ✓ *všichni pacienti uvedli změkčení plaků, 45% pacientů zmenšení zúžení penisu během erekce, 20% pacientů zmenšení deviace a 10 % pacientů změnění plaku (Ahuja a kol., 2000)*
- ✓ *u 100% pacientů vymizely bolesti, u 69% pacientů zmenšení a změna konzistence plaku, u 75% pacientů zlepšení erekce (Zámečník a kol., 2004)*
- ✓ *u 3% pacientů zlepšení, 86% beze změny a 10% zhoršení klinického stavu, u 23% pacientů nové plaky na jiných místech, u 10% vznik kalcifikací, léčba označena za nevhodnou u pacientů ve včasné fázi onemocnění (Wegner a kol., 1997)*
- ✓ *nevýhodou terapie je následný „flu-like syndrom“*
- ✓ *aplikace 1MIU 2 x týdně nebo 3MIU 1 x týdně po 6 týdnů*
- ✓ *INTRONA® 18MIU, nastavitelný aplikátor, doplatek 3721,64,- (B/P)*

(PCSBS - efekt nazmenšení deviace a zlepšení sex. funkcí)

☐ Alternativní způsoby terapie PCH v ČR

❖ nízkovýkoný laser (NL)

- ✓ *LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) - zdroj koherentního elektromagnetického záření ve viditelné části spektra a přilehlých oblastech (infračervené a ultrafialová záření)*
- ✓ *laserové záření je monochromatické, polarizované, prostorově i časově koherentní, úzce směrové, má vysokou hustotu energie a je emitováno kontinuálně nebo v impulsech.*
- ✓ *výkon se pohybuje od 10^{-9} - 10^{15} W.*
- ✓ *třída IIIB nepřesahuje 500mW, jen samotný výkon pro biologický účinek není rozhodující, ale hustota energie v J/cm^2*
- ✓ *doporučená hustota energie pro terapii PCH je 10 -20 J/cm^2*
- ✓ *optimální vlnová délka pro povrchové léze je 630 - 750nm, pro hlubší tkáně 830 - 904nm*



□ NL a terapie PCH

- ✓ účinky: *analgetické* - prostřednictvím transdukce membrán nociceptorů a produkcí endogenních opiátů
 - protizánětlivé* - aktivací buněk produkujících mediátory zánětlivé reakce jako je histamin, serotonin, prostaglandiny, cytokiny
 - vazodilatační* - paralýzou prekapilárního sfinkteru navozenou histaminem
 - biostimulační* - zvýšenou produkcí ATP v mitochondriích, dostatek energie vede k vyšší syntéze proteinů v endoplazmatické retikulu a podpoře hojivých procesů
- ✓ NL tlumí nadprodukcí kolagenu, takto aktivovaný myofibroblast je schopen i zpětné resorbce nadprodukovaného kolagenu (Procházka, 2000)
 - ✓ u 76% pacientů došlo k úplné remisi PCH po kombinované aplikaci verapamilu s nízkovýkonným laserem (Vrabec a Mathernová, 1999)
 - ✓ zlepšení bolestí, deviace, impotence a velikosti plaku u 32 pacientů po kombinované terapii NL s preparátem POTABA (Seres Figueras, 1989)

☐ *Vlastní zkušenosti s NL*

❖ *Materiál a metody*

✓ *V roce 2000 léčeno 11 pacientů s PCH na urologickém odd. FN sP Ostrava - Poruba*

- ✓ *název laseru* - *BTL 2000*
- ✓ *nastavený výkon* - *100 mW*
- ✓ *vlnová délka* - *830 nm*
- ✓ *režim* - *kontinuální a pulzní
o frekvenci 5 Hz
v poměru 1 : 1*
- ✓ *počet aplikací* - *10*
- ✓ *délka aplikace* - *individuální dle ozařované plochy
(cca 5 minut)*



☐ *Vlastní zkušenosti s NL*

❖ *Materiál a metody*

- ✓ *Doba hodnocení - před zahájením laseroterapie*
 - *hned po ukončení laseroterapie*
 - *3 měsíce po ukončení laseroterapie*

