

Iperplasia prostatica benigna

AURO.it
Associazione Urologi Italiani

Data di pubblicazione: 2004
Data di aggiornamento: 2009

AUTORI

A CURA DI:

Coordinatore: **Sebastiano Spatafora**, urologo (Ospedale S. Maria Novella, Reggio Emilia)

Franco Bardari, urologo (Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino)

Franco Bergamaschi, urologo (Azienda Ospedaliera Melegnano, Vizzolo Predabissi)

Antonio Casarico, urologo (Ospedali Galliera, Genova)

Massimo Cecchi, urologo (Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore)

Giario Conti, urologo (Ospedale S. Anna, Como)

Gino Gozzi, radiologo (Ospedale S. Anna, Como)

Gabriele Leone, urologo (Ospedale Civile di Zona, Civitanova Marche)

Giorgio Mazzi, direttore sanitario (Azienda AUSL, Modena)

Ciro Niro, medico di medicina generale (San Severo)

Giovanni Luigi Pappagallo, epidemiologo (Ospedale P.F. Calvi, Noale)

Massimo Perachino, urologo (Ospedale S. Spirito, Casale Monferrato)

Roberto Sanseverino, urologo (Nocera Inferiore)

Francesca Tavoni, geriatra (Azienda S. Orsola-Malpighi, Bologna)

CON LA COLLABORAZIONE DI:

Dante Baronciani, metodologo (CeVEAS, Modena)

Chiara Bassi, documentarista (CeVEAS, Modena)

Massimo Brunetti, economista (CeVEAS, Modena)

Antonio Campitelli, urologo (Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore)

Giacomo Capponi, urologo (Ospedali Galliera, Genova)

Enrico Saraceni, urologo (Ospedale Civile di Zona, Civitanova Marche)

Nunzio Costa, medico di medicina generale (Stornarella)

Giovanni D'Errico, medico di medicina generale (Foggia)

Marco De Sio, urologo (Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore)

Roberto Peroni, radiologo (Ospedale S. Anna, Como)

Afro Salsi, geriatra (Azienda S. Orsola-Malpighi, Bologna)

Daniele Summonti, urologo (Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore)

Maurizio Toma, geriatra (Azienda S. Orsola-Malpighi, Bologna)

REVISIONI DI:

Edoardo Pescatori, urologo (Hesperia Hospital, Modena)

Francesco Pesce, urologo (Università di Verona)

Paolo Puppo, urologo (Istituto dei tumori, Genova)

Carlo Trombetta, urologo (Università di Trieste)

Andrea Tubaro, urologo (Università La Sapienza, Roma)

Ivano Vavassori, urologo (Humanitas Gavazzeni, Bergamo)

Redazione
Zadig, Milano

Impaginazione
Giovanna Smiriglia

Finito di stampare nel mese di gennaio 2006
presso Geca - Cesano Boscone, Milano

Indice

Riassunto	pag.	6
Diagnosi	»	6
Terapia	»	6
Introduzione	»	10
Prevalenza	»	10
Costi socio-economici	»	10
Scopo di questa Linea guida	»	10
Scelta della metodologia	»	11
Dichiarazione di conflitto di interesse	»	11
Metodi	»	12
Costituzione del gruppo di lavoro	»	12
Definizione della malattia	»	12
Ricerca di letteratura	»	12
Strategia della ricerca di letteratura	»	12
Selezione dei lavori	»	13
Quality assessment, estrazione e sintesi dei dati	»	13
Indagine sulla pratica clinica corrente	»	13
Consensus conference	»	13
Revisione del testo	»	14
Diagnosi	»	15
Percezione dei sintomi	»	15
Evoluzione della IPB	»	15
Anamnesi	»	16
Valutazione dei sintomi	»	16
Esame obiettivo	»	17
Esame delle urine	»	17
Creatininemia	»	18
PSA	»	18
Residuo postminzionale	»	19
Valutazione del volume prostatico	»	19
Imaging	»	20
Ecografia	»	20
Ecografia transrettale	»	20
Ecografia renale	»	20
Esami contrastografici	»	21
Urografia endovenosa	»	21
Urodinamica	»	21
Diario minzionale	»	21
Uroflussimetria	»	22
Studio pressione/flusso	»	22
Endoscopia	»	23

Terapia	»	24
Vigile attesa	»	24
Terapia medica	»	24
Alfa ₁ -litici	»	24
Efficacia clinica	»	24
Effetti collaterali	»	25
Inibitori della 5-alfa-reduttasi (5ARI)	»	26
Finasteride	»	26
Efficacia clinica	»	26
Effetti collaterali	»	26
Dutasteride	»	26
Efficacia clinica	»	26
Effetti collaterali	»	27
Terapie combinate	»	27
Efficacia clinica	»	27
Effetti collaterali	»	28
Fitoderivati e altri trattamenti	»	28
Terapia chirurgica	»	29
Profilassi	»	29
Resezione prostatica transuretrale (TURP)	»	29
Adenomectomia a cielo aperto	»	29
Confronto fra TURP e adenomectomia a cielo aperto	»	29
Incisione cervico-prostatica transuretrale (TUIP)	»	29
Vaporizzazione prostatica transuretrale (TUVAP)	»	30
Resezione/enucleazione prostatica con laser a olmio (HoLRP, HoLEP)	»	30
Chirurgia e funzione sessuale	»	31
Terapie mininvasive	»	31
Laser	»	32
Transurethral microwave thermotherapy (TUMT)	»	32
Transurethral needle ablation (TUNA)	»	33
Altri trattamenti	»	33
Aspetti economici della terapia dell'IPB	»	34
LUTS/IPB e sessualità	»	35
Bibliografia essenziale	»	36

GUIDA AI LIVELLI DI PROVA E ALLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Nelle linee guida, le raccomandazioni vengono qualificate con un certo grado di Livello di prova (LDP) e di Forza della raccomandazione (FDR), espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a E).

Con LDP ci si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici.

Con FDR ci si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

Livelli di prova

I livelli di prova sono indicati tra parentesi quadre nel testo.

- [I]** Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- [II]** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- [III]** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- [IV]** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- [V]** Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo
- [VI]** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

Forza delle raccomandazioni

- A** Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l'intervento debba essere attentamente considerato
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D** La procedura o l'intervento non è raccomandato
- E** Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento

Riassunto

L'ipertrofia prostatica benigna (IPB) a fronte di una bassa mortalità (0,35/100.000 abitanti) è una patologia ad alta prevalenza nei maschi dopo i 50 anni (quasi il 40% di questi lamenta sintomi delle vie urinarie inferiori), i cui costi sociali ed economici sono destinati a crescere con l'aumentare dell'età media della popolazione.

Questa Linea guida, rivolta a medici di medicina generale, urologi, geriatri, internisti, radiologi, agli amministratori della sanità e a tutti gli operatori sanitari e decisori politici coinvolti nell'ECM e nel miglioramento delle prestazioni in sanità, vuole aiutare il medico e il paziente nel processo di *decision-making* nella diagnosi e terapia dell'IPB.

Diagnosi

Poiché i **sintomi delle basse vie urinarie** (LUTS) sono di solito il primo segnale di una IPB (LUTS/IPB), gli uomini oltre i 50 anni dovrebbero essere informati sul significato di tali sintomi e sulle possibilità terapeutiche, tenendo presente che la IPB è una **malattia potenzialmente evolutiva** per definire la quale è utile considerare il valore del PSA e il volume prostatico.

Per raccogliere correttamente i sintomi e valutarne il significato è fondamentale l'**anamnesi**, utilizzando preferibilmente i questionari sintomatologici (IPSS-QoL), durante la quale occorre indagare anche quanto i sintomi influenzino la **qualità di vita** del paziente.

A questa segue l'esame obiettivo che ha nell'**esplorazione rettale** il suo fulcro.

La valutazione del **volume prostatico** riveste un ruolo non secondario nella scelta dell'eventuale terapia, così come la valutazione del **residuo postmizionale**.

Tra gli esami di laboratorio, occorre sempre richiedere un **esame completo delle urine**, la creatininemia solo nel caso di sospetto interessamento delle alte vie urinarie e un dosaggio del **PSA**, indicato per la valutazione iniziale nei pazienti con aspettativa di vita di almeno 10 anni.

La diagnostica per immagini si basa quasi esclusivamente sull'ecografia sovrapubica mentre l'**ecografia transrettale**, in assenza di sospetto di carcinoma prostatico, è indicata solo in previsione di alcune terapie mininvasive. L'ecografia renale non è indicata di routine. Altrettanto vale per l'urografia, lo studio pressione-flusso e le tecniche endoscopiche. E' invece fondamentale l'apporto dato dall'urodinamica sia con il **diario minzionale** sia con l'**uroflussimetria** per la valutazione iniziale del paziente.

Terapia

Un primo possibile approccio ai LUTS/IPB è la **vigile attesa**, trattamento di scelta nei pazienti con sintomi lievi-medi, che non influenzano la qualità della vita.

In caso di disturbi che influenzino la qualità di vita ci sono a disposizione diverse **terapie mediche** riconducibili a 4 gruppi:

1. Alfa₁-litici: alfuzosina, doxazosina, tamsulosina e terazosina sono trattamenti appropriati per LUTS e IPB che comportino un peggioramento della qualità di vita. Sono farmaci usati da molti anni che forniscono un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, oltre a migliorare il flusso urinario. Hanno diversi effetti collaterali di solito clinicamente poco significativi.

2. Inibitori della 5-alfa-reduttasi: finasteride e dutasteride sono trattamenti appropriati per LUTS/IPB e aumento documentato del volume prostatico che comportino un peggioramento della qualità di vita e per i pazienti con un volume della ghiandola tale da metterli a rischio di ritenzione urinaria acuta. Sono farmaci usati da molti anni che forniscono un miglioramento dei sintomi e quindi della qualità di vita, oltre a migliorare il flusso urinario e a ridurre il volume prostatico. Hanno diversi effetti collaterali non gravi e possono interferire con la funzione sessuale nel primo anno di trattamento.

3. Terapie combinate: le uniche studiate adeguatamente riguardano l'associazione di alfa₁-litici e inibitori della 5-alfa-reduttasi. Tale associazione è un'opzione terapeutica da considerare nei pazienti con LUTS/IPB ad alto rischio di progressione (prostata >40 ml o PSA >4 ng/ml).

