

Radikal prostatektomi –

Andrologi og rehabilitering ved behandlingsmorbiditet

**Mikkel Fode,
Urologisk afdeling,
Herlev Hospital,
Københavns Universitet**

Prostatacancer og radikal prostatektomi

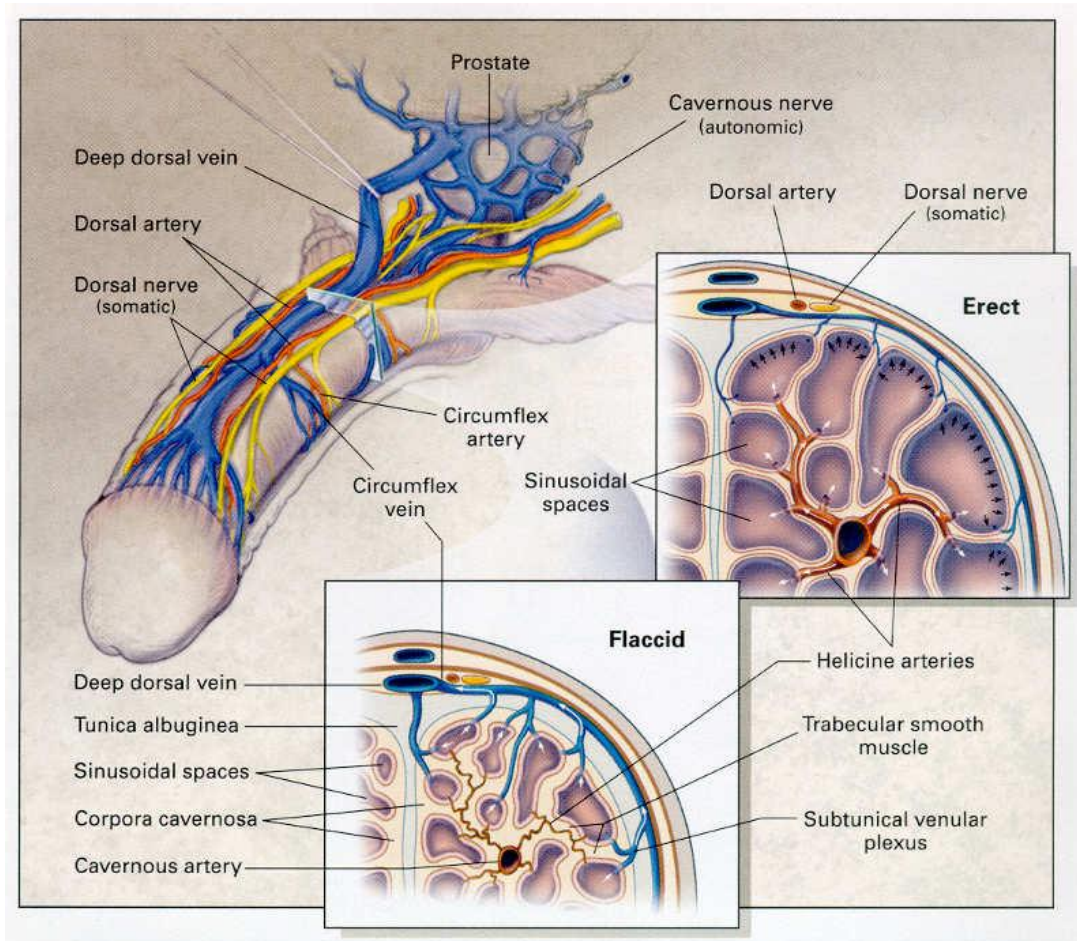
- Ca. 4000 nye tilfælde pr. år i Danmark
- Diagnostiseres med tiltagende hyppighed hos yngre mænd
- Erektile dysfunktion opstår ofte som følge af operationen

Sundhedsstyrelsen 2012. 10-8-2012.

