

In vitro efficacy of intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum for the treatment of calcified Peyronie's disease plaques

Int J Impot Res 2024;36:572-575; DOI: 10.1038/s41443-023-00742-0

ALEXANDRA DULLEA (1), KAJAL KHODAMORADI (1), KATHERINE CAMPBELL (1), ARMIN GHOMESHI (2), RANJITH RAMASAMY (1), MATTHEW ZIEGELMANN (3) AND THOMAS MASTERSON (1)

(1) Desai Sethi Urology Institute, University of Miami, 1150 NW 14th St, Miami, FL 33136, USA. (2) Herbert Wertheim College of Medicine, Florida International University, 11200 SW 8th St, Miami, FL 33199, USA. (3) Department of Urology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55902, USA.

Correspondance to: Thomas Masterson, Desai Sethi Urology Institute, University of Miami, 1150 NW 14th St, Miami, FL 33136, USA. email: tmasterson@miami.edu

Peyronie's disease (PD) is defined by penile plaque formation and curvature causing sexual dysfunction. The only FDA-approved intralesional treatment is Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH). CCH contains two collagenases, AUX1 and AUXII, that break down the type I and type III collagen contained in plaques, leading to plaque dissolution and reduction in penile curvature. Peyronie's plaques, however, also contain fibrin and calcium, which CCH cannot digest. It is unclear if plaque calcification prevents CCH from breaking down plaques. We collected ten tissue samples: five calcified penile plaques and five control samples of corpus cavernosum. They were incubated in CCH or PBS. Soluble collagen measurements and collagen staining assays were completed to measure tissue breakdown. Calcified plaques incubated in CCH showed significantly higher levels of soluble collagen ($301.07 \pm 21.28 \mu\text{g}$ vs. PBS: $32.82 \pm 3.68 \mu\text{g}$, $p=0.02$), and significantly lower levels of collagen (type I and III) compared to tissues incubated in PBS ($0.12 \pm 0.08 \mu\text{g}$, vs. $0.44 \pm 0.17 \mu\text{g}$, $p=0.002$). When comparing different tissues (calcified vs. control) incubated in CCH and PBS solutions, there were no significant differences in collagen staining or breakdown. Although higher collagen staining was seen in the calcified group, soluble collagen showed no significant differences between control and calcified tissues in the CCH group (control: $0.08 \pm 0.02 \mu\text{g}$ vs. calcified: $0.17 \pm 0.09 \mu\text{g}$, $p=0.08$) or the PBS group (control: $0.50 \pm 0.23 \mu\text{g}$ vs. calcified: $0.39 \pm 0.39 \mu\text{g}$, $p=0.23$). CCH exposure led to significantly more tissue breakdown in both tissue groups when compared to PBS, however there was no significant difference in plaque digestion found between calcified and control tissue exposed to CCH or PBS. This suggests that plaque calcification does not affect the action of CCH. Further research into CCH for calcified plaques is necessary to inform clinicians as to the optimal management of this population.

L'efficacia in vitro della Collagenasi da Clostridium Histolyticum intralesionale per il trattamento delle placche calcificate della malattia di Peyronie

La malattia di Peyronie (PD) è definita dalla formazione della placca e della curvatura che causano la disfunzione sessuale. L'unico trattamento intralesionale approvato dalla FDA è la Collagenasi da Clostridium Histolyticum (CCH). La CCH contiene due collagenasi, AUXI e AUXII, che degradano il collagene di tipo I e di tipo III contenuto nelle placche, portando alla dissoluzione della placca e alla riduzione della curvatura peniena. Le placche della Peyronie, tuttavia, contengono anche fibrina e calcio che la CCH non digerisce. Non è chiaro se la calcificazione della placca previene la CCH dal degradare le placche. Abbiamo raccolto dieci campioni di tessuto: cinque da placche peniene calcificate e cinque di controllo dal corpo cavernoso. Esse furono incubate con la CCH o la PBS. Furono completate le analisi per la misura del collagene solubile e la colorazione del collagene così da misurare la degradazione del tessuto. Le placche calcificate incubate con la CCH mostrarono livelli significativamente maggiori di collagene solubile ($301.07 \pm 21.28 \mu\text{g}$ vs. PBS: $32.82 \pm 3.68 \mu\text{g}$, $p=0.02$), e livelli significativamente minori di collagene (tipo I e tipo III) rispetto ai tessuti incubati in PBS ($0.12 \pm 0.08 \mu\text{g}$, vs. $0.44 \pm 0.17 \mu\text{g}$, $p=0.002$). Comparando tessuti diversi (calcificati vs controlli) incubati nelle soluzioni di CCH e PBS, non ci furono significative differenze nella colorazione o digestione del collagene. Sebbene una maggiore colorazione del collagene fosse stata osservata nel gruppo calcificato, il collagene solubile non mostrò significative differenze tra tessuti di controllo e calcificati nel gruppo con la CCH (controllo: $0.08 \pm 0.02 \mu\text{g}$ vs. calcificato: $0.17 \pm 0.09 \mu\text{g}$, $p=0.08$) o nel gruppo con la PBS (controllo: $0.50 \pm 0.23 \mu\text{g}$ vs. calcificato: $0.39 \pm 0.39 \mu\text{g}$, $p=0.23$). L'esposizione alla CCH porta ad un significativo maggiore degrado del tessuto in entrambi i gruppi di tessuto quando comparati con la PBS, tuttavia non ci fu una differenza significativa nella digestione della placca rH o alla PBS. Ciò suggerisce che la calcificazione della placca non modifica l'azione della CCH. Ulteriori ricerche relative alla CCH nelle placche calcificate sono necessarie per informare i clinici per l'ottimale gestione di questa popolazione.

Il commento - Dobbiamo premettere che la CCH in Europa, quindi anche in Italia, da alcuni anni non è più disponibile ufficialmente per la mancanza di accordi sul costo di vendita tra l'industria produttrice e le agenzie del farmaco, secondo noi e non solo noi anche per questioni non risolte sugli effetti locali del trattamento che ha prodotto alcuni problemi e rischi di reattività. Gli Autori tuttavia dimostrano bene uno

degli aspetti non risolti per la scelta del trattamento: la possibilità di trattare efficacemente le placche calcificate. La calcificazione, soprattutto se consistente è una delle indicazioni a risolvere il problema per via chirurgica. Lo studio svolto solo in vitro dimostra che il trattamento della tessuto calcificato è possibile con un buon successo o almeno tanto quello del tessuto non calcificato ma solo fibroso: è stata in ogni caso ottenuta una buona degradazione del collagene con solubilizzazione, condizione necessaria per la degradazione della placca anche in vivo. Ora si tratta di verificare se l'iniezione in vivo nella placca fibro-calcifica consente, senza avere problemi di reattività locale, di degradarla al punto di risolvere la patologia e riportare il pene quantomeno ad una accettabile curvatura se non alla completa risoluzione con ripresa totale della funzione erettile. Stante quanto osservato dagli Autori possiamo auspicare che le Agenzie del farmaco europea e poi italiana riconsiderino la messa a disposizione del farmaco a costi ragionevoli per poterlo proporre ai pazienti con la malattia di Peyronie.