4. Fitoderivati e altri trattamenti: sulla base delle prove d'efficacia disponibili esistono dubbi che i fitoderivati e la mepartricina siano opzioni terapeutiche appropriate per i pazienti con LUTS/IPB.

L'alternativa alla terapia medica è il ricorso a una **terapia chirurgica**, con vari tipi di intervento:

1. Resezione prostatica transuretrale (TURP): è l'intervento di riferimento in caso di volume ghiandolare totale inferiore a 40-50ml, è indicato nei pazienti che abbiano sviluppato complicanze conseguenti all'IPB ed è un'opzione accettabile anche nei pazienti con ostruzione cervico-uretrale e sintomatologia medio/severa che comporti un peggioramento della qualità di vita. Riduce il punteggio sintomatologico nel 70% dei pazienti e migliora la qualità di vita. Tra le complicanze si segnalano emorragie, sindrome da TUR, incontinenza urinaria, stenosi uretrali e disfunzioni sessuali.

2. Adenomectomia a cielo aperto: ha indicazioni uguali alla TURP, un'efficacia analoga e complicanze simili (se si esclude la sindrome da TUR).

3. Incisione cervico-prostatica transuretrale (TUIP): è un'opzione terapeutica accettabile nei pazienti con ostruzione cervico-uretrale e sintomatologia medio/severa che influenza la qualità di vita e con volume prostatico di 20-30 ml. In tali casi ha un'efficacia simile alla TURP, minori complicanze ma percentuali maggiori di reintervento.

4. Vaporizzazione prostatica transuretrale (TUVAP): ha risultati a breve termine simili alla TURP ma finché non saranno pubblicati studi comparativi a lungo termine la TUVAP non è raccomandabile per il trattamento di LUTS/IPB.

5. Resezione/enucleazione prostatica con laser a olmio (HoLRP, HoLEP): è una tec-

nica proponibile a pazienti motivati che desiderino un trattamento alternativo a quello chirurgico tradizionale. I dati disponibili sono solo a breve termine e in più la tecnica non è facile da imparare.

In ogni caso la scelta del tipo di intervento si basa sull'esperienza dell'operatore, sulle situazioni patologiche intercorrenti e sulle dimensioni della prostata.

Da pochi decenni sono state utilizzate anche **terapie mininvasive**, quali:

1. Laser (a contatto o interstiziale): è proponibile a pazienti motivati che desiderino essere sottoposti a un metodo alternativo di trattamento; il laser a contatto è proponibile anche a pazienti ostruiti con importanti disturbi della coagulazione. A breve termine dà miglioramenti soggettivi e oggettivi simili alla TURP, con minori complicanze emorragiche, maggiori sintomi di riempimento e cateterizzazione post operatoria e percentuali di reintervento decisamente più alte.

2. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT): è proponibile a pazienti che preferiscono evitare la chirurgia e che non rispondono o non tollerano la terapia medica. E' controindicata nei pazienti con volume prostatico <30 ml. E' meno efficace della TURP e ha una maggiore percentuale di reintervento.

3. Transurethral needle ablation (TUNA): è proponibile a pazienti che preferiscono evitare la chirurgia e che non rispondono o non tollerano la terapia medica; in assenza di complicanze, il follow up dopo TUNA andrebbe eseguito ogni 6 mesi e quindi annualmente. Ha risultati soggettivi a breve simili alla TURP, ma a lungo termine (dopo un anno) è decisamente meno efficace.

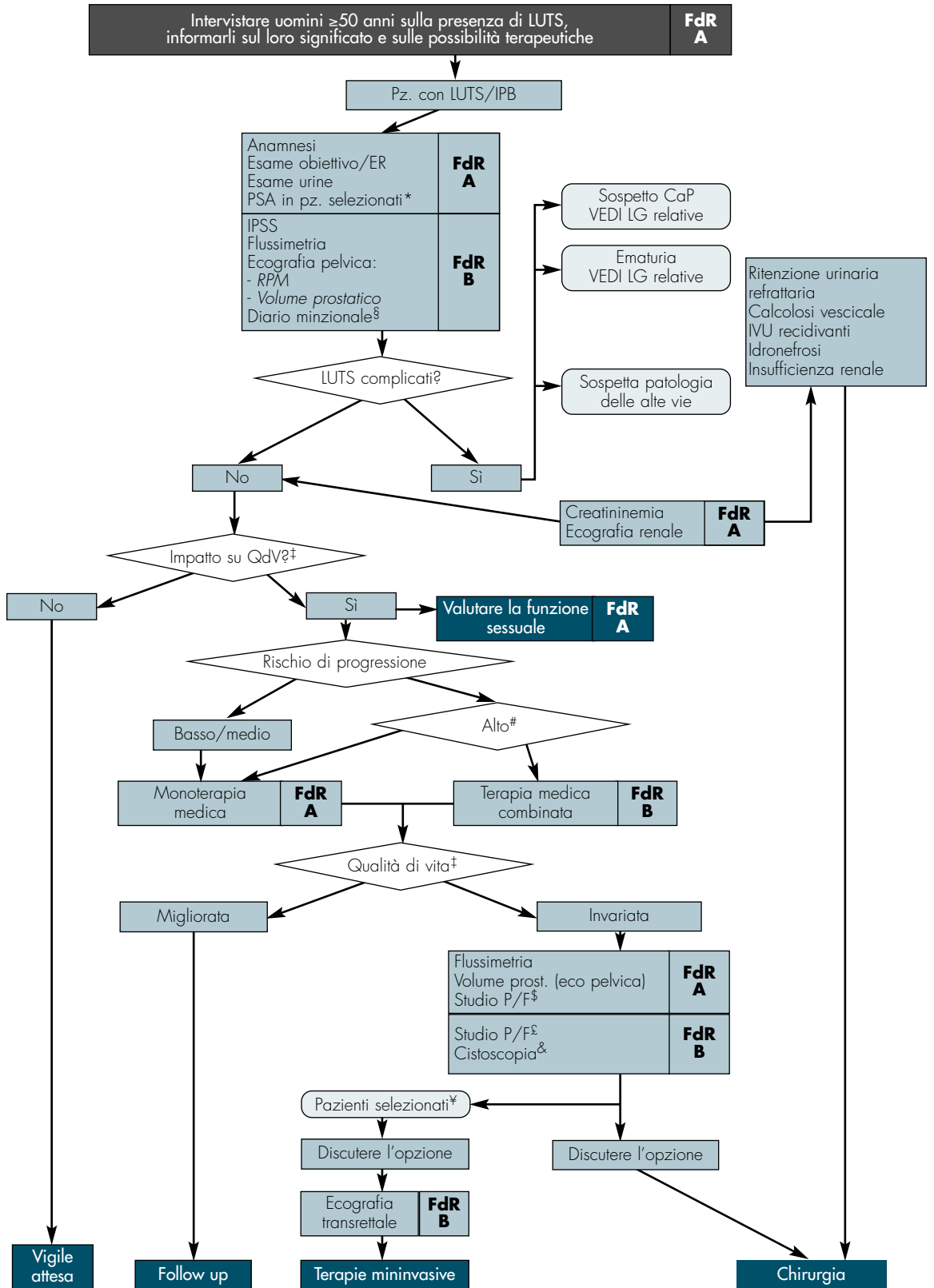
4. Sono stati proposti anche altri trattamenti, tra cui l'applicazione di **stent prostatici** (proponibili solo a pazienti ad alto rischio operatorio, cateterizzati o sintomatici e ostruiti) il **trattamento con ultrasuoni focalizzati per via transrettale (HIFU)**, non raccomandabili per i tassi di fallimento inaccettabilmente alti) e la **water induced thermotherapy (WIT)**, i cui dati sono ancora troppo limitati per consentire conclusioni definitive).

Nell'algoritmo a pagina seguente viene tracciato il percorso che dovrebbe seguire un paziente con LUTS/IPB.

Legenda dell'algoritmo di pagina 9

- * pz. con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni e per i quali la progressione potrebbe influenzare la scelta del trattamento
 - § pz. con prevalenti disturbi della fase di riempimento vescicale
 - ‡ QdV (qualità di vita) valutata con domanda QoL dell'IPSS o intervista del pz.
 - # Volume prostatico >40 ml e/o PSA >4 ng/ml
 - \$ pz. con patologie neurologiche associate e/o nel sospetto di ostruzione ad alto flusso
 - £ pz. con sospetta ipocontrattilità detrusoriale
 - & pz. con anamnesi positiva per ematuria o carcinoma vescicale e fattori di rischio di patologie uretrali
 - ¥ pz. che preferiscono evitare la chirurgia, che non rispondono e/o non tollerano la terapia medica e/o con importanti disturbi della coagulazione e/o ad alto rischio operatorio
- FdR Forza della raccomandazione

Algoritmo diagnostico/terapeutico per i pazienti con LUTS riferibili a IPB



Introduzione

La patologie prostatiche sono tra le malattie più frequenti nel maschio sopra i 50 anni. Il loro impatto socioeconomico è molto rilevante e da ciò deriva la necessità di razionalizzare la gestione di questi pazienti.

Prevalenza

La prevalenza di sintomatologia delle vie urinarie inferiori (Low Urinary Tract Symptoms, LUTS) di grado medio-severo, tenendo in considerazione 64.989 soggetti di 17 studi trasversali¹⁻¹⁷ fatti negli anni 1994-2003 su uomini di età ≥ 50 (mediana 65) anni, è del 14%-43% con un valore medio pesato del 37%.

Sebbene l'ipertrofia prostatica benigna (IPB) abbia una bassa mortalità (uno studio condotto sui database di mortalità dell'OMS indica che il tasso di mortalità europeo per IPB alla fine degli anni novanta era di 0,35/100.000 abitanti, con una calo di oltre il 90% sui valori degli anni cinquanta¹⁸), gli studi di comunità dimostrano che l'aggravamento progressivo della sintomatologia porta a un peggioramento misurabile della qualità di vita.