Borre et al, Prostatae database årsrapport februar 2010

Tal et al, J Sex Med 2009

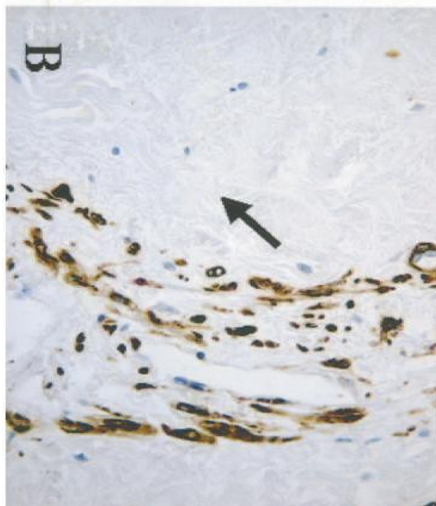
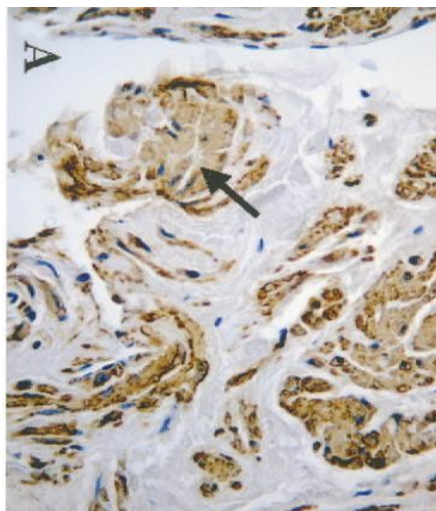
Rejsningsmekanismen



Det neurovaskulære bundt

- Nervebevarende teknikker udviklet for at bevare de strukturer der er ansvarlige for rejsning
- NVBs forløb er mere komplekst end oprindeligt antaget
- Nerver bliver stadig påvirket efter “ægte” nervebevarelse

Biopsier fra mennesker



- 19 potente mænd der skulle igennem en radikal prostatektomi
- Corpora cavernosa biopsier taget præoperativt samt 2 og 12 måneder postoperativt
- Elastisk væv og glat muskulatur var reduceret i alle postoperative biopsier og kollagen indhold var øget ($p < 0.0003$)

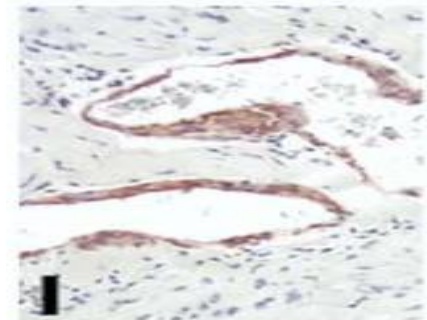
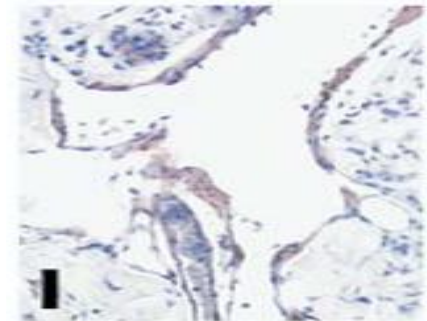
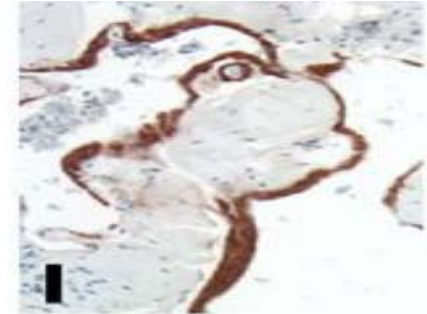
Elastic and collagen fibers in 19 patients before, and 2 and 12 months after radical prostatectomy

	Mean Fibers \pm SD	
	Elastic/High Power Field	Collagen/% Biopsy Area
Before	129.32 \pm 13.13	44.80 \pm 5.73
After 2 mos	80.80 \pm 23.26	55.05 \pm 5.29
After 12 mos	44.20 \pm 11.58	73.10 \pm 7.85

Before vs after 2 and 12 months, and after 2 vs 12 months $p < 0.0003$.