- ✓ *Hodnocené parametry*

- *subjektivní* - *bolest*

- *velikost indurace*

- *deviace penisu při erekci*

- *erекtilní dysfunkce*

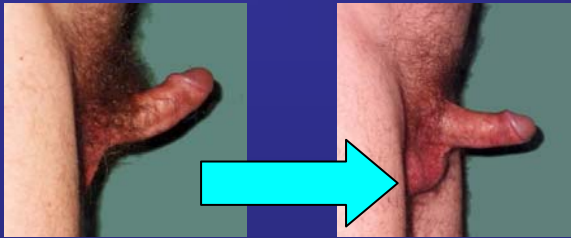
(0 - bez efektu, 1 - nepatrný, 2 - malý, 3 - střední, 4 - velký, 5 - úplný)

- *objektivní* - *palpační velikost indurace*

- *USG penisu 7,5 MHz sondou po aplikaci*
1 ml preparátu Karon®

- *fotografická dokumentace po aplikaci*
1 ml preparátu Karon®

□ Výsledky léčby PCH monoterapií NL



Palpační velikost	72,7% - zmenšeno po terapii
USG velikost	72,7% - zmenšeno po terapii
Deviace při stimulaci	50,0% - zmenšeno po terapii

Příznak	Celkem před terapií	Celkem zlepšení po terapii	0	1	2	3	4	5
Bolest	6	6 - 100,0%	0	0	0	1	1	4
Deviace	8	4 - 50,0%	4	0	3	0	1	0
Indurace	11	8 - 72,7%	3	0	0	4	4	0
ED	3	2 - 66,7%	1	0	0	2	0	0

☐ PACIENTI LÉČENI NL SPOLU S INJEKČNÍ APLIKACÍ VERAPAMILU PRO IPP V ANDROPHARM s.r.o. od 1.1. 2004 - 31.01.2007 (předběžné výsledky)

- ✓ Způsob terapie: NL (20x, 2-3x týdně) + Lekoptin inj. (10x, 1x týdně)
- ✓ Celkový počet: 44 - IPP 34
- fraktura 10 ????
- ✓ Věk: 25 - 78 let, Ø 50,82 let
- ✓ Doba trvání nemoci: 0,08 - 4roky, Ø 0,9 roku
- ✓ Výsledky:

Příznak	Celkem před terapií	Celkem zlepšení po terapii	0	1	2	3	4	5	Neznámo
Bolest	14	14 - 100%	0	0	0	0	3	11	0
Deviace	41	26 - 74%	0	0	3	17	5	1	6
Indurace	44	25 - 66%	0	0	1	16	7	1	6
ED	18	7 - 58%	0	0	0	4	1	2	6

□ Závěry 1

- ✓ výsledky konzervativní terapie IPP jsou nepochybně kontraverzní
- ✓ rozdílnost v hodnocení efektu konzervativní terapie vyplývá nepochybně z heterogenity stavů označovaných jako PCH co se týče jednak ne zcela jasné etiopatogeneze, ale také stadiem a rozsahem onemocnění
- ✓ velmi nepříznivých výsledků je zde dosaženo zejména ve studiích ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou placebem (je placebo aquadisekce fyziologickým roztokem, jsme schopni dosáhnout předpokladů pro PCDBS ... ?)
- ✓ jednoznačně lepších výsledků je dosahováno u časně fáze onemocnění
- ✓ výhodou konzervativní terapie PCH je relativně malá zátěž pacienta a také její kombinovatelnost a opakovatelnost

□ Závěry 2

- ✓ *nevýhodami konzervativní terapie PCH je její nezaručený efekt, pokud se efekt dostaví, tak velmi pozvolna a nevýhodou je také délka terapie zejména u perorálních preparátů*
- ✓ *NL v monoterapii nebo v kombinaci pro svou minimální invazivitu, opakovatelnost, dostupnost a relativně nadějně výsledky má své místo v terapii PCH*
- ✓ *i přesto, že není znám jednoznačný recept na terapii PCH, je třeba se oprostit od nihilistických postojů a nabídnout pacientovi primárně co nejšířší spektrum konzervativních metod, a teprve po jejich selhání zvážit operační řešení, pokud je indikováno.*
- ✓ *nedílnou součástí terapie PCH je i psychoterapeutický přístup k pacientovi, vysvětlení podstaty onemocnění a cíle terapie - „být schopen styku bez bolestí“*



Děkuji

za

pozornost!

ANDR  PHARM s.r.o.