

PEYRONIEHO CHOROBA

PEYRONIE'S DISEASE

Aleš Horák

ANDROPHARM medical, s. r. o., Ostrava

Došlo: 30. 11. 2016

Přijato: 20. 2. 2017

Kontaktní adresa:

MUDr. Aleš Horák

ANDROPHARM medical, s. r. o.

Opavská 6192, 708 00 Ostrava-Poruba

e-mail: andropharm@seznam.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Horák A. Peyronieho choroba.

Peyronieho choroba (PD) je chronické nezhoubné onemocnění penisu charakterizované výskytem fibrózních plaků v oblasti tunika albuginea (TA). Klinické příznaky jsou bolest, hmatná indurace, kurvace nebo deformita penisu. Někdy může být přítomná i erektilní dysfunkce spojená s psychickou deteriorací pacienta. Nejčastěji jsou postiženi muži ve věku 40–60 let. Příčiny vzniku PD nejsou zcela jasné, patrně multifaktoriální. Terapie onemocnění je problematická. Možnosti terapie jsou konzervativní a chirurgické.

KLÍČOVÁ SLOVA

Peyronieho choroba, fibrózní plak, kurvace, deformita, konzervativní léčba, chirurgická léčba, penilní protéza.

SUMMARY

Horák A. Peyronie's disease

Peyronie's disease (PD) is a chronic non-fatal disease characterized by the occurrence of penile fibrous plaques in the tunica albuginea (TA). Clinical symptoms are pain, palpable induration, or penile deformity of the penis. Sometimes it may be present with erectile dysfunction associated with patient's mental deterioration. The most commonly affected are males between 40–60 years of age. The causes of PD are not entirely clear, probably multifactorial. Therapy is problematic. Therapeutic options are conservative and surgical.

KEY WORDS

Peyronie's disease, fibrous plaque, curvature, deformity, conservative treatment, surgical treatment, penile prosthesis.

.....

ÚVOD

Nezhoubná deformita nebo kurvace penisu označovaná jako PD je onemocnění komplikující či úplně znemožňující pohlavní styk. Stigmatizuje určité procento mužské populace různého věku celá staletí. Přesto dosud nejsou přesně známy okolnosti vzniku PD, stejně tak optimální možnosti léčby a eventuální prevence manifestace onemocnění.



Obr. 1 Gabriele Falloppio/Fallopious (1523–1562)

Fig. 1 Gabriele Falloppio/Fallopious (1523–1562)

(Staženo z https://en.wikipedia.org/wiki/Fran%C3%A7ois_Gigot_de_la_Peyronie)



Obr. 3 François Gigot de la Peyronie (1678–1747)

Fig. 3 François Gigot de la Peyronie (1678–1747)

(Staženo z https://en.wikipedia.org/wiki/Fran%C3%A7ois_Gigot_de_la_Peyronie)



Obr. 2 Andries van Wesel Vesalius (1514–1564)

Fig. 2 Andries van Wesel Vesalius (1514–1564)

(Staženo z: https://en.wikipedia.org/wiki/Andreas_Vesalius)

HISTORIE

První popis onemocnění podali již v 16. století italský lékař a anatom Gabriele Falloppio/Fallopious (1523–1562) (obr. 1) a holandský lékař a anatom Andries van Wesel Vesalius (1514–1564) (obr. 2). Blíže pak PD definoval v roce 1743 rodák z Montepellier François Gigot de la Peyronie (1678–1747) (Obr. 3), působící jako hlavní chirurg na dvoře Ludvíka XV. Na základě této skutečnosti získalo onemocnění jeho jméno (1).

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence onemocnění se uvádí v rozmezí 0,39–3 %. Incidence PD je rozdílná dle věku, uvádí se 4,3 na 100 000 mužů ve věku 20–29 let, až 66 na 100 000 mužů ve věku 50–59 let. 2/3 onemocnění se vyskytují mezi 40–60 lety, i když jsou popisovány případy u 18 i 80letých pacientů. Je popisován vyšší

výskyt PD u pacientů s hypertenzí a diabetem (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

ETIOPATOGENEZE

Přesná podstata etiopatogeneze onemocnění není známa. Příčiny vzniku jsou patrně multifaktoriální s podílem genetické predispozice, traumatu a tkáňové ischemie.

Základem onemocnění je vznik fibrózních plaků s excesivní tvorbou kolagenu spolu s narušením struktury, fragmentací a úbytkem elastických vláken. V další fázi pak dochází k rozvoji dystrofických změn ve smyslu usazování depozit kalcia až osifikací. To vede ke ztrátě elasticity tuniky albuginei se vznikem kurvácí a deformit při erekci. V důsledku toho dochází i k narušení venookluzivního mechanismu s výskytem erektilní dysfunkce (ED). Iniciátorem tohoto procesu je patrně vznik drobných mikrotraumat a krvácení při pohlavním styku. PD je pak důsledkem abnormálního procesu hojení. Krvácení do tuniky albuginei, excesivní kumulace fibrinu, zánětlivých buněk, hyperexprese proteinů matrix, lokální deregulace cytokinů a růstových faktorů, jako je TGF-1, vede k tvorbě plaků (1, 2, 3, 4).

RIZIKOVÉ FAKTORY

Vzhledem k ne zcela jasné etiopatogenezi PD je snaha detekovat i možné příčiny a rizikové faktory jejího vzniku. Familiární výskyt samotné PD je uváděn asi ve 2 %, daleko větší výskyt 16–21 % je popisován současně s Dupuytrenovou kontrakturou. U obou onemocnění se nachází patrně stejná exprese genů pro degradaci kolagenu, osifikaci a diferenciaci myofibroblastů. Další studie uvádějí souvislost s expresí genů HLA-B27, HLA-A1, HLA-DQw2, HLA-DQ5. Souvislost s genitálním nebo perineálním traumatem, radikální prostatektomií, plantární fasciální kontrakturou, tympanosklerózou, uretrální instrumentací, Pagetovou chorobou, dnou, lipomatózou je však bezvýznamná. Uváděné rizikové faktory, jako hypertenze, kouření, hyperlipidémie, jsou spíše podstatné pro současně

se vyskytující ED, vztah těchto rizikových faktorů k velikosti kurvatury nebo deformity penisu není prokázán. Stejně tak není jednoznačná souvislost s frakturou penisu a vznikem PD, protože k jejímu vzniku nemusí bezpodmínečně předcházet, i když s delším časovým odstupem může mít následně stejný klinický obraz jako chronická fáze PD. Původní podezření na infekční etiologii onemocnění, stejně jako na následek instrumentálních vyšetření uretry, se nepotvrdilo. Je pozorována možná asociace PD s patologií malých cév, to může vysvětlovat její častější výskyt u pacientů s diabetem a hypertenzí. Znamky vaskulitidy se nacházejí v časně fázi PD, stejně tak jako u aterosklerózy, čímž je vaskulární pojivová tkáň náchylnější k opakovaným malým traumatům (1, 2, 3, 4, 5, 11).