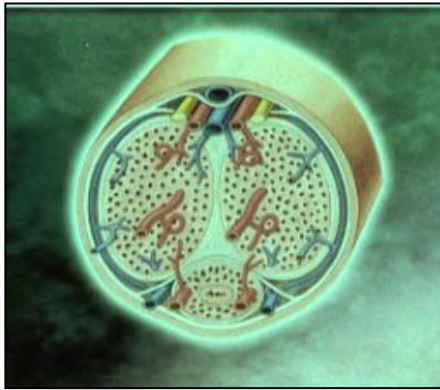
Dyrestudier

- Ændringer efter nerveskade:
 - Apoptose
 - ↓ glat muskulatur
 - Fibrose
 - Venøs insufficiens
 - ↑ celle proliferation

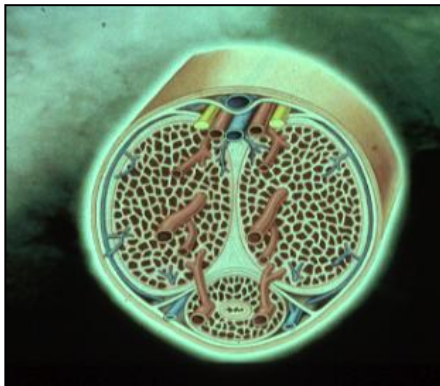


Klein et al, J Urol. 1997; User et al, J Urol. 2003; Leungwattanakij et al, J Androl. 2003; Hu et al, Asian J Androl. 2004; Kovanecz et al, BJU Int. 2008; Vignozzi et al, J Sex Med. 2006; Ferrini et al, Urology. 2006; Lagoda et al, J Sex Med. 2007; Vignozzi et al, Int J Impot Res. 2008; Mulhall et al, J Sex Med. 2008; Lysiak et al, J Urol. 2008; Kovanecz et al, Int J Impot Res. 2008; Iacono et al J Urol. 2005

