



La DE come sintomo, non malattia: implicazioni cliniche e diagnostiche

Francesco Varvello, MD, FEBU, FECSM

SOC Urologia Ospedale San Lazzaro, ASL CN2, Alba



DE come predittore di malattia cardiovascolare

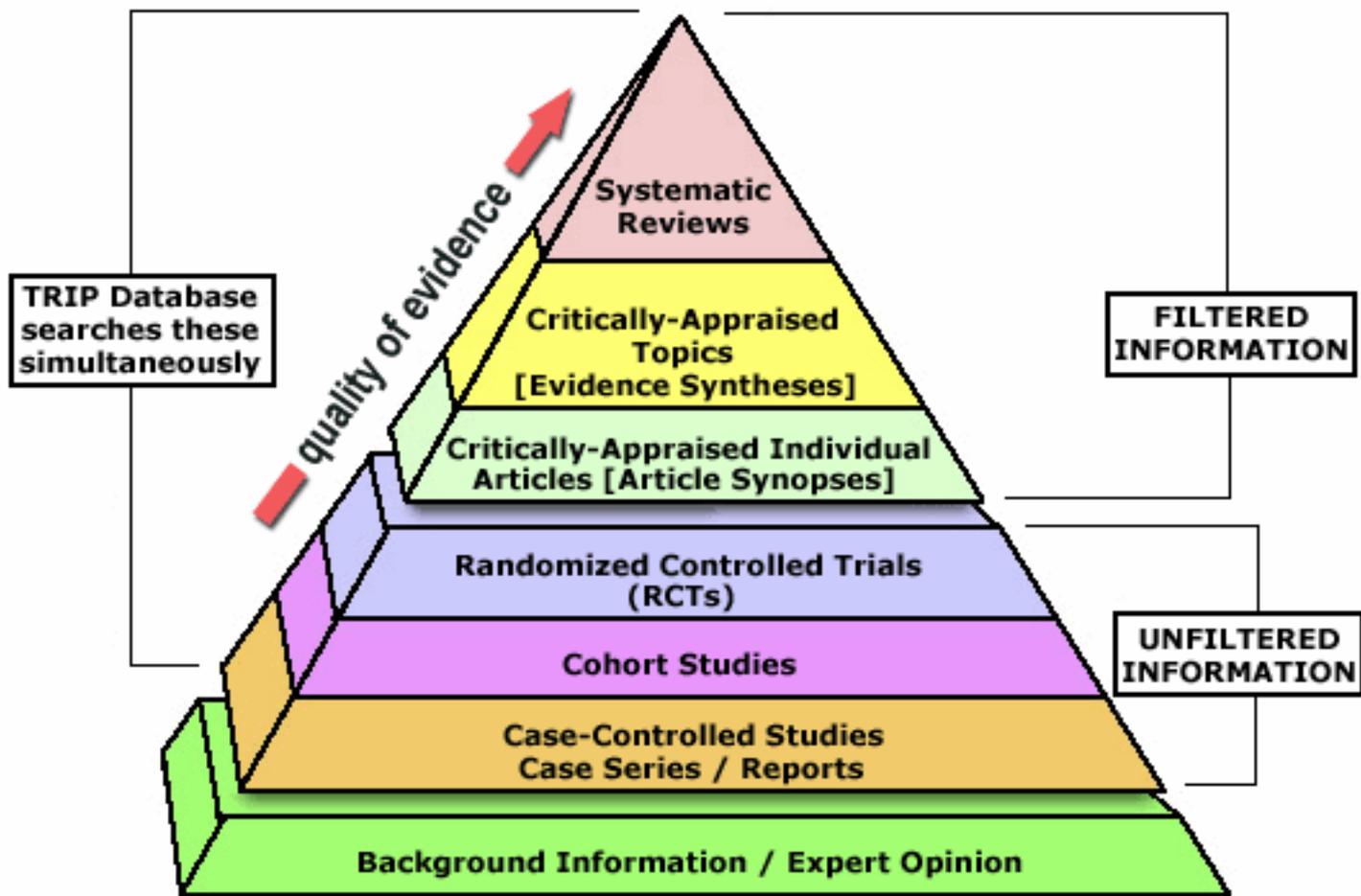
Guidelines on Male Sexual Dysfunction:

Erectile dysfunction and premature ejaculation

K. Hatzimouratidis (chair), I. Eardley, F. Giuliano,
D. Hatzichristou, I. Moncada, A. Salonia, Y. Vardi, E. Wespes

2.1.5 *Conclusions on the epidemiology of ED*

	LE
Erection is a neuro-vasculo-tissular phenomenon under hormonal control.	2b
ED is common worldwide.	2b
ED shares risk factors with cardiovascular disease.	2b
Lifestyle modification (intensive exercise and decrease in BMI) can improve erectile function.	1b
ED is a symptom, not a disease. Some patients may not be properly evaluated or receive treatment for an underlying disease or condition that may be causing ED.	4
ED is common after radical prostatectomy, irrespective of the surgical technique used.	2b
ED is common after external radiotherapy and brachytherapy.	2b



DE-CVD: studi retrospettivi

Studi retrospettivi



Int J Clin Pract. 2001 Apr;55(3):219-20.

Erectile dysfunction: is there silent obstructive coronary artery disease?

O'Kane PD¹, Jackson G.



Int J Clin Pract. 2001 Nov;55(9):614-8.

Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease?

Kirby M¹, Jackson G., Betteridge J., Friedli K.

Diversi studi retrospettivi hanno valutato la presenza di DE in pazienti con malattia cardiovascolare e hanno mostrato un incremento del rischio di DE nei pazienti con CVD

DE-CVD: studi retrospettivi

- 🔹 La prima evidenza convincente di un'associazione tra DE e malattia coronarica (CAD) è rappresentata dallo studio di Montorsi et al.
- 🔹 Il 50% dei pazienti con dolore toracico acuto e CAD angiograficamente documentata ha sviluppato una DE.
- 🔹 La DE ha preceduto di circa 3 anni (38,8 mesi) la CAD nel 67% dei casi.
- 🔹 Questo studio ha evidenziato per la prima volta un'associazione temporale tra DE e CAD.

European
Urology

European Urology 44 (2003) 360-365

Erectile Dysfunction Prevalence, Time of Onset and Association with Risk Factors in 300 Consecutive Patients with Acute Chest Pain and Angiographically Documented Coronary Artery Disease

Francesco Montorsi^{a,*}, Alberto Briganti^a, Andrea Salonia^a, Patrizio Rigatti^a,
Alberto Margonato^b, Andrea Macchi^b, Stefano Galli^c, Paolo M. Ravagnani^c, Piero Montorsi^c

Montorsi F, et al. Eur Urol 2003

DE-CVD: studi retrospettivi

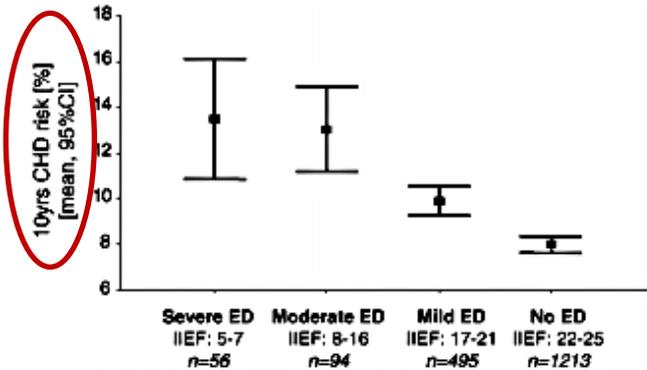


Fig. 3. The calculated 10 years CHD-risk depending on the presence and severity of ED.

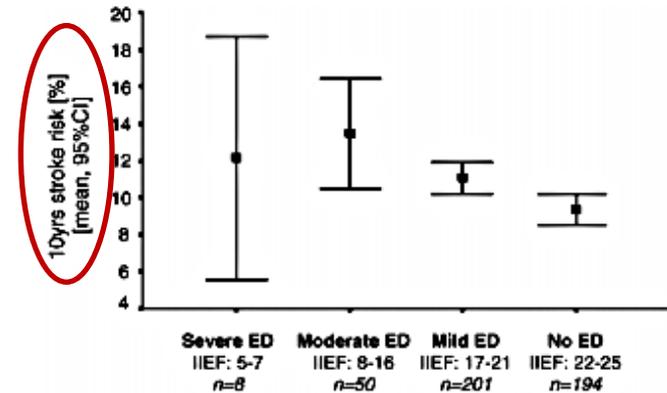


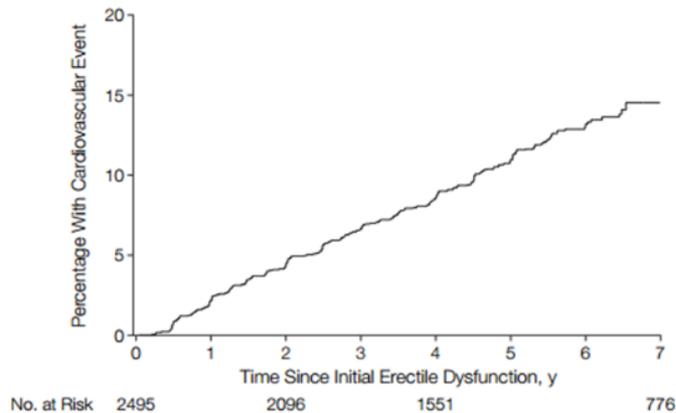
Fig. 4. The calculated 10 years stroke-risk depending on the presence and severity of ED.

La presenza di una DE moderata o severa aumenta il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare sintomatico del 65% se comparato a coloro i quali non presentano una storia di DE. Gli autori dello studio utilizzano l'algoritmo di Framingham per prevedere il rischio di un evento cardiovascolare maggiore entro 10 anni.

DE-CVD: studi prospettici

Dei 9.457 uomini randomizzati nel braccio placebo, 8.063 (85%) non avevano una malattia cardiovascolare; di questi, 3.816 (47%) soffrivano di DE al momento dell'arruolamento nello studio.

Figure. Time to Any Cardiovascular Event From Initial Report of Erectile Dysfunction for Those With Incident Erectile Dysfunction and No Previous Cardiovascular Event



At risk, n = 2495; number of cardiovascular events, 255; 5-year estimate of cardiovascular events, 11%.

Erectile Dysfunction and Subsequent Cardiovascular Disease

JAMA The Journal of the American Medical Association

Ian M. Thompson, MD

Catherine M. Tangen, DrPH

Phyllis J. Goodman, MS

Jeffrey L. Probstfield, MD

Carol M. Moinpour, PhD

Charles A. Coltman, MD

Il primo studio che ha fornito un'evidenza significativa è il Prostate Cancer Prevention Trial. Se consideriamo solo il braccio placebo, coloro i quali avevano un'iniziale DE o che hanno sviluppato precocemente una DE durante il follow-up hanno mostrato una probabilità **1,45- volte superiore di incorrere in un evento cardiovascolare se comparati ai soggetti senza DE**

DE-CVD: studi prospettici

Objectives This study was designed to determine whether erectile dysfunction (ED) predicts cardiovascular disease (CVD) beyond traditional risk factors.

Background Both ED and CVD share pathophysiological mechanisms and often co-occur. It is unknown whether ED improves the prediction of CVD beyond traditional risk factors.

Methods This was a prospective, population-based study of 1,709 men (of 3,258 eligible) age 40 to 70 years. The ED data were measured by self-report. Subjects were followed for CVD for an average follow-up of 11.7 years. The association between ED and CVD was examined using the Cox proportional hazards regression model. The discriminatory capability of ED was examined using C statistics. The reclassification of CVD risk associated with ED was assessed using a method that quantifies net reclassification improvement.

Results Of the prospective population, 1,057 men with complete risk factor data who were free of CVD and diabetes at baseline were included. During follow-up, 261 new cases of CVD occurred. We found ED was associated with CVD incidence controlling for age (hazard ratio [HR]: 1.42, 95% confidence interval [CI]: 1.05 to 1.90), age and traditional CVD risk factors (HR: 1.41, 95% CI: 1.05 to 1.90), as well as age and Framingham risk score (HR: 1.40, 95% CI: 1.04 to 1.88). Despite these significant findings, ED did not significantly improve the prediction of CVD incidence beyond traditional risk factors.

Conclusions Independent of established CVD risk factors, ED is significantly associated with increased CVD incidence. Nonetheless, ED does not improve the prediction of who will and will not develop CVD beyond that offered by traditional risk factors. (J Am Coll Cardiol 2010;55:350–6) © 2010 by the American College of Cardiology Foundation

Published in English in *Circulation*
J Am Coll Cardiol 2010;55:350–6. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.058

Does Erectile Dysfunction Contribute to Cardiovascular Disease Risk Prediction beyond the Framingham Risk Score?

Andre B. Araujo, Ph.D.¹, Susan A. Hall, Ph.D.¹, Peter Ganz, M.D.¹, Gretchen R. Chiu, M.S.¹, Raymond C. Rasesky, Ph.D.¹, Varant Kupelian, Ph.D.¹, Thomas G. Travison, Ph.D.¹, and John B. McKinlay, Ph.D.¹

Araujo AB, et al. J Am Coll Cardiol 2010

DE-CVD: studi prospettici

Table 2 Age-Adjusted CVD Incidence Rates According to Framingham Risk Score and ED Status

	No. of Events	No. of Person-Years	Age-Adjusted Incidence Rate per 1,000 Person-Years	95% CI	p Value*
All subjects	261	12,405	20.9	18.9-23.6	<0.001
Framingham risk score categories, %					<0.001
<5	18	2,304	10.3	6.5-16.3	
5-<10	48	3,952	13.8	10.4-18.1	
10-<20	109	3,977	26.4	22.0-31.7	
≥20	86	2,172	31.8	25.2-40.2	
ED					0.08
None	135	7,523	20.0	17.0-23.5	
Minimal	62	3,054	19.1	15.2-24.1	
Moderate	29	834	29.2	20.8-41.1	
Complete	35	994	25.1	17.6-35.6	
ED					0.02
None/minimal	197	10,576	19.7	17.3-22.5	
Moderate/complete	64	1,828	26.9	20.9-34.7	

*Trend test for ordinal variables; Wald chi-square test for binary variables.
CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; ED = erectile dysfunction.