Obr. 4 PD – ventrální kurvatura

Fig. 4 PD – ventral curvature

(Zdroj – vlastní databáze)



Obr. 5 PD – dorzální kurvatura

Fig. 5 PD – dorsal curvature

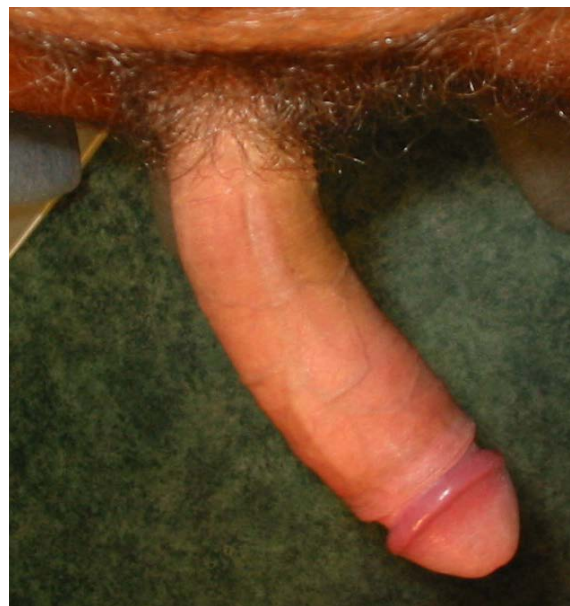
(Zdroj – vlastní databáze)



Obr. 6 PD – deformita „hourglass“

Fig. 6 PD – „hourglass“ deformity

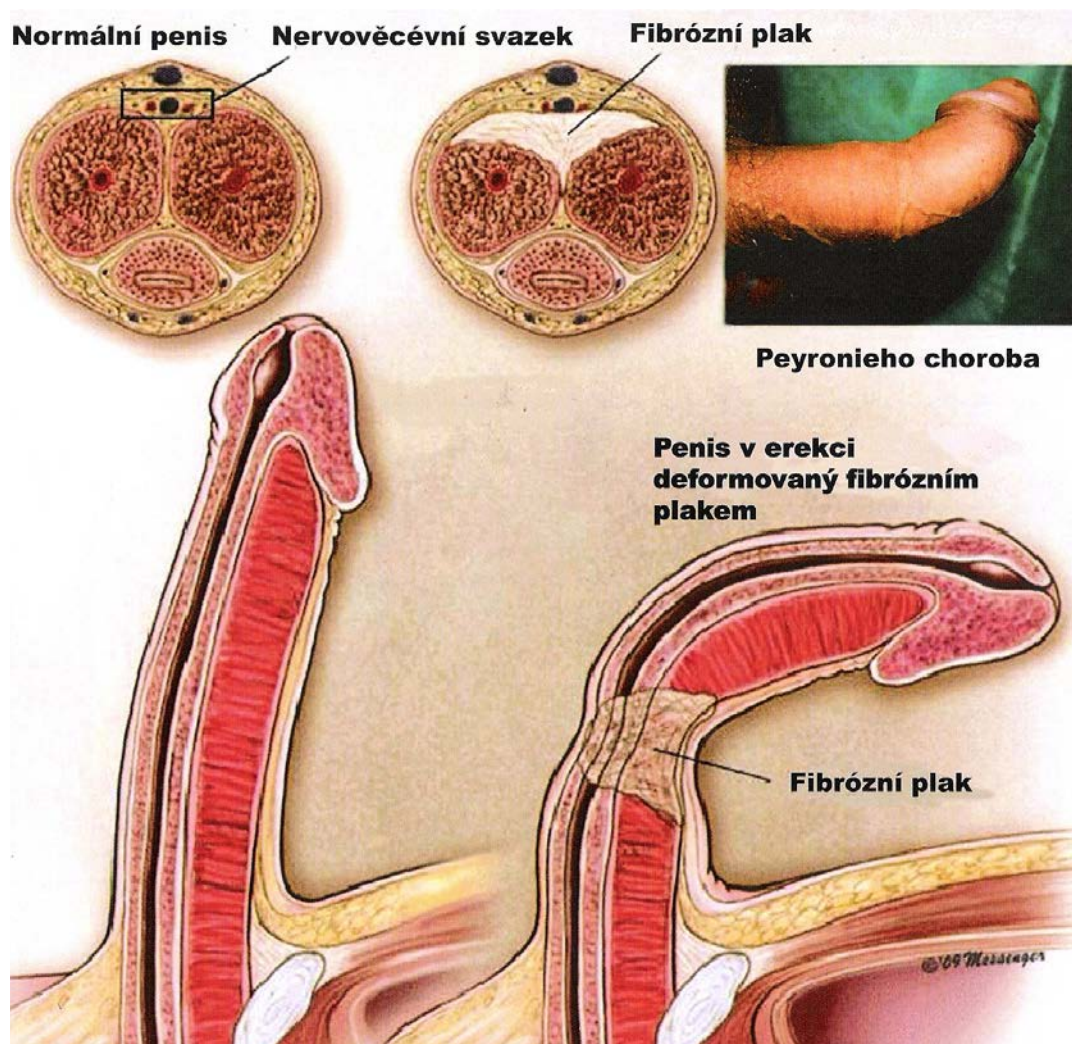
(Zdroj – vlastní databáze)



Obr. 7 PD – laterální deviace

Fig. 7 PD – lateral curvature

(Zdroj – vlastní databáze)



Obr. 8 PD plak – řez penisem (3)

Fig. 8 PD plaque – cut cross section of penis (3)

(Zdroj – Shamloul R, Bella AJ. Management of Peyronie's disease in the aging male. Aging Health. 2011; 7 (1): 65-78.
Graficky upraveno a přepsáno anglické popisky do češtiny.
Staženo z: HYPERLINK „http://www.medscape.com/viewarticle/740710_print“)

KLINICKÉ PROJEVY

Klinickými projevy PD je přítomnost indurací nebo typických plaků. Nejčastější lokalizace plaků je dorzálně, méně často se nacházejí ventrálně nebo laterálně.

Snížená elasticita tkáně vede ve svém důsledku k deviaci penisu na stranu přítomného plaku. V případě vícečetných a cirkulárně se vyskytujících plaků dochází ke vzniku deformit „bottlenecking“, kdy penis při erekci nabývá tvaru láhve s širokou bází a úzkým hrdlem a „hourglass deformity“, kdy penis při erekci připomíná tvar přesýpacích hodin (obr. 4, 5, 6, 7, 8).

Bolest se projevuje v době erekce a bývá přítomna v akutní fázi onemocnění. Bolest nebývá výrazná, ale nepříjemně interferuje s pohlavním stykem, může také obtěžovat během nočních erekcí. Bolest spontánně ustupuje s ukončením akutní fáze onemocnění, a to je ve většině případů do šesti měsíců od vzniku onemocnění.

Erektilní dysfunkce bývá přítomna až u 58 % pacientů s PD. Příčiny vzniku ED u PD jsou multifaktoriální. Psychologické faktory vyplývají jednak z obavy ze samotného onemocnění, tak i z neschopnosti uskutečnit vaginální penetraci. Zejména kurvatura penisu je komplikací penetrace. Z tohoto pohledu závisí na stupni a směru kurvatury penisu, kdy laterální a ventrální varianty jsou v tomto případě nepříznivější. U velmi rozsáhlých postižení penisu s infiltrací kavernózních těles se vyskytuje tzv. „Flail penis“, kdy chybí intumescence v oblasti plaku a penis je nestabilní. Zhoršení erekce jako takové souvisí s vaskulárním postižením jednak arteriálního, tak i venookluzivního systému. Významnější je venookluzivní porucha způsobená žilním únikem přes emissární žíly v oblasti plaku do v. dorsalis penis v důsledku ztráty elasticity a nedostatečné komprese těchto žil během tumescence (11). Psychická deteriorace s anxiodepresivní symptomatologií je průvodním projevem onemocnění. Studie prokazují, že mnozí muži se vyhýbají sexu, pokud nejsou schopni vaginálního styku. Již v časně fázi onemocnění udávají muži menší chuť iniciovat koitus, následují pocity izolace, stigmatizace a projevuje se úzkost, obavy, deprese. Kvantitativní

studie sledující depresi a sníženou kvalitu života u pacientů s PD uvádějí výskyt deprese různé závažnosti až ve 48 % (2, 4).

Průběh nemoci lze rozdělit na akutní zánětlivou fázi, charakterizovanou vznikem indurací a plaků, bolestí, rozvojem kurvace nebo deformit. Doba trvání akutní fáze se uvádí 18–24 měsíců. Chronická fáze je spojena s ústupem bolestí a stabilizací kurvace a deformit, ukládání depozit kalcia do plaků a větším výskytem ED (1, 2, 3, 4, 5).