Ilt-indhold i corpus cavernosum

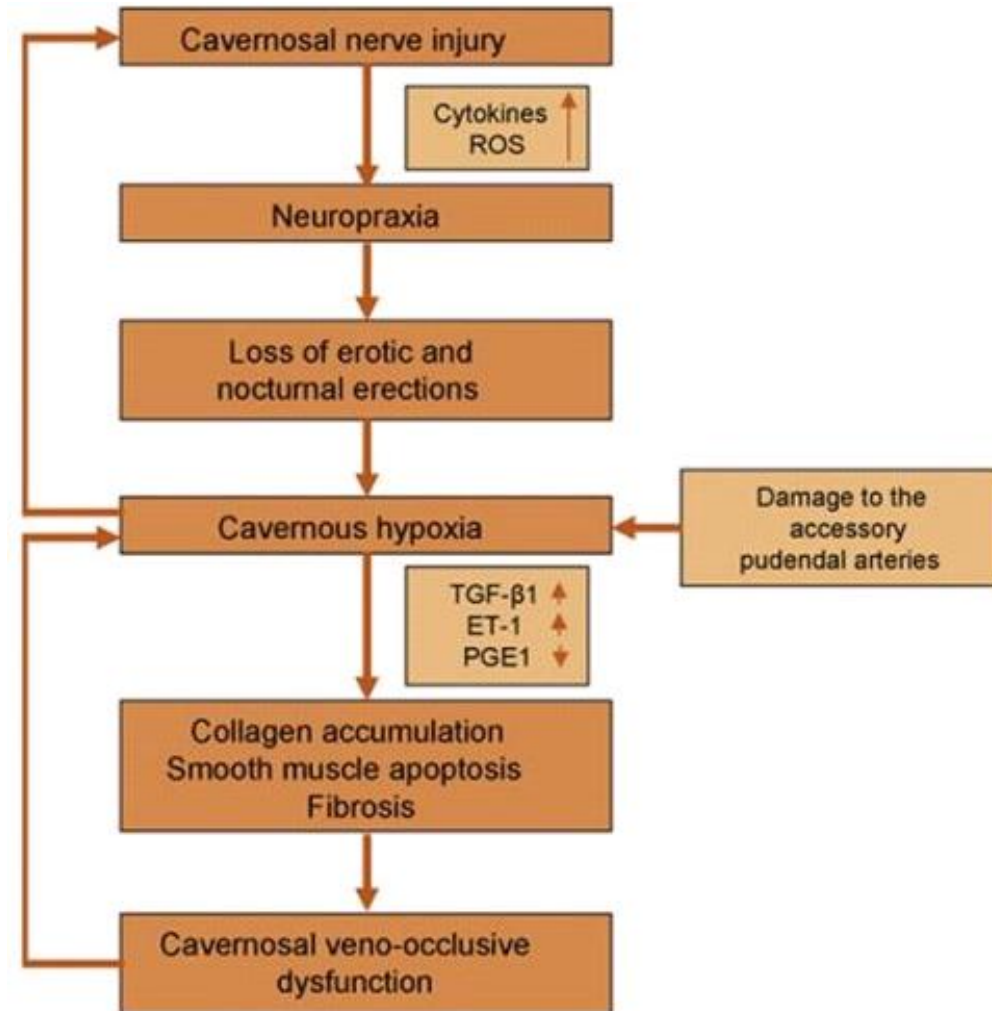


- Ikke-erigeret: $P_{O_2} = 25-40$ mm Hg
 - Glat muskel apoptose
 - Fibrose



- Erigeret: $P_{O_2} = 90-100$ mm Hg
 - Beskyttelse af det cavernøse væv

Udvikling af erektil dysfunktion



Metoder til Penile Rehabilitation

- Injektionsbehandling
- On-demand PDE-5 hæmmere
- Daglige PDE-5 hæmmere
- Vacuum pumper
- Medicated urethral suppositories(MUSE)

Begrænsninger i litteraturen

- Mange studier med alvorlige begrænsninger
- Manglende kontrolgrupper
- Patienter “randomiseret” ud fra præference
- Manglende intention-to-treat analyser
- Ukendte årsager til drop-out
- Manglende “wash-out” perioder
- Metodologiske fejl sløret i oversigtsartikler

Injektionsbehandling

- Alprostadil injektioner efter nervebevarende kirurgi
- 30 patienter randomiseret til inj 3 gange om ugen eller observation i 12 uger.
- 12 patienter (80%) gennemførte behandlingen
- **67%** af behandlede og **20%** i kontrol-gruppen havde “spontaneous erections” ($p < 0.01$)