Conclusions

The clinical implications of the current study are mixed. On the one hand, this study provides confirmatory evidence that ED is a sentinel for CVD, independent of established risk factors. On the other, we are unable to show that ED significantly improves the prediction of who will develop CVD. Nonetheless, any reclassification would be useful clinically given that the assessment of ED is associated with little cost and no risks. Thus, the threshold for demonstration of clinical utility for ED screening would need to be far lower than for more expensive screening tests, such as C-reactive protein or coronary calcium. Finally, the present findings emphasize the need for primary care physicians and other health care providers to pay particular attention to the cardiovascular risk profiles of their patients with ED, in keeping with current recommendations (4,65).

1

2

3

L'incidenza di CVD è del **19.7%** (95%CI: 17.3 - 22.5) per 1000 persone-anno tra gli uomini senza o con minima DE mentre risultava essere del **26.9%** (95%CI: 20.9 - 34.7) tra coloro i quali avevano una moderata o grave DE.

DE-CVD: studi prospettici

Banks et al. (studio di popolazione), hanno valutato l'associazione tra la DE e lo sviluppo di un evento cardiovascolare in una coorte di 95.038 uomini.

🔥 POPOLAZIONE CON PRECEDENTI EVENTI CARDIACI

Una DE severa è significativamente associata ad un aumento del rischio di infarto miocardico di 1,6 volte, di insufficienza cardiaca di 8 volte, di patologie vascolari periferiche di 1,92 volte, di morte per tutte le cause di 1,93 volte rispetto a chi non aveva sofferto di DE.

🔥 POPOLAZIONE SENZA EVENTI CARDIACI PRECEDENTI

Una DE severa anche in questo secondo gruppo, è risultata essere associata ad un aumentato rischio di infarto miocardico acuto (1.66 volte), blocco di branca sinistro (6.62 volte), e aterosclerosi periferica (2.47 volte), rispetto a chi non soffriva di DE.

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

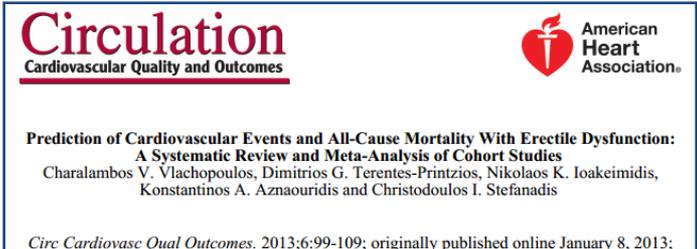
Erectile Dysfunction Severity as a Risk Marker for Cardiovascular Disease Hospitalisation and All-Cause Mortality: A Prospective Cohort Study

Emily Banks^{1,2*}, Grace Joshy¹, Walter P. Abhayaratna³, Leonard Kritharides⁴, Peter S. Macdonald⁵, Rosemary J. Korda¹, John P. Chalmers⁶

Banks E et al. PLoS Med 2013

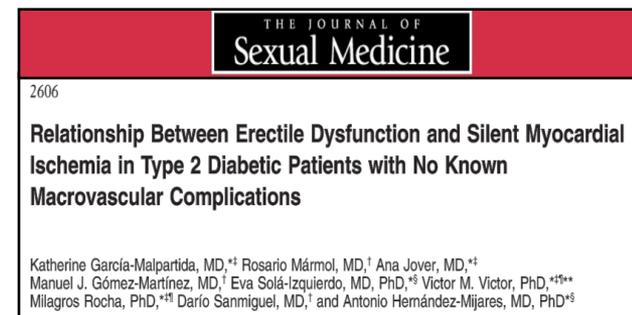
DE-CVD: metanalisi

- 🔹 Nella meta-analisi di Vlachopoulos et al. sono stati valutati 92.757 partecipanti di 14 diversi studi. Dopo un follow-up di circa 6 anni, i pazienti con DE hanno, rispetto a coloro i quali non avevano una DE, un aumentato rischio **(+44%)** per eventi cardiovascolari e per infarto miocardico **(+62 %)**.



DE-CAD in pazienti diabetici

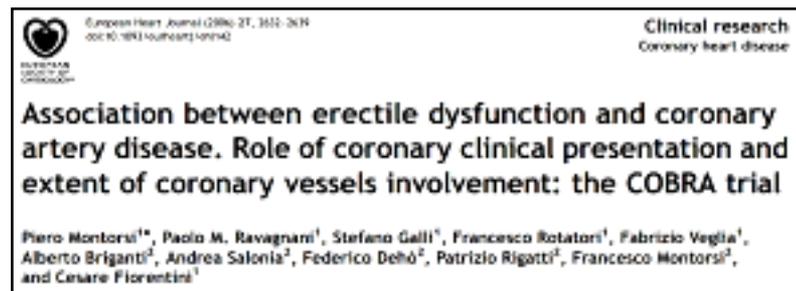
- 🔹 Nei pazienti diabetici, i segni tipici della malattia coronarica sono spesso silenti, portando ad un ritardo nella diagnosi di CAD.
- 🔹 Garcia-Malpartida K et al hanno dimostrato che la DE è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di una coronaropatia asintomatica nei pazienti diabetici.
- 🔹 Un'ischemia miocardica silente è stata diagnosticata nel 18.1% dei soggetti con DE contro un vs. 4.1% dei soggetti senza DE.



Garcia-Malpartida K et al. J Sex Med 2011

Associazione tra Severità della Disfunzione erettile ed Estensione della Patologia Coronarica

- 🔥 La presenza di malattia multivasale (valutata con angiografia coronarica) aumenta in maniera concomitante all'aumento della gravità della DE.
- 🔥 Inoltre, pazienti con DE severa hanno una maggiore probabilità di sviluppare una CAD multivasale rispetto ad una malattia monovasale **(31 % vs 12,5 % ; p < 0.01)**.



Montorsi P et al. COBRA trial. Eur Heart J 2006

Intervallo temporale DE-CAD

- 🔹 L'intervallo tra l'inizio dei sintomi della DE ed i sintomi di una CAD è stimato essere di circa 2-3 anni, mentre per un evento cardiovascolare è di circa 3-5 anni.
- 🔹 **La DE potrebbe essere dunque un predittore di una CAD occulta/subclinica consentendo dunque una finestra di opportunità diagnostica e terapeutica per ridurre il rischio cardiovascolare.**
- 🔹 La DE è associata ad un aumento della mortalità globale dovuto principalmente ad un incremento del rischio di morte per cause cardiache.

GUIDELINE

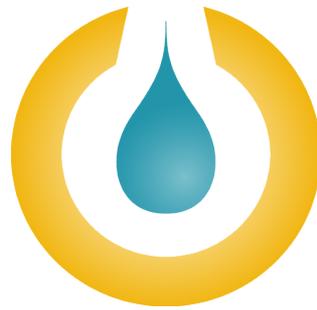
THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE

**Erectile dysfunction and coronary artery disease
prediction: evidence-based guidance and consensus**

Editor's
Choice

G. Jackson,¹ N. Boon,² I. Eardley,³ M. Kirby,⁴ J. Dean,⁵ G. Hackett,⁶ P. Montorsi,⁷ F. Montorsi,⁸
C. Vlachopoulos,⁹ R. Kloner,¹⁰ I. Sharlip,¹¹ M. Miner¹²

Jackson G, et al. Int J Clin Pract 2010

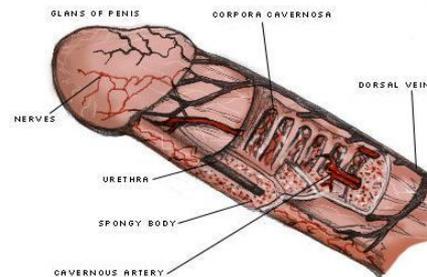
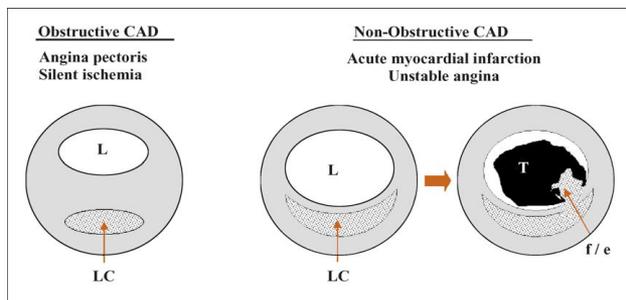


Ipotesi fisiopatologiche

Meccanismi patofisiologici: DE-Malattia Coronarica

Disfunzione erettile ed aterosclerosi

- 🔥 La “artery-size hypothesis” tenta di spiegare il meccanismo patofisiologico alla base della stretta relazione tra DE e CAD.
- 🔥 I vasi di grandi dimensioni tollerano meglio il danno creato da una disfunzione endoteliale o da una placca aterosclerotica rispetto ad un piccolo vaso.
- 🔥 Poiché il calibro dei vasi penieni (1-2 mm) è inferiore al calibro di una coronaria (3-4 mm), il presupposto danno endoteliale, determina una maggiore riduzione del flusso sanguigno nel tessuto erettile.



available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

EAU
European Association of Urology

Review – Sexual Medicine

Association between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease: Matching the Right Target with the Right Test in the Right Patient

Piero Montorsi^{a,*}, Paolo M. Ravagnani^a, Stefano Galli^a, Andrea Salonia^b,
Alberto Briganti^b, José P. Werba^a, Francesco Montorsi^b

Meccanismi patofisiologici: DE-Malattia Coronarica

Disfunzione erettile ed aterosclerosi

- 🔹 Ponholzer et al. hanno recentemente valutato la presenza di aterosclerosi a livello penieno.
- 🔹 Tra gennaio e giugno 2010, 31 uomini di età superiore a 45 anni sono stati sottoposti ad autopsia nel Dipartimento di Patologia dell'Università di Vienna.
- 🔹 Emodinamicamente, le lesioni nelle arterie peniene erano rare (12.9%) se comparate con la alta percentuale di lesioni aterosclerotiche nei vasi coronarici (87%) o a livello dell'arteria iliaca interna (77%).

**Contrariamente a quanto avviene
a livello coronarico, a livello del circolo penieno
sono rare le placche aterosclerotiche**

International Journal of Impotence Research **24**, 137-140 (July/August 2012)

Is penile atherosclerosis the link between
erectile dysfunction and cardiovascular risk?
An autopsy study

A Ponholzer, J Stopfer, G Bayer, M Susani, F Steinbacher, F Herbst, P Schramek, S Madersbacher and J Maresch

**International Journal of
Impotence Research**
The Journal of Sexual Medicine

Ponholzer et al, Internation J of Impotence research, 2012

Meccanismi patofisiologici: DE-Malattia Coronarica

Il ruolo dell'infiammazione

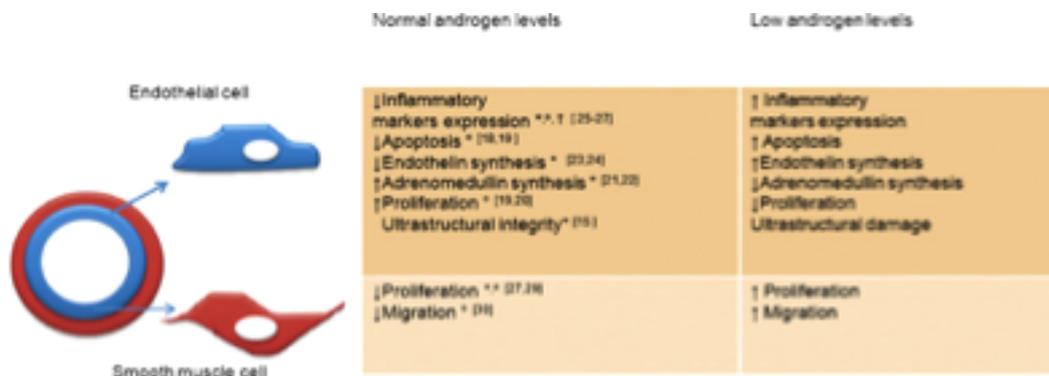
- 🔴 Vlachopoulos et al hanno investigato il ruolo della disfunzione endoteliale, dello stato pro-trombotico e dell'infiammazione nella patogenesi della DE in uomini con e senza CAD.
- 🔴 I pazienti con DE mostrano un aumento dei markers infiammatori a prescindere dalla presenza o meno di CAD.
- 🔴 Lo stato pro-trombotico e pro-infiammatorio sistemico dei pazienti affetti da DE predispone alla rottura di placche coronariche instabili (ma non necessariamente ostruttive) e al successivo sviluppo di eventi cardiovascolari.



Meccanismi patofisiologici: DE-Malattia Coronarica

Il ruolo del testosterone

- 🔥 Bassi livelli di androgeni sono associati a DE, sindrome metabolica, diabete e malattie cardiovascolari.
- 🔥 Il Testosterone esercita un effetto anti-infiammatorio e anti-apoptotico nei confronti delle cellule endoteliali.
- 🔥 L'ipogonadismo è inoltre associato ad un rischio aumentato di rimodellamento vascolare in senso aterosclerotico.



EUROPEAN UROLOGY 56 (2009) 309–316

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

EAU
European Association of Urology

Review – Andrology

Androgens and Morphologic Remodeling at Penile and Cardiovascular Levels: A Common Piece in Complicated Puzzles?