Costi socio-economici

Il numero di prestazioni sanitarie legate alle affezioni prostatiche è molto alto, infatti l'IPB è la seconda patologia per diagnosi effettuate negli uomini ogni anno in Italia (con 8.173.432 visite), dietro solo all'ipertensione arteriosa e davanti ad altre malattie molto frequenti come la cardiopatia ischemica, le dislipidemie e il diabete mellito.¹⁹ Il numero di visite è più che raddoppiato dal 1990 (3.550.000) al 2003 (8.000.000).¹⁹

Altri indici del forte impatto economico dell'IPB in Italia si rilevano dai dati del Ministero della salute sulla spesa per i farmaci rimborsati dal SSN (327,8 milioni di euro spesi in farmaci per l'IPB) e sul numero di ricoveri per questa patologia (14.854 ricoveri per IPB, per un totale di 74.834 giornate di ricovero).²⁰

Considerando che la prevalenza dell'IPB aumenta all'aumentare dell'età, con l'invecchiamento progressivo della popolazione, fenomeno particolarmente rilevante in Italia,²¹ l'impatto economico della patologia sarà sempre più importante.

Scopo di questa Linea guida

La Linea guida è stata prodotta dall'Associazione urologi italiani (AURO.it, www.auro.it) grazie alla collaborazione dell'Associazione Italiana Medici di Famiglia (AIMEF, www.aimef.org), del Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS, www.ceveas.it) e di una Commissione multidisciplinare comprendente urologi, medici di medicina generale, radiologi, geriatri, medici di direzione sanitaria, epidemiologi, documentaristi ed economisti. Questa Linea guida va applicata solo agli uomini con segni e sintomi delle basse vie urinarie riferibili a IPB (LUTS/IPB).

Destinatari sono tutti i medici coinvolti nel trattamento dell'IPB (MMG, urologi, geriatrici, internisti, radiologi), gli amministratori della sanità e tutti gli operatori e decisori politici coinvolti nell'ECM e nel miglioramento della qualità delle prestazioni in sanità. La funzione principale di questa Linea guida è culturale-educativa, con l'obiettivo dichiarato di produrre un documento che:

- ➔ aiuti il medico e il paziente nel processo di *decision-making*;
- ➔ sia utilizzato dagli organismi deputati a implementare i processi di “miglioramento continuo della qualità delle prestazioni”.

In conformità con quanto enunciato dal Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG), non è intenzione pertanto di questa pubblicazione essere uno strumento regolatorio, né definire degli standard o dei rigidi protocolli per percorsi diagnostico-terapeutici.²²

Scelta della metodologia

Questa Linea guida ha seguito la metodologia usata per le Evidence Based Clinical Guidelines (EBCG). Le caratteristiche che deve avere una EBCG sono state enunciate dal PNLG^{22,23} che ha definito i passi essenziali necessari per promulgarle:

- ➔ ricerca sistematica della letteratura, cioè ricerca di tutte le prove rilevanti;
- ➔ esplicita descrizione del processo di analisi critica delle prove;
- ➔ analisi in un contesto multidisciplinare;
- ➔ descrizione esplicita della classificazione di qualità delle prove.

Per la ricerca e l'analisi delle prove scientifiche sono state seguite le indicazioni del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York²⁴ mentre per il *grading* delle prove scientifiche e della forza delle raccomandazioni è stato applicato lo schema adottato dal PNLG.^{23,25} Per la preparazione del *report* si sono seguite le indicazioni della Conference on Guidelines Standardization.²⁶

Dichiarazione di conflitto di interesse

Questa Linea guida è stata prodotta grazie alla sponsorizzazione non condizionante della Astellas Pharma SpA (già Yamanouchi Pharma). Lo sponsor non ha partecipato ad alcuna fase della produzione né alla organizzazione della Consensus Conference che è stata allestita da AURO.it, la quale si è fatta carico dell'ospitalità di alcuni delegati.

I membri della commissione non hanno percepito alcun compenso per l'impegno dedicato alla produzione della Linea guida. Dichiarano altresì che nel periodo di redazione hanno ricevuto *grant* per la partecipazione a studi clinici o a congressi medici, per la stesura di articoli scientifici o per relazioni a congressi medici, dalle seguenti aziende che vendono prodotti utilizzati nel trattamento della IPB: Boehringer Ingelheim, Guidotti, IBN (già IBI), Merk Sharp and Dome, Neopharmed, Pfizer, Sanofi-Aventis (già Sanofi-Synthelabo), Schering, Astellas (già Yamanouchi) e Porges. I MMG che hanno partecipato alla stesura delle LG dichiarano di non aver avuto alcun rapporto economico con aziende farmaceutiche.

Metodi

Costituzione del gruppo di lavoro

Nella scelta della composizione della commissione sono stati seguiti i principi di precedenti linee guida dell'AURO²⁸ e quelli enunciati dal PNLG.^{23,22,29} Quest'ultimo ritiene ideale un gruppo di 10-20 membri che rappresenti tutte le figure professionali coinvolte nella gestione della patologia in oggetto e che includa anche un esperto degli aspetti organizzativo-gestionali, capace di comprendere le implicazioni organizzative delle raccomandazioni, e un esperto nella valutazione della qualità metodologica dei lavori recensiti. La presenza di un esperto in economia sanitaria è consigliata quando tra gli obiettivi della linea guida ci sia anche la valutazione dell'impatto economico delle scelte proposte. La commissione che ha redatto questa Linea guida soddisfa queste caratteristiche.

Definizione della malattia

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una malattia caratterizzata da un ingrossamento della prostata che comporta sintomi delle basse vie urinarie che interferiscono sulla qualità di vita dei soggetti di sesso maschile.

Per i pazienti affetti da LUTS/IPB la commissione raccomanda di utilizzare le terminologia definita dalla International Continence Society nel 2002.³³

Ricerca di letteratura

Il metodo seguito per la revisione della letteratura è quello consigliato dal Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York.²⁴ Il primo passo metodologico è stato definire a priori il "Protocollo delle review" che ha guidato tutti i lavori della commissione. In secondo luogo sono stati identificati i "Quesiti scientifici", cioè le domande a cui la ricerca delle prove doveva rispondere. Di ogni quesito sono state definite le cosiddette "sfaccettature", cioè la popolazione, il tipo di intervento e i risultati interessati dalla review e la tipologia degli studi accettabili per rispondere alla domanda scientifica.

Strategia della ricerca di letteratura

La ricerca ha interessato il periodo che va dall'1.6.1998 al 30.9.2003. Le pubblicazioni edite a stampa dopo quest'ultima data non sono state prese in considerazione a parte 4 eccezioni fatte per lavori i cui dati grezzi erano a disposizione della commissione prima del termine temporale fissato.^{17,30-32} Sono stati inoltre presi in considerazione gli studi pubblicati prima di giugno 1998 che la commissione ha considerato dei *milestone paper* e quelli riguardanti gli argomenti per i quali la ricerca della letteratura non ha rilevato alcuna voce bibliografica recente. La ricerca è stata effettuata su Medline,

utilizzando il motore di ricerca PubMed. Per le ricerche inerenti le implicazioni economiche sono stati utilizzati Medline (1998-2003), Embase (1989-2003) DARE, NHS EED e HTA.

Selezione dei lavori

Per ogni “quesito scientifico” sono stati definiti a priori i criteri di inclusione/esclusione dei lavori pubblicati e sono stati selezionati solo quelli che soddisfano tutti i criteri di inclusione. Tutte le pubblicazioni rilevate sono state valutate privilegiando, quando possibile, quelle gerarchicamente più elevate, che hanno cioè prove di efficacia di più alto livello. Le linee guida e le revisioni inerenti l'IPB sono state valutate come fonte di *milestone paper* e spunti di discussione. Nessuna affermazione fatta è stata presa in considerazione se non derivante da una revisione sistematica. Le metanalisi delle linee guida dell'American Urological Association, frutto di un'esplicita metodologia basata sulle prove,²⁷ sono state inserite nell'analisi.

In totale sono stati rilevati 6.440 lavori, ne sono stati estratti 1.598 e 639 di questi sono stati inseriti nelle analisi. Per gli studi economici sono stati identificati 522 lavori, ne sono stati estratti 104 e 27 di questi sono stati inseriti nell'analisi.

Quality assessment, estrazione e sintesi dei dati

Ogni commissario ha valutato la validità interna (disegno dello studio, conduzione dello studio, analisi statistica), quella esterna (popolazione valutata, tipo di interventi fatti, risultati ottenuti) e la presenza di *bias* per ciascun lavoro. A ogni articolo è stato assegnato un livello di prova di efficacia. In caso di dubbi sul *quality assessment*, gli esperti della valutazione della qualità metodologica dei lavori sono stati coinvolti nel giudicare la pubblicazione.

Indagine sulla pratica clinica corrente

E' stata condotta un'indagine sulla pratica clinica corrente, con lo scopo di comprendere l'atteggiamento di fronte alla patologia trattata dei futuri utilizzatori della linea guida. Pertanto è stato inviato ai potenziali utilizzatori della linea guida un questionario redatto dopo la prima revisione della letteratura considerando i punti che si erano rivelati controversi.

Consensus conference

Si è organizzata una Consensus conference nella quale sono stati illustrati i dati acquisiti, si sono discussi i punti controversi rilevati in letteratura e le situazioni in cui è emersa una mancata corrispondenza tra prove scientifiche e comportamento clinico corrente. La conferenza si è basata sul seguente schema metodologico:

- ➔ presentazione del problema clinico;

- rilevazione interattiva dell'opinione dell'assemblea;
- presentazione delle prove scientifiche;
- discussione;
- votazione interattiva di consenso.

Queste ultime votazioni “di consenso” sono tenute in massimo conto dalla commissione per promulgare le raccomandazioni di questa Linea guida.

Revisione del testo

Per alcuni capitoli delle linee guida che potevano presentare punti controversi, la commissione ha ritenuto necessario una ulteriore revisione da parte di professionisti che non avessero partecipato alla stesura dei testi e delle raccomandazioni. Le *peer review* sono state fatte da personalità riconosciute come esperti del campo e che ricoprono, o hanno ricoperto, importanti incarichi in società scientifiche urologiche.

