

VYUŽITÍ LOKÁLNÍ APLIKACE INTERFERONU-ALFA 2B V LÉČBĚ *INDURATIO PENIS PLASTICA*

KLÍČOVÁ SLOVA

Induratio penis plastica
Interferon-alfa 2b

KEY WORDS

Induratio penis plastica
Interferon-alpha 2b

SOUHRN

Cílem práce je zhodnotit roli a úspěšnost lokální léčby plastické indurace penisu pomocí aplikace interferonu-alfa 2b. Od března 1999 do dubna 2003 jsme léčili pomocí lokální aplikace interferonu-alfa 2b do plaku celkem 16 pacientů. Aplikovali jsme interferon-alfa 2b (Intron®, Roferon A®) v dávce 3 miliony m.j. přímo do plaku, a to celkem 3 – 15krát v intervalu jednoho týdne.

U všech 16 pacientů došlo k subjektivnímu zlepšení: u 15 pacientů (94 %) se zmenšilo zakřivení penisu, u 16 pacientů (100 %) vymizely bolesti při erekci penisu a ke změně konzistence a velikosti plaku došlo u 11 pacientů (69 %). Ke zlepšení erekce došlo u 12 pacientů (75 %). Vedlejší účinky (*flu-like* syndrom, myalgie) se objevily u všech 16 pacientů (100 %), byly však jen přechodné a do 24 hodin vymizely.

Aplikace interferonu-alfa 2b do plaku u plastické indurace penisu představuje účinnou, bezpečnou a dobře tolerovanou variantu lokální léčby.

SUMMARY

USING OF LOCAL APPLICATION OF INTERFERON-ALFA 2B IN THE TREATMENT
OF PLASTIC INDURATION OF THE PENIS

The aim of the study is to evaluate the role and effectiveness of the treatment of plastic induration of penis with the administration of interferon-alpha 2b. We treated altogether 16 patients with local application of interferon-alpha 2b (Intron®, Roferon A®) into the plaque from march 1999 to april 2003. The dose was 3 milion IU directly into the plaque weekly, altogether 3-15 times.

Subjective improvement was seen in all 16 patients: the curvation of penis diminished in 15 patients (94 %), pain during erection disappeared in 16 patients (100 %), and change in consistency and size of the plaque occurred in 11 patients (69 %). Improvement in erection occurred in 12 patients (75 %). Side effects (*flu-like* syndrome, myalgias) occurred in all 16 patients (100 %), but the were only transient and they disappeared in 24 hours.

The administration of interferon-alpha 2b into the plaque in plastic induration of penis represents an effective, safe, and well tolerated option of local treatment

ÚVOD

Induratio penis plastica - *Morbus Peyronie* (MP) - je lokalizované onemocnění zevního genitálu primárně postihující *tunica albuginea penis*. Etiologie je stále nejasná, nicméně jeho vznik je dáván do souvislosti s opakovanými vaskulárními mikrotraumaty, která spouštějí zánětlivý proces. Ten vede ke vzniku ohraničených ložisek různé velikosti, která nacházíme v *tunica albuginea* ventrálně

i dorzálně (obr. 1). Tato fibrózní ložiska (plaky) jsou tvořena z převážné části kolagenem, bývají často kalcifikována a mohou velmi významně měnit anatomické a funkční vlastnosti penisu.

Symptomatická forma onemocnění, která se vyskytuje asi u 0,3 – 3 % mužů [1] (průměrný věk při počátku onemocnění je 53 let), se může projevovat: 1. bolestmi při erekci, 2. deformitami penisu, 3. palpovatelnými plakami různé velikosti [2] a 4. erektilní dysfunkcí [3]. V mnoha případech lze odlišit dvě fáze onemocnění.

První - akutní provázenou výraznými bolestmi a deformitami při erekci, která trvá i několik měsíců, je následována druhou, při které dochází ke stabilizaci nálezu a postupnému rozvoji plaků a následně i jejich kalcifikaci. Terapie je mnohdy svízelná a polypragmatická - medikamentózní či chirurgická. Vzhledem k nedostačujícímu efektu perorální terapie je snaha o aplikaci účinné látky přímo do plaku a také snaha o léčbu kauzální. V experimentu byla prokázána účinnost interferonů na inhibici produkce fibroblastů a kolagenu a také na zvýšení produkce kolagenázy [4]. Stejným způsobem by měl působit verapamil, kolchicin a prostaglandin E1 [5].