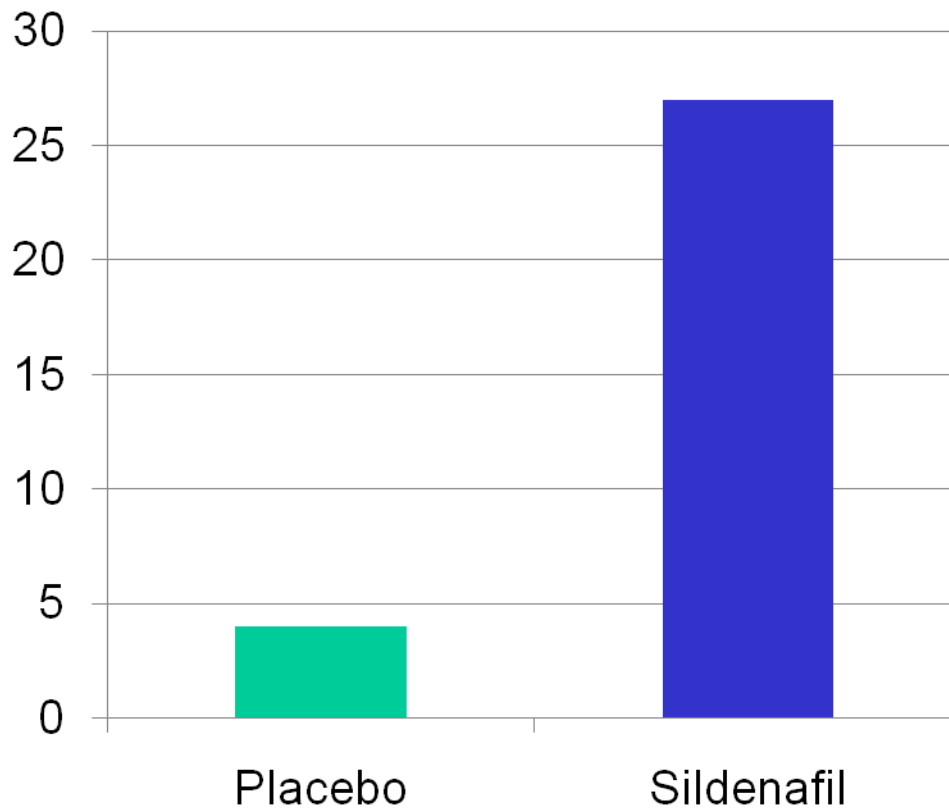
PDE5-hæmmere hos rotter

- Fordele
 - ↑ Kavernøst tryk efter injektion / elektrisk stimulation
 - ↑ Glat muskulatur
 - ↓ Fibrose
- Mulige mekanismer
 - cGMP og NO aktivering
 - ↓ hypoxi
 - Endothel-beskyttelse
 - Anti-apoptotiske og anti-fibrotiske faktorer
 - ↓ oxidativt stress
 - ↑ celle proliferation
 - Nerve beskyttelse

Bevarelse af glat muskulatur med PDE5-I

- 21 potente mænd randomiseret til 50 or 100 mg sildenafil hver anden dag efter operation
- Corpus cavernosum biopsi ved operationen og 6 mdr derefter
- 100 mg gruppen havde en forøget mængde glat muskulatur (42.82% vs 56.85%, $p < 0.05$).

