

CHOROBA PEYRONIEGO – MOŻLIWOŚCI FARMAKOTERAPII MIEJSCOWEJ

PEYRONIE'S DISEASE – INTRALESIONAL PHARMACOTHERAPY OPPORTUNITIES

Jacek Karaszewski, Barbara Darewicz

Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

Choroba Peyroniego to rzadkie schorzenie urologiczne, które doprowadza do skrzywienia prącia w wyniku tworzenia się włóknistej płytki w osłonce białawej ciał jamistych. W skrajnych przypadkach może uniemożliwiać odbycie stosunku płciowego. Nie wyjaśniono do tej pory etiologii choroby. Jedną z możliwości leczenia głównie we wczesnej fazie choroby jest farmakoterapia miejscowa w postaci iniekcji. Jedyny lek zatwierdzony przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w leczeniu choroby Peyroniego to kolagenaza *Clostridium histolyticum*. Jest to spowodowane niedostatecznym poznanieniem patofizjologii schorzenia oraz brakiem dokładnych, kontrolowanych placebo badań przeprowadzonych na istotnej statystycznie grupie pacjentów. W pracy przedstawiono najważniejsze substancje aktywnie, które mogą przyczynić się do łagodzącego leczenia skutków choroby Peyroniego.

Słowa kluczowe: urologia, choroba Peyroniego, skrzywienie prącia, leczenie miejscowe.

ABSTRACT

Peyronie's disease is a rare urological illness, which leads to penile curvature, as a result of the fibrotic plaque formation in the tunica albuginea of corpus cavernosum of the penis. In extreme cases, it can prevent sexual intercourse. The etiology of the disease has not been explained so far. One of the possibilities of the treatment, mainly in the early phase of the disease is local pharmacotherapy by injection. The only drug approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of Peyronie's disease is a collagenase clostridium histolyticum. This is due to insufficient knowledge of the pathophysiology of the disease and the lack of accurate, placebo controlled studies conducted on a statistically significant group of patients. The paper presents the most important active substances, which can contribute to treatment of the effects of Peyronie's disease.

Keywords: urology, Peyronie's disease, penile curvature, intralesional treatment.

Wstęp

Choroba Peyroniego jest rzadkim schorzeniem urologicznym, charakteryzującym się powstawaniem włóknistej płytki w osłonce białawej ciał jamistych prącia, zwykle w jego części grzbietowej. Pierwszy przypadek choroby został opisany w 1743 r. przez Francois Gigot de la Peyroniego – nadwornego lekarza króla Francji Ludwika XV. Etiologia tej jednostki chorobowej nie została do tej pory poznana, jednak za najczęstszą przyczynę uważa się powtarzające się mikrourazy osłonki białawej powstałe podczas odbywania stosunków płciowych [1]. W wyniku uszkodzeń przedłużona odpowiedź zapalna powoduje przebudowę tkanki łącznej w włóknistą płytkę [1–3]. Tworzenie się płytki prowadzi z kolei do skrzywienia prącia, co w ciężkich przypadkach może uniemożliwić odbycie stosunku płciowego.

Dane epidemiologiczne dotyczące choroby Peyroniego są ograniczone. Częstość występowania oceniana jest na 0,4–9% [4, 5]. Typowy wiek pacjenta z chorobą Peyroniego to 55–60 lat. Do najczęściej występujących czynników ryzyka zalicza się cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, kardiomiopatię niedokrwienną,

zaburzenia erekcji, palenie tytoniu oraz nadużywanie alkoholu [6–8]. Mężczyźni dotknięci schorzeniem często cierpią z powodu depresji (48%) [9]. Przykurcz Dupuytre-na występuje częściej u pacjentów z chorobą Peyroniego i dotyczy 9–39% chorych [10–12], natomiast u 4% pacjentów z przykurczem Dupuytre-na odnotowano przypadki choroby Peyroniego [11].

Można wyróżnić dwie fazy choroby [13]. Pierwszą z nich jest ostra faza zapalna, która jest związana z bólem w stanie wiotkim prącia, bolesnymi erekcjami oraz wyczuwalnym guzkiem lub blaszką w osłonce białawej prącia. W tej fazie zazwyczaj zaczyna się rozwijać skrzywienie prącia. Ból jest obecny u 35–45% mężczyzn we wczesnym stadium schorzenia [16]. Zazwyczaj po upływie 12 miesięcy od początku choroby ból ustępuje u 90% chorych [14, 15].

Druga faza jest włóknieniem, w wyniku którego dochodzi do wytworzenia wyczuwalnej palpacyjnie uwapnianej płytki. Prowadzi to do stabilizacji choroby. W miarę upływu czasu skrzywienie prącia w stanie erekcji powiększa się u 30–50% chorych lub stabilizuje u 47–67% pacjentów. Jak podaje piśmiennictwo, odnotowano jedynie

3–13% przypadków samoistnego ustąpienia skrzywienia prącia [14, 15].