Diagnosi

Percezione dei sintomi

Il 37% circa dei soggetti maschi di età ≥ 50 anni percepisce sintomi delle basse vie urinarie.¹⁻¹⁷ [III-IV] La frequenza con la quale i sintomi sono riferiti è legata all'età (dal 20% nei soggetti di età inferiore a 50 anni al 45% dei soggetti di età ≥ 70 anni) e dipende dalle zone geografiche (maggiore negli USA e nei paesi asiatici e inferiore in Europa). I pazienti con sintomi decidono di consultare il medico con percentuali medie di accesso variabili dal 18% al 45% nei vari studi. [III-IV] Le motivazioni per l'accesso all'ambulatorio sono, in ordine di frequenza, la gravità della sintomatologia,^{8,34-37} la sintomatologia da svuotamento piuttosto che da riempimento,^{11,12,38} la presenza di disturbo/fastidio piuttosto che di sintomi propriamente detti,^{12,39-41} la maggiore informazione sull'argomento/più elevati livelli socio-culturali,⁴²⁻⁴⁵ l'età più avanzata.^{8,12}

La mancata consultazione del medico, pur in presenza di sintomi, viene ascritta al considerare tali sintomi come un'evenienza "normale" per l'età avanzata (70% dei casi)⁴⁶⁻⁴⁸, allo scetticismo sull'efficacia dei trattamenti medici disponibili (50%)^{11,42} e al timore di un'eventuale chirurgia (25%).^{15,48}

E' stata dimostrata un'associazione tra qualità di vita (valutata con strumenti di rilevazione standardizzati – IPSS-QoL, SF36, EuroQoL) e LUTS; il deterioramento della qualità di vita è di maggiore entità nelle zone geografiche a più alta prevalenza dei sintomi e nei soggetti più anziani (età ≥ 70 anni).⁴⁹⁻⁵⁴ [III-IV]

A

Gli uomini di 50 anni e oltre dovrebbero essere intervistati sulla presenza di LUTS, informati sul loro significato e sulle possibilità terapeutiche

Evoluzione della IPB

La IPB è una malattia potenzialmente progressiva che va oltre il normale processo di invecchiamento.⁵⁵⁻⁵⁹ [I]

La sua progressione si manifesta con: peggioramento dei sintomi, diminuzione del Q_{\max} , aumento del volume prostatico, comparsa di ritenzione acuta di urina (AUR) e necessità di chirurgia.^{33,55,61,64} Il volume prostatico è strettamente correlato ai livelli sierici di PSA,^{33,60,62} per cui il PSA può essere usato per predire la crescita del volume prostatico.⁶³ [I] PSA e volume prostatico sono fattori di rischio di progressione della malattia.¹⁰³ [I] Età, gravità dei sintomi, residuo post minzionale e flusso urinario sono considerati altri fattori di rischio. [III]

Un valore di PSA $\geq 1,4$ ng/ml (corrispondente a un volume prostatico di 30-40 ml) è il *cut-off* per il rischio di AUR e/o per la necessità di chirurgia.^{56,65-68} [III]

A Nei pazienti con aspettativa di vita di almeno 10 anni e per i quali la progressione potrebbe influenzare la scelta del trattamento è opportuno considerare il valore del PSA e il volume prostatico

C Nei pazienti con aspettativa di vita di almeno 10 anni e per i quali la progressione potrebbe influenzare la scelta del trattamento può essere opportuno considerare l'età del paziente, la severità dei sintomi, il residuo postminzionale e il flusso massimo

Anamnesi

La raccolta dell'anamnesi è molto importante per escludere altre patologie, non solo urologiche, che si manifestano clinicamente con sintomi simili all'IPB.^{2,69,70} [IV]

L'anamnesi oltre a focalizzarsi su altre malattie,^{72,73,75,76} deve indagare sull'uso di farmaci, sull'assunzione di liquidi e sul consumo di frutta e verdura.⁷²⁻⁷⁴ [III]

Importante è anche la familiarità: fra parenti di 1° grado esiste un rischio 4 volte maggiore di essere sottoposti a intervento chirurgico a causa di IPB, 1,3 volte maggiore di avere sintomi urinari severi e 2,5 volte di avere una insorgenza precoce di IPB.⁷¹ [IV]

Infine, nonostante la mancanza di studi che abbiano identificato una relazione tra ematuria e IPB si raccomanda che i pazienti con IBP/LUTS siano valutati per la presenza di sangue nelle urine. Le disfunzioni sessuali sono strettamente correlate con la IPB e perciò la loro presenza dovrebbe essere indagata.

A L'anamnesi deve fare parte della valutazione iniziale del paziente con LUTS/IPB

Valutazione dei sintomi

La percezione da parte del paziente dei suoi disturbi urinari è fondamentalmente soggettiva. Per la valutazione sono necessari mezzi semplici, facilmente ripetibili e validati (attendibili e riproducibili), in modo da quantificare la gravità dei LUTS, la loro variazione nel tempo (anche in relazione ai vari trattamenti) e l'impatto sulla qualità di vita.^{77,78} La scala di valutazione sintomatologica più usata è l'IPSS-QoL (International Prostate Symptom Score), di cui è disponibile una versione in lingua italiana che tuttavia non è ancora validata.⁷⁹ [III] Il questionario misura la frequenza di sintomi quali sensazione di incompleto svuotamento vescicale, frequenza minzionale, intermittenza, urgenza, flusso debole, esitazione e nicturia.

Nonostante i *symptom score* in generale, e l'IPSS-QoL in particolare, siano raccomandati

da tempo dalle linee guida internazionali^{27,81,109} essi sono poco usati in Italia: solo il 3,5% dei medici di medicina generale usa l'IPSS-QoL³⁵ e l'indagine conoscitiva sulla pratica clinica corrente eseguita per la produzione di queste linee guida ha confermato che è applicato solo dal 7% degli specialisti del gruppo campione (e dal 15% degli urologi). [III]

B**L'IPSS-QoL deve fare parte della valutazione iniziale del paziente con LUTS/IPB****Esame obiettivo**

L'esame obiettivo deve includere la valutazione dell'addome, della pelvi, del perineo e un esame neurologico.⁸²

L'esplorazione rettale (ER) è importante nel paziente con LUTS/IPB ed è una procedura fortemente raccomandata;^{27,80} è tra l'altro il sistema più facile per accertare la funzione muscolare della parete pelvica.⁸² L'esplorazione rettale viene eseguita principalmente allo scopo di avere una stima approssimativa del volume ghiandolare e di indirizzare la diagnosi differenziale con il carcinoma prostatico. Ha, però, dei limiti poiché sottostima il volume e valuta solo la faccia posteriore della ghiandola. [IV]

L'associazione tra ER, PSA ed età del paziente è un indice predittivo migliore di positività della biopsia prostatica eseguita per la diagnosi di carcinoma prostatico rispetto a ciascun fattore considerato singolarmente.⁸³ [III] Inoltre l'ER consente di raccogliere informazioni rilevanti per la diagnosi differenziale con le malattie infiammatorie della prostata.⁸⁴ In conclusione l'ER, essendo un esame poco invasivo, di rapida esecuzione, poco costoso e in grado di fornire una serie di informazioni su volume prostatico, patologie infiammatorie, eventuale sospetto di carcinoma prostatico o di altre patologie pelviche, dovrebbe essere eseguita di routine nella valutazione del paziente con LUTS/IPB.

A**L'esplorazione rettale deve fare parte della valutazione iniziale del paziente con LUTS/IPB****Esame delle urine**

Nonostante vi siano pochi e datati lavori sull'utilità dell'esame delle urine nella valutazione del paziente con LUTS/IPB, questo viene raccomandato da tutte le linee guida pubblicate.^{27,85-87,105,109} L'esame consente di identificare la presenza di patologie concomitanti (quali carcinoma vescicale, infezione delle vie urinarie, calcolosi urinaria, diabete mellito, diabete insipido etc.) e quindi di indirizzare la diagnosi di secondo livello.^{88,89} [III]

A L'esame completo delle urine deve fare parte della valutazione del paziente con LUTS/IPB

Creatininemia

L'insufficienza renale è riscontrata in una percentuale inferiore all'1% dei pazienti con IPB ed è di solito secondaria a cause indipendenti dall'IPB stessa.²⁷ [III] In uno studio a lungo termine nessuno dei 3.047 uomini affetti da IPB seguiti per 4 anni e mezzo ha sviluppato un'insufficienza renale.³⁰ [II]

A La creatininemia deve essere valutata nei pazienti con il sospetto di interessamento delle alte vie urinarie

PSA

Non esiste una uniformità di comportamento sul PSA nelle linee guida finora pubblicate,^[81] tuttavia vi è un vasto anche se non totale consenso sul fatto che il PSA non debba essere dosato in pazienti con aspettativa di vita inferiore a 10 anni e comunque previo consenso del paziente che deve essere informato sulle ripercussioni connesse all'esito di tale esame e alle conseguenze (eventuale necessità di biopsia prostatica anche ripetibile; ripetizione periodica dello stesso esame; riscontro di una neoplasia prostatica clinicamente non significativa).

Comunque il valore dell'antigene prostatico specifico basale e il volume prostatico (VP) sono i migliori indici predittivi di ritenzione urinaria acuta (RAU) e di necessità di terapia disostruttiva.^[63,90,91] [III]

Il PSA basale superiore a 1,4 ng/ml è inoltre il miglior indice predittivo di futuro incremento volumetrico prostatico e di peggioramento dei dati flussometrici e del punteggio sintomatologico.^[66,92,93]

In assenza di una letteratura adeguata, si ritiene che i limiti al dosaggio del PSA validi per il carcinoma prostatico (10 anni di aspettativa di vita e necessità di un consenso informato) lo siano anche per l'IPB.