Vincenzo Mirone^a, Ciro Imbimbo^a, Ferdinando Fusco^a, Paolo Verze^a,
Massimiliano Creta^{a,c}, Gianfranco Tajana^b

Meccanismi patofisiologici: DE-Malattia Coronarica

Il ruolo del testosterone

- 🔥 **OBIETTIVO:** investigare se bassi livelli di testosterone in soggetti con DE possono predire un evento cardiovascolare maggiore (MACE)
1687 pazienti consecutivi con ED
- 🔥 ANDROTEST (structured interview for detecting symptoms of hypogonadism)
- 🔥 Informazioni sui MACE sono stati ottenuti dal City of Florence Registry Office

Bassi valori di Testosterone sono associati ad una maggiore mortalità per MACE

Low Testosterone is Associated with an Increased Risk of MACE Lethality in Subjects with Erectile Dysfunction

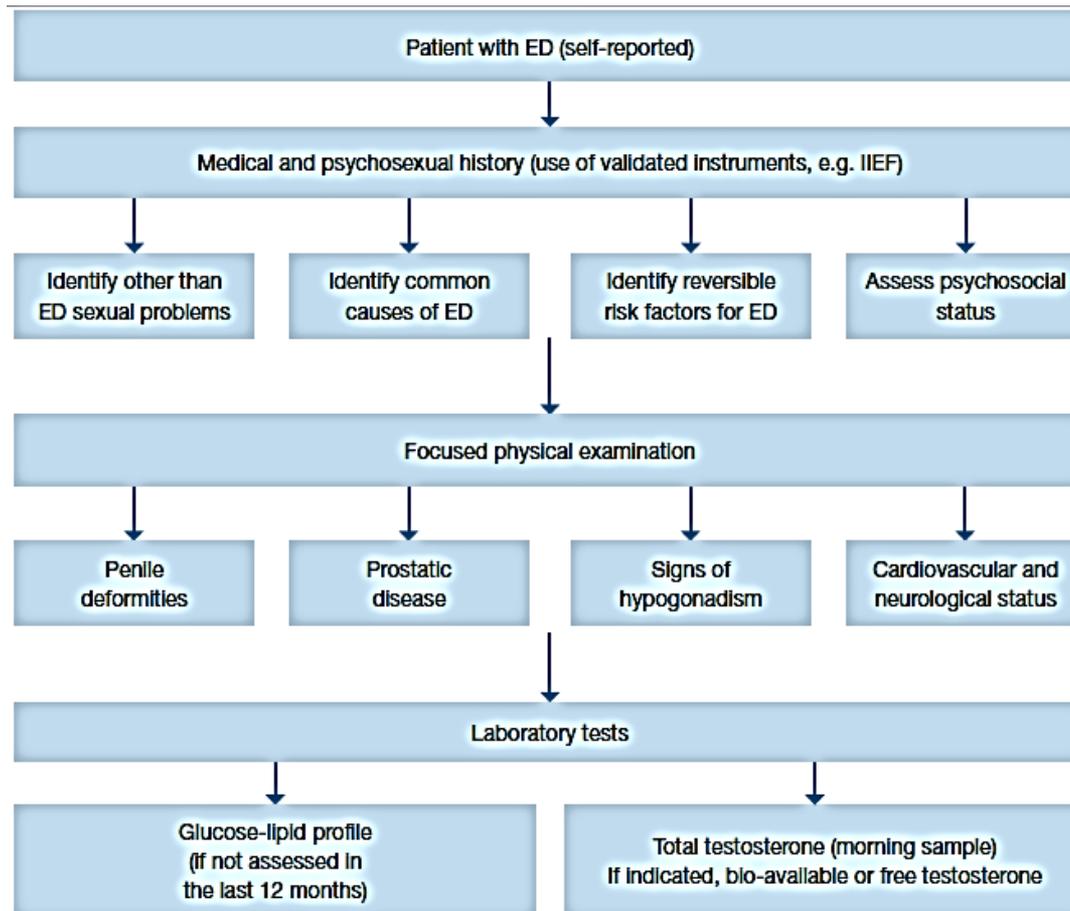
Valutazione Diagnostica

- 🔥 La valutazione della Disfunzione Erettile comprende diversi Step Diagnostici:
 - Anamnesi medica e psico-sessuale
 - Esame obiettivo
 - Esami di laboratorio

Guidelines on
**Male Sexual
Dysfunction:**

Erectile dysfunction and
premature ejaculation

Valutazione Diagnostica



**Guidelines on
Male Sexual
Dysfunction:**

Erectile dysfunction and
premature ejaculation

Implicazioni Diagnostiche

Screening cardio-vascolare nei pazienti con DE

Per i pazienti con DE senza una malattia cardiovascolare nota, la valutazione dovrebbe comprendere:

- 🔹 Anamnesi, età, fattori di rischio cardiovascolari e stile di vita
- 🔹 Misurazione della pressione arteriosa, circonferenza vita, BMI, auscultazione cardiaca, polso carotideo e palpazione del polso femorale e del pedidio
- 🔹 Indagare gravità e la durata della DE (attraverso IIEF o SHIM)
- 🔹 Elettrocardiogramma a riposo
- 🔹 Glicemia basale
- 🔹 Creatinina sierica
- 🔹 Livello di testosterone totale
- 🔹 Profilo lipidico (LDL, HDL, colesterolo e trigliceridi)

Implicazioni Diagnostiche

Screening cardio-vascolare nei pazienti con DE

PAZIENTI A BASSO RISCHIO

- Completa rivascolarizzazione (es, bypass, stent, angioplastica)
- Ipertensione controllata ed asintomatica
- Patologia valvolare non grave
- Disfunzione ventricolare sinistra/insufficienza cardiaca (classi NYHA I e II) che raggiungono 5 equivalenti metabolici (METS) senza sviluppare ischemia con regolare esercizio fisico

PAZIENTI CON RISCHIO INDETERMINATO

- Diabete
- Angina Pectoris stabile lieve o moderata
- Paziente con recente infarto senza elettrocardiogramma sotto sforzo (2-8 settimane)
- Insufficienza cardiaca (NYHA class III)
- Non sequele di patologia aterosclerotica (es, malattia vascolare periferica e storia di stroke o TIA)

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO

- Angina pectoris instabile o refrattaria
- Ipertensione incontrollata
- insufficienza cardiaca (NYHA class IV)
- Pazienti con recente infarto senza intervento (<2 settimane)
- Aritmie ad alto rischio
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva con sintomi severi
- Patologia valvolare grave (es, stenosi aortica)

	European Heart Journal (2013) 34, 2034–2046 doi:10.1093/eurheartj/ehj112	REVIEW
<i>Clinical update</i>		
Erectile dysfunction in the cardiovascular patient		
Charalambos Vlachopoulos ^{1*} , Graham Jackson ² , Christodoulos Stefanadis ¹ , and Piero Montorsi ³		

Vlachopoulos C, et al. Eur Heart J 2013

Implicazioni Diagnostiche

Screening cardio-vascolare nei pazienti con DE

🔹 BASSO RISCHIO

La categoria a basso rischio comprende i pazienti che non hanno alcun rischio cardiaco significativo associato all'attività sessuale. Tali soggetti possono eseguire esercizi di intensità modesta. I pazienti a basso rischio non hanno bisogno di eseguire test o una valutazione cardiaca prima dell'inizio/ripresa di attività sessuale o terapia per la disfunzione sessuale.

🔹 INTERMEDIO RISCHIO

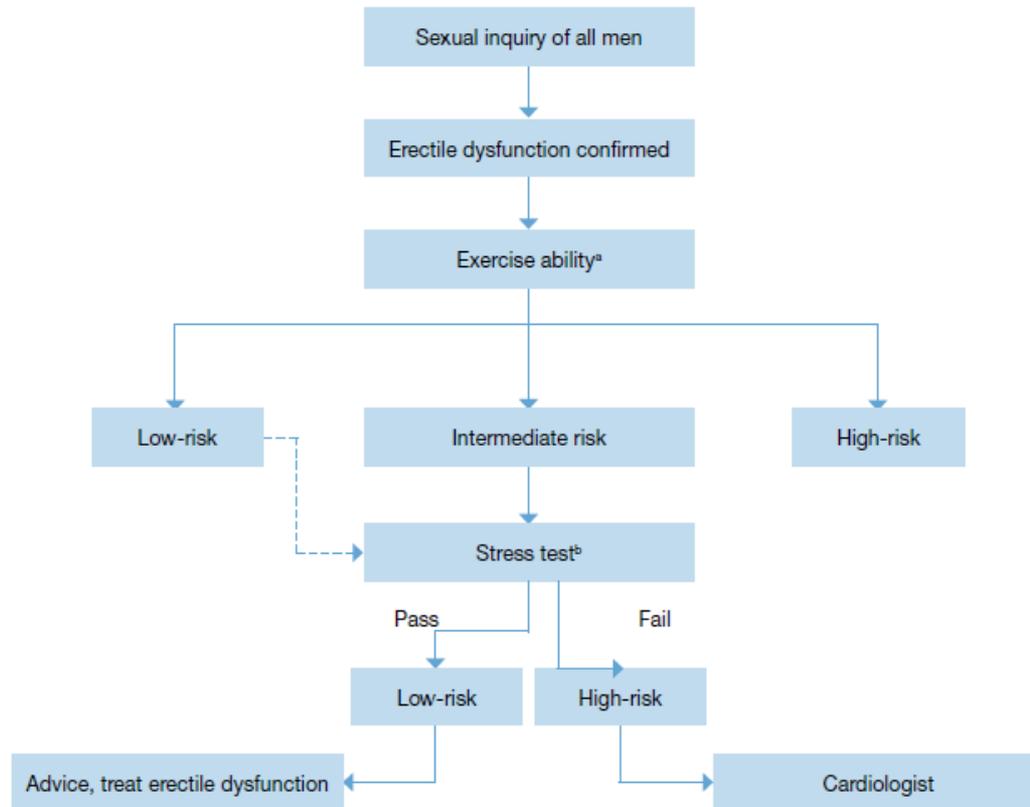
La categoria ad intermedio rischio è costituita da pazienti con una condizione di incertezza cardiaca o pazienti il cui profilo di rischio richiede prove o valutazioni prima della ripresa dell'attività sessuale. Una consultazione cardiologia può essere necessaria per aiutare il medico a determinare la sicurezza dell'attività sessuale.

🔹 ALTO RISCHIO

I pazienti ad alto rischio hanno una condizione cardiaca grave e/o instabile per i quali l'attività sessuale può determinare un rischio significativo. La maggior parte dei pazienti ad alto rischio è affetto da una malattia cardiaca sintomatica moderata o grave. I soggetti ad alto rischio dovrebbero eseguire una attenta valutazione cardiaca. L'attività sessuale deve essere sospesa fino a quando la condizione cardiaca del paziente è stata stabilizzata da un trattamento farmacologico.

Algoritmo terapeutico per iniziare o ripristinare l'attività sessuale

Figure 2: Treatment algorithm for determining level of sexual activity according to cardiac risk in ED (based on 3rd Princeton Consensus) [60]



* Sexual activity is equivalent to walking 1 mile on the flat in 20 min or briskly climbing two flights of stairs in 10 s.

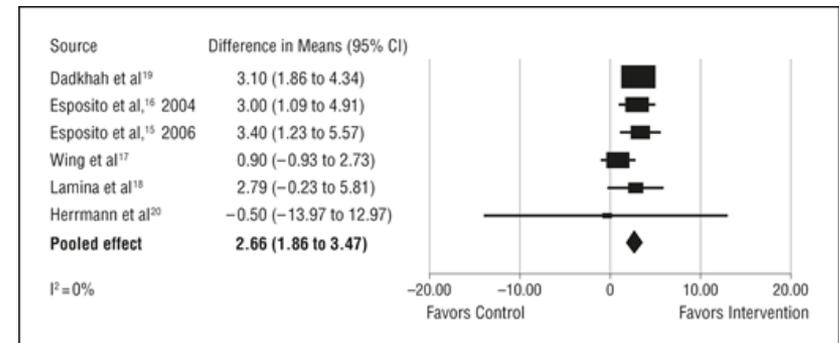
^b Sexual activity is equivalent to 4 min of the Bruce treadmill protocol.

Implicazioni cliniche: attività fisica e rischio cardiovascolare

Stile di vita nei pazienti con DE e rischio cardiovascolare

- Lo scopo principale del lavoro è stato quello di identificare i fattori di rischio reversibili per la DE. I cambiamenti nello stile di vita devono precedere e accompagnare ogni trattamento farmacologico.
- Risultati molto promettenti possono essere ottenuti in pazienti con diabete o ipertensione.

Questa meta-analisi mette in evidenza il miglioramento della DE e dell'attività sessuale in termini di IIEF dopo aver agito sugli stili di vita del paziente.



The Effect of Lifestyle Modification and Cardiovascular Risk Factor Reduction on Erectile Dysfunction

A Systematic Review and Meta-analysis

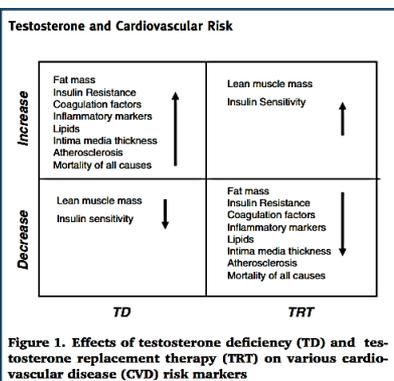
Bhanu P. Gupta, MD; M. Hassan Murad, MD; Marisa M. Clifton, MD; Larry Prokop, MLS; Ajay Nehra, MD; Stephen L. Kopecky, MD

Implicazioni cliniche: ruolo della terapia con Testosterone

Effetto della terapia con testosterone nei pazienti con malattia cardiovascolare

- La terapia con testosterone determina un miglioramento dei parametri inerenti la sfera sessuale in individui con basso i livelli di androgeni.
- Il testosterone non migliora esclusivamente la funzione erettile, ma ha anche un effetto benefico sul sistema CV.

Il trattamento con Testosterone potrebbe avere un effetto benefico per la funzione sessuale in pazienti selezionati con bassi livelli di T (< 7 nmol/l) o bassi/normali livelli di androgeni (< 12 nmol/l) specialmente se sono compresenti comorbidità cardiovascolari.



Il testosterone, nonostante non abbia tra le sue indicazioni il trattamento delle patologie vascolari, migliora indirettamente il rischio CV agendo sui fattori di rischio come (profilo lipidico, stato glicemico, pressione arteriosa o riducendo il BMI).



