

Χρόνια προστατίτιδα

Αποτελεσματικότητα θεραπείας
& συμμόρφωση των ασθενών

Ηρακλής Χ. Μητσογιάννης

Β' Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Σισμανόγλειο Γ.Ν.Α.

Σύγκρουση συμφερόντων

Ερευνητής, Ομιλητής, Σύμβουλος (κατά την τελευταία 4ετία)
για τις εταιρείες:

- Astellas
- Pfizer
- Allergan
- Galenica
- Merc
- Lilly
- Menarini



Χρόνια προστατίτιδα
ή
«Χρόνια προστατίτιδα»?



Χρόνια βακτηριδιακή προστατίτιδα (CBP) NIDDKD/NIH

- Τύπος I: Οξεία βακτηριδιακή προστατίτις (ABP)
- Τύπος II: Χρόνια βακτηριδιακή προστατίτις (CBP)
- Τύπος III: Σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους (CP/CPPS)
 - A. Φλεγμονώδες
 - B. Μη φλεγμονώδες
- Τύπος IV: Ασυμπτωματική φλεγμονώδης προστατίτις
(ιστολογική προστατίτις)



Χρόνια βακτηριδιακή προστατίτιδα

Chronic bacterial prostatitis	Traditional pathogens:	Fluoroquinolones group 2 or 3	Treatment duration 3–4 weeks
	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>P. aeruginosa</i>	Trimethoprim/cotrimoxazole Macrolides	If fluoroquinolone resistance. Treatment duration 2–3 months Experimental as combination therapy because of antibiofilm activity
	Non-traditional pathogens:	Fluoroquinolones group 2 or 3	Treatment duration 3–4 weeks
	<i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i> <i>Corynebacterium</i> spp. <i>C. trachomatis</i> <i>U. urealyticum</i> <i>M. hominis</i>	Macrolides	Evaluated for <i>C. trachomatis</i>



«Χρόνια προστατίτιδα»

- Σύνδρομο προστατικού πόνου (PPS)
- Σύνδρομο χρόνιας πυελικού άλγους (CPPS)
 - Σύνδρομο κυστικού πόνου
 - Σύνδρομο προστατικού πόνου
 - Σύνδρομο ορχικού πόνου
 - Σύνδρομο οσχέϊκού πόνου
 - Σύνδρομο ουρηθρικού πόνου
 - Σύνδρομο κολπικού πόνου
 -



Εντόπιση πόνου στο CPPS

● Προστάτης/περίνεο	46%
● Όσχεο/όρχεις	39%
● Πέος	6%
● Κύστη	6%
● Ράχη	2%

Zermann DH et al, J Urol 1999



Σύνδρομο προστατικού άλγους (Prostate Pain Syndrome, PPS)

- Συνεχές ή υποτροπιάζον προστατικό άλγος τους τελευταίους 3 μήνες
- Συνδυασμός με συμπτώματα δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος ή σεξουαλική δυσλειτουργία (LE 2b)
- Αρνητικές συνέπειες (γνωσιακή & σεξουαλική λειτουργία, συμπεριφορά, συναίσθημα) (LE 2b)
- Απουσία λοίμωξης ή άλλης εμφανούς τοπικής παθολογίας (LE 3)



Χρόνιος πόνος

- Μεταβολές στο ΚΝΣ (...κεντρική ευαισθητοποίηση)
 - → διατήρηση του αισθήματος του πόνου ακόμη και μετά την εξάλειψη του αλγογόνου ερεθίσματος
 - → μεγέθυνση αντίληψης πόνου
 - Μη αλγογόνα ερεθίσματα γίνονται αντιληπτά ως επώδυνα (αλλοδυνία)
 - Αλγογόνα ερεθίσματα γίνονται αντιληπτά ως περισσότερο επώδυνα από το αναμενόμενο (υπεραλγησία)



EAU Guidelines 2014

3.1.6 *Conclusions and recommendations: assessment/diagnosis PPS*

Conclusions	LE
PPS is associated with negative cognitive, behavioural, sexual, or emotional consequences, as well as with symptoms suggestive of lower urinary tract and sexual dysfunction.	2b
PPS has no known single aetiology.	3
Pain in PPS involves mechanisms of neuroplasticity and neuropathic pain.	2a
PPS has a high impact on QoL.	2b
Depression and catastrophic thinking are associated with more pain and poorer adjustment.	3
The prevalence of PPS-like symptoms is high in population-based studies (> 2%).	2b
There is significant overlap of symptoms with other conditions.	2b
Reliable instruments assessing symptom severity as well as phenotypic differences exist.	2b