A Il PSA è indicato nella valutazione iniziale del paziente affetto da LUTS riferibili a IPB con aspettativa di vita di almeno 10 anni e per i quali la progressione potrebbe influenzare la scelta del trattamento, previa adeguata informazione

Residuo postminzionale

Un residuo postminzionale (RPM) significativo può indicare una disfunzione vescicale e predire una risposta meno favorevole al trattamento; può essere considerato un segno di progressione della malattia³⁰ ed è considerato predittivo di fallimento della vigile attesa.⁹⁵ Per una corretta valutazione, il RPM deve sempre essere messo in relazione al volume svuotato. Un RPM $\geq 1/3$ della capacità vescicale è uno degli indicatori più utili di significatività. Qualora si trovi un RPM significativo, il test va ripetuto almeno una volta. E' importante anche la corretta esecuzione della tecnica: l'iperdistensione vescicale porta infatti a un esaurimento del detrusore. Inoltre mangiare in ambienti non familiari e poco accoglienti è per il paziente uno stress che di per sé stesso è in grado di alterare l'esame. [III]

Vi è consenso unanime che il cateterismo, sebbene più accurato (e quindi teoricamente più efficace) sia troppo invasivo e non debba essere impiegato di routine; la minore invasività dell'ecografia sovrapubica bilancia ampiamente la minore efficacia della metodica.⁹⁴ [VI]

B

La valutazione del residuo postminzionale è utile nella valutazione iniziale del paziente con LUTS/IPB

Valutazione del volume prostatico

Il volume prostatico è uno dei principali fattori predittivi di progressione della malattia e la sua valutazione nella fase diagnostica iniziale è particolarmente importante.³⁰ Può essere misurato in vari modi con: esplorazione rettale, ecografia sovrapubica ed ecografia transrettale.

L'esplorazione rettale è l'esame più rapido e semplice da eseguire oltre che il più economico ma sottostima il volume prostatico reale, soprattutto se il volume della prostata è >30 ml.^{96,97} [III] Inoltre è meno accurata e più influenzata, rispetto all'ecografia transrettale, dall'esperienza dell'operatore.⁹⁸⁻¹⁰¹ [III]

L'ecografia transrettale è il metodo più efficace per descrivere la morfologia prostatica.¹⁰² [V] Tuttavia non può essere raccomandata in tutti i pazienti per il disagio che comporta e per il costo elevato.

L'ecografia sovrapubica è un metodo di rapida esecuzione, poco costoso, non invasivo e facilmente ripetibile. E' stata dimostrata una buona correlazione fra volume valutato con gli ultrasuoni e quello valutato dopo chirurgia.¹⁰⁴ [III] La misurazione del volume prostatico per mezzo dell'ecografia sovrapubica dipende dal grado di riempimento vescicale; esso si correla bene con la misurazione eseguita per via transrettale quando il volume di riempimento vescicale è inferiore a 400 ml.¹⁰⁵ [III] Può avere una limitazione tecnica nei pazienti obesi.

B Nei pazienti con aspettativa di vita di almeno 10 anni e per i quali la progressione potrebbe influenzare la scelta del trattamento è opportuno eseguire la misurazione ecografica del volume prostatico

A La valutazione ecografica del volume prostatico deve essere eseguita prima di una terapia disostruttiva

Imaging

Ecografia

Ecografia transrettale

Nella diagnosi differenziale fra IPB e carcinoma prostatico la combinazione di dosaggio del PSA ed esplorazione rettale è superiore per sensibilità, specificità e valore predittivo positivo (60%) all'ecografia transrettale, che fornisce invece un'eccellente valutazione della morfologia prostatica e del volume della ghiandola.¹⁰⁶ [III] La sua accuratezza nel valutare il volume totale della prostata non è comunque significativamente superiore a quella offerta dall'ecografia sovrapubica,¹⁰⁵ mentre la sua provata maggiore accuratezza nel calcolare la zona di transizione non ha una sicura correlazione con la gravità dei sintomi dell'IPB e non è di utilità clinica.¹⁰⁷ Quando si propende per una terapia mininvasiva può diventare determinante nella scelta e nella pianificazione del trattamento la precisa conoscenza della morfologia della prostata, la misurazione della zona centrale e di quella di transizione nonché di un eventuale lobo medio.^{100,101,108}

B In assenza di sospetto di carcinoma prostatico nei pazienti affetti da LUTS/IPB l'ecografia transrettale può essere propedeutica alle terapie mininvasive

Ecografia renale

L'esame consente la diagnosi di idronefrosi con valori di sensibilità e di accuratezza molto elevati (fino all'80-100% dei casi di dilatazione di grado medio o severo).¹¹² [III] Comunque l'idronefrosi è rara nella IPB non complicata: in due studi (178 e 3.047 pazienti con IPB) non sono emersi casi di idronefrosi.^{30,110} Nei pazienti con complicazioni correlate all'IPB, viceversa, l'esame può avere una sua utilità.¹¹¹ In una casistica di 100 pazienti con ritenzione urinaria secondaria a IPB, sono state riscontrate 41 anomalie urologiche, di cui 24 legate direttamente a idronefrosi o urolitiasi. [IV]

D L'ecografia renale non è indicata nella valutazione di routine dei pazienti con LUTS/IPB

A L'ecografia renale è indicata nello studio del tratto urinario superiore in caso di sospetto interessamento delle alte vie urinarie e ipertensione arteriosa non inquadrata dal punto di vista eziopatogenetico

Esami contrastografici

Urografia endovenosa

In assenza di sintomi non vi è alcun beneficio nell'uso dell'urografia di routine.¹⁰⁹ [VI] L'urografia è superflua nei pazienti con LUTS/IPB con funzione renale normale, in assenza di ematuria e di infezione,¹¹³ nei quali l'esame di scelta è l'uro-TC.¹¹⁴

E L'urografia non è indicata nella valutazione di routine dei pazienti che abbiano LUTS/IPB

Urodinamica

Diario minzionale

Il diario minzionale è un metodo semplice, poco costoso, non invasivo, ripetibile ed è utile specie nella valutazione della sindrome della vescica iperattiva con o senza incontinenza urinaria.^{115,116} Non esiste un modello standard, tanto che ne sono riportati molti in letteratura.¹¹⁷⁻¹¹⁹ La registrazione dei parametri andrebbe effettuata per almeno 3 giorni fino a un massimo di 7.¹¹⁹ Il diario minzionale si correla fortemente con la valutazione urodinamica (cistometria) per la diagnosi di iperattività detrusoriale^{120,121} e c'è una forte correlazione tra LUTS, valutati mediante il punteggio sintomatologico, e le informazioni del diario minzionale (soprattutto per frequenza e nicturia).^{122,123} [III]

La compilazione del diario minzionale, possibilmente settimanale, dovrebbe far parte del protocollo di inquadramento iniziale del paziente con LUTS, specie nei pazienti affetti da patologie neurologiche, diabete mellito, disturbi dell'asse ipotalamo-ipofisario e condizioni patologiche internistiche (per esempio le malattie cardiovascolari) alle quali si possono talora associare disturbi del ritmo circadiano nella produzione di urina.¹²⁴⁻¹²⁹

B Il diario minzionale dovrebbe essere compilato dai pazienti con LUTS/IPB con prevalenti disturbi della fase di riempimento vescicale

Uroflussimetria

L'uroflussimetria è un metodo semplice, non invasivo, ripetibile, poco costoso, sensibile ma poco specifico.^{61,135,136} [III] E' un test utilizzato nella valutazione di primo livello dei pazienti con disturbi minzionali.^{130,132,134} L'esame andrebbe ripetuto almeno una volta, perché i risultati sono influenzati dall'ambiente, dalla distensione vescicale, dalla presenza di infermieri o medici nell'ambulatorio. La probabilità di rilevare una ostruzione aumenta di circa il 30% in una seconda registrazione. [III] La flussimetria domiciliare è più attendibile per la possibilità di poter urinare in un ambiente non estraneo e nel momento del "vero" bisogno fisiologico minzionale.^{61,131,133,135-137} In caso di pazienti con una malattia che interferisce con la minzione bisogna ricorrere a studi urodinamici più avanzati.^{132,134}

B La flussimetria è utile nell'inquadramento iniziale del paziente con LUTS/IPB

A La flussimetria deve essere eseguita prima di una terapia disostruttiva

Studio pressione/flusso

Nei pazienti con LUTS la causa dei sintomi potrebbe dipendere da alterazioni della fase di riempimento o da anomalie nella fase di svuotamento. Lo studio pressione/flusso (P/F) permette di distinguere tra le due evenienze. E' un esame invasivo,^{149,155} costoso in termini di tempo e di impiego di risorse umane; non è ripetibile a breve tempo, necessita di spazi e tempi dedicati e non esprime una minzione fisiologica. Perciò non può essere considerato un test di primo livello nel paziente con LUTS¹³⁸⁻¹⁴⁶ ma come un esame aggiuntivo per valutare situazioni più complesse, soprattutto in previsione di un intervento chirurgico disostruttivo, anche se ci sono ancora controversie su quando indicare lo studio pressione/flusso come ausilio diagnostico prima dell'intervento chirurgico.^{151,154}

Sono potenziali candidati all'esame i pazienti con un Q_{max} tra 10 e 15 ml/sec nel sospetto di una ipocontrattilità detrusoriale, i pazienti affetti da diabete mellito,¹⁵⁶ e i pazienti con patologie neurologiche associate,¹⁴⁷ specie nei casi con LUTS prevalentemente di riempimento e nei quali prevale il disturbo urgenza-frequenza al diario minzionale.^{148,152}

Lo studio pressione/flusso aiuta a distinguere le ostruzioni vere dalle ipocontrattilità detrusoriali ovvero i pazienti, specie giovani, con ostruzioni ad alto flusso oppure le situazioni di alterazioni funzionali miste. [III] Ai fini prognostici, prima di un intervento disostruttivo^{153,157,159} e nei casi sopra citati, sarebbe buona norma effettuare l'esame urodinamico in presenza di patologie associate quali malattie neurologiche e diabete mellito.^{150,157-163}

D Lo studio pressione/flusso non è indicato nella valutazione di routine del paziente con LUTS/IPB

A Lo studio pressione/flusso dovrebbe essere riservato ai pazienti con patologie neurologiche associate e/o nel sospetto di ostruzione ad alto flusso

B Lo studio pressione/flusso potrebbe essere utile nei pazienti con sospetta ipocontrattilità detrusoriale

Endoscopia

L'uretrocistoscopia può essere utilizzata per confermare la diagnosi di IPB in quanto consente il rilievo delle dimensioni della prostata e di identificare una ostruzione cervico-uretrale in base al grado di occlusione del lume uretrale, della trabecolatura vescicale e all'entità del residuo postminzionale.¹⁶⁴ Tuttavia le dimensioni della prostata e l'entità del residuo postminzionale possono essere valutate in maniera corretta e meno invasiva anche con l'ecografia. [III] L'uretrocistoscopia consente inoltre di identificare altre patologie, eventualmente associate all'IPB, quali tumori vescicali, stenosi uretrali e calcolosi vescicale. Tuttavia la calcolosi vescicale può essere agevolmente diagnosticata con tecniche non invasive, mentre l'incidenza di diagnosi incidentale di stenosi uretrali e tumori (2,9% e 0,7% rispettivamente) nel corso di una cistoscopia è bassa.¹⁶⁵ [III] L'esecuzione di una uretrocistoscopia è consigliata per rilevare la presenza di lesioni associate alla IPB, quali stenosi o neoplasie vescicali, solo in caso di anamnesi positiva per ematuria, resezioni transuretrali di neoplasie vescicali o fattori di rischio per patologie uretrali.