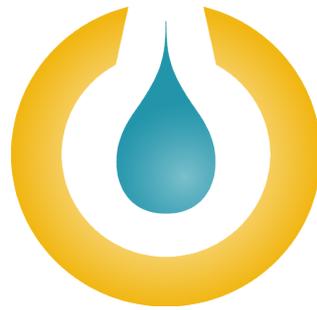
Isidori AM et al. Clin Endocrinol 2005



Saad F, Diabete/Metabolism Research and Reviews 2012

Take Home Message

- 🔹 La Disfunzione Erettile condivide gli stessi fattori di rischio delle Malattie Cardiovascolari.
- 🔹 La DE può precedere un evento cardiovascolare di 2 - 5 anni.
- 🔹 La DE aumenta il rischio di mortalità, infarto miocardico e accidenti cerebrali specie in coloro i quali hanno una storia di malattia cardiovascolare.
- 🔹 Il meccanismo fisiopatologico DE-CAD non è ancora del tutto chiaro. La presenza di fattori di rischio vascolari, l'infiammazione cronica associata a danno endoteliale, bassi livelli di testosterone sembrano determinare a lungo andare aterosclerosi con diminuzione del lume del vaso.
- 🔹 La disfunzione endoteliale e l'iperattività del sistema autonomico ricoprono un ruolo fondamentale nella patogenesi della DE-CAD.
- 🔹 Specifici algoritmi permettono di identificare i pazienti che necessitano di una valutazione cardiologica prima di riprendere l'attività sessuale o iniziare un trattamento specifico per la DE.



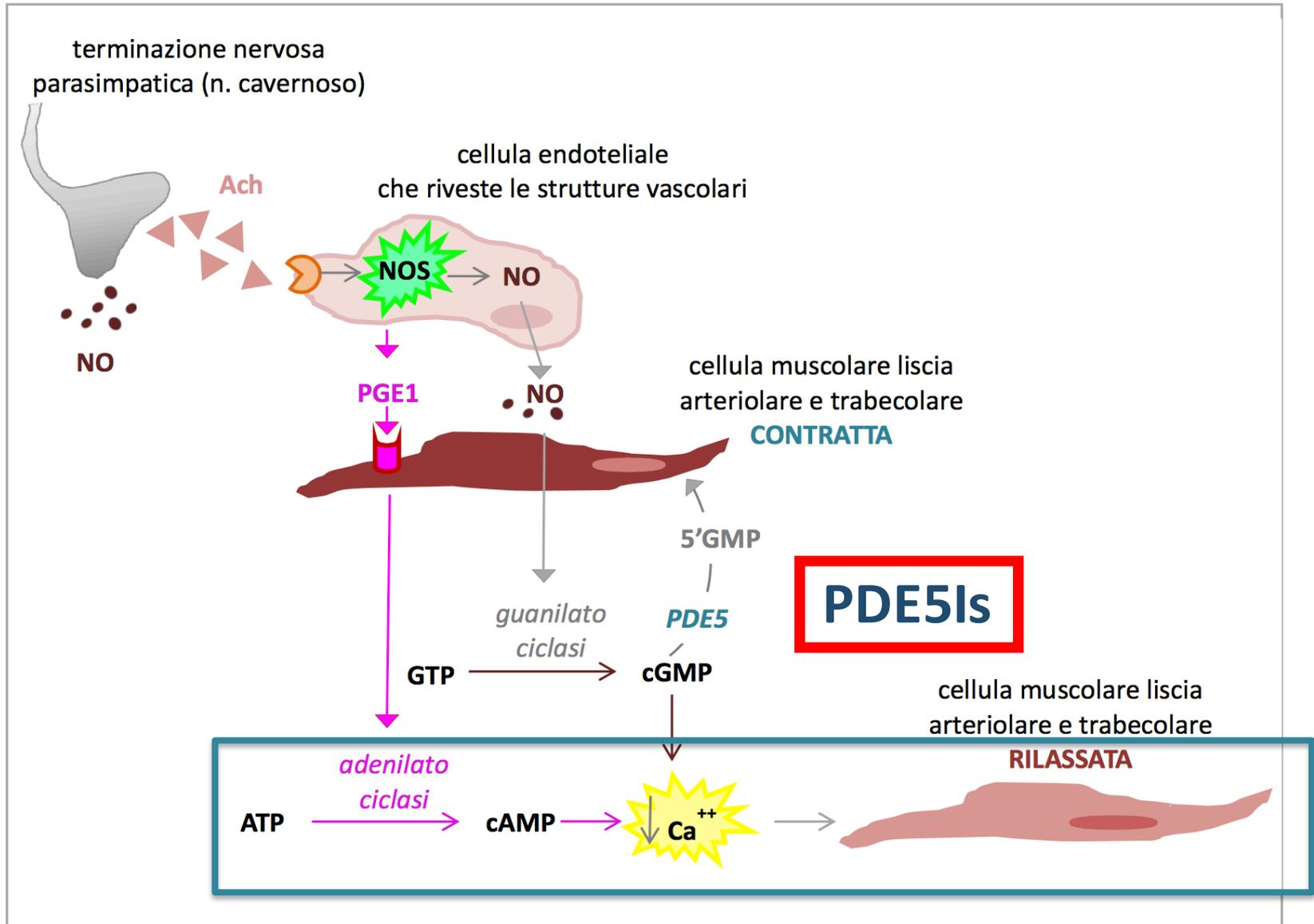
Vitaros[®]

La terapia topica

Francesco Varvello, MD, FEBU, FECSM

SOC Urologia Ospedale San Lazzaro, ASL CN2, Alba

Le vie di trasduzione del segnale

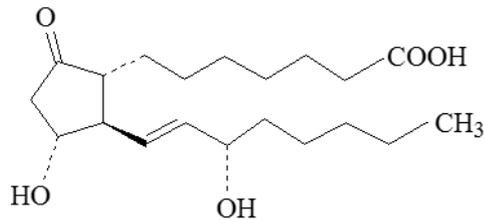


Alprostadil

- 🔹 **Alprostadil** è un analogo sintetico della PGE1, equivalente alla PGE1 naturale
- 🔹 Il suo meccanismo d'azione si esplica attraverso il legame ai recettori del PGE1 appaiati alla proteina G localizzati sulla superficie delle cellule muscolari lisce, con attivazione della **cAMP**
- 🔹 La cAMP a sua volta provoca il rilassamento della muscolatura vascolare liscia del pene per indurre l'**erezione peniena**
- 🔹 **Alprostadil** agisce indipendentemente dalle componenti psicologica e neurologica del processo legato all'erezione, in virtù della sua azione di **agonista diretto**
- 🔹 Al contrario, gli inibitori di PDE5 necessitano uno stimolo erettogenico per attivare la via della NO/guanilato ciclasasi

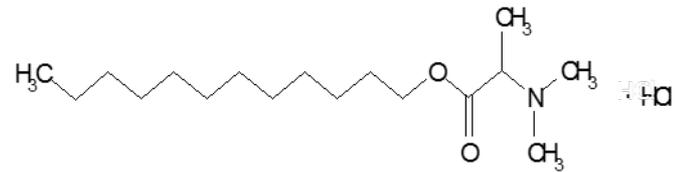
Vitaros®

Alprostadiil



- 🔹 Forma sintetica della prostaglandina naturale PGE1
- 🔹 Provoca il rilassamento della muscolatura liscia e di conseguenza vasodilatazione
- 🔹 Aumenta il flusso sanguigno con conseguente congestione del pene

DDAIP.HCl

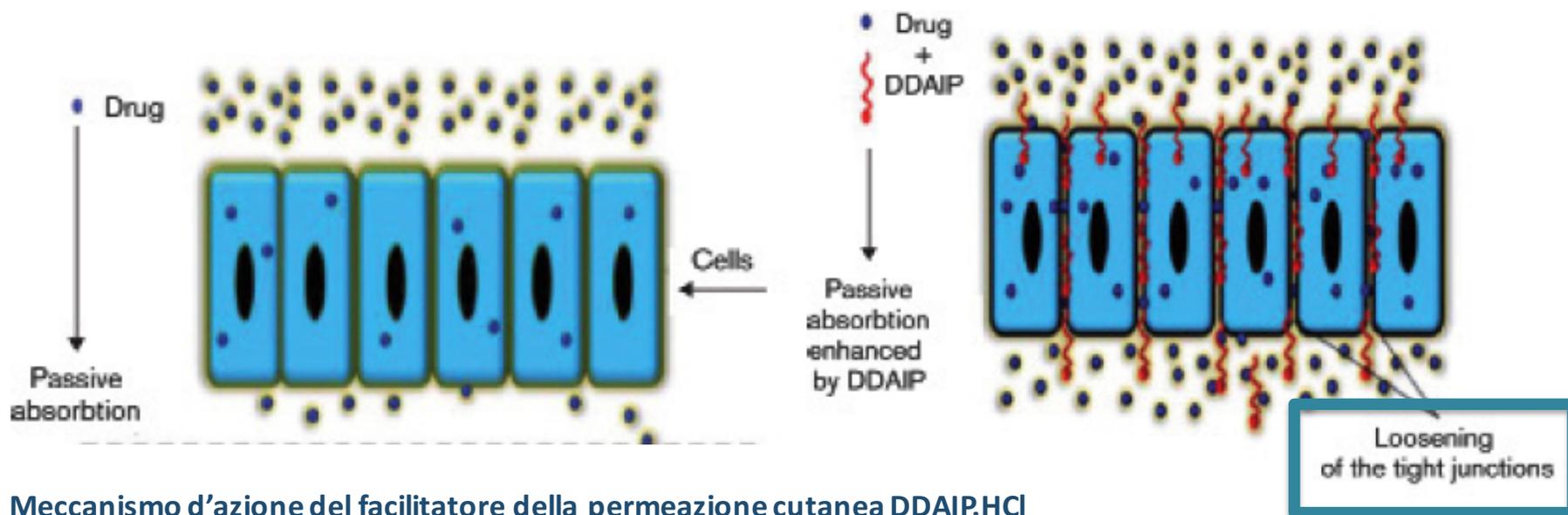


- 🔹 **Facilitatore della permeazione** composto da molecole bio-degradabili biocompatibili, non-tossiche
- 🔹 Esteri di alcoli grassi e aminoacidi
- 🔹 Rapidamente idrolizzato dalle esterasi presenti nel sangue ad alanina e acido laurico, 2 molecole naturali

Vitaros®

Assorbimento del farmaco:

- 🔥 **DDAIP.HCl** favorisce l'assorbimento di alprostadil attraverso la cute allargando temporaneamente le giunzioni intracellulari



Meccanismo d'azione del facilitatore della permeazione cutanea DDAIP.HCl

dodecil-aminopropionato-cloridrato

**Vitaros® è disponibile in formulazione in crema
contenente alprostadi,
e il facilitatore della permeazione, DDAIP.HCl**

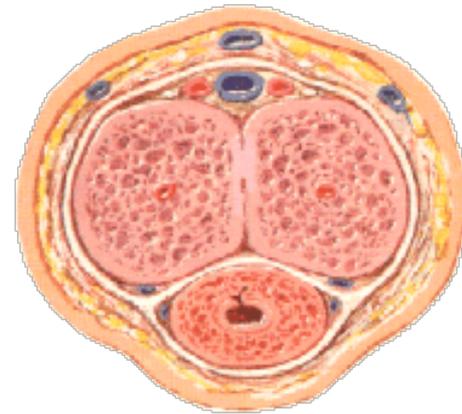
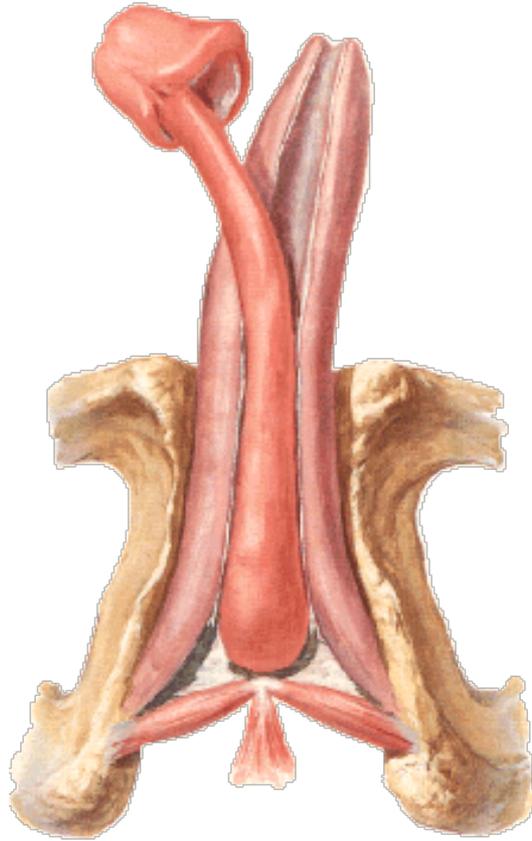
(dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato cloridato)



**Mediante lo speciale dispenser (AccuDose™),
Vitaros® viene applicato localmente sul meato
uretrale 5 - 30 minuti prima del rapporto sessuale**