Εκτίμηση συμπτωματολογίας

- NIH-CPSI (Chronic Prostatitis Symptom Index)
 - Πόνος
 - Ούρηση
 - Ποιότητα ζωής

Litwin MS et al, J Urol 1999

A validated symptom and quality of life scoring instrument, such as the NIH-CPSI, should be considered for initial assessment as well as for follow-up.

B



Pain or Discomfort

1. In the last week, have you experienced any pain or discomfort in the following areas?

- | | | |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| a. Area between rectum and testicles (perineum) | Yes <input type="checkbox"/> _1 | No <input type="checkbox"/> _0 |
| b. Testicles | <input type="checkbox"/> _1 | <input type="checkbox"/> _0 |
| c. Tip of the penis (not related to urination) | <input type="checkbox"/> _1 | <input type="checkbox"/> _0 |
| d. Below your waist, in your pubic or bladder area | <input type="checkbox"/> _1 | <input type="checkbox"/> _0 |

2. In the last week, have you experienced:

- | | | |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| a. Pain or burning during urination? | Yes <input type="checkbox"/> _1 | No <input type="checkbox"/> _0 |
| b. Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)? | <input type="checkbox"/> _1 | <input type="checkbox"/> _0 |

3. How often have you had pain or discomfort in any of these areas over the last week?

- | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> _0 Never | <input type="checkbox"/> _1 Rarely | <input type="checkbox"/> _2 Sometimes |
| <input type="checkbox"/> _3 Often | <input type="checkbox"/> _4 Usually | <input type="checkbox"/> _5 Always |

4. Which number best describes your AVERAGE pain or discomfort on the days that you had it, over the last week?

- | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> _0 | <input type="checkbox"/> _1 | <input type="checkbox"/> _2 | <input type="checkbox"/> _3 | <input type="checkbox"/> _4 | <input type="checkbox"/> _5 | <input type="checkbox"/> _6 | <input type="checkbox"/> _7 | <input type="checkbox"/> _8 | <input type="checkbox"/> _9 | <input type="checkbox"/> _10 |
| NO PAIN | | | | | PAIN AS BAD AS YOU CAN IMAGINE | | | | | |

Urination

5. How often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating, over the last week?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> _0 Not at all | <input type="checkbox"/> _1 Less than 1 time in 5 |
| <input type="checkbox"/> _2 Less than half the time | <input type="checkbox"/> _3 About half the time |
| <input type="checkbox"/> _4 More than half the time | <input type="checkbox"/> _5 Almost always |

6. How often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating, over the last week?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> _0 Not at all | <input type="checkbox"/> _1 Less than 1 time in 5 |
| <input type="checkbox"/> _2 Less than half the time | <input type="checkbox"/> _3 About half the time |
| <input type="checkbox"/> _4 More than half the time | <input type="checkbox"/> _5 Almost always |

Impact of Symptoms

7. How much have your symptoms kept you from doing the kinds of things you would usually do, over the last week?

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> _0 None |
| <input type="checkbox"/> _1 Only a little |
| <input type="checkbox"/> _2 Some |
| <input type="checkbox"/> _3 A lot |

8. How much did you think about your symptoms, over the last week?

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> _0 None |
| <input type="checkbox"/> _1 Only a little |
| <input type="checkbox"/> _2 Some |
| <input type="checkbox"/> _3 A lot |

Quality of Life

9. If you were to spend the rest of your life with your symptoms just the way they have been during the last week, how would you feel about that?