Leczenie farmakologiczne

Farmakoterapia pacjentów z chorobą Peyroniego obejmuje głównie mężczyzn we wczesnym stadium schorzenia [10]. Zaproponowano kilka opcji leczenia, w tym farmakoterapii doustnej oraz leków stosowanych miejscowo w postaci iniekcji. Pomimo to do chwili obecnej żaden pojedynczy lek nie został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA) w leczeniu choroby Peyroniego. Kolagenaza *Clostridium histolyticum* jest jedynym lekiem zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA). Jest to spowodowane tym, że wyniki badań dotyczących leczenia zachowawczego choroby Peyroniego są często sprzeczne, przez co nie pozwalają na ustalenie sprecyzowanych schematów leczenia, możliwych do zastosowania w codziennej praktyce lekarzy urologów. Wynika to z kilku problemów metodologicznych (niekontrolowane badania, ograniczona liczba pacjentów leczonych oraz krótkotrwała obserwacja osób, które poddano terapii) [17]. Co więcej, skuteczność leczenia zachowawczego w różnych populacjach pacjentów w warunkach wczesnych (faza zapalna) lub późnych (faza włóknienia) nie jest jeszcze dostępna.

Leki stosowane miejscowo

Miejscowa farmakoterapia w chorobie Peyroniego polega na iniekcjach środków farmakologicznie aktywnych bezpośrednio do włóknistej płytki powstałej w osłonce białawej ciał jamistych prącia. Taka metoda w przeciwieństwie do farmakoterapii ogólnej (doustnej) pozwala na zlokalizowane podanie określonej substancji, które zapewni wyższe stężenie leku wewnątrz płytki. Dostarczenie związku do docelowego obszaru staje się utrudnione u pacjentów w późniejszej fazie choroby, gdy płytka ulega zwapnieniu.

Sterydy

Uważa się, że sterydy podawane miejscowo działają, przeciwstawiając się zapalnemu środowisku odpowiedzialnemu za tworzenie się płytki, poprzez hamowanie fosfolipazy A2, supresję odpowiedzi immunologicznej oraz zmniejszając syntezę kolagenu [18]. Przykładem sterydu stosowanego miejscowo w leczeniu choroby Peyroniego jest betametazon podawany w dawce 2–4 mg co 10–14 dni przez 6 miesięcy. W małych, nierandomizowanych badaniach dotyczących terapii sterydami odnotowano zmniejszenie rozmiarów płytki oraz dolegliwości bólowych [19, 20]. Z kolei w jedynym kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą pojedynczo ślepej próby, dotyczącym iniekcji miejscowych betametazonu, nie stwierdzono

istotnych statystycznie zmian w deformacji prącia, wielkości płytki oraz bólu podczas erekcji [21]. Do najczęstszych działań niepożądanych leczenia sterydami zalicza się zanik tkanek, ścieńczenie skóry oraz immunosupresję [19].

Werapamil

Uzasadnienie stosowania iniekcji werapamilu (antagonisty kanału wapniowego) u pacjentów z chorobą Peyroniego oparte jest na podstawie modeli *in vitro* [22, 23]. Werapamil zwykle podawany jest w dawce 10 mg co 2 tygodnie przez 6 miesięcy. Liczne badania donoszą, że taka terapia może wywołać znaczące zmniejszenie skrzywienia prącia oraz wielkości płytki [24–26]. Analizy te sugerują, że iniekcje werapamilu mogą być zalecane w leczeniu nieuwapnionych płytek w ostrej fazie choroby lub płytek w fazie przewlekłej celem zahamowania progresji choroby lub ewentualnie zmniejszenia deformacji prącia, pomimo że kontrolowane placebo badania nie zostały jeszcze przeprowadzone [27]. W jedynym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wielkości płytki, skrzywieniu prącia, bólu penisa podczas erekcji lub „zmiękczeniu” płytki [28]. Działania niepożądane związane ze stosowaniem miejscowym werapamilu są rzadkie i utrzymują się na poziomie 4%. Zalicza się do nich nudności, zawroty głowy, ból prącia oraz wybroczyny [27].

Kolagenaza *Clostridium histolyticum*

Kolagenaza *Clostridium histolyticum* (CCH) jest chromatograficznie oczyszczonym enzymem bakteryjnym selektywnie działającym na kolagen, który znany jest jako główny składnik płytki tworzącej się w przebiegu choroby Peyroniego [29–31]. Została również zatwierdzona przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w leczeniu mężczyzn z chorobą Peyroniego oraz wyczuwalną płytką w prąciu, u których kąt skrzywienia prącia wynosi co najmniej 30 stopni w momencie rozpoczęcia terapii. Kolagenazę stosuje się w 4 cyklach co 6 tygodni. Każdy cykl składa się z 2 iniekcji kolagenazy *Clostridium histolyticum* w dawce 0,58 mg lub 10,000 U. Zalecana jest przerwa 24–72 godzin pomiędzy iniekcjami. Do tej pory przeprowadzono dwa niezależne, kontrolowane placebo badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z użyciem kolagenazy w leczeniu pacjentów z chorobą Peyroniego. Wzięło w nich udział łącznie 832 mężczyzn, których poddano 4 cyklom leczenia, a następnie obserwowano przez 52 tygodnie. Wyniki tych badań ujawniają tolerancję kolagenazy *Clostridium histolyticum* i jej skuteczność w zmniejszeniu kąta skrzywienia prącia oraz w poprawie stanu psychicznego mężczyzn dotkniętych chorobą. Najczęściej

zgłaszane działania niepożądane obserwowane podczas terapii kolagenazą to ból i obrzęk prącia oraz wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia leku [32]. Obserwowano również pojedyncze przypadki pęknięcia osłonki białawej oraz podskórnego krwiaka we wczesnym okresie po podaniu leku [32].