D L'uretrocistoscopia non è indicata nella valutazione di routine del paziente con LUTS/IPB

B L'uretrocistoscopia dovrebbe essere riservata ai casi con anamnesi positiva per ematuria o carcinoma vescicale e con fattori di rischio per patologie uretrali

Terapia

Vigile attesa

Più del 90% dei pazienti con LUTS di lieve entità sottoposti a vigile attesa non richiede altro tipo di intervento a un anno dall'osservazione iniziale.^{166-168,173} [I] La vigile attesa non comporta risultati peggiori sui sintomi o maggior incidenza di complicanze gravi nei pazienti con sintomi di media entità.^{168,169} La vigile attesa, sebbene non sia in grado di migliorare il residuo post minzionale, né il flusso urinario massimo, migliora il punteggio sintomatologico a un anno.¹⁷⁰⁻¹⁷³ [II]

A La vigile attesa è il trattamento di scelta nei pazienti in cui i LUTS sono lievi e non hanno un impatto sulla qualità della vita

B La vigile attesa rappresenta un'opzione terapeutica possibile nei pazienti in cui i LUTS sono medi e non hanno un impatto sulla qualità della vita

Terapia medica

Alfa₁-litici

Negli ultimi anni, la prescrizione di farmaci alfa₁-litici per il trattamento dei LUTS/IPB è in continuo aumento sia per la ricerca da parte dei pazienti di un rapido sollievo ai sintomi senza dover ricorrere all'intervento sia per la crescente disponibilità di questi preparati. I farmaci alfa₁-litici registrati in Italia per l'uso nei LUTS/IPB sono 4 e si differenziano per la struttura chimica: alfuzosina, doxazosina e terazosina sono derivati chinazolinici inizialmente sviluppati per il trattamento dell'ipertensione, mentre tamsulosina è una metossibenzensulfonamide.^{185,206} Tutti gli alfa₁-litici vengono somministrati per os a un dosaggio dipendente dall'emivita. Terazosina e doxazosina necessitano di una titolazione della dose, mentre tamsulosina e alfuzosina possono essere prescritti a dose piena fin dall'inizio del trattamento.

Efficacia clinica

Alfuzosina, doxazosina, tamsulosina e terazosina producono un miglioramento significativo e costante nel tempo dei sintomi rispetto al placebo (riduzione di 4-6 punti dei punteggi sintomatologici *vs* riduzione di 2 punti ottenuta dal placebo).^{30,174-205} Tale miglioramento è in genere percepito dal paziente come moderato.¹⁷⁴ [II] Il trattamento con alfa₁-litici migliora la qualità di vita (QdV) in maniera statisticamente significativa. In generale, in tutti gli studi analizzati il punteggio QdV migliora, atte-

standosi all'incirca su un valore doppio rispetto al placebo.^{30,175-184,186-194,196-205} Due metanalisi^{174,185} riscontrano una riduzione di circa 0,6 punti per il placebo contro circa 1,3 per il trattamento attivo.

L'azione dei farmaci alfa₁-litici sul flusso urinario è presumibilmente legata alla riduzione delle resistenze allo svuotamento, anche se sono stati ipotizzati miglioramenti nella funzione detrusoriale.^{174,178,185} [V]

Considerando i dati della metanalisi dell'American Urological Association, a 12 mesi gli alfa₁-litici produrrebbero un aumento del flusso massimo di circa 2-3 ml/sec, che si mantiene nel tempo.¹⁸⁵ [I]

Nonostante gli alfa₁-litici possano avere effetti avversi sulla sfera sessuale, si sono osservati effetti benefici significativi di questi farmaci sulla funzione sessuale in studi controllati con placebo.^{207,184} [II]

Effetti collaterali

Ipotensione ortostatica, cefalea, astenia, congestione nasale e disturbi dell'eiaculazione sono gli effetti avversi maggiori degli alfa₁-litici. A differenziare fra loro questi farmaci è il diverso spettro di tollerabilità. Sembra che tamsulosina e alfuzosina (nella formulazione a rilascio prolungato) siano meglio tollerate rispetto a terazosina e doxazosina.¹⁷⁴ [III] Tamsulosina ha una minore probabilità di causare ipotensione ortostatica rispetto a terazosina e doxazosina.^{1,174} [III] Mentre gli alfa₁-litici non sono stati associati ad alterazioni della libido o disfunzione erettile, sono stati riportati disturbi dell'eiaculazione (eiaculazione retrograda, ridotto volume dell'eiaculato o eiaculazione dolorosa). Terazosina, doxazosina e alfuzosina hanno mostrato una scarsa propensione a causare disturbi dell'eiaculazione,^{30,175,191,202-204,207,208,246} mentre diversi studi riportano un'incidenza significativa (4,5-11%) di tali disturbi con tamsulosina.^{196,200,202,209,210} [III] Secondo una metanalisi di studi su tamsulosina, i disturbi dell'eiaculazione sono dose-dipendenti e hanno un'incidenza del 6% al dosaggio di 0,4 mg die.²¹¹

In genere i pazienti non considerano particolarmente disturbante l'eiaculazione retrograda o la riduzione dell'eiaculato, infatti sono ben pochi coloro che abbandonano i trial clinici controllati a causa di questi effetti collaterali.^{200,202,204,209-212}

E' necessario comunque ribadire che sono ancora poco sviluppati i mezzi obiettivi di valutazione della funzione eiaculatoria, per cui gli effetti di questi disturbi sulla funzione sessuale e sulla qualità di vita sono ampiamente inesplorati.

A

Alfuzosina, doxazosina, tamsulosina e terazosina sono trattamenti appropriati per i LUTS/IPB che comportano un peggioramento della qualità di vita

Inibitori della 5-alfa-reduttasi (5ARI)

FINASTERIDE

Efficacia clinica

Il miglioramento sintomatologico ottenuto dal trattamento con finasteride rispetto a placebo varia da 0,6 a 2,2 punti dei questionari sintomatologici utilizzati (AUA-SS, IPSS),^{30,176,202,213-219,172} e il miglioramento sintomatologico è maggiore per i pazienti con volume prostatico e valori di PSA maggiori.^{92,215,220} Non ci sono invece miglioramenti significativi nella qualità di vita misurata con l'indice BPH Impact Index.²⁰² Il miglioramento del flusso urinario massimo ottenuto con finasteride rispetto a placebo varia da 0,2 ml/sec a 1,8 ml/sec.^{30,92,176,202,213,214,217,218,221} Anche per questo parametro esistono prove che il miglioramento sia più consistente in caso di elevati valori di PSA (>1,4 ng/ml) e di volume prostatico (>41 ml).^{92,221} La terapia con finasteride riduce il volume prostatico del 12-25%,^{30,214-218} il rischio di ritenzione acuta urinaria del 34-57%,^{63,213,215,222,223} e il rischio di chirurgia del 40-55%.^{213,222,223} [I] Tali effetti dipendono sia dalla presenza di fattori di rischio (PSA e volume prostatico aumentati) sia dalla durata del trattamento.²²⁰ Il trattamento con finasteride non maschera un'eventuale neoplasia prostatica,^{224,225} posto che vengano raddoppiati i valori di PSA rilevati nei pazienti sotto trattamento.²²⁴

Effetti collaterali

Sono state riportate disfunzioni sessuali in corso di terapia con gli inibitori della 5-alfa-reduttasi. Negli studi controllati più ampi l'incidenza di riduzione della libido e disfunzione erettile nel primo anno di trattamento è <10%, mentre in meno del 4% dei casi si osserva una riduzione nel volume dell'eiaculato e disturbi dell'eiaculazione, anche se la maggior parte degli eventi avversi è stata classificata come lieve o media e solo una piccola percentuale di pazienti ha interrotto il trattamento a causa di questi disturbi (0,6-4%). Dopo il primo anno di terapia l'incidenza di tali effetti si riduce e non è più significativa rispetto al placebo tranne che per la riduzione nel volume dell'eiaculato (1,5% vs 0,5%, p=0,003).^{218,229} Una incidenza maggiore di disturbi sessuali è stata riportata con finasteride durante i 7 anni di terapia del Prostate Cancer Prevention Trial: ridotto volume dell'eiaculato (13,1%), disfunzione erettile (5,9%), ridotta libido (5,8%) e ginecomastia (1,7%, p<0,001 vs placebo). In ogni caso la percentuale di abbandono del trattamento era uguale nei 2 gruppi.²³⁰

DUTASTERIDE

Efficacia clinica

Dutasteride porta a un miglioramento dei sintomi (di 2 punti), del Q_{max} (0,6-2,2 ml/sec) e del BPH Impact Index statisticamente superiore a placebo²²⁶⁻²²⁸ e riduce il volume prostatico del 25% in media.²²⁷ Il rischio relativo di eventi avversi quali la ritenzione

urinaria acuta e la chirurgia correlata all'IPB si riduce rispettivamente del 57% e 48% dopo 2 anni di terapia con dutasteride.²²⁷

Effetti collaterali

Il profilo di tollerabilità di dutasteride e finasteride non differisce significativamente.²³¹ Dutasteride si associa, rispetto al placebo, a una incidenza leggermente superiore di disfunzione erettile (4,7 vs 1,7%), ridotta libido (3 vs 1,4%), disfunzioni dell'eiaculazione (1,4 vs 0,5%) e ginecomastia (0,5 vs 0,2%).²³¹ Dopo i primi 6 mesi di trattamento non emergono differenze significative tra dutasteride e placebo e solo per la ginecomastia rimane un'incidenza significativa (0,6%) a due anni.²³¹