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> _0 Delighted |
| <input type="checkbox"/> _1 Pleased |
| <input type="checkbox"/> _2 Mostly satisfied |
| <input type="checkbox"/> _3 Mixed (about equally satisfied and dissatisfied) |
| <input type="checkbox"/> _4 Mostly dissatisfied |
| <input type="checkbox"/> _5 Unhappy |
| <input type="checkbox"/> _6 Terrible |

Scoring the NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index Domains

Pain:

Total of items 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, and 4

Urinary Symptoms:

Total of items 5 and 6

Quality of Life Impact:

Total of items 7, 8, and 9

The UPOINT System

- Urinary, Psychosocial, Organ –specific, Infection, Neurologic/Systemic, Tenderness
- Συσχέτιση κάθε domain με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων στα CP/CPPS & IC

- Shoskes DA et al, *Urology* 2009; 73: 538-42

- Nickel JC et al, *J Urol* 2009; 182: 155-60

- Συσχέτιση μεταξύ NIH-CPSI και UPOINT

Hedelin HH et al, Scand J Urol Nephrol 2009; 43: 373-6

- Ο καθορισμός του φαινοτύπου μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερο διαχωρισμό των ασθενών για τη θεραπεία

Shoskes D et al, Urology 2010; 75: 1249-53



The UPOINT System

- Urinary, Psychosocial, Organ-specific, Infection, Neurologic/Systemic, Tenderness
- Συσχέτιση κάθε domain με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων στα CP/CPPS & IC

- Shoskes DA et al, Urology 2009; 73: 538-42

- Nickel JC et al, J Urol 2009; 182: 155-60

2.5.3.2.4 Multisystem subdivision

It is recognised that the end-organ where the pain is perceived may not be the centre of pain generation. This classification is based upon the most effective accepted method of classifying and identifying different pain syndromes, that is, by site of presentation. It is argued that keeping the end-organ name in the classification is inappropriate because, in most cases, there are multisystemic causes and effects, with the result that symptoms are perceived in several areas. This is an area in which discussions are ongoing, and despite there being strong arguments for both keeping and dispensing with end-organ classification, the authors have not taken the umbrella approach of referring to all pain perceived in the pelvis as CPPS.



Θεραπεία

Shoskes D et al, Urology 2010; 75: 1249-53

Αιτιολογία



πολυπαραγοντική



Πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες

- Μικροοργανισμοί που δεν καλλιεργούνται
 - Απόφραξη & ούρηση με ↑ πίεση εξωστήρα
 - Ενδοπροστατική παλινδρόμηση
 - Ανοσολογικοί παράγοντες (αυτοανοσία)
 - Δυσλειτουργία κυστικού αυχένα
 - Διαταραχές της λειτουργίας του εξωστήρα
 - Γενετικές ανωμαλίες
 - Μυοσκελετικά αίτια
 - Νευρολογικά αίτια
- Hellstrom WJ et al, Urology 1987*
-Kaplan SA et al, J Urol 1994
-Murnaghan GF et al, Br J Urol 1984
-Kirby RS et al, Br J Urol 1982
-Nickel JC, Infect Urol 2000, Br J Urol 1990



...πολυπαράγοντική αιτιολογία →
Θεραπεία
→ ...συνδυαστική (πολυδύναμη) θεραπεία

Monotherapeutic treatment regimens in PPS may fail.

3

Consider multimodal and phenotypically directed treatment options for PPS.

B



Insufficient data on the effectiveness of:

- Στεροειδή
- Οπιοειδή
- 5^α-RIs
- Αλλοπουρινόλη
- Μυοχαλαρωτικά/Φυσικοθεραπεία
- TURP, TUIP, ριζική προστατεκτομή



Limited data on the effectiveness of:

- Ηλεκτρομαγνητική θεραπεία
- Ηλεκτροβελονισμός
- TUMT
- TUNA



α-blockers

- Συχνή θεραπευτική πρακτική
- Παλαιότερες τυχαιοποιημένες μελέτες: όφελος
- Μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις:
 - μέτρια αποτελεσματικότητα
 - καμία επίδραση στον πόνο