HISTOPATOLOGIE

V akutní fázi onemocnění nacházíme zánětlivou infiltraci T-lymfocyty, makrofágy a plazmatickými buňkami v okolí drobných cév v subtunikální pojivové tkáni. Tato infiltrace expanduje do TA a tkáně kavernózního tělesa. Zánětlivý infiltrát vede k aktivaci kaskády cytokinů s následnou aktivací fibroblastů. U pacientů s PD vykazují tyto fibroblasty až v 60 % abnormální chromozomální výbavu a vedou k excesivní neregulované tvorbě nepravidelné sítě elastických a kolagenních vláken s převahou kolagenu III. typu. V chronické fázi onemocnění zánětlivá infiltrace již není patrná, naopak se v místě indurace mohou vyskytnout až ve 34 % projevy kalcifikace (1).

DIAGNOSTIKA

Základem diagnózy je anamnéza vzniku a klinického obrazu onemocnění, vyloučení eventuálního předchozího traumatu penisu, instrumentálního vyšetření nebo intrakavernózní aplikace vazoaktivních látek. Při výskytu erektilní dysfunkce se hodnotí její závažnost a odpověď na konzervativní léčbu. Významnou součástí diagnostiky je vizualizace vzhledu penisu během erekce, posouzení velikosti úhlu a směru kurvace nebo rozsahu deformity. Toho lze nejlépe dosáhnout vyšetřením penisu po intrakavernózní aplikaci vazoaktivní látky, použitím podtlakového erekčního přístroje, nejlépe však posouzením fotografie penisu v erekci zhotovené samotným pacientem. V případě

nutnosti bližší vizualizace plaku, zejména před chirurgickým řešením, je možné využít klasické ultrazvukové vyšetření nebo magnetickou rezonanci. Zobrazení cévního řečiště s průkazem venózního úniku lze provést pomocí barevného Dopplerova ultrazvukového vyšetření a dynamické infuzní kavernóznometrie (1, 2, 3, 4, 5).

THERAPIE

Terapie PD vyžaduje komplexní přístup a trpělivost jak lékaře, tak pacienta. Dosud žádná z dostupných terapeutických možností není optimální. Současná terapie by měla vycházet z doporučení odborných společností odvozených na základě „evidence based medicine“. Algoritmus léčby je stanoven z aktuálního klinického obrazu onemocnění (obr. 9) (2, 5, 18).

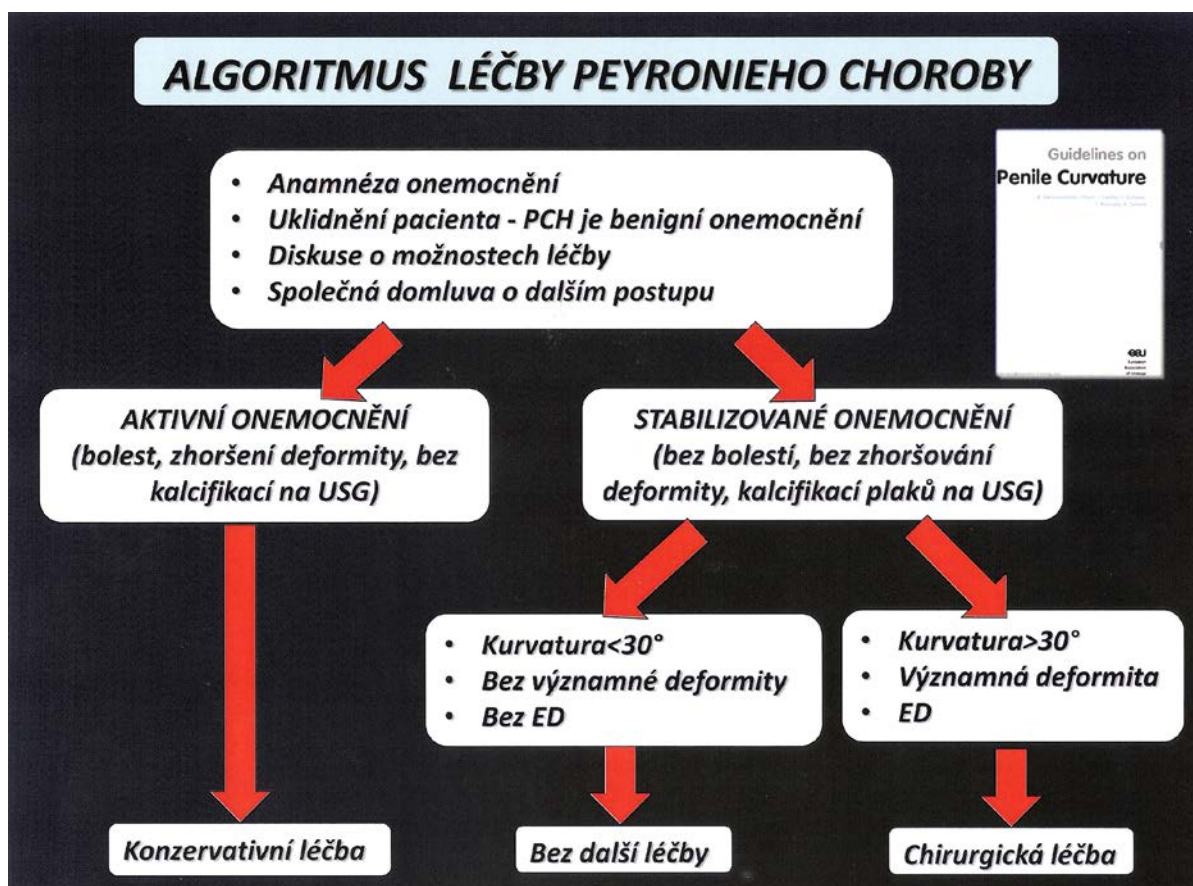
KONZERVATIVNÍ LÉČBA

Konzervativní léčba zahrnuje perorální, transdermálně nebo injekčně aplikované preparáty a využití různých fyzikálních metod. Přehled léčebných metod v průběhu staletí zahrnuje tabulka 1, mnohé z nich byly slepou uličkou, u celé řady dalších je efekt potvrzen pouze účinnostními studiemi bez průkazu účinku randomizovanými dvojité placebo zaslepenými studiemi (DBPCT). Veškerá medikamentózní léčba, s výjimkou klostridiové kolagenázy, není v souladu s SPC, tím je „off-label“ a probíhá jen na základě studií a doporučení odborných společností (tab. 1, 2), (1, 2, 3, 4, 5, 12, 13, 19).

Konzervativní léčba perorální

Vitamin E

Vitamin E je tradiční, levná, dostupná dosud používaná terapie, využívající antioxidační efekt vita-



Obr. 9 Algoritmus léčby PD (5)

Fig. 9 Algorithm of treatment PD (5)

Tab. 1 Historie konzervativní terapie PD (1)**Tab. 1** The history of conservative therapy PD (1)

1743	rtuť a minerální voda	de la Peyronie	1959	paramaninobenzoát sodný	Zarafonetis a Horra
1844	jodid sodný	Ricord	1960	iontoforéza histaminu	Whalen
1866	elektřina	Van Buren	1963	prednizolon	Cheasney
1874	bromidy + hypertermie	Hodgen	1967	ultrazvuk	Heslop a kol.
1890	síra	Dubuc		dimetyl sulfoxid	Persky a Steward
1896	síran měďnatý	O'Zoux		iontoforéza steroidů	Rothfeld a Murray
1901	salicíáty + thiosinamin	Sachs	1970	procarbazin	Aboulker a Benassayag
1902	arzén	Passover	1975	injekce parathormonu	Morales a Bruc
1907	fibrolysin	Mendel	1981	orgotein	Bartsch a kol.
1910	ionizace	Lavenant	1983	β-aminotryptilin	Gelbard a kol.
1911	mléko	Van der Pool	1985	injekce kolagenázy	Gelbard a kol.
	záření – X	Lavenant	1988	prostacyklin	Strachan a Pryor a kol.
1912	ultrafialové záření	LeFur	1989	litotrypse	Bellorofonte a kol.
1922	injekce trypsinu	Sonntag		Nízkovýkonný laser + POTABA®	Seres Figuearas
	radium	Kummer	1991	interferon α-2b	Benson a kol.
1943	diatermie	Wesson	1992	tamoxifen	Ralph a kol.
1949	vitamin E	Scardino a Scott	1994	injekce verapamilu	Levine a kol.
1954	injekce hydrokortisonu	Teasley		kolchicin	Akkus a kol.
	injekce steroidů + hyaluronidázy	Bodner a kol.	1999	nízkovýkonný laser	Vrábec a kol.