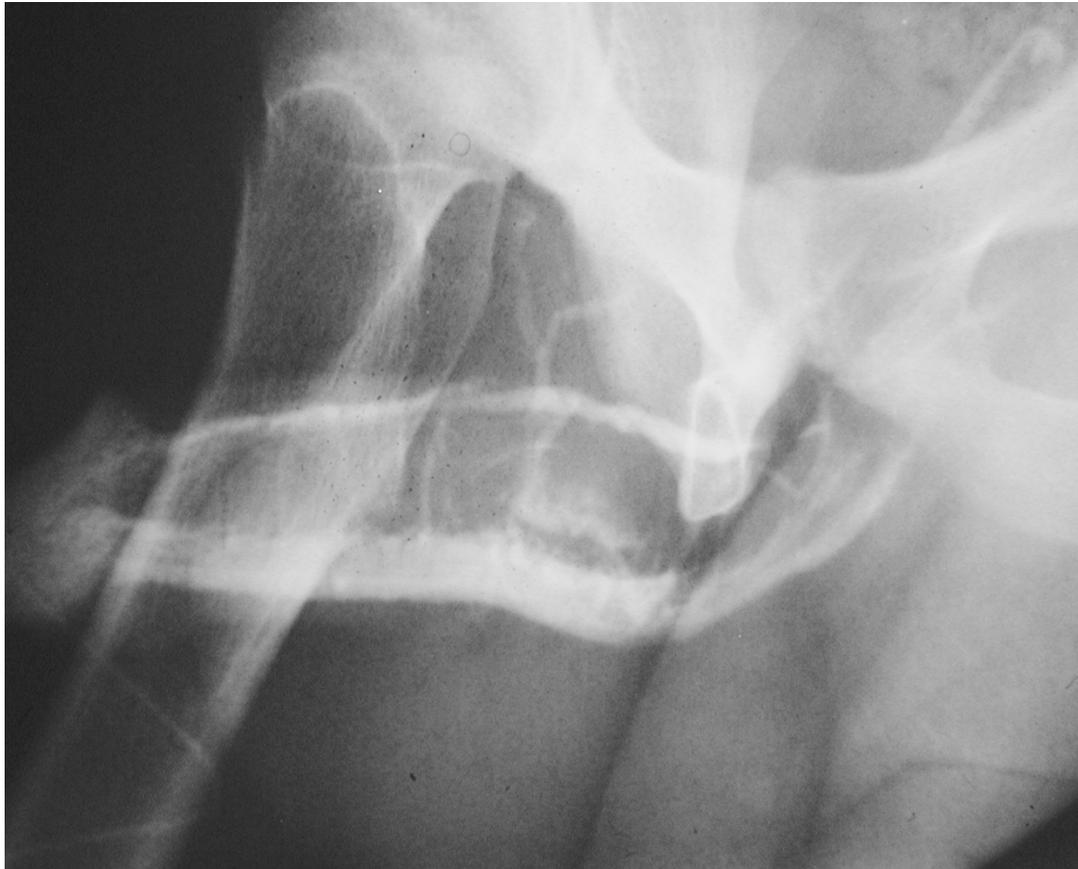


I corpi erettili del pene

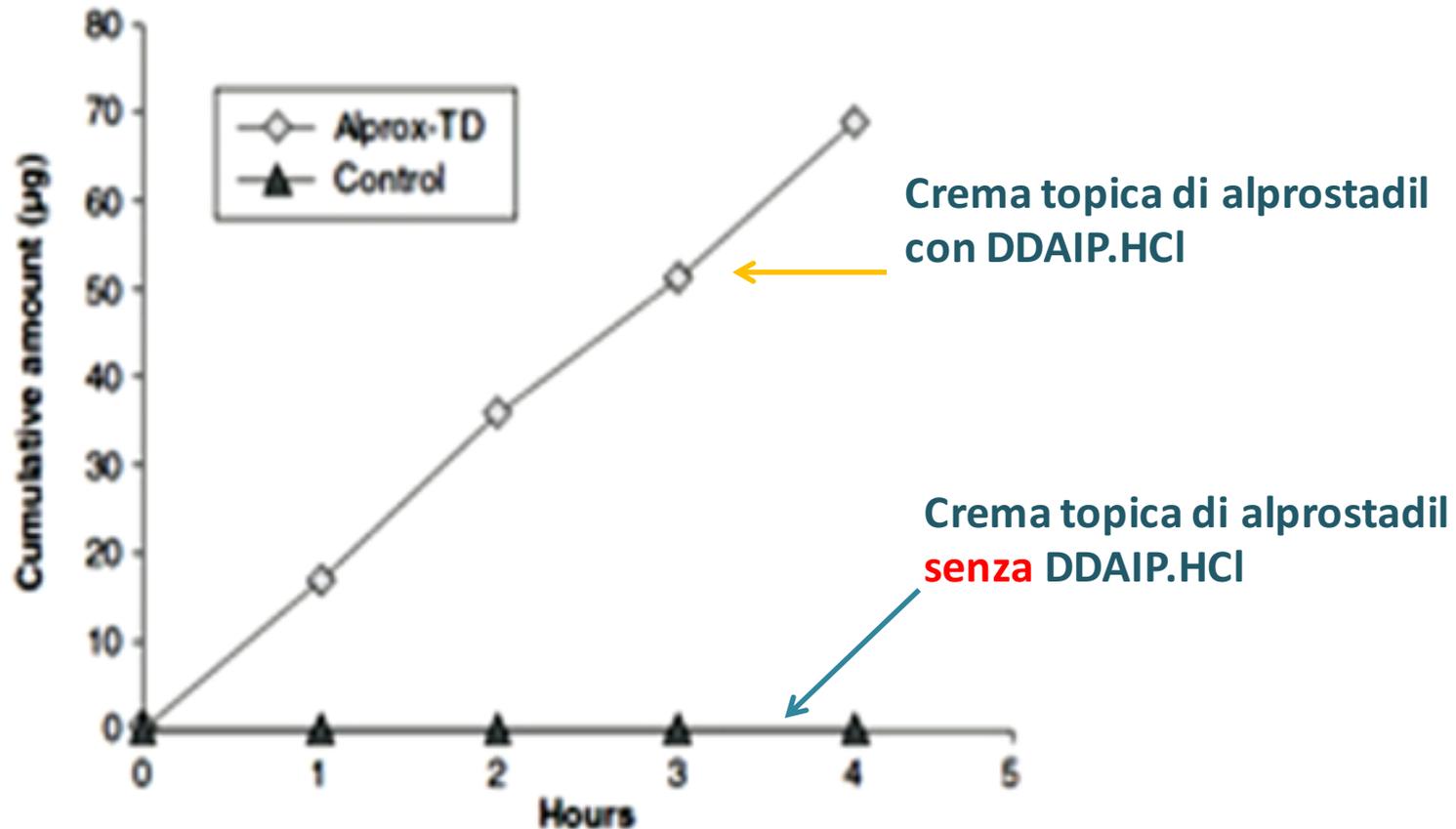


Spongiografia

Comunicazioni tra lo spongioso e il cavernoso



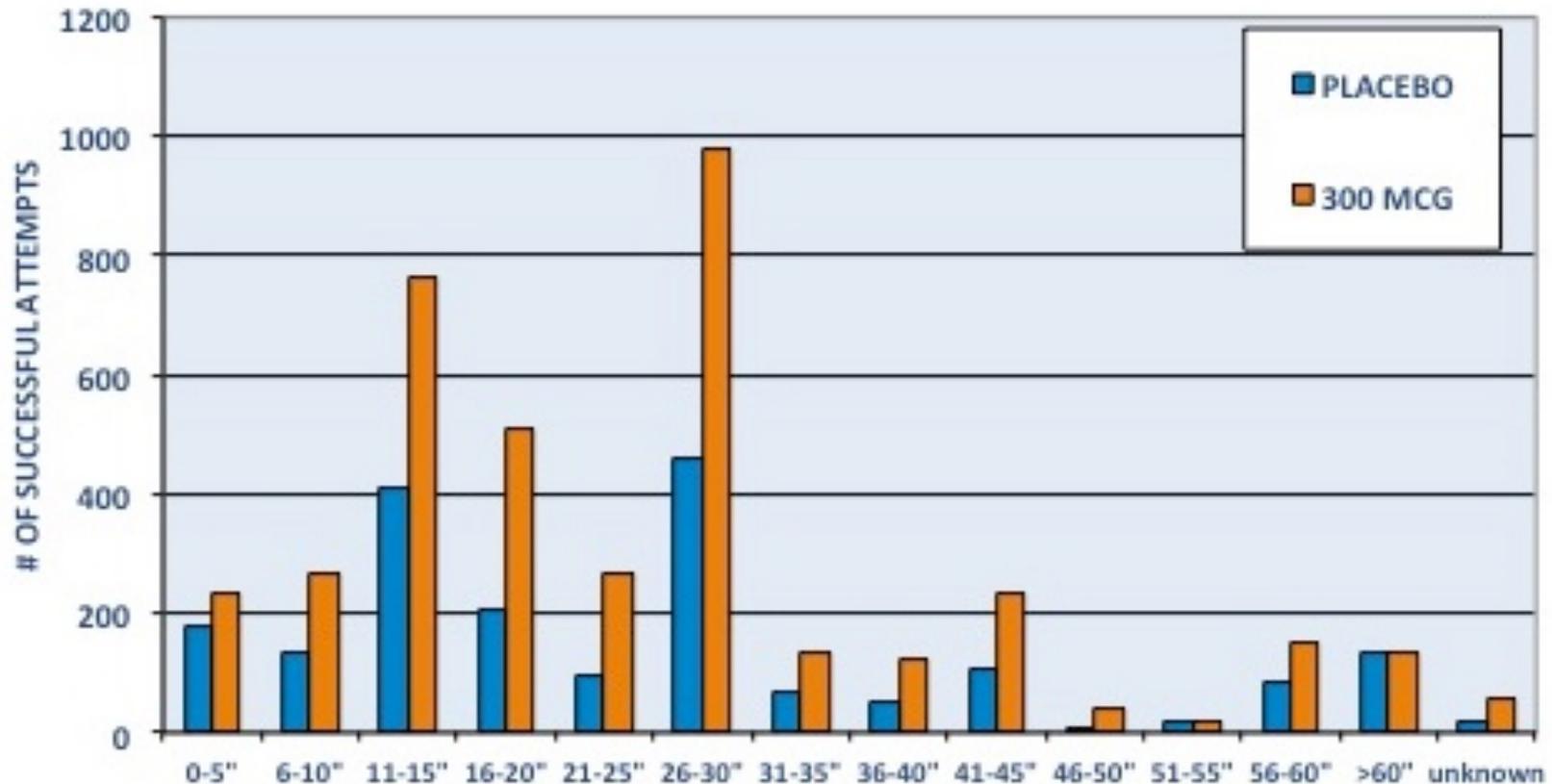
Rapida penetrazione transdermica del principio attivo



Profilo farmacocinetico

- 🔹 La microcircolazione del glande è migliorata rapidamente dopo l'applicazione topica
- 🔹 **Piena rigidità del pene entro 10 - 12 minuti**
- 🔹 Circa il 98% della dose somministrata di Vitaros[®] viene sequestrata nella fossa navicolare del pene, riducendo al minimo la diffusione sistemica del farmaco
- 🔹 I metaboliti di alprostadil vengono rimossi dal rene (90%) e dal fegato

Crema topica di alprostadiil: rapidità di azione



Interazioni farmacologiche

- Non sono note interazioni farmacologiche con altri farmaci
- La mancanza di interferenza con cibo e alcol è un vantaggio per la formulazione in crema

Farmaco	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil	Vitaros®
Nitrati	√	√	√	√	--
Alfa bloccanti	√	√	√	√	--
Ketoconazolo	√	√	√	√	--
Ritonavir	√	√	√	√	--
Rifampin	√	√	--	--	--
Cimetidina	√	--	--	--	--
Eritromicina	--	--	√	√	--
Bosentan	√	--	--	--	--
Induttori di CYP3A4	√	√	√	√	--
Inibitori di CYP3A4	√	√	√	√	--

IIEF

🔥 Valutazione diagnostica del dominio della funzione erettile dell'International Index of Erectile Function

La gravità della ED è stata classificata in 5 gruppi

no ED	(punteggio EF 26 - 30)
ED lieve	(punteggio EF 22 - 25)
ED lieve moderata	(punteggio EF 17 - 21)
ED moderata	(punteggio EF 11 - 16)
ED grave	(punteggio EF 6 - 10)

SEP

SEP (Sexual Encounter Profile)

- 🔥 SEP- Q1: Sei stato in grado di raggiungere almeno un'erezione (allargamento del pene)?
- 🔥 SEP-Q2: Sei stato in grado di inserire il pene nella vagina della tua partner?
- 🔥 SEP-Q3: La tua erezione è durata abbastanza per avere un rapporto sessuale efficace?
- 🔥 SEP-Q4: Sei soddisfatto della durezza della tua erezione?
- 🔥 SEP-Q5: Sei globalmente soddisfatto di questa esperienza sessuale?

Studi di fase 2

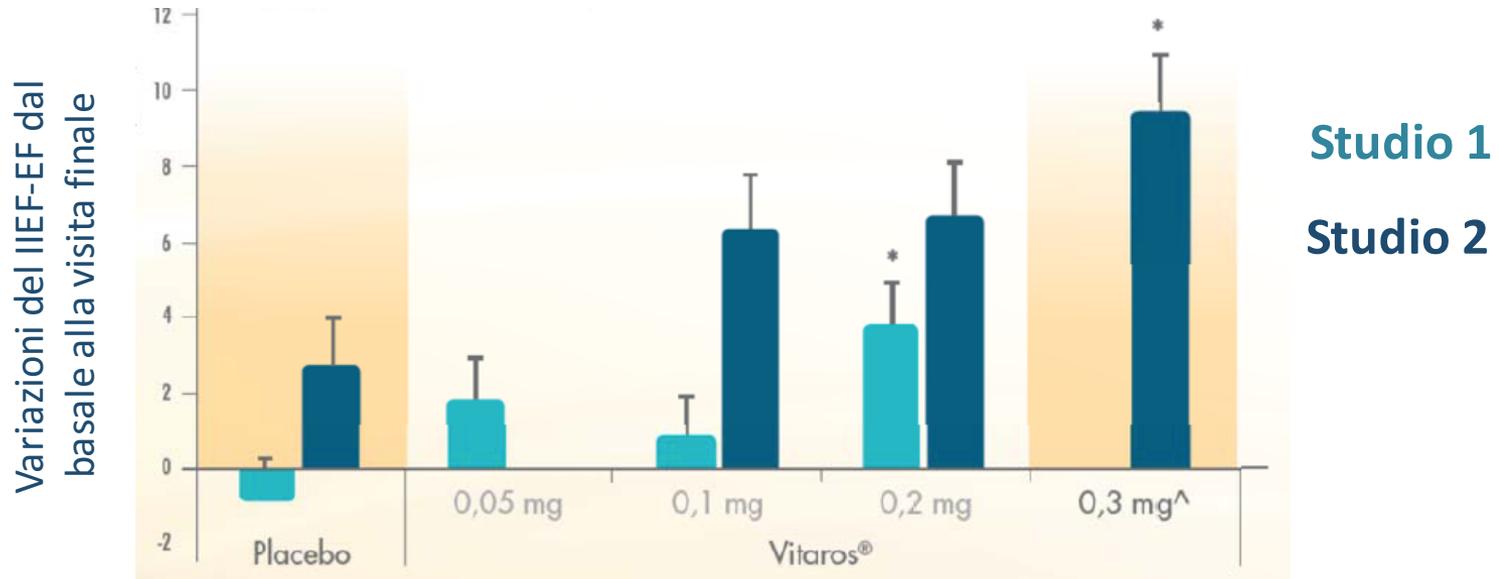
- 🔹 Due studi di fase II
 - **Studio 1 (N = 161): ED lieve moderata**
 - **Studio 2 (N = 142): ED da lieve a grave**
- 🔹 Parametro primario di efficacia (**dopo 10 dosi di farmaco in 6 settimane**): variazione dal basale del dominio IIEF-EF
- 🔹 Parametri secondari di efficacia: variazione dal basale degli altri domini di IIEF, IIEF globale, SEP, PSAE, GAQ