Cílem práce je zhodnotit zkušenosti a výsledky léčby pomocí lokální aplikace interferonu-alfa 2b do plaků u pacientů nereagujících na perorální medikamentózní terapii.

METODIKA

Od března 1999 do dubna 2003 jsme léčili pomocí lokální aplikace interferonu-alfa 2b do plaku celkem 16 pacientů. Věk pacientů v souboru byl 42 – 63 let (průměr 52,8). Délka sledování je 6 – 24 měsíců (průměr 18,2 měsíců), průměrná délka trvání choroby byla 2,5 roku. Indikací k této léčbě byla symptomatická plastická indurace penisu nereagující na předchozí perorální medikamentózní terapii (vitamin E, kortikoidy, tamoxifen, kolchicin). Jeden pacient byl po chirurgické excizi plaku s dermálním štěpem, který se však přeměnil v jizvu.

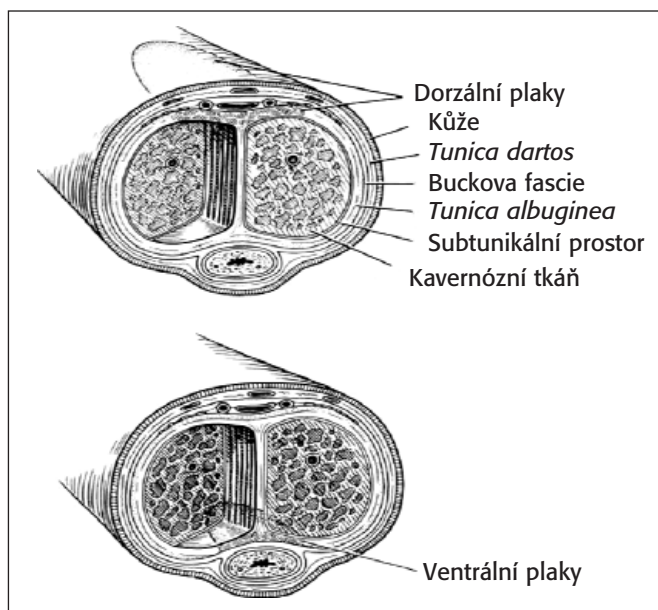
Při vyšetření jsme, kromě palpce, používali měření velikosti a lokalizaci plaku (ev. zhodnocení kalcifikace) pomocí ultrasonografie. Velikost plaku se pohybovala v rozmezí od 0,5 do 2,5 cm (průměr 1,6 cm). Sonograficky jsme kalcifikace prokázali jen ve 3 případech. Ve 2 případech jsme při špatné vyšetřitelnosti plaku palpací a ultrasonografií provedli vyšetření pomocí nukleární magnetické rezonance a při koincidenci mikčních obtíží a MP v jednom případě uretrocystografie vyloučila organickou překážku v močové trubici. Stupeň erektilní dysfunkce byl hodnocen pomocí dotazníku IIEF-5 (skóre 6 – 22, průměr 15,5). Typ a stupeň zakřivení jsme hodnotili buď pomocí nákresu provedeného pacientem či přinesenou fotografií penisu v erekci.

Aplikovali jsme interferon-alfa 2b (Intron®, Roferon A®) v dávce 3 miliony m.j. přímo do plaku, a to celkem 3 – 15krát (průměrně 6krát) v intervalu jednoho týdne. *Flu-like* příznaky byly tlumeny podáváním paracetamolu 500 mg 1 hodinu před aplikací, a poté dle stavu.

VÝSLEDKY

Hodnotili jsme subjektivní stav a klinický nálezu po aplikaci uvedeného preparátu, změny zakřivení penisu, ústup bolestí a změnu konzistence a velikosti plaku, dále také stupeň závažnosti vedlejších účinků.