A

Finasteride e dutasteride sono trattamenti appropriati per i LUTS/IPB che comportano un peggioramento della qualità della vita in pazienti con dimostrato aumento del volume prostatico

B

Finasteride e dutasteride sono trattamenti appropriati per i LUTS/IPB che non comportano un peggioramento della qualità della vita in pazienti con marcato aumento del volume prostatico che sono a rischio di ritenzione urinaria acuta

Terapie combinate

Efficacia clinica

Le uniche terapie combinate che sono state adeguatamente studiate sono le combinazioni di alfa₁-litici e 5ARI. **[I]** La combinazione di terazosina e finasteride è più efficace della monoterapia soltanto nei pazienti con prostata di volume aumentato.²⁰² Le combinazioni di alfuzosina a lento rilascio più finasteride e di doxazosina più finasteride non hanno mostrato benefici a breve termine rispetto alle monoterapie.^{175,203} Lo studio MTOPS ha dimostrato la superiorità della terapia combinata doxazosina più finasteride rispetto alla monoterapia nella prevenzione della progressione dell'IPB, con risparmio di un evento-progressione ogni 8,4 pazienti trattati (confrontati con 13,7 e 15 nei gruppi in monoterapia), mentre nei pazienti con PSA >4 ng/ml e volume prostatico >40 ml tale numero scende rispettivamente a 4,7 e 4,9.³⁰ **[II]** Il rischio di intervento chirurgico è ridotto da finasteride e dalla terapia combinata (64% e 67% di riduzione relativa del rischio, con 29 e 26 pazienti da trattare per avere un intervento risparmiato, rispettivamente). Nei pazienti con prostata >40 ml o PSA >4 ng/ml la terapia combinata riduce a 23 e a 16 rispettivamente il numero dei pazienti da trattare per evitare un atto chirurgico. Infine, il miglioramento sintomatologico rispetto a placebo è stato di un ulteriore punto per la finasteride, di 2 punti per la doxazosina e di 3 punti per la terapia combinata.

Effetti collaterali

Negli studi sulle terapie di combinazione, sia di breve^{175,203,204,219} sia di lunga durata,³⁰ l'incidenza di effetti avversi sulla funzione sessuale è più alta nei gruppi con la finasteride rispetto a quelli con placebo o alfa₁-litici. A 4 anni di follow up l'incidenza di disfunzione erettile, riduzione della libido e disturbi dell'eiaculazione è simile nei gruppi trattati con doxazosina e placebo, ma aumenta significativamente nel gruppo in monoterapia con finasteride e nel gruppo trattato con la combinazione dei 2 farmaci. Solo i disturbi dell'eiaculazione si verificano più spesso nel gruppo in trattamento combinato.³⁰

B La terapia combinata (alfa₁-litico e 5ARI) è un'opzione per il trattamento dei pazienti con LUTS/IPB ad alto rischio di progressione (prostata >40 ml o PSA >4 ng/ml)

B I possibili effetti delle terapie mediche per LUTS/IPB sulla sessualità dovrebbero essere discussi con i pazienti giovani e/o motivati

Fitoderivati e altri trattamenti

I fitoderivati non sono stati studiati in maniera adeguata (ci sono studi di piccole dimensioni, con insufficiente follow up, senza controlli o con *bias*). In più l'uso frequente di associazioni di fitoderivati e la mancanza di uniformità nella titolazione dei composti attivi rende difficile confrontare i dati dei diversi studi.^{232,233}

Una metanalisi di studi sulla *Serenoa repens* mostra una moderata efficacia nel miglioramento dei sintomi (compresa la nicturia) e del flusso urinario massimo.^{234,235} Studi più recenti, comunque, non hanno mostrato un'efficacia significativa di *Serenoa repens* rispetto a tamsulosina (da sola o in associazione) e placebo.^{237,238} **[I]**

Una metanalisi di studi sul *Pygeum africanum* ha rilevato un miglioramento nei sintomi, nel residuo postmizionale e nel flusso urinario massimo rispetto al placebo.²³⁶ **[I]** C'è un solo studio sulla mepartricina che ne suggerisca l'efficacia sui sintomi, sui parametri di flusso e sulla qualità di vita.²³⁹ **[III]** Non ci sono prove di efficacia di analoghi dell'LH-RH o degli antiandrogeni, a fronte di effetti collaterali non trascurabili.²⁴⁰⁻²⁴² **[VI]**

C Con i dati attualmente disponibili, esistono dubbi che fitoderivati e mepartricina siano opzioni terapeutiche appropriate per i pazienti con LUTS/IPB

E L'utilizzo degli antiandrogeni e di analoghi dell'LH-RH nei pazienti con LUTS/IPB è sconsigliato

Terapia chirurgica

Profilassi

Prima della terapia chirurgica si raccomanda di fare una profilassi antibatterica e anti-trombotica per ridurre il rischio di complicanze settiche intra e postoperatorie^{244,245} e per evitare l'ipercoagulabilità indotta dalla chirurgia pelvica. La TURP si associa a un aumento del 10% del rischio di trombosi venosa profonda.²⁴⁶

Resezione prostatica transuretrale (TURP)

La TURP riduce il punteggio sintomatologico nel 70,6% dei pazienti (con una riduzione superiore al 70% nel 58% dei casi), aumenta il flusso urinario medio del 125% (9,7 ml/sec) e riduce l'RPM del 65%.²⁶¹ Si associa inoltre a un miglioramento medio variabile fra il 34% e il 62% nella qualità di vita;^{263,264} tale miglioramento appare strettamente correlato alla presenza di iperattività vescicale e alla gravità dei sintomi prima dell'intervento.²⁶⁴ [I]

Le complicanze della TURP riportate nella maggior parte degli studi sono: emorragie (2,5-7,2%),^{244,261,266} sindrome da TUR (3,4-4,7%),²⁶¹ incontinenza urinaria (0,7-1,4%),^{243,244} stenosi uretrali (3,8%) e sclerosi del collo vescicale (4%).²⁶¹

Adenomectomia a cielo aperto

La adenomectomia a cielo aperto riduce il punteggio sintomatologico nell'87,5% dei pazienti,^{253,256} aumenta il flusso urinario medio del 175,5-200% (20,4 ml/sec),^{251,253,254,256,262} riduce l'RPM di 92-121 ml^{251,254} e migliora significativamente la qualità di vita.^{251,254} [II] Le complicanze della adenomectomia a cielo aperto sono: emorragie (12,4-13%),^{253,258} incontinenza urinaria (0,1-10%),^{254,255,259} stenosi uretrali (2%) e sclerosi del collo vescicale (2,5%).^{252,254-256,259}

Confronto fra TURP e adenomectomia a cielo aperto

La mortalità intraoperatoria durante TURP è inferiore allo 0,25%,²¹⁶ mentre la mortalità a 30 giorni per la adenomectomia a cielo aperto è 0,62%.²⁶⁷ La mortalità a lungo termine, se aggiustata in funzione della comorbidità, non è significativamente diversa tra TURP e adenomectomia a cielo aperto.^{258,260,270,272} [IV]

La percentuale di reintervento in un periodo di almeno 8 anni è del 12-15,5% dopo TURP (1,8% per ogni anno di follow up),^{265,268} e del 3,1-4,5% dopo adenomectomia a cielo aperto.^{258,265,269}

Incisione cervico-prostatica transuretrale (TUIP)

Studi controllati e randomizzati di confronto fra TURP e TUIP mostrano che i risultati delle 2 procedure sono simili nei pazienti con volume prostatico di 20-30 ml.²⁴⁷⁻²⁵⁰

[I] Con la TUIP sono riportate meno complicanze e una durata inferiore dell'intervento chirurgico e del ricovero rispetto alla TURP, mentre la percentuale di reintervento è più alta (9,3% vs 5,3%).²⁴⁷⁻²⁵⁰

A L'adenomectomia a cielo aperto e la TURP sono opzioni terapeutiche raccomandate nei pazienti che abbiano sviluppato complicanze conseguenti all'IPB

A L'adenomectomia a cielo aperto e la TURP sono opzioni terapeutiche accettabili nei pazienti con ostruzione cervico-uretrale e sintomatologia medio/severa che ha impatto sulla qualità di vita

A La TUIP è un'opzione terapeutica accettabile nei pazienti con ostruzione cervico-uretrale, sintomatologia medio/severa che ha impatto sulla qualità di vita e prostata del volume totale di 20-30 ml

B La scelta del tipo di intervento si basa sull'esperienza dell'operatore, sulle situazioni patologiche intercorrenti e sulle dimensioni della prostata. A quest'ultimo riguardo, le tecniche endoscopiche sono preferibili per volumi ghiandolari totali inferiori a 40-50 ml

B Dopo la terapia chirurgica il follow up dovrebbe essere protratto per almeno 3-6 mesi

Vaporizzazione prostatica transuretrale (TUVAP)

La TUVAP ha risultati a breve termine simili alla TURP per quanto riguarda miglioramento dei sintomi, flusso urinario e qualità di vita, ma con percentuali maggiori di LUTS da riempimento,²⁷³⁻²⁷⁵ di ritenzione urinaria e di incontinenza.²⁷⁴ [III]

D Fino alla pubblicazione di studi comparativi a lungo termine con la TURP, la TUVAP non è raccomandabile nella pratica clinica per il trattamento dei LUTS/IPB

Resezione/enucleazione prostatica con laser a olmio (HoLRP, HoLEP)

La resezione/enucleazione prostatica con laser a olmio sembra associarsi a risultati migliori di quelli ottenuti con la adenomectomia a cielo aperto e a risultati simili alla TURP,^{32,253,255,276,278-280,282-284} ma questi dati richiedono conferme perché proven-

gono da studi di breve durata (al massimo 2 anni)²⁸⁰⁻²⁸¹ e con alti tassi di pazienti persi al follow up. [III] Queste tecniche, inoltre, non sono facili da imparare.²⁷⁷

B

Dove sia disponibile l'attrezzatura, l'enucleazione transuretrale con laser a olmio è proponibile a pazienti motivati che desiderino essere sottoposti a un metodo alternativo di trattamento