	Studio 1		Studio 2	
a	Vitaros®	50 µg	Vitaros®	100 µg
b		100 µg,		200 µg
c		200 µg		300 µg
d	placebo		placebo	

Studi di fase 2

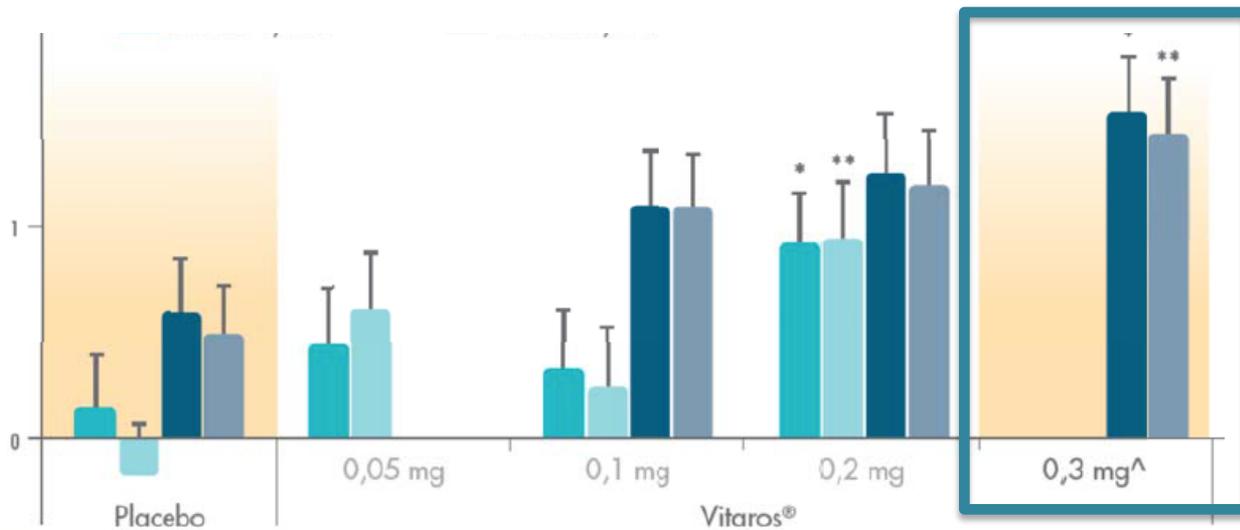
- Le variazioni di IIEF-EF e dei parametri secondari erano statisticamente significativi rispetto al placebo per
 - Vitaros 200 mcg nello studio 1
 - Vitaros 300 mcg nello studio 2

L'impatto di Vitaros® 300 mcg sul IIEF-EF è simile a quello dei PDE5-I



Studi di fase 2

🔥 Variazione dei valori di SEP3 e SEP4 dal basale alla visita finale

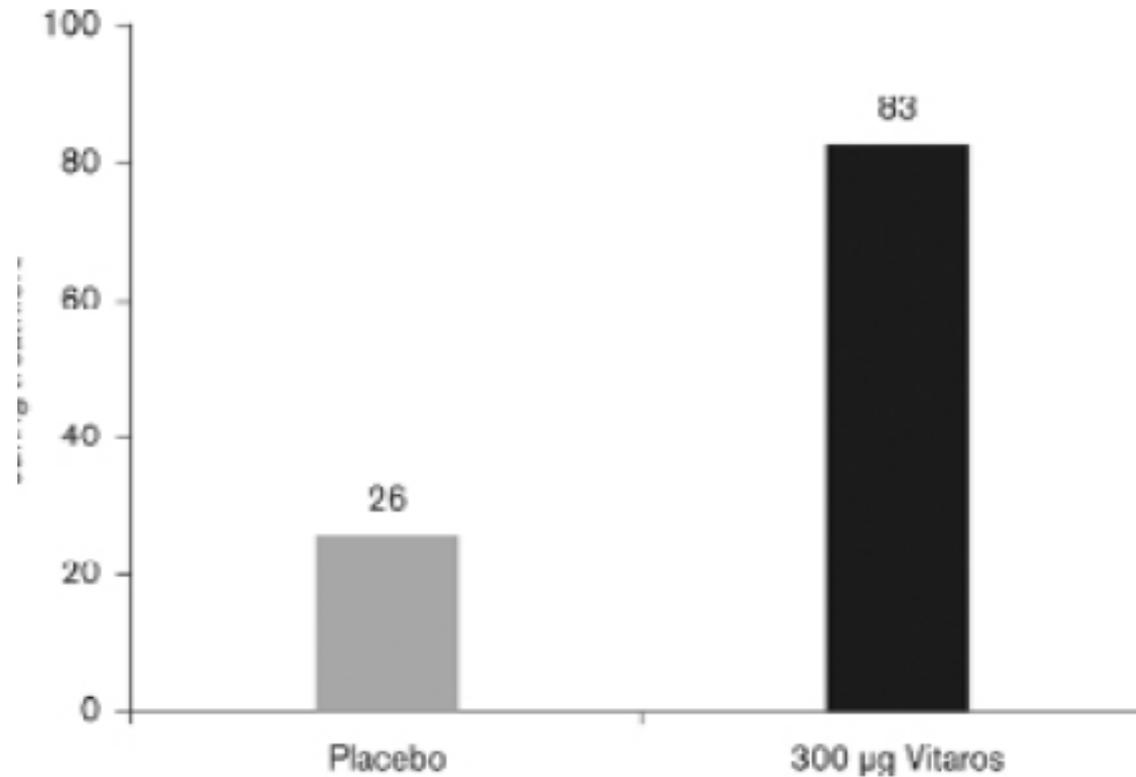


Studio 1, SEP4
Studio 1, SEP3

Studio 2, SEP4
Studio 2, SEP3

Studi di fase 2

🔥 % di pazienti con miglioramento del GAQ durante il trattamento



Studi di fase 3

METODI

🔥 Pazienti con ED con un punteggio ≤ 25 del IIEF-EF sono stati randomizzati a trattamento con placebo o crema topica di alprostadil (100, 200, o 300 microg) al domicilio per 12 settimane in 2 studi multicentrici, in doppio cieco, a gruppi paralleli

🔥 **Sono stati inclusi pazienti trattati con nitrati organici e diabetici**

Endpoint primari:

- variazione del punteggio del dominio IIEF-EF
- variazione dal basale del parametro SEP-2 (successo di penetrazione vaginale) e 3 (mantenimento dell'erezione fino all'eiaculazione)

La tollerabilità si basava sugli eventi avversi osservati e riportati e sui test di laboratorio

I dati di ciascuno studio sono stati inclusi in un'unica analisi integrata

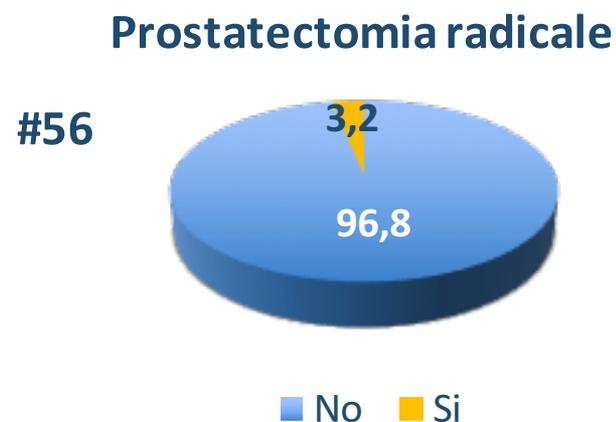
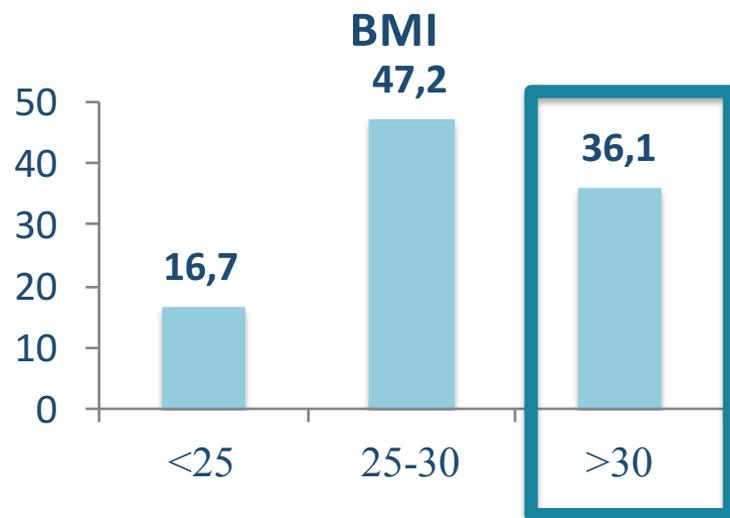
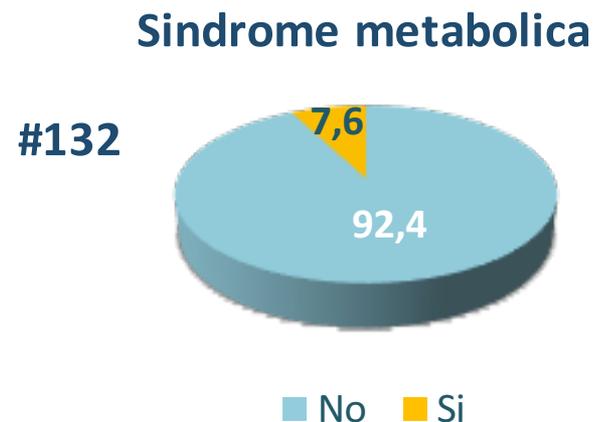
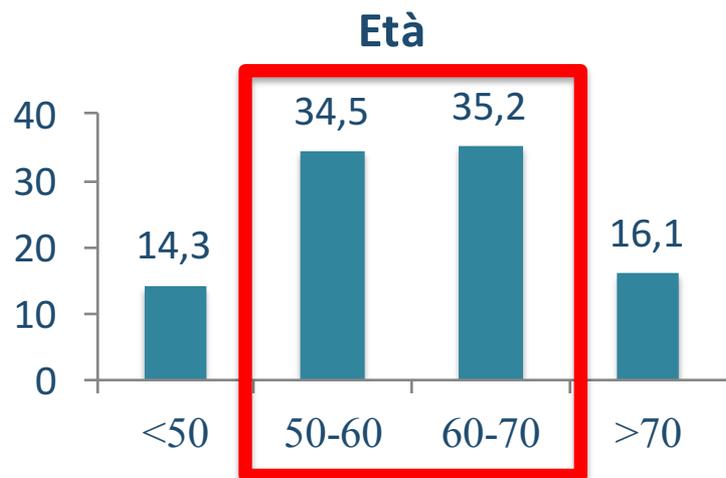
Studi di fase 3

- 🔹 Studio di fase III
 - N = 1732 con DE moderata grave (valore medio basale di IIEF-EF: 13,7)

- 🔹 Elevato numero di patologie concomitanti al trattamento
 - 22% diabete
 - 32% CVD
 - 12% prostatectomia
 - 47% ipertensione
 - 16% trattati con nitrati e alfa-bloccanti

- 🔹 I pazienti con DE sono stati randomizzati a ricevere placebo o Vitaros 100, 200, 300 mcg (per 24 dosi singole in 12 settimane)
- 🔹 Parametri di efficacia: IIEF-EF, SEP2, SEP3, GAQ