-Dimitrakov JD et al, Urology 2006; 67: 881-8

-Yang G et al, J Androl 2006; 27: 847-52

- Αλφουζοσίνη vs. placebo: παρόμοια αποτελεσματικότητα

Nickel JC et al, N Engl J Med 2008; 359: 2663-73



Systematic review & network meta-analysis 2011

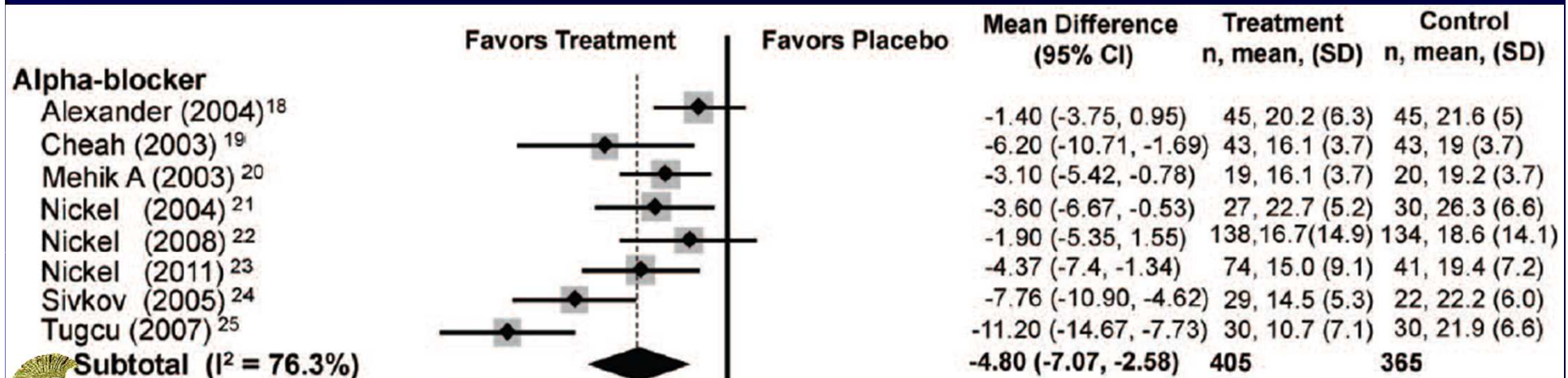
- 23 μελέτες
- α-blockers → σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, του πόνου, της ούρησης και του QoL score (-1 έως -1,7)
- Ασθενείς υπό α-blockers: μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης σε σύγκριση με το placebo
- **Publication bias!**

Anothaisintawee T et al, JAMA 2011; 305: 78-86

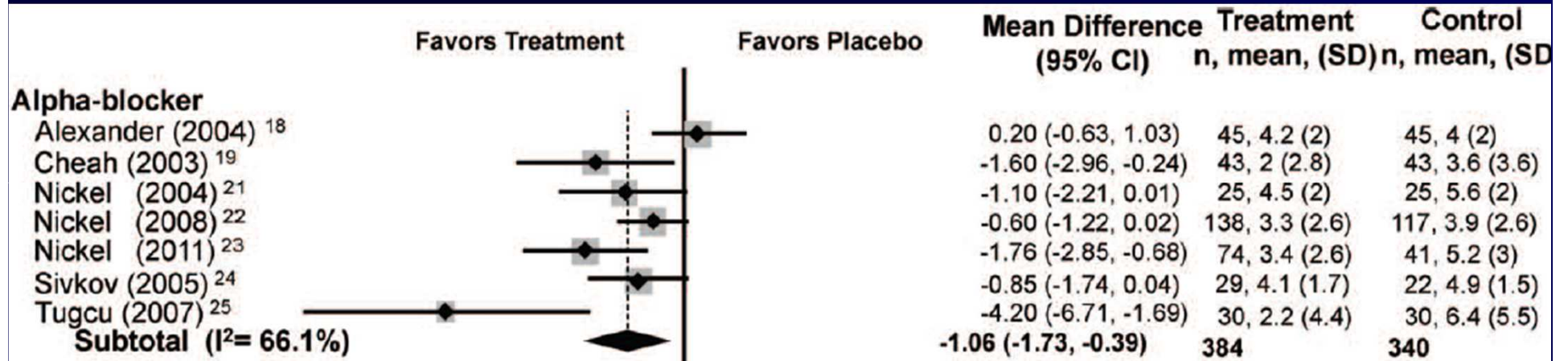


Systematic review & network meta-analysis 2012

- 35 μελέτες
- α -blockers: \downarrow των NIH-CPSI total (-4,8) , pain domain (-2,1), voiding domain (-1,1), QoL domain (-1,4) scores



Systematic review & network meta-analysis 2012



- Στατιστικά και κλινικά **μη σημαντικές** μειώσεις
- Οι νεότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται καλύτερα (...μικρότερης διάρκειας συμπτώματα)



α -blockers



EAU Guidelines 2014

Conclusions	LE
Alpha-blockers have moderate treatment effect regarding total pain-, voiding-, and QoL scores in PPS.	1a
Alpha-blockers are recommended for patients with a duration of PPS < 1 year.	A



Αντιβιοτικά

- ...90% αρνητικές καλλιέργειες...
- ...πιθανή η ύπαρξη βακτηριδίων...
- ...αναφέρεται κλινική βελτίωση...