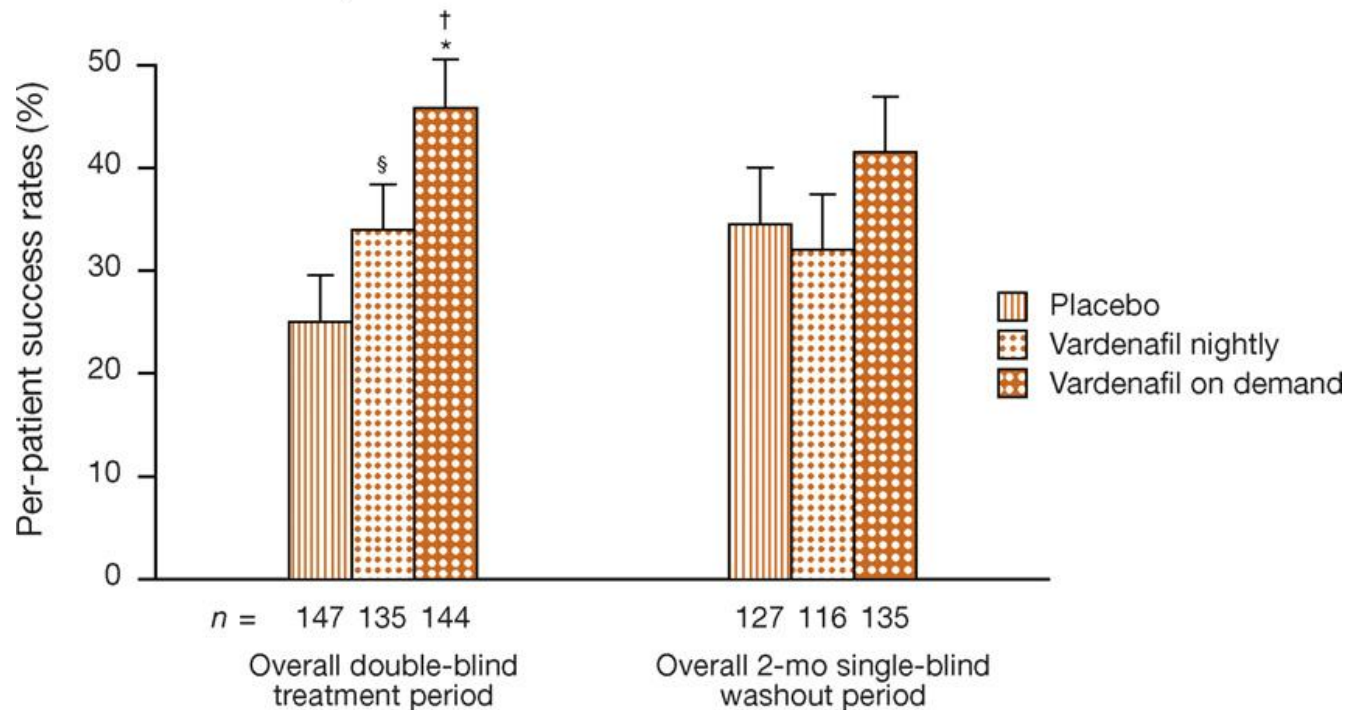
Sildenafil - Padma-nathan et al., Int J Impot Res., 2008



Patienter der genvandt spontan rejsningsfunktion efter placebo eller sildenafil behandling i 36 uger

Vardenafil - Montorsi et al., Eur Urol., 2008

SEP3: "Did your erection last long enough for you to have successful intercourse?"