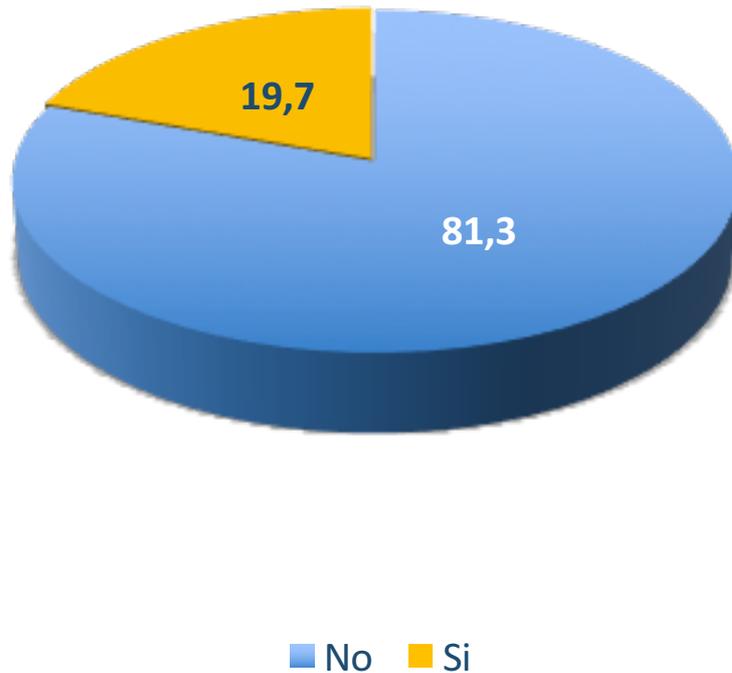
Caratteristiche basali



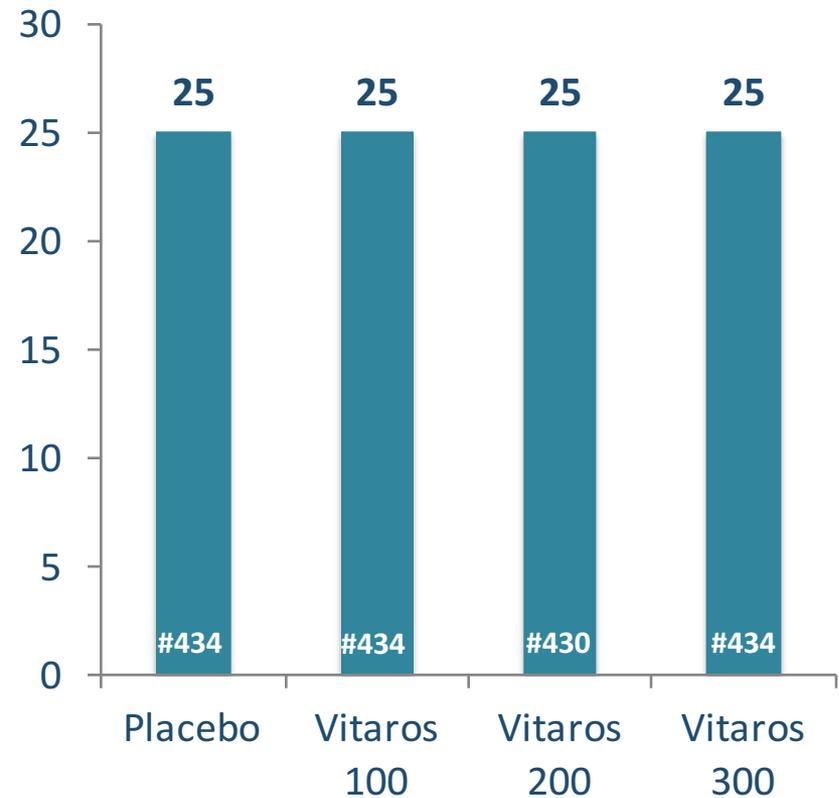
N = 1732 pazienti

Caratteristiche basali

Precedente uso dei PDE5-I

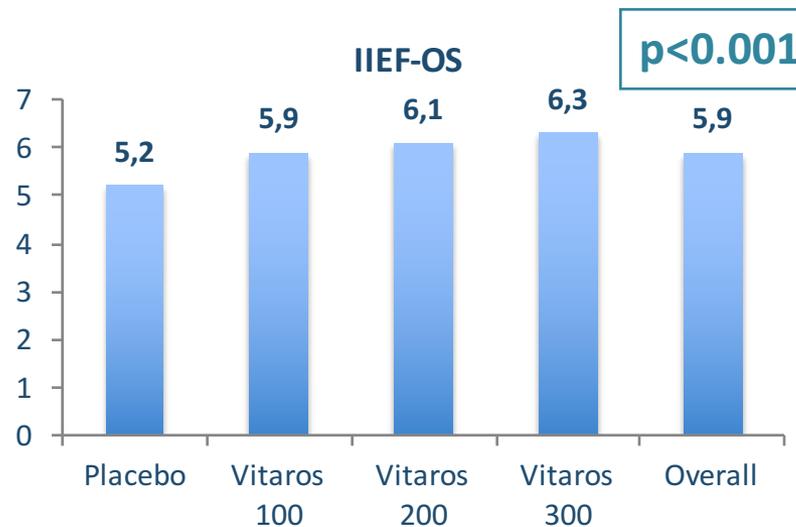
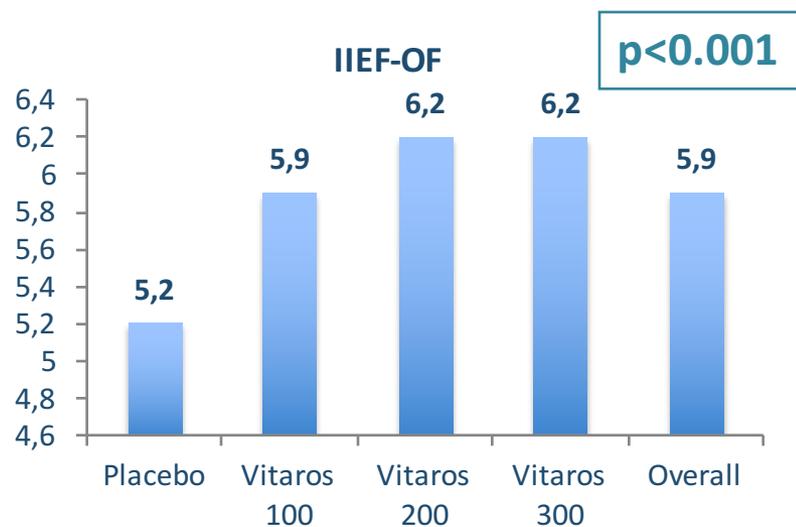
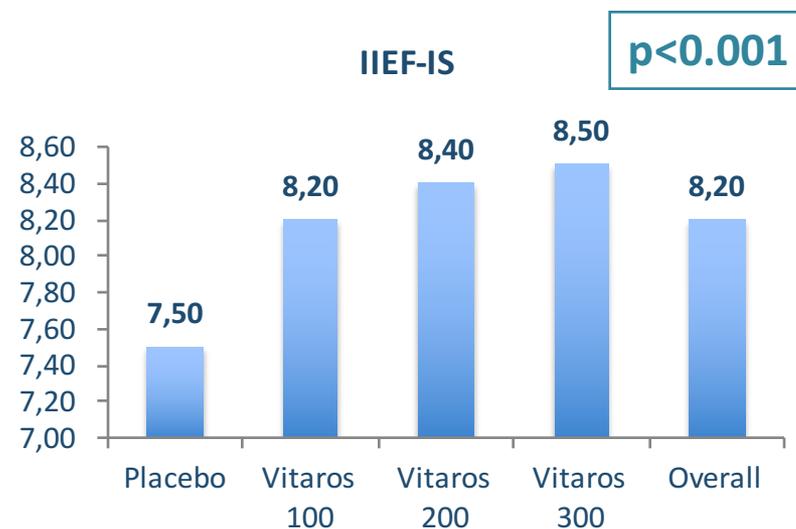
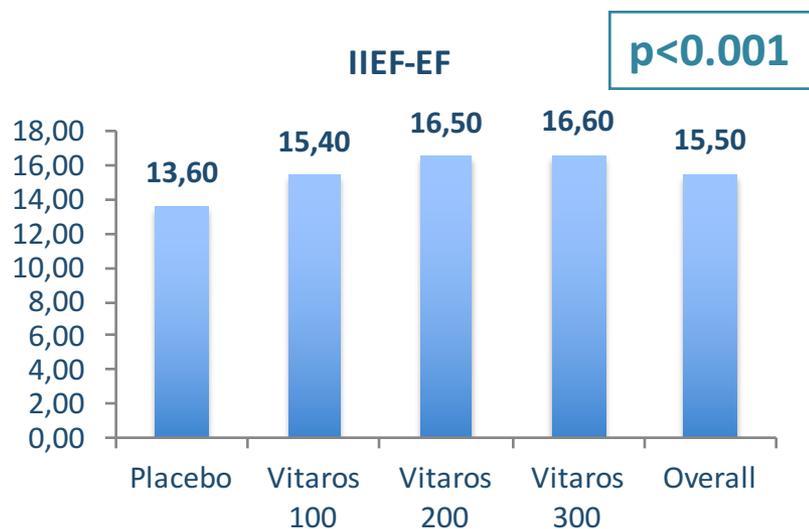


Gruppi di trattamento

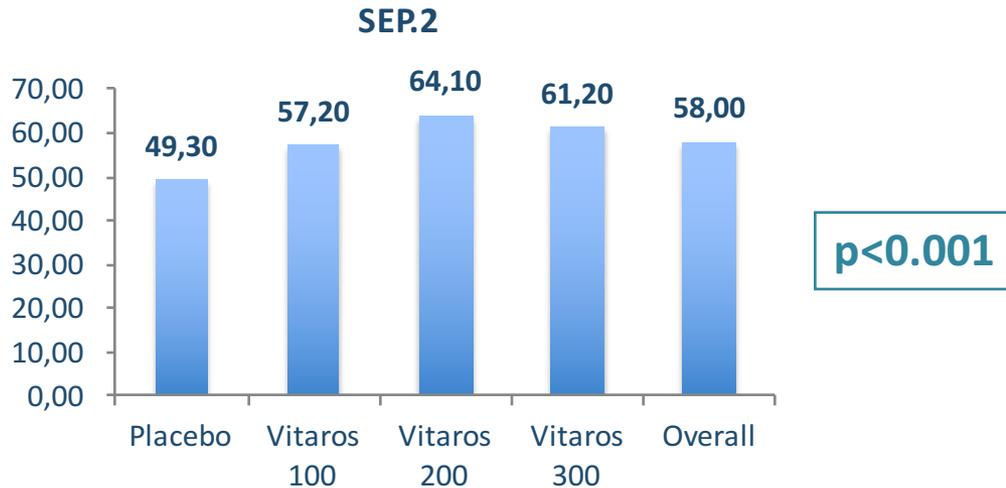


N = 1732 pazienti

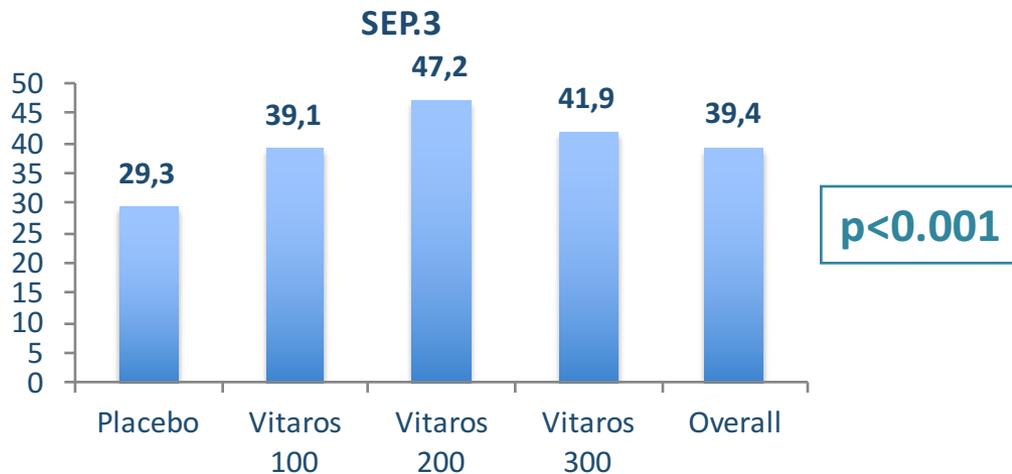
RISULTATI – Termine del trattamento



RISULTATI – Termine del trattamento



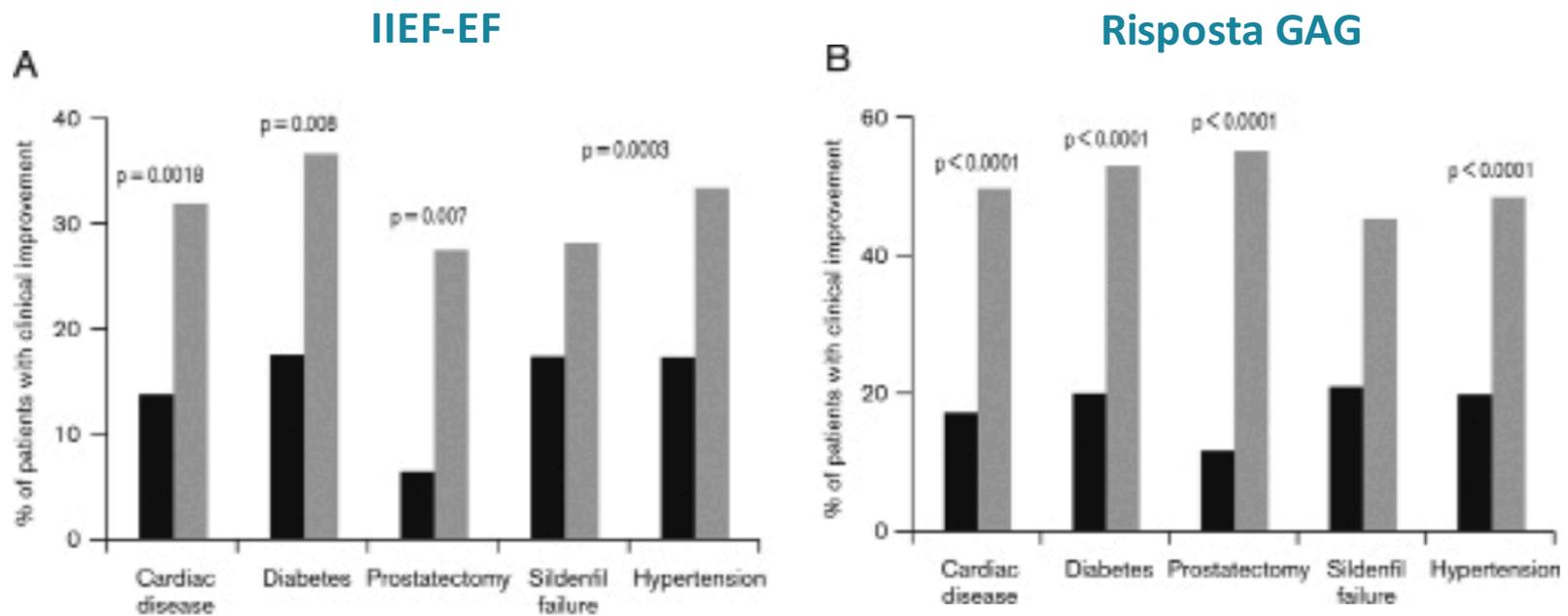
SEP-Q2: Sei stato in grado di inserire il pene nella vagina della tua partner?



SEP-Q3: La tua erezione è durata abbastanza per avere un rapporto sessuale efficace?