U všech 16 pacientů došlo k subjektivnímu zlepšení: u 15 pacientů (94 %) se zmenšilo zakřivení penisu, u 16 pacientů (100 %) vymizely bolesti při erekci penisu a ke změně konzistence a velikosti plaku došlo u 11 pacientů (69 %). Ke zlepšení erekce (zlepšení skóre IIEF-5 na 10 – 17, průměr 14,5) došlo u 12 pacientů (75 %). Vedlejší účinky (*flu-like* syndrom, myalgie) se objevily u všech 16 pacientů (100 %), byly však jen přechodné a do 24 hodin vymizely.



Obr. 1. Uložení fibrózních plaků v oblasti tunica albuginea.

DISKUSE

K lokální léčbě plaků při MP již v roce 1954 použil Bodner [6] kortikosteroidy, tato léčba však nezaznamenala rozšíření vzhledem k lokálním nežádoucím účinkům. Účinek na fibrózní ložiska obdobný interferonům byl připisován také kalciovému antagonistu verapamilu. Výhodou se především jevílo minimum vedlejších účinků a také finanční nenáročnost terapie. Ale ani množství studií (které nebyly slepé a placebem kontrolované) neprokázalo významnější účinnost tak, jak byla popisována *in vitro* [7]. Zatím je v experimentu užívána u MP klostridiová kolegenáza [8]. Jistým přínosem by měla být změna aplikace účinných látek - např. verapamil v gelu [9] k lokálnímu použití. Výsledky naší léčby se shodují s literárními údaji, které uvádějí příznivý efekt na vývoj onemocnění [10] a naopak jsou zcela v rozporu se závěry např. Wegnera et al [11], kteří léčbu interferonem u MP striktně odmítají a nedoporučují. I přes poměrně vysoké vstupní náklady, vedlejší účinky a časovou náročnost léčby považujeme lokální aplikaci interferonu-alfa 2b při uvedeném schématu a při vhodné indikaci (plak spíše menšího rozsahu, nekalcifikovaný) za výhodnější než chirurgické řešení.

ZÁVĚR

Aplikace interferonu-alfa 2b do plaku u plastické indurace penisu představuje účinnou, bezpečnou a dobře tolerovanou variantu lokální léčby zvláště tam, kde je ložisko menší velikosti a není kalcifikováno. K definitivnímu posouzení výhod léčby tímto preparátem bude třeba více klinických studií, delší sledování pacientů a možné alternativní cesty podávání preparátu.

Práce vznikla za podpory VZ MSM 111100005.

LITERATURA

1. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14 (4): 379-383.
2. Pacík D, Turjanica M, Doležel J et al. Neobvyklý případ induratio penis plastica. *Rozhl Chir* 1995; 74 (7): 366-368.
3. Carson CC, Jordan GH, Gelbard MK. Peyronie's disease: New concepts in etiology, diagnosis and treatment. *Contemp Urol* 1999; 11: 44-64.
4. Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. 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.
5. Anderson MS, Shankey TV, Lubrano T et al. Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents. *Int J Impot Res* 2000; 12, Suppl 3: 25-31.
6. Bodner H, Howard AH, Kaplan JH. Peyronie's disease: Cortisone-hyaluronidase-hydrocortisone therapy. *J Urol* 1954; 72: 400-403.
7. Levine L, Merrick P, Lee R. Intravesical verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1994; 151: 1522-1524.
8. Gelbard MK. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: A double blind study. *J Urol* 1993; 149: 56-58.
9. Martin DJ, Badwan K, Parker M et al. Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. *J Urol* 2002; 168 (6): 2483-2485.
10. Lacy GL, Adams DM, Hellstrom WJ. Intravesical interferon-alpha 2b for the treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14 (4): 336-339.
11. Wegner HE, Andresen R, Knispel HH et al. Local interferon-alpha 2b is not an effective treatment in early state Peyronie's disease. *Eur Urol* 1997; 32 (2): 190-193.

MUDr. Libor Zámečník

Urologická klinika

1. LF UK a VFN, Praha

Ke Karlovu 6, Praha 2, 120 00