Tab. 2 Perorální a minimálně invazivní léčba PD – výsledky randomizovaných placebem kontrolovaných studií**Tab. 2** Oral and minimally invasive treatment of PD – results of a randomised placebo-controlled studies

Typ terapie	Léčená skupina-N	Placebo skupina-N	Velikost plaku	Bolest	Kurvatura
PERORÁLNÍ					
Potaba	51	52	Redukce	Bez efektu	Bez efektu
Vitamin E	58	59	Bez efektu	Bez efektu	Bez efektu
Tamoxifen	13	12	Bez efektu	Bez efektu	Bez efektu
Kolchicin	42	42	Bez efektu	Bez efektu	Bez efektu
Karnitin	59	59	Bez efektu	Bez efektu	Bez efektu
Pentoxifyllin	114	114	Redukce	Bez efektu	Redukce
Iontoforéza (EMDA)	23	19	NR	NR	Bez efektu
INJEKCE DO PLAKU					
Verapamil	7	7	Redukce	NR	Náznak redukce
Interferon α-2b	55	62	Redukce	Redukce	Redukce
CCH	111	36	NR	NR	Redukce
	22	27	NR	NR	Redukce
ESWT	50	50	Bez efektu	Redukce	Bez efektu
	15	20	Bez efektu	Bez efektu	Bez efektu
Trakční aparáty	NA	NA	NA	NA	NA
CCH – kolagenáza Clostridie Histolyticum, NA – nejsou placebem kontrolované studie, NR – neuvedeno					

minu E, vedoucí k eliminaci kyslíkových radikálů uplatňujících se zejména v zánětlivé fázi onemocnění. Někteří autoři uvádějí pozitivní efekt vitaminu E na bolest při podávání 2x300 mg denně, nicméně toto nebylo v DBPCT prokázáno. V souvislosti s podáváním vitaminu E byly popisovány cerebrovaskulární příhody, bolesti hlavy, závratě (1, 2, 3, 4, 5, 13).

Kolchicin

Kolchicin vede k depolymerizaci tubulinu, a tím k inhibici buněčné mitózy, adhezi leukocytů a transportu kolagenu. Tyto mechanismy by měly snížit tvorbu plaků u mikrotraumat tuniky albugineí. Pozitivní vliv na velikost plaku a kurvatury byl pozorován u podávání 0,5–2,5 mg denně po dobu čtyř měsíců. Nicméně další provedené studie toto nepotvrdily. Užívání colchicinu je však spojeno s výraznými gastrointestinálními vedlejšími příznaky a rizikem aplastické anémie (1, 2, 3, 4, 5, 11, 12, 13, 14, 15).

Tamoxifen

Předpokládaný efekt účinku tamoxifenu je v inhibici sekrece TGF-beta fibroblasty, což vede k inhibici zánětlivých projevů onemocnění. Doporučené dávkování je 20 mg denně po dobu tří měsíců. DBPCT nepotvrdily pozitivní efekt na bolest, velikost plaku a kurvaci. V souvislosti s podáváním tamoxifenu se může vyskytnout elevace jaterních testů, alopecie, gastrointestinální vedlejší příznaky, ED, pancytopenie a návaly (1, 2, 3, 4, 5, 15, 16, 17, 18, 19).

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin je nespecifický inhibitor fosfodiesterázy známý svým protizánětlivým a antifibrogenním účinkem. Vede ke snížení produkce kolagenu i elastinu produkovaného fibroblasty TA u PD stimulované TGF1-beta1. DBPCT z roku 2010, kdy byl podáván pentoxifyllin 2x400 mg denně po dobu šest měsíců, prokázala vzhledem k placebu pozitivní efekt na kurvaturu, objem plaku, erekci a progresi onemocnění. V souvislosti s podáváním pentoxifyllinu se mohu vyskytnout únava, gastrointestinální vedlejší příznaky, návaly, závratě a boles-

ti hlavy. Nicméně pro rutinní použití pentoxifyllinu budou nutná další data z DBPCT, zatím tato léčba není EAU doporučena (1, 2, 3, 4, 5, 12, 13, 24).

Paraaminobenzoát sodný (POTABA®)

Paraaminobenzoát sodný má antifibrotický a protizánětlivý účinek využívaný v terapii dermatomyozitidy a sklerodermie. POTABA® snižuje hladiny serotoninu, zvyšuje aktivitu monoaminoxidázy, inhibuje sekreci glykosaminoglykanů fibroblasty a vede tím k redukci indurací u PD. Pozitivního efektu na redukci a stabilizaci indurací je dosaženo užíváním 4x3 g/den po dobu 12 měsíců. Kromě vyšší ceny a obtížné dostupnosti v ČR jsou nevýhodou gastrointestinální vedlejší příznaky a možná hepatopatie, hypoglykémie. Účinnost terapie PD preparátem POTABA® je potvrzena DBPCT (1, 2, 3, 4, 19, 47).

Karnitin

Karnitin působí jako inhibitor acetylkoenzymu A, a tím vede ke zlepšení mitochondriálních funkcí a snížení množství kyslíkových radikálů v průběhu buněčného stresu. Nicméně DBPCT neprokázaly efekt karnitinu samotného nebo společně podávaného s vitaminem E na velikost plaku, kurvaci a bolest vzhledem k placebu. Navíc při podávání karnitinu se mohou vyskytovat gastrointestinální vedlejší příznaky a hypotenze (1, 2, 3, 4, 5, 12, 13, 22, 23).

Omega-3 mastné kyseliny

Vzhledem k určitému protizánětlivému efektu omega-3 mastných kyselin proběhly studie s jejich podáním u časně chronické fáze PD. To, že efekt vzhledem k placebu nebyl studiemi potvrzen a navíc popisovaný rybí odér, tuto léčbu PD eliminuje (2, 3, 4, 12, 13).

Prokarbazin

Prokarbazin je alkylující činidlo využívané v terapii lymfomů CNS, Hodgkinových lymfomů a high-grade gliomů. Při jeho podávání byl zjištěn pozitivní efekt na Dupuytrenovu chorobu, a tím odvozen příznivý vliv na jiná fibroproliferativní onemocnění včetně PD. Pro výrazné nežádoucí

účinky, především myelosupresi, nelze tuto léčbu PD doporučit (2, 3, 4, 12, 13, 25).