Interferon

W badaniach *in vitro* wykazano, że interferon α -2b stosowany miejscowo zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej i produkcję kolagenu z fibroblastów oraz przyspiesza proces gojenia ran w komórkach płytek włóknistych tworzących się w przebiegu choroby Peyroniego [33]. Udowodniono, że iniekcje miejscowe interferonu α -2b w dawkach 5×10^6 U w 10 ml roztworu soli fizjologicznej, stosowane 2 razy w tygodniu przez 12 miesięcy, znacząco, w porównaniu do placebo, zmniejszyły kąt skrzywienia prącia, rozmiar i gęstość płytki oraz ból prącia [34, 35]. Wśród działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia interferonem wymienia się bóle mięśniowe, bóle stawów, zapalenie zatok, gorączkę oraz objawy grypopodobne. Można je skutecznie leczyć, stosując niesteroidowe leki przeciwzapalne podawane przed iniekcją interferonu.

Podsumowanie

Patofizjologia choroby Peyroniego wciąż nie jest do końca poznana. Brakuje dokładnych, kontrolowanych badań przeprowadzonych na istotnej statystycznie grupie pacjentów, które mogłyby pomóc w ustaleniu schematów leczenia. Wydaje się, że przyczyn rozwoju choroby Peyroniego należałoby szukać na poziomie komórkowym. Dalsza analiza procesów włóknienia oraz mechanizmów syntezy kolagenu prowadzona na modelach *in vitro* mogłaby spowodować powstanie nowych koncepcji farmakoterapii.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

1. Devine CJ, Jr. et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol.* 1997;157(1):285–290.
2. Gonzalez-Cadavid NF et al. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2(6):291–297.
3. Jarow JP et al. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol.* 1997;158(4):1388–1390.
4. Kumar B et al. A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Sex Health.* 2006;3(2):113–118.
5. Mulhall JP et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2350–2353.
6. Arafa M et al. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2007;19(2):213–217.
7. Kadioglu A et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol.* 2002;168(3):1075–1079.
8. Rhoden EL et al. A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2010;7(4 Pt 1):1529–1537.
9. Nelson CJ et al. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2008;5(8):1985–1990.
10. Bjekic MD et al. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. *BJU Int.* 2006;97(3):570–574.
11. Carrieri MP et al. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(6):511–515.
12. Deveci S et al. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med.* 2007;4(2):485–490.
13. Ralph D et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based. 2010 guidelines. *J Sex Med.* 2010;7(7):2359–2374.
14. Gelbard MK et al. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol.* 1990;144(6):1376–1379.
15. Mulhall JP et al. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol.* 2006;175(6):2115–2118.
16. Pryor JP et al. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2002;14(5):414–417.
17. Muller A et al. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med.* 2009;6(3):848–861.
18. Tranchant C et al. Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins. *Rev Neurol (Paris).* 1989;145(12):813–818.
19. Desanctis PN et al. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol.* 1967;97(1):114–116.
20. Winter CC et al. Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol.* 1975;114(6):898–900.
21. Cipollone G et al. Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease. *Arch Ital Urol Androl.* 1998;70(4):165–168.
22. Mulhall JP et al. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res.* 2002;14(5):397–405.
23. Roth M et al. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(11):5478–5482.
24. Anderson MS et al. Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents. *Int J Impot Res.* 2000;12(Suppl. 3):S25–31.
25. Bennett NE et al. Intralesional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. *Urology.* 2007;69(6):1181–1184.
26. Cavallini G et al. Open preliminary randomized prospective clinical trial of efficacy and safety of three different verapamil dilutions for intraplaque therapy of Peyronie's disease. *Urology.* 2007;69(5):950–954.
27. Levine LA et al. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol.* 2002;168(2):621–626.
28. Shirazi M et al. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):467–471.
29. Ehrlich HP. Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. *J Urol.* 1997;157(1):316–319.

30. Gelbard MK et al. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. *J Urol.* 1993;149(1):56–58.
31. Jordan GH. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2008;5(1):180–187.
32. Gelbard M et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol.* 2013;190(1):199–207.
33. Duncan MR et al. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol.* 1991;25(2):89–94.
34. Hellstrom WJ et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol.* 2006;176(1):394–398.
35. Kendirci M et al. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2005;2(5):709–715.

Zaakceptowano do edycji: 2016-04-12
Zaakceptowano do publikacji: 2016-04-28

Adres do korespondencji:

Jacek Karaszewski
Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
tel.: 85 746 82 84
e-mail: jacekkaraszewski@yahoo.com