-Krieger JN et al, J Clin Microbiol 1996, J Urol 2000

-de la Rosette JJ et al, Urology 1993

-Onkawa M et al, Urol Int 1993



Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των αντιβιοτικών

- Εξάλειψη μη καλλιεργούμενων μικροβίων
- Αντιφλεγμονώδης δράση
- Placebo effect

Strauss AC & Dimitrakov JD, Nat Rev Urol 2010; 7: 127-35

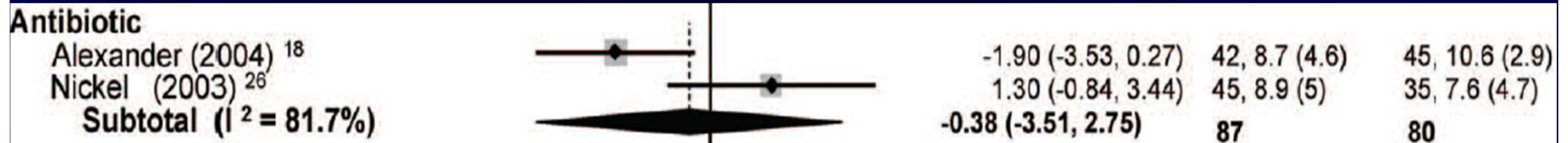


Τεκμηρίωση...

- Ciprofloxacin (2004): Μη σημαντική ↓ του NIH-CPSI total score
Alexander RB et al, Ann Intern Med 2004; 141: 581-9
- Levofloxacin (2003): Μη σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας
Nickel JC et al, Urology 2003; 62: 641-7
- Tetracyclines (2008): Αποτελεσματικότητα έναντι των νανοβακτηρίων
Zhou Z et al, Urology 2008; 71: 1091-5



Systematic review & network meta-analysis 2012



EAU Guidelines 2014

Antimicrobial therapy has a moderate effect on total pain-, voiding-, and QoL scores in PPS.

1a

Single use of antimicrobial therapy (quinolones or tetracyclines) is recommended in treatment-naïve patients over a minimum of 6 weeks with a duration of PPS < 1 year.

A



Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

- RCT (rofecoxib vs. placebo)
- Στατιστικά σημαντικότερη βελτίωση του NIH-CPSI
- ...further studies are needed.....

Nickel JC et al, Urology 2003; 169: 1401-5

- RCT (celecoxib vs. placebo)
- Στατιστικά σημαντική βελτίωση του NIH-CPSI total & pain scores → μη σημαντική μετά τη διακοπή της θεραπείας για 2 εβδομάδες

Zhao WP et al, Braz J Med Biol Res 2009; 42: 963-7



EAU Guidelines 2014

NSAIDs have moderate overall treatment effects on PPS.

1a

NSAIDs are recommended for use in PPS, but long-term side effects have to be considered.

B



Pregabalin

- Ανταγωνιστής της $\alpha 2$ - δ υπομονάδας των διαύλων Ca^{2+}
- Δράση στα οπίσθια κέρατα του NM \rightarrow αναστολή έκκρισης νευροδιαβιβαστών \rightarrow \downarrow ερεθισμάτων του πόνου

Cechio S et al, Clin Drug Investig 2009; 29: 201-13

- RCT (2010) & Cochrane Review 2012:
 - Στατιστικά μη σημαντική \downarrow του NIH-CPSI total score έναντι του placebo

Pontari MA et al Arch Int Med 2010; 170:m1586-93

Aboumazourk OM & Nelson RL, Cochrane Database Syst Rev 2012; 8: CD009063

Pregabalin is not effective for the treatment of PPS.

1b

Pregabalin is not recommended for use in PPS.