PDE-5 inhibitory

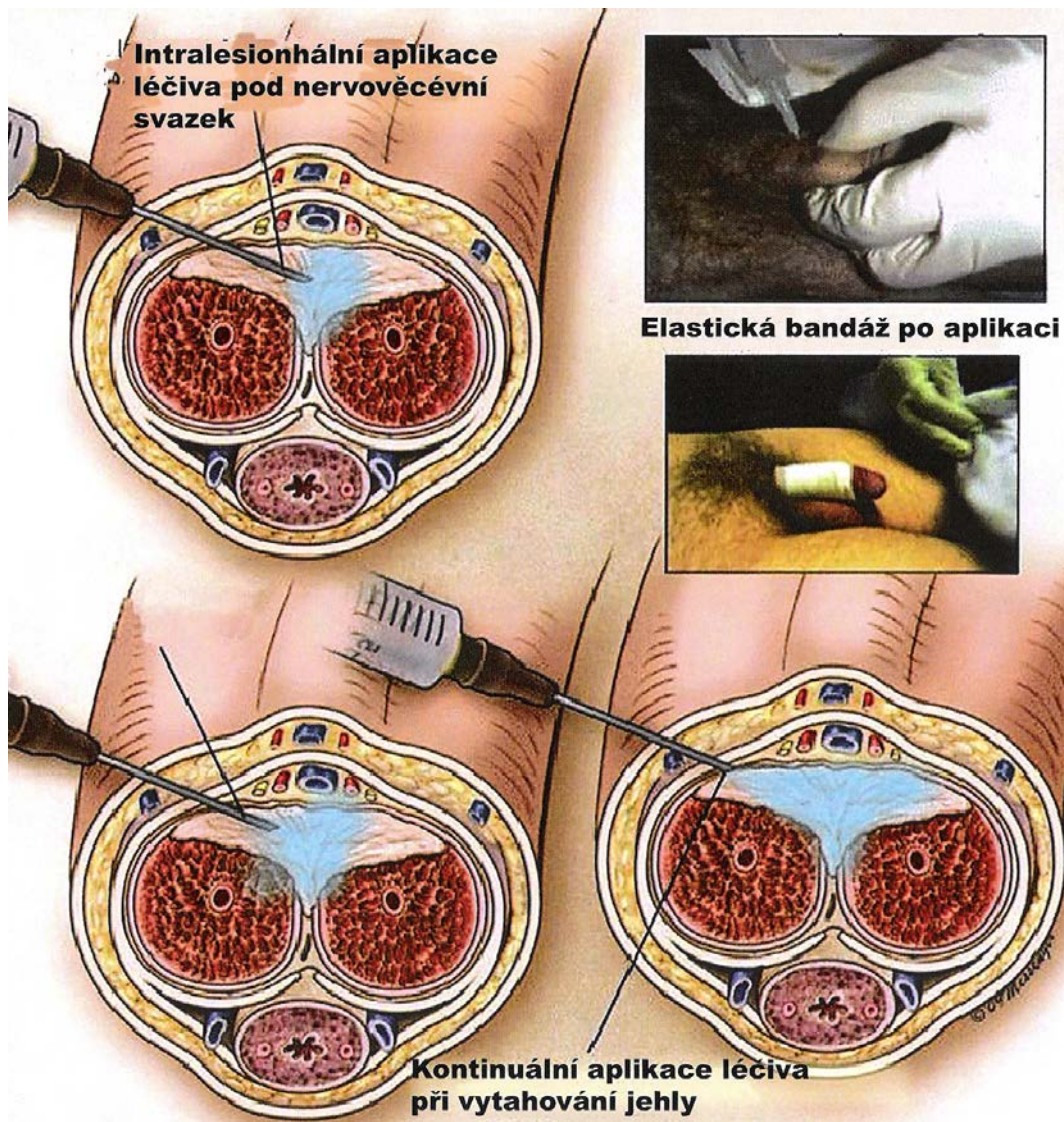
Inhibitory PDE-5 vedou ke zvýšení hladin cGMP inhibicí jeho degradace na GMP. Zvýšení koncentrace cGMP a NO způsobuje inhibici syntézy kolagenu a následného vzniku jeho depozit ovlivněním apoptózy fibroblastů a myelofibroblastů s možnou remodelací plaku. U retrospektivní studie s podáváním 2,5 mg tadalafilu denně po dobu šesti měsíců vykazovala skupina s tadalafillem zmenšení indurace na ultrazvukovém vyšetření oproti skupině s placebem. U sledovaných pacientů se však nevyskytovala kurvatura penisu. V další studii při

denním podávání 50 mg sildenafilu oproti skupině pacientů, kterým bylo podáváno jen 400 IU vitamínu E po dobu tří měsíců, došlo ke zlepšení IIEF a ústupu bolestí pouze u pacientů se sildenafillem. K objektivnímu posouzení efektu PDE-5 v terapii PD bude nutné provedení DBPCT většího rozsahu (2, 3, 4, 5, 13).

Konzervativní léčba injekční (obr. 10)

Verapamil

Kalciové blokátory jak in vitro, tak in vivo inhibují syntézu molekul extracelulární matrix zahrnující kolagen, glykosaminyglykany, fibronectin a zároveň zvyšují aktivitu kolagenázy a TGF- β . Následkem toho



Obr. 10 Intralesionální aplikace (3)

Fig. 10 IntraleSIONal therapy (3)

(Zdroj – Shamloul R, Bella AJ, Management of Peyronie's disease in the aging male. Aging Health. 2011; 7 (1): 6578. Graficky upraveno a přepsáno anglické popisky do češtiny. Staženo z: HYPERLINK „http://www.medscape.com/viewarticle/740710_print“)

pak dochází k remodelaci a degradaci extracelulární matrix ve tkáni. Aby byl tento účinek možný, je nezbytná co největší tkáňová koncentrace verapamilu, a to je možné jen injekční aplikací přímo do plaku. Schéma injekční aplikace verapamilu je dle různých autorů odlišné. Je možné aplikovat 1–2 ml/10–20 mg verapamilu do plaku 1x týdně po dobu tří měsíců, při dobré odezvě na terapii lze pokračovat do šesti měsíců. Aplikaci verapamilu lze provést z jednoho nebo více vpichů, ve druhém případě je pak vhodné provést penilní blokádu 2% Lidocainem[®]. Po aplikaci je vhodné krátkodobě komprimovat místo vpichu. V souvislosti s injekční aplikací verapamilu se může kromě dyskomfortu spojeného s aplikací vytvořit drobná přechodná ekchymóza v místě vpichu, žádné závažné lokální nebo systémové projevy toxicity nejsou popsány. DBPCT potvrdily pozitivní efekt na velikost plaku a kurvatury. Terapie je doporučena EAU (1, 2, 3, 4, 5, 26, 27, 28).

Interferon alfa-2 B

Aplikace interferonu alfa-2 B vede k inhibici proliferace fibroblastů a snížení produkce kolagenu v extracelulární matrix a zvýšení produkce kolagenázy v místě plaků PD.

Schéma aplikace interferonu se opět liší dle pracoviště. Aplikuje se injekčně do plaku 3 MIU 1x týdně nebo 6 MIU co druhý týden do celkové dávky 18 MIU. Samotná aplikace není spojena s větším dyskomfortem, nepříjemně vnímány pak mohou být následné celkové příznaky jako schvácenost, únava, bolesti hlavy a teplota související s „flu-like“ syndromem. Tyto celkové příznaky jsou přechodné s maximálním trváním do 36 hodin od aplikace a dobře reagují na podání NSA, které je vhodné podat profylakticky již před samotnou aplikací. DBPCT potvrdily pozitivní efekt na velikost plaku, kurvatury a bolest, terapie je doporučena EAU (1, 2, 3, 4, 5, 29).

Klostridiová kolagenáza

Přípravek Xiapex[®] je směs kolagenázových enzymů, které byly společně exprimovány a získány z anealobní fermentace fenotypově vybraného kmene bakterie *Clostridium histolyticum*. Kolagenáza vede k degradaci depozit kolagenu PD s následným

pozitivním efektem na kurvaci penisu. Aplikace klostridiové kolagenázy je indikována pouze u pacientů s hmatnou indurací a kurvací přesahující 30°. Doporučená dávka přípravku Xiapex[®] je 0,58 mg na jednu injekci podanou do plaku. Objem rekonstituovaného roztoku přípravku Xiapex[®], který se injikuje striktně do plaku, je 0,25 ml. Léčebná kúra zahrnuje maximálně čtyři léčebné cykly. Každý léčebný cyklus zahrnuje dvě injekce přípravku Xiapex[®] a modelaci penisu. Druhá injekce přípravku Xiapex[®] se podává jeden až tři dny po první injekci. Modelace penisu se provádí jeden až tři dny po druhé injekci každého léčebného cyklu. Interval mezi léčebnými cykly je přibližně šest týdnů. Pokud se kurvace zmenší pod 15°, v další aplikaci se nepokračuje. Při léčbě kolagenázou se může vyskytnout ekchymóza, otok a bolestivost v místě aplikace. Vzácně se může vyskytnout alergická reakce různé závažnosti. Nejobávanější komplikací cca u 0,5 % pacientů je ruptura kavernózního tělesa s nutností urgentního chirurgického ošetření. Léčba klostridiovou kolagenázou je moderní konzervativní léčba PD, jediná korelující s SPC, jejíž účinek je potvrzen DBPCT. Tato léčba je možná v USA i Evropě jen na registrovaných pracovištích (2, 3, 4, 5, 30).