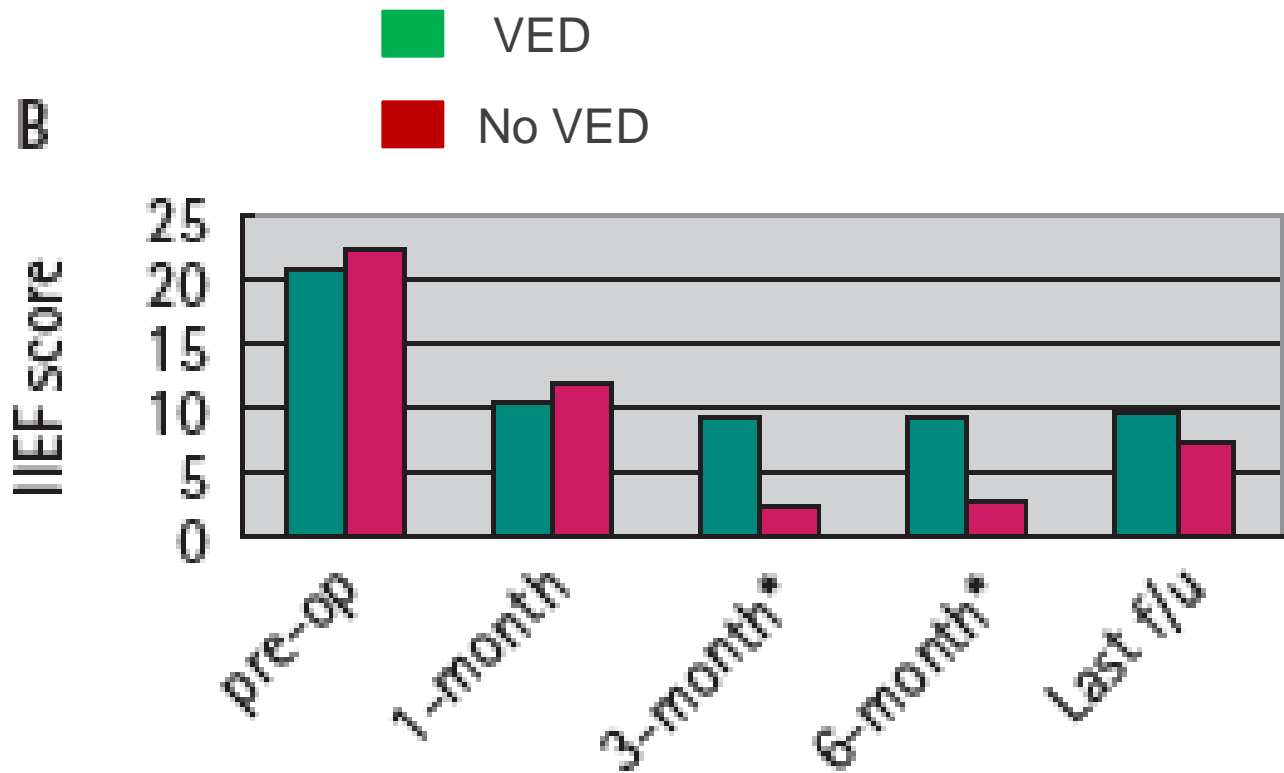


* p < 0.0001 for the comparison of vardenafil on demand versus placebo

§ p = 0.0344 for the comparison of vardenafil nightly versus placebo

† p = 0.0114 for the comparison of vardenafil on demand versus vardenafil nightly

Vacuum pompe



Vacuum pumpe

- 109 patienter randomiseret til daglig VED eller ingen behandling i 9 mdr
- Nervebevarende og ikke-nervebevarende kirurgi
- Patienter der ikke kunne gennemføre samleje med VED blev ekskluderet
- Penislængde blev vurderet subjektivt
- Ingen statistisk signifikante forskelle mellem grupperne mht erektil funktion

MUSE

- Sammenlignet med Sildenafil i et randomiseret studie efter nervebevarende operation
- 9 måneders behandling med MUSE eller 50 mg Sildenafil
- Erektile funktion sammenlignelig mellem grupper efter 1 år.
- Ingen placebo eller ubehandlet gruppe

Nuværende status for Penile Rehabilitation

- Mekanismer for effekt ukendte
- Tvivlsomme resultater i litteraturen
- Et budskab om effekt bliver ofte gentaget
- Mange forskellige strategier i brug

Nye strategier

- Statiner
- Immunophilin ligands
- Nerve growth factor
- Acidic fibroblast growth factor
- Growth hormone
- Insulin-like growth factor
- Erythropoietin
- Vascular endothelial growth factor
- Brain-derived neurotrophic factor
- Sonic hedgehog protein
- Growth differentiation factor-5
- Polyadenosine diphosphate-ribose polymerase inhibitor
- Triiodothyronine
- Stancelleterapi
- Testosteron
- Vibrationsbehandling

Men hvad skal vi gøre nu?

- Forebyggelse
 - Kun de "rigtige" patienter skal behandles
 - Kirurgisk teknik og nervebevarelse
- Patientfokus
 - Opmærksomhed på patientens ønsker og behov
 - Giv realistiske forventninger
 - Opmærksomhed på andre faktorer der kan påvirke sexlivet
- Behandling af problemet
 - En lang periode uden samleje kan påvirke samlivet negativt (Son et al, Asia J Androl 2004)

ED behandling efter radikal prostatektomi

- Almindelige behandlinger for ED kan have effekt efter radikal prostatektomi
- Behandlingseffekt kan forbedres med tiden
- Hvis medicinsk behandling mislykkes på lang sigt kan et penisimplantat overvejes

Take Home Message

- Teoretiske overvejelser indikerer behov for tidlig oxygenisering af vævet
- Meget begrænset evidens for Penile Rehab programmer
- Behov for bedre dokumentation og/eller nye metoder
- Rehabilitering bør ikke tage fokus fra egentlig behandling