A



Αλλαντική τοξίνη

- Μικρές μελέτες περιουρηθρικής ή ενδομυϊκής (στο πυελικό έδαφος) χορήγησης 100-200 IU
- Μικρή ↓ του NIH-CPSI pain score

- Zermann Dh et al, *Eur Urol* 2000; 38: 393-9

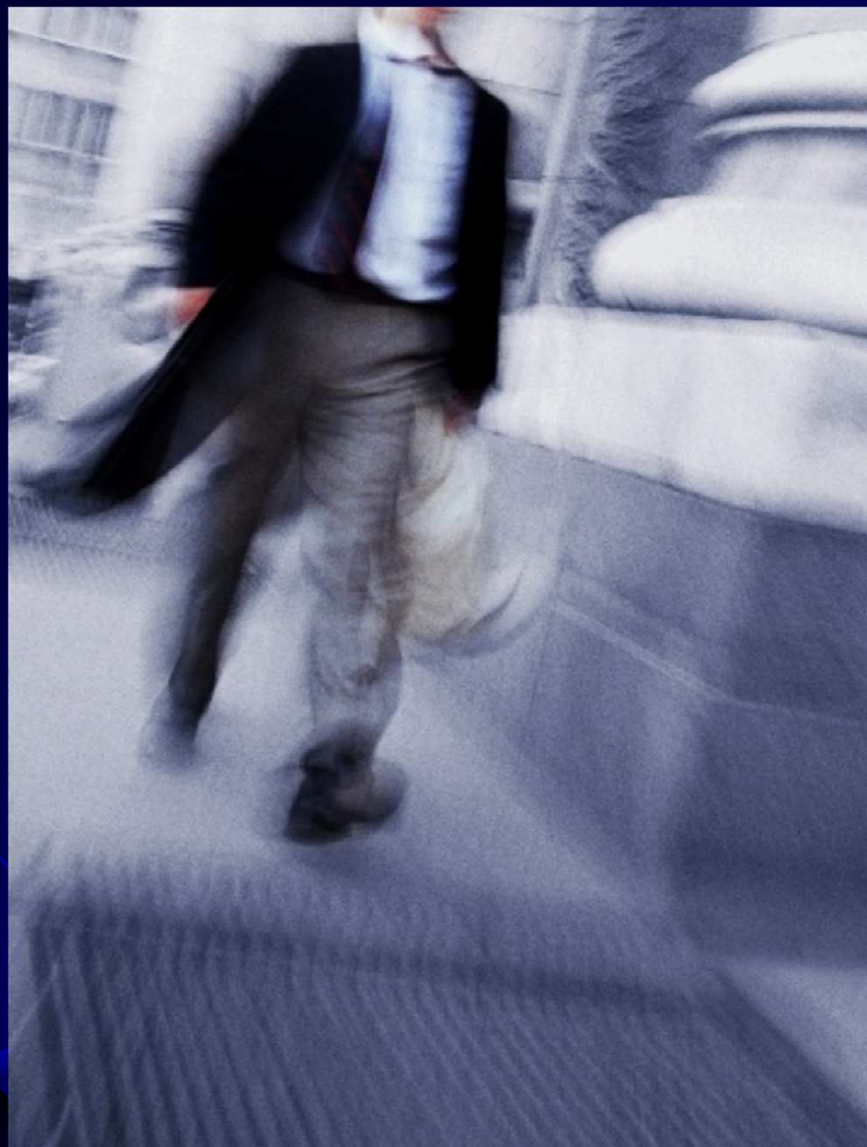
- Gottsch HP et al, *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45: 72-6

BTX-A injection into the pelvic floor may have a modest effect in PPS.
--

2b



Ψυχολογική Θεραπεία



Θεραπευτικός αλγόριθμος

Assessment	Treatment		
Urine culture	Grade A recommended	Alpha-blockers when duration is < 1 year	
		Single use antibiotics (6 weeks) when duration is < 1 year	
		High dose Pentosan polysulfate to improve QoL and symptoms	
Uroflowmetry	Grade B recommended	NSAIDs. Be aware of long-term side effects	
		Phytotherapy	
		Perineal extracorporeal shock wave therapy	
		Electroacupuncture	
		Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS)	
		Psychological treatment focused on the pain	
		Allopurinol [B]	
		Pregabalin [A]	
		TransUrethral Needle Ablation (TUNA) [B]	
		Transrectal US prostate	Grade B recommended
NIH-CPSI scoring list			
Phenotyping			
Pelvic floor muscle testing	Not recommended		