Kortikosteroidy

Injekční podání steroidů dexametazonu nebo triamcinolonu do plaku vyplývá z předpokladu jejich protizánětlivého účinku a snížení syntézy kolagenu. Bohužel pozitivní účinek na velikost indurace a kurvace nebyl ve studiích signifikantně lepší vzhledem k placebu. Navíc při jejich aplikaci dochází ke ztenčení a atrofii tkáně a také k imunosupresi (1, 2, 3, 4, 5, 31).

Další možnosti konzervativní léčby

Radiační léčba

U aplikace nízkodávkované radiační terapie v akutní fázi onemocnění byl popisován pouze pozitivní efekt na bolest. Nicméně účinek na kurvaci, deformitu a velikost plaku nebyl následně v DBPCT potvrzen. Vzhledem k negativnímu efektu radiace na tkáň penisu, včetně erektilní dysfunkce, nelze tuto terapii PD doporučit (2, 3, 4, 31, 32).

Topická léčba

Účinek topicky aplikovaného verapamilu ve formě gelu na indurace u PD na zmenšení velikosti plaku a kurvace byl popsán v některých studiích. Stejně tak u aplikace verapamilu samotného nebo v kombinaci s dexametazonem pomocí iontoforézy (EMDA – Electromotive drug administration) byl popisován pozitivní efekt na velikost plaku a kurvace, data jsou ale nekonzistentní (2, 3, 4, 5, 33, 34).

Rázová vlna (ESWT)

Mechanismus účinku ESWT na PD není zcela jasný. Jedna z teorií vysvětluje účinek ESWT přímou destrukcí a remodelací plaků, druhá zvýšenou vaskularizací, vyvoláním zánětlivé reakce se zvýšenou aktivací makrofágů a následnou lýzou a resorbci plaků. Mnohé účinnostní nekontrolované studie uvádějí pozitivní vliv na PD, nicméně DBPCT prokazují pouze efekt na bolest. Hatzichristodoulou dokonce v prospektivní placebem kontrolované jednou zaslepené studii uvádí zhoršení kurvace po aplikaci ESWT. Na základě těchto údajů nelze ESWT v terapii PD doporučit (2, 3, 4, 5, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

Trakční aparáty

Penilní trakční terapie (PTT) je možností konzervativní terapie PD. Tato metoda vychází ze zkušeností při použití u jiných onemocnění kostí, svalů a vaziva.

Účinek je vysvětlován tzv. mechanotransdukci, kdy pozvolné napětí tkáně vede k celulární proliferaci a produkci kolagenu. U fibrózních plaků vede kontinuální trakce ke zvýšení aktivity kolagenáz a metaloproteináz s následným změkčením

a prodloužením plaku. K dosažení požadovaného efektu je třeba nosit trakční aparát 2–9 hodin denně po dobu 3–6 měsíců (obr. 11). K dispozici jsou pouze placebem nekontrolované účinnostní studie s relativně malým počtem pacientů. K jednoznačnému potvrzení pozitivního efektu PTT u PD bude nutné provedení dalších lépe designovaných studií (2, 3, 4, 5, 42, 43).

Konzervativní léčba PD budoucnosti

Na základě dosavadních znalostí faktorů vzniku a rozvoje PD lze předpokládat pozitivní efekt β Thymosinu, pirfenidonu, tkáňových metaloproteináz a protilátek inhibitoru metaloproteináz redukcí syntézy kolagenu, stejně tak decorinu, folistatinu a proteinu Smad7 s antifibrotickým efektem (44).

CHIRURGICKÁ LÉČBA

Chirurgické řešení přichází na řadu v případě neúspěchu konzervativní terapie u nejméně tři měsíce stabilizovaného onemocnění, většinou 6–12 měsíců od jeho vzniku, u pacienta se zájmem o aktivní sexuální život. Volba typu operace vyplývá z aktuálního klinického obrazu onemocnění, a to především dle stupně kurvace nebo rozsahu deformity, délky penisu a kvality erekce (obr. 12). Nezbytnou podmínkou je informovaný souhlas pacienta. Operační metody PD se rozdělují do tří základních skupin, a to na operace penis zkracující, operace penis prodlužující a implantace penilní protézy (1, 2, 3, 4, 5, 54).

Operace zkracující penis

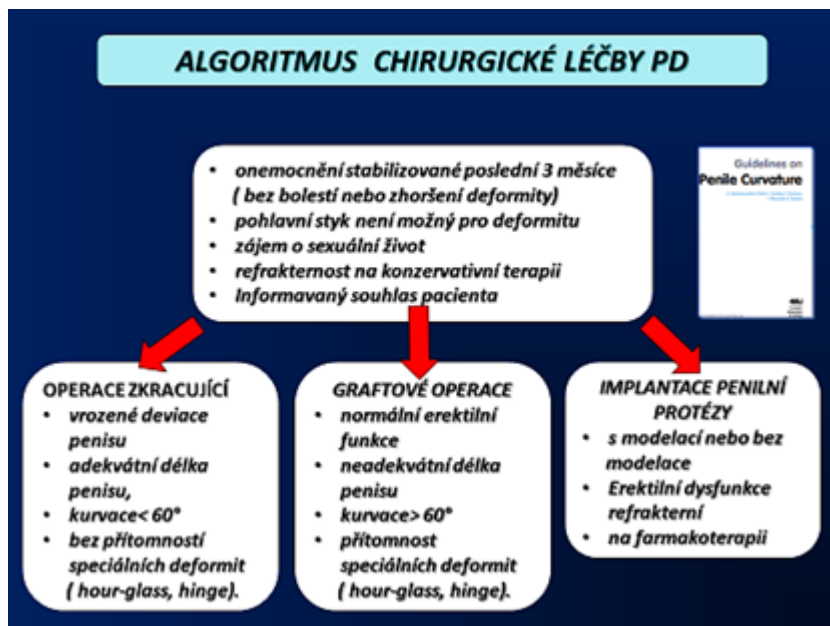
Operace zkracující penis se provádějí u pacientů s kurvací do 60° bez významné deformity s dostatečnou délkou penisu. Operace probíhá na kontralaterální straně penisu, než se nachází plak PD, který zůstává in situ. Provádí se zkrácení tuniky albuginei různými způsoby dle operační metody. Možné je vytvoření elipsovitých otvorů v TA a jejich následná sutura dle Nesbita včetně celé řady modifikací této metody (obr. 13). Yachia používá longitudinální nářezy TA, které uzavírá v horizontálním směru. Méně invazivní metodou