Studi di fase 3

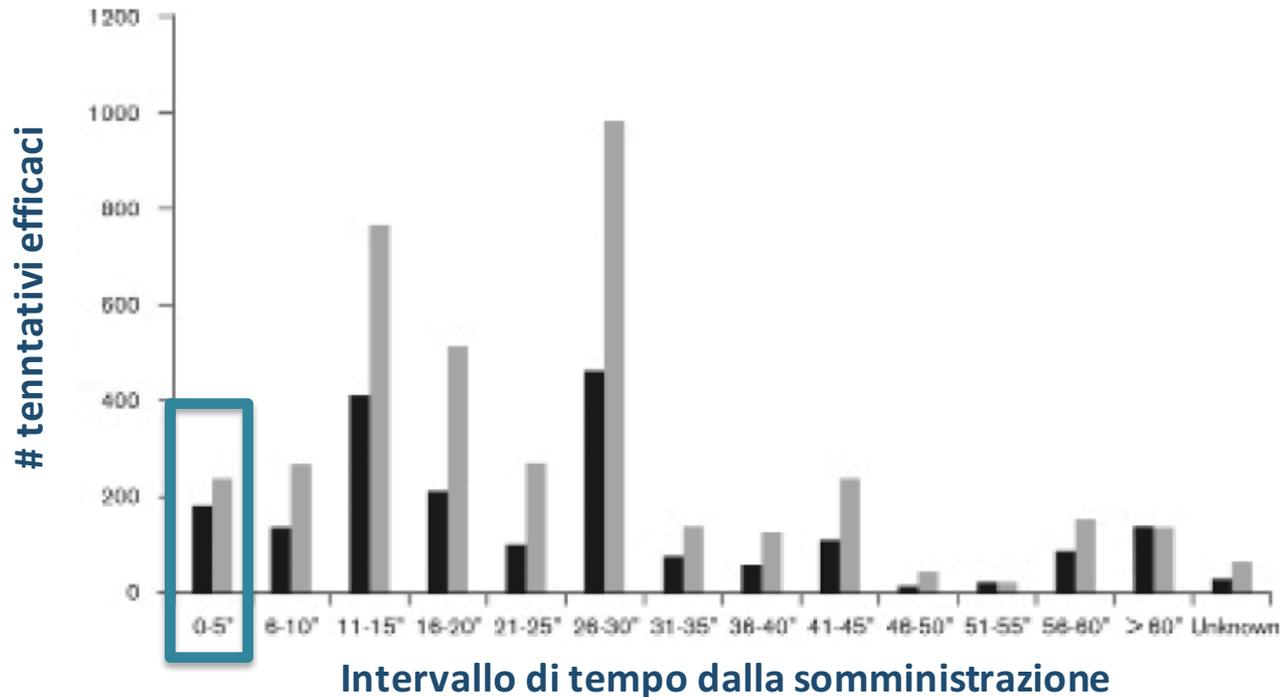
- Studio di fase III: analisi post hoc su pazienti stratificati in base a diversi livelli di gravità della malattia e alle comorbidità



- Una percentuale più elevata di miglioramenti clinicamente significativi è stata osservata nei pazienti trattati con 300 mcg con comorbidità cardiache o ipertensione

Studi di fase 3

- 🔹 I pazienti trattati con crema di alprostadil 300 mcg avevano un **intervallo di tempo al tentativo efficace di penetrazione di 5 - 30 minuti**



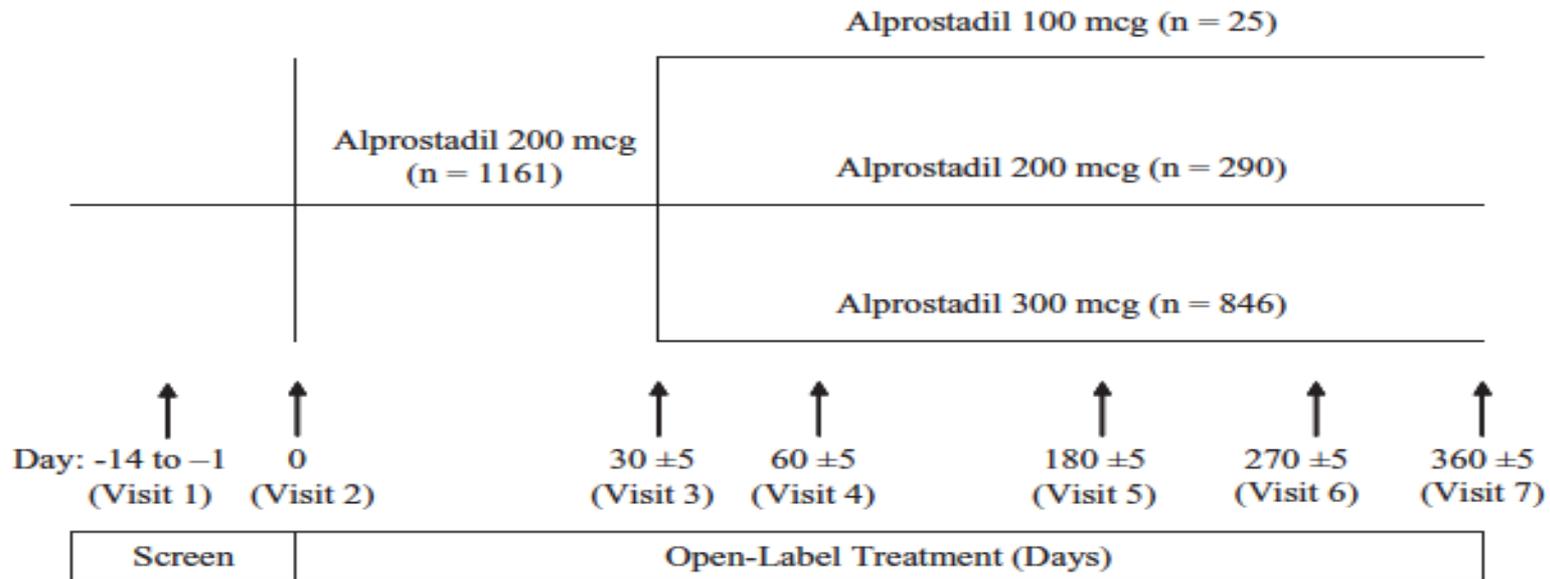
Valutazione dell'outcome del trattamento a lungo termine

METODI

- 🔹 Studio multicentrico, in aperto a lungo termine su 1.161 pazienti (998 rollover in doppio cieco; 163 naïve) con ED
- 🔹 Per le prime 4 settimane, i pazienti potevano applicare 8 dosi di 200 mcg di alprostadil sul meato del pene prima del rapporto sessuale (fino a 2 per settimana)
- 🔹 I pazienti potevano poi aumentare la dose a 300 o diminuirla a 100 mcg in caso di scarsa risposta o risposta eccessiva, o mantenere la dose di 200 mcg se non avveniva alcuna variazione, fino a 9 mesi (2 dosi/settimana)

Efficacia clinica di Vitaros™

Trattamento a lungo termine



🔥 Il 75% dei pazienti ha scelto i 300 mcg di Vitaros come dose finale con una frequenza di applicazione ogni 4 - 7 giorni

Efficacia clinica di Vitaros™

Valutazione dell'outcome del trattamento a lungo termine

PRINCIPALI PARAMETRI DI OUTCOME

Tollerabilità

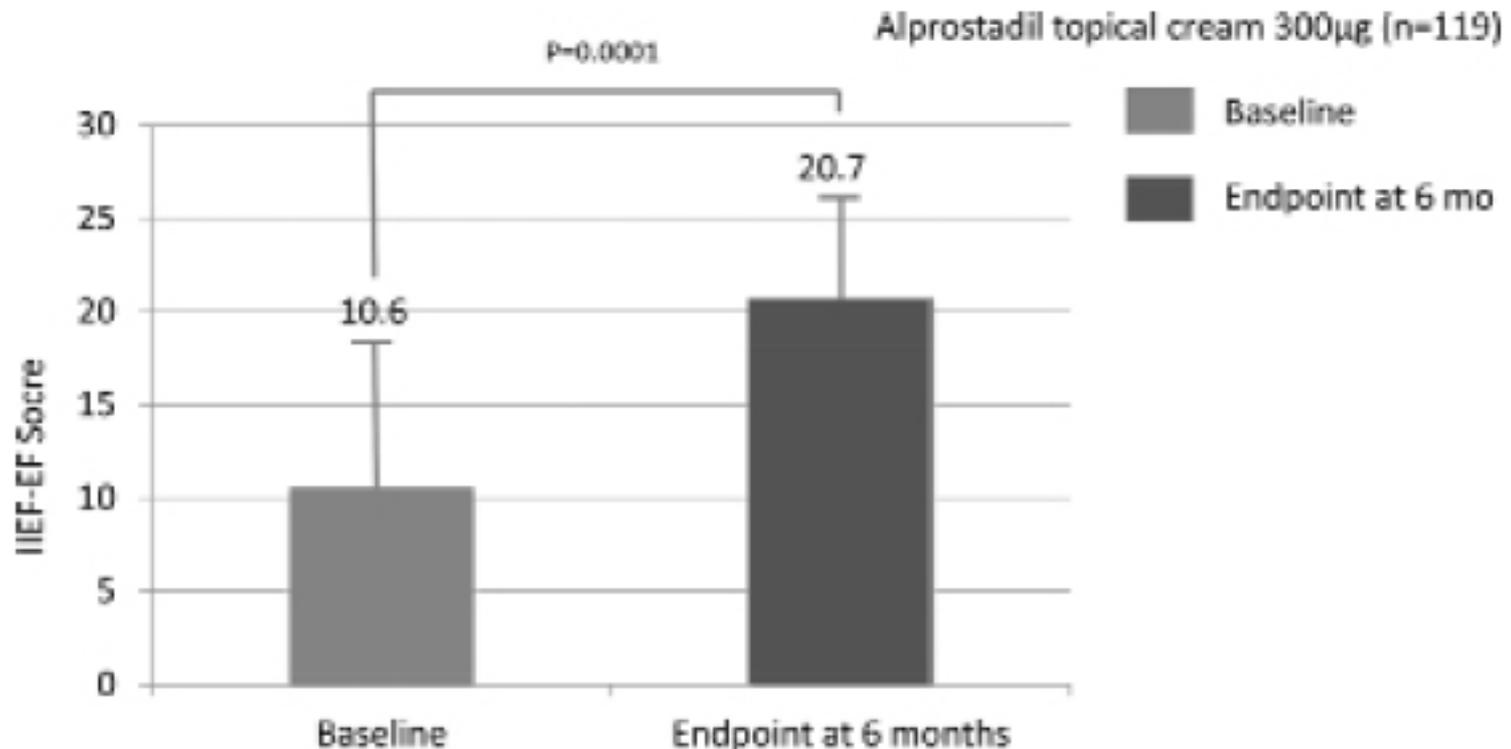
- eventi avversi di paziente/partner
- variazione dei segni vitali
- variazione dei test di laboratorio
- alterazioni all'esame fisico
- alterazioni dell'elettrocardiogramma

Efficacia

- International Index of Erectile Function
- Sexual Encounter Profile
- Patient Self Assessment of Erection
- Global Assessment Questionnaire

Efficacia clinica di Vitaros™

Studio di trattamento a lungo termine a 6 mesi



IIEF-EF: International Index of Erectile Function, domain Erectile Function

Efficacia clinica di Vitaros™

Studio di trattamento a lungo termine a 6 mesi



Sicurezza e tollerabilità di Vitaros®

Sicuro e ben tollerato

TABLE I - Most common systemic adverse events following treatment with Vitaros®/Virirec® 300 µg

Systemic side effects	Placebo (n = 434)	Vitaros 300 µg (n = 434)
Patient n (%)		
Total	3 (0.6)	13 (3.0)
Headache	1 (0.2)	-
Dizziness	1 (0.2)	5 (1.1)
Hyperesthesia	0 (0)	6 (1.4)
Rash	1 (0.2)	2 (0.5)

Sicurezza e tollerabilità di Vitaros®

- 🔹 Il 97% degli eventi avversi (EA) correlati al farmaco era di **entità lieve o moderata e di breve durata** (< 60 minuti)
- 🔹 Non sono stati osservati EA CV con l'uso a lungo termine
- 🔹 Altri farmaci non interferiscono con l'efficacia e la tollerabilità di Vitaros®

Sicurezza e tollerabilità di Vitaros®

TABLE II - Most common local (urogenital) adverse events in ed patients and partners after treatment with Vitaros®/Virirec® 300 µg

Local side effects	Placebo (n = 434)	Vitaros 300 µg (n = 434)
Patient n (%)		
Total	51 (10.6)	279 (64.9)
Balanitis	3 (0.7)	20 (4.6)
Edema penile	1 (0.2)	6 (1.4)
Fullness genital	-	4 (0.9)
Genital pain	2 (0.5)	76 (17.5)
Penile burning	26 (0.6)	100 (23)
Penile erythema	9 (2.1)	49 (11.3)
Penile itching	1 (0.2)	5 (1.2)
Penile tingling	7 (1.6)	4 (0.9)
Penis disorder	2 (0.4)	15 (3.5)
Partner n (%)		
Total	13 (3)	28 (6.5)
Vaginal burning	8 (1.8)	19 (4.4)
Vaginitis	5 (1.2)	9 (2.1)

Gli EA più frequenti sono comparsi localmente nel sito di applicazione e si sono risolti entro 2 ore

**EA
Globale 4.3%**

2.1%

Vitaros®

Vitaros®: Modalità d'uso

- 🔹 Vitaros® è disponibile in farmacia in confezioni contenenti quattro monodosi da 3mg/g di crema. La singola dose di Vitaros® è contenuta in un apposito contenitore, AccuDose™ che conserva il prodotto e ne facilita l'applicazione.
- 🔹 Il prodotto va applicato circa 5-30 minuti prima di iniziare il rapporto sessuale. Per applicare il prodotto è importante, almeno le prime volte, seguire attentamente le istruzioni riportate sul foglietto illustrativo (ed assicurarsi che il prodotto entri completamente in uretra).
- 🔹 La frequenza raccomandata d'uso di Vitaros® è di due tre volte la settimana e comunque non più di una volta nelle 24 ore.
- 🔹 Si raccomanda di utilizzare il preservativo soprattutto in caso di rapporti con donne in età fertile.
- 🔹 Il prodotto va conservato in frigorifero (tra i 2 e gli 8°C): dati di stabilità indicano che il prodotto può rimanere a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) fino a un massimo di 3 giorni.