Obr. 11 Trakční aparát

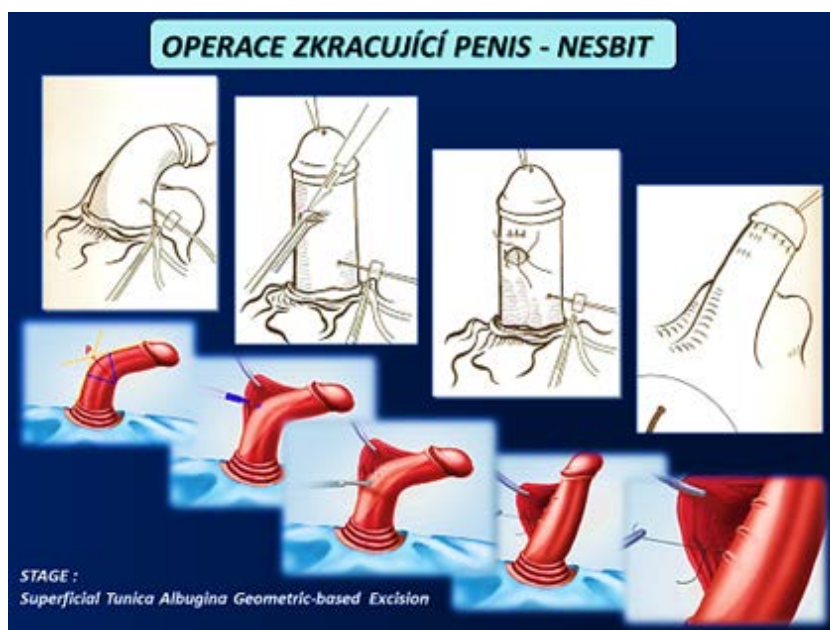
Fig. 11 Traction device

(Staženo z: <http://mensexualcare.com/Platinum.html>)



Obr. 12 Algoritmus chirurgické léčby PD (5)

Fig. 12 Algorithm of surgical treatment PD (5)



Obr. 13 Operace zkracující penis – Nesbit (4)

Fig. 13 Shortening procedures of penis – Nesbit (4)

(Zdroj – 1.část – Smith JF, Walsh TJ, Lue TF. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment, Int J Impot Res. 2008; 20(5): 445-459.

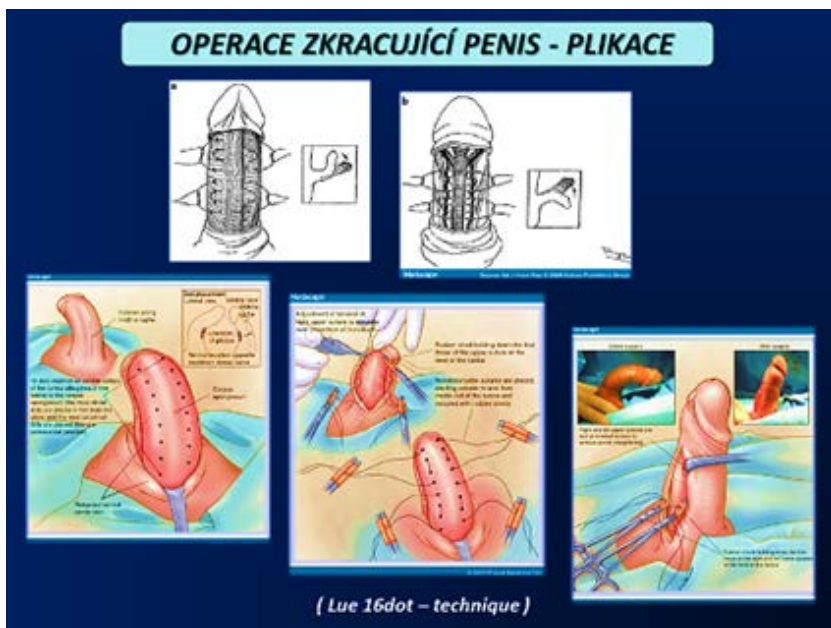
Staženo z: „http://www.medscape.com/viewarticle/584819_print”

2. část – Staženo z: „<http://www.acpct.com/#stagetechnequecurved-penis/c1qiu>”)

je plikace např. podle Lua, kterou lze v případě dorzální nebo laterální lokalizace plaku provést i z přístupu z podélné incize v raphe penisu v lokální anestezii, čímž bývá chráněna předkožka na rozdíl od přístupu ze subkoronárního cirkulárního řezu a „deglovingu“ (obr. 14). Nevýhodou pouhé plikace je však sutura nevstřebatelným materiálem, který zůstává trvale hmatný, na rozdíl od incizí TA, kde lze použít vstřebatelný materiál (1, 2, 3, 4, 5, 45, 46).

Operace prodlužující penis

Operace prodlužující penis jsou indikovány u pacientů s kurvací větší než 60°, výraznou deformitou a relativně krátkým penisem. U těchto pacientů je předpokladem operace dobrá erekce, nebo ED s dobrou odpovědí na konzervativní léčbu. Princip operace spočívá v úplné excizi nebo jen částečné incizi plaku tak, aby došlo k úpravě kurvatury či deformity a následným překrytím vzniklého defektu v TA štěpem. Pouhá incize plaku je doporučována vzhledem k menšímu riziku narušení venookluzivního mechanismu



Obr. 14 Operace zkracující penis – plikace (3, 4)

Fig. 14 Shortening penis procedures – plication (3, 4)

(Zdroj – 1. část – Smith JF, Walsh TJ; Lue TF. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res.* 2008; 20(5): 445459. Staženo z: „http://www.medscape.com/viewarticle/584819_print“
2. část – Shamloul R, Bella AJ. Management of Peyronie's disease in the aging male, *aging health.* 2011; 7(1): 6578. Staženo z: „http://www.medscape.com/viewarticle/584819_print“. Graficky upraveno a přepsáno anglické popisky do češtiny)



Obr. 15 Operace prodlužující penis – veňozní graft (3)

Fig. 15 Lengthening penis procedures – vein graft (3)

(Zdroj – Smith JF, Walsh TJ, Lue TF. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res.* 2008; 20(5): 445459. Staženo z: „http://www.medscape.com/viewarticle/584819_print“)

s následnou ED, jizvením a recidivou kurvatury. Důležitý je následný výběr graftu. Požadavek na graft je, aby byl snadno dostupný, jednoduše suturovatelný, poddajný, přizpůsobivý, cenově dostupný, s nízkým rizikem infekce a antigenní aktivitou, dobře tolerovatelný s minimální tkáňovou reakcí. Jako autologní graft lze využít dermální graft, lalok tuniky vaginalis, fascii lata, temporální fascii, muskulární aponeurózu, bukální sliznici, TA a venózní tkáň. Dále je možné využít allografty a kadaverózní xenografty jako bovinní perikard, kadaverózní perikard, duru mater, intestinální

submukózu a dermis. Ze syntetických materiálů lze použít Gore-Tex®, Dacron® a silastic. Nicméně syntetický materiál vede k výraznějšímu pooperačnímu zánětu, a to způsobuje následně větší riziko infekce a vzniku fibrózy v okolí graftu. U operací s využitím graftu je vhodná pooperační rehabilitace, jako prevence recidivy kurvace v důsledku svařování v oblasti graftu pomocí PDE-5 inhibitorů, zahájená týden po výkonu po dobu šesti týdnů. Dle jiných autorů lze využít manuální trakce, trakčních nebo podtlakových přístrojů (obr. 14) (1, 2, 3, 4, 5, 47, 48, 54).

Implantace penilní protézy (PP)

Implantace (PP) přichází v úvahu u pacientů s PD a ED refrakterní na konzervativní terapii. V tomto případě se používají maleabilní nebo inflatabilní PP. Na základě hodnocení pacientů i jejich partnerů, lepší vizuální i funkční výsledek jednoznačně poskytují inflatabilní PP. Inflatabilní PP jsou nicméně bohužel pro pacienta finančně náročnější. V případě menší kurvatury stačí pouhá implantace PP, při přetrvávajícím zakřivení je pak nutná modelace, která vede k distenzi plaku s následným štěpením a vzniku jeho ruptur. Modelace se provádí s pomocí již implantované maximálně distendované PP. V případě, že modelace nestačí, je pak nutné provést dodatečné incize plaku bez nebo s použitím graftu (1, 2, 3, 4, 5, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54).

ZÁVĚR

Přestože je PD známa staletí, stále je „noční můrou“ jak pro pacienta, tak pro ošetřujícího lékaře. Jedná se o chronické onemocnění, které stigmatizuje pacienta nejen fyzicky, ale i psychicky. Stále nejsou známy všechny okolnosti vzniku a průběhu onemocnění, stejně tak jako optimální způsob terapie. Moderní terapie by měla být účinná, neinvazivní, dobře tolerovatelná a cenově dostupná. Součástí terapie je citlivý a trpělivý přístup k pacientovi, vysvětlení podstaty onemocnění a seznámení s dostupnými možnostmi terapie.

LITERATURA

1. **Ralph DJ, Pryor JP.** Peyronie's disease. In: Carson CC, Kirby RS, Goldstein I. (ed.). Textbook of erectile dysfunction. Isis Medical Media, Oxford, 1999: 515–527. ISBN: 899066-96-9
2. **Garaffa G, Trost LW, Serefoglu EC, Ralph D, Hellstrom WJG.** Understanding the course of Peyronie's disease. *Int J Clin Pract.* 2013; 67(8): 781–788.
3. **Shamloul R; Bella AJ.** Management of Peyronie's disease in the aging male, aging health. 2011; 7(1): 6578. Dostupný také z: www.medscape.com/viewarticle/740710_print
4. **Smith JF, Walsh TJ, Lue TF.** Peyronie's disease: a critical appraisal of current. Diagnosis and treatment. *Int J Impot Res.* 2008; 20(5): 445–459.
5. **Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Moncada I, Salonia A.** Guidelines on penile curvature. *Eur Urol* 2012 Sep; 62(3): 543–552.
6. **Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U.** The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int* 2001; 88: 727.
7. **Rhoden EL, Teloken C, Ting HY, Lucas ML, Teodosio da Ros C, Ary Vargas Souto C.** Prevalence of Peyronie's disease in men over 50yold from Southern Brazil. *Int J Impot Res* 2001; 13: 291.
8. **Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA, 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: 2350.
9. **Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT.** The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol* 1991; 146: 1007.
10. **Kadioglu A, Oktar T, Kandirali E, Kendirci M, Sanli O, Ozsoy C.** Incidentally diagnosed Peyronie's disease in men presenting with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; 16: 540.
11. **Kendirci M, Trost L, Sikka SC, Hellstrom WJ.** Diabetes mellitus is associated with severe Peyronie's disease. *BJU Int* 2007; 99: 383.
12. **Trost LW, Gur S, Hellstrom WJ.** Pharmacological management of Peyronie's disease. *Drugs* 2007; 67: 527.
13. **Barrett Harlow B, Wang R.** Oral therapy for Peyronie's disease, does it work? *Transl Androl Urol.* 2016; 5(3): 296–302.

14. Akkus E, Carrier S, Rehman J, Breza J, Kadioglu A, Lue TF. Is colchicine effective in Peyronie's disease. A pilot study. *Urology*, 44, 1994; 2: 291–295.
15. Safarinejad MR. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized doubleblind, placebo controlled study. *Int J Impot Res* 2004; 16: 238.
16. Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, Da Ros CT, Sogari PR, Souto CAV. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease, *J. Urol.*, 162, 1999; 15: 2003–2005.
17. Ralph DJ, Brooks GF, Pryor JP. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Brit. J. Urol.*, 70, 1992; 648.
18. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl Lcarnitine vs. tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001; 88: 63.
19. Wagenknecht LV. Differential therapies in various stages of penile induration. *Arch Esp Urol* 1996; 49: 285.
20. Kladenský J, Pacík D, Čermák A. Potaba – Glenwood – unsere Erfahrungen mit der konservativen Behandlung der Induratio penis plastica. *Uroscop.*, 1993; 9: 29.
21. Carson CC. Potassium paraaminobenzoate for the treatment of Peyronie's disease: is it effective? *Tech Urol* 1997; 3: 135.
22. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420.
23. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of Lcarnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition* 2004; 20: 709 s.
24. Brant WO, Dean RC, Lue TF. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 111.
25. Morgan RJ, Pryor JP. Procarbazine (Natulan) in the treatment of Peyronie's disease. *Br J Urol* 1978; 50: 111.
26. Vrabec J, Mathernová V. Kalciové blokátory v léčbě induratio penis plastica. *Slovenský lékař*, 1997; 7: 21–23.
27. Levine LA. Treatment of Peyronie's disease with intralesional verapamil injection. *J. Urol.*, 158, 1997; 10: 1395–1399.
28. Levine LA, Merrick PL, Lee RC. Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J. Urol.*, 151, 1994; 6: 1522–1524.
29. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, et al. Singleblind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 2006; 176: 394.
30. Jordan GH. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, singlecenter, nonplacebo controlled study. *J Sex Med* 2008; 5: 180.
31. De Sanctis PN, Furey CA Jr. Steroid injection for Peyronie's disease: A 10-year summary and review of 38 cases, *J. Urol.*, 97, 1967; 114.
32. Carson CCIII, Coughlin PWF. Radiation therapy for Peyronie's disease: is there a place?, *J. Urol.*, 134, 1985; 684.
33. Mulhall JP, Hall M, Broderick G A, Incrocci L. Radiation therapy in Peyronie's disease *J Sex Med*. 2012 May; 9(5): 1435–1441.
34. Greenfield JM, Shah SJ, Levine LA. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a doubleblind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007; 177: 972.
35. Montorsi F, Salonia A, Guazzoni G, et al. Transdermal electromotive multidrug administration for Peyronie's disease: preliminary results. *J Androl* 2000; 21: 85.
36. Knobloch K, Kuehn M, Vogt PM. Focused extracorporeal shockwave therapy in Dupuytren's disease hypothesis. *Med Hypotheses*. 2011 May; 76(5): 6357.
37. Butz M, Teichert HM, Fuerth D. Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shockwaves. *J. Urol.*, 1999; 159: 118.

38. Hatzichristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE, Stenzl A, Lahme S. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebocontrolled, prospective, randomized, singleblind study. *J Sex Med.* 2013 Nov; 10(11): 2815–2821.
39. Abdel Salam Y, Budair Z, Renner C, et al. Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shockwave therapy: evaluation of our preliminary results. *J Endourol* 1999; 13: 549.
40. Drlík P, Kočárek J. Sedmileté zkušenosti s aplikací rázových vln u mužů s induratio penis plastica (IPP). *Ces Urol* 2015; 19(4): 296–303.
41. Drlík P, Loško J, Křístek V, Köhler O. Matematické modelování deformace penisu při induratio penis plastica po terapii rázovými vlnami (swt). *Ces Urol*, 2012; 16(1): 37–42.
42. Martínez Salamanca JI, Egui A, Moncada I, et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *J Sex Med.* 2014 Feb; 11(2): 506–515.
43. Yafi FA, Pinsky MR, Stewart C, et al. The effect of duration of penile traction therapy in patients undergoing intralesional injection therapy for Peyronie's disease. *J Urol.* 2015 Sep; 194(3): 754–758.
44. Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Drugs of the future for Peyronie's disease. *Med Hypotheses*; 2012 Feb; 78(2): 305–311.
45. Nesbit RM. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. *J Urol* 1965; 93: 230.
46. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol*, 2002; 167: 2066.
47. Montorsi F, Salonia A, Maga T, et al. Evidence based assessment of longterm results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol* 2000; 163: 1704.
48. Hellstrom WJ, Usta MF. Surgical approaches for advanced Peyronie's disease patients. *Int J Impot Res* 2003; 15(Suppl 5): S121.
49. Mulcahy JJ, Wilson SK. Management of Peyronie's disease with penile prostheses. *Int J Impot Res* 2002; 14: 384.
50. Wilson SK, Delk II JR. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol* 1994; 152: 1121.
51. Akin Olugbade O, Parker M, Guhring P, Mulhall J. Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. *J Sex Med* 2006; 3: 743.
52. Wilson SK, Delk II JR, Salem E. Longterm survival of inflatable penile prostheses: single surgical group experience with 2 384 first time implants spanning two decades. *J Sex Med* 2007; 4: 1074.
53. Carson CC. Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease and erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; 12(Suppl 4): 122.
54. Kadioglu A, Akman T, Sanli O, Gurkan L, Cakan M, Celtik M. Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. *European Urology* 2006; 50: 235–248.