Chirurgia e funzione sessuale

Negli studi più vecchi era segnalata con frequenza la comparsa di disfunzioni sessuali associate alla TURP (13%) e alla adenomectomia a cielo aperto (15,6%). E' probabile che ciò sia dovuto a errori di misurazione, a definizioni inesatte di disfunzione erettile e alla non corretta valutazione della situazione prima dell'intervento.^{244,285} I risultati di alcuni studi recenti mostrano che la TURP non è associata a disfunzione erettile.^{286,287}

Al contrario la disfunzione erettile è spesso migliorata dopo la TURP^{288,289} e la funzione erettile è migliore dopo la TURP rispetto alla vigile attesa.⁹⁵⁻²⁸⁹⁻²⁹¹ [III] In più la TURP sembra avere effetti benefici sull'eiaculazione dolorosa²⁹⁰⁻²⁹¹ e l'adenomectomia a cielo aperto si associa a un incremento nel punteggio per il desiderio sessuale e la soddisfazione globale, anche se i punteggi sulla funzione sessuale non sembrano essere influenzati dalla chirurgia.²⁵¹

L'effetto avverso sessuale più frequente dopo chirurgia è l'eiaculazione retrograda, segnalata nel 65-100% dei pazienti dopo chirurgia a cielo aperto, nel 70-86% dopo TURP e nel 4-39% dopo TUIP.^{285,288,292} Nel più ampio studio prospettico randomizzato di confronto TURP e TUVAP hanno effetti simili per quanto riguarda l'eiaculazione retrograda e la disfunzione erettile.^{275,293-295} Così in uno studio prospettico randomizzato non sono emerse differenze significative nella funzione erettile o nell'eiaculazione retrograda tra HoLRP e TURP.²⁸⁸

A

I possibili effetti delle terapie chirurgiche sulla sessualità devono essere discussi con tutti i pazienti

Terapie mininvasive

Si considerano terapie mininvasive le tecniche per il trattamento della IPB che non richiedono anestesia generale o locoregionale né un ricovero ospedaliero che sia superiore a un giorno.

Laser

Il laser *side-fire* e la coagulazione laser interstiziale inducono miglioramenti simili a quelli della TURP con una incidenza significativamente inferiore di emorragia ed eiaculazione retrograda (22%). [III] I tempi di permanenza del catetere sono però più lunghi (fino a 120 giorni) e l'incidenza di LUTS da riempimento (80%) e la percentuale di reintervento (fino al 44% a 5 anni) sono maggiori di quelli associati alla TURP.²⁹⁶⁻²⁹⁹

C Il laser a contatto o interstiziale è proponibile a pazienti motivati che desiderino essere sottoposti a un metodo alternativo di trattamento

B Il laser a contatto è proponibile a pazienti ostruiti con rilevanti disturbi della coagulazione

Transurethral microwave thermotherapy (TUMT)

Per la TUMT non esistono parametri sicuramente predittivi di efficacia da utilizzare nella selezione dei pazienti. [III-IV] La TUMT sembra essere più efficace del trattamento simulato o della terapia con alfa₁-litici, ma meno efficace della TURP nel migliorare il punteggio sintomatologico e la qualità di vita.^{300-302,304,305} [III] I parametri urodinamici migliorano di più con la TURP che con la TUMT.^{300,303,306} Sempre rispetto alla TURP una maggiore percentuale di pazienti sottoposti a TUMT deve ricorrere al reintervento.^{300,301} Le complicanze più frequenti con la TUMT sono: cateterizzazione post trattamento (18-23%), LUTS da riempimento (92-100%), stenosi uretrali e del collo vescicale (casi sporadici).^{300,301,303} Inoltre la TUMT non è priva di rischi di disfunzione erettile e disturbi dell'eiaculazione (<3% e 22-28% rispettivamente).^{287,304,307} Sulla base della segnalazione di gravi complicanze, come fistole rettali, la FDA raccomanda che la TUMT sia effettuata solo in pazienti con un volume prostatico >30 ml.³⁰⁸

B La TUMT è proponibile ai pazienti che preferiscono evitare la chirurgia e che non rispondono e/o non tollerano la terapia medica

E La TUMT è controindicata in pazienti con volume prostatico <30 ml

B La valutazione del residuo postminzionale è importante nella prima fase del follow up dopo TUMT per escludere l'eventuale presenza di ritenzione urinaria

B Il follow up dopo TUMT dovrebbe essere eseguito a 1, 3, 6 mesi e quindi annualmente

Transurethral needle ablation (TUNA)

I risultati soggettivi a breve termine con la TUNA sono simili a quelli con la TURP, ma a un anno dal trattamento il 78% dei pazienti ha un miglioramento <50% nel punteggio sintomatologico rispetto al 91% dei pazienti trattati con TURP.^{316,317} [III] La TUNA è inferiore alla TURP anche a lungo termine riguardo al miglioramento del flusso urinario (miglioramento superiore al 50% nel 62% vs 82% rispettivamente)³¹⁷ e ai parametri urodinamici (con riduzione della pressione detrusoriale del flusso massimo solo del 25%).^{309,310,316}

La macroematuria è la complicanza più frequente (30-80%);³¹³ sono invece per lo più le infezioni delle vie urinarie (7%), le stenosi uretrali (<1%)³⁰⁹⁻³¹¹ e la disfunzione erettile (<2%).³¹⁴

Ci sono segnalazioni di eiaculazione retrograda dopo TUNA, anche se la incidenza di tale evenienza non è nota.^{287,309,314,315,317} La percentuale di reintervento dopo TUNA è più alta che dopo TURP.^{311,312,314}

B

La TUNA è proponibile a pazienti che preferiscono evitare la chirurgia e che non rispondono e/o non tollerano la terapia medica

B

In assenza di complicanze il follow up dopo TUNA dovrebbe essere eseguito a 6 mesi e quindi annualmente

Altri trattamenti

Gli studi disponibili in letteratura sugli altri trattamenti mininvasivi sono generalmente di bassa qualità.

Gli stent prostatici si associano a un miglioramento dei parametri soggettivi (60-90%) e oggettivi (55%); il 95% dei pazienti sottoposti a posizionamento di stent perchè portatori di catetere vescicale riesce a mingere spontaneamente. [V] Comunque circa il 10% degli stent si disloca e circa il 23% dei pazienti subisce la rimozione dello stent nell'arco di 7 anni.³¹⁸⁻³²¹ [V]

I tassi di fallimento del trattamento con ultrasuoni focalizzati per via transrettale (HIFU) sono inaccettabilmente alti: il flusso urinario migliora solo del 12%, l'80% dei pazienti rimane ostruito nonostante il trattamento, il 44% dei pazienti trattati deve sottoporsi a TURP entro 4 anni.³²²⁻³²³ [V]

I dati sulla *water induced thermotherapy* (WIT) sono ancora troppo limitati per condurre a conclusioni definitive.³²⁴⁻³²⁵ [VI]

L'iniezione intraprostatica di alcol è ancora un metodo sperimentale per la cui valutazione occorre attendere maggiori dati.

C Gli stent prostatici sono proponibili solo ai pazienti ad alto rischio operatorio, cateterizzati o sintomatici e ostruiti

D L'HIFU non è raccomandabile per il trattamento dei LUTS/IPB nella pratica clinica

C La WIT è proponibile ai pazienti ad alto rischio operatorio, cateterizzati o sintomatici e ostruiti

Aspetti economici della terapia dell'IPB

La finasteride è più costo-efficace della TURP e della vigile attesa nei pazienti con sintomi moderati trattati per 3 anni o meno, mentre la terazosina si associa a costi più bassi della chirurgia e simili a quelli della vigile attesa.^{330,333} Entrambi gli studi comunque sono di breve durata. Tre studi hanno trovato che gli alfa₁-litici sono più costo-efficaci della finasteride anche se gli effetti su AUR e volume prostatico non sono stati presi in considerazione.³²⁶⁻³²⁹ Un'analisi per costo-efficacia di varie strategie di trattamento usando un modello analitico-decisionale ha trovato che la vigile attesa più un farmaco più la TURP sono più costo-efficaci di un farmaco più la TURP o della TURP da sola.³³⁴

La valutazione economica degli interventi farmacologici o invasivi è inficiata dalla bassa qualità metodologica degli studi e dalla scarsa trasferibilità dei risultati al contesto sanitario italiano, pertanto non vi sono evidenze economiche che possano supportare un tipo di intervento rispetto a un altro.

E' stata condotta un'analisi costo-efficacia sulla terapia combinata rispetto alla finasteride e alla doxazosina da sole usando i parametri di esito dello studio MTOPS.³⁰ Sono stati calcolati solo i costi diretti della terapia dalla prospettiva del SSN. Usando finasteride più doxazosina per 4,5 anni, il costo incrementale rispetto alla sola finasteride è 29.671 euro per evento primario evitato, mentre rispetto alla doxazosina è 46.376 euro. Il rapporto costo efficacia della combinazione sembra comunque ben sopra i valori di accettabilità definiti a livello internazionale (30.000 dollari per anno di vita salvato)³³⁵ e pare non avere una compatibilità economica accettabile per il nostro SSN, se non per specifici pazienti selezionati, cioè quelli ad alto rischio di progressione.

LUTS/IPB e sessualità

LUTS/IPB e le disfunzioni sessuali aumentano entrambi in relazione all'età, ma la maggior parte dei maschi è sessualmente attiva oltre i 70 anni d'età^{17,336} e ritiene l'attività sessuale come una componente importante della propria qualità di vita.

Sebbene alcuni studi non sostengano una relazione causale tra IPB e disfunzioni sessuali,^{289,337,341} altri studi internazionali di comunità o studi clinici hanno trovato una correlazione significativa tra LUTS e vari aspetti della disfunzione sessuale.^{17,30,54,342-349}

La prevalenza dei LUTS è significativamente più alta nei soggetti con disfunzione erettile (72% *vs* 38%, $p < 0,001$),³³⁶ con una probabilità di avere una disfunzione erettile almeno doppia nei pazienti con sintomi gravi rispetto a quelli con sintomi lievi o moderati.^{17,345,347}

Anche i disturbi dell'eiaculazione e l'eiaculazione dolorosa sono fortemente associati alla gravità dei LUTS.³⁴⁷ Nei pazienti con LUTS gravi l'odds ratio per sviluppare un disturbo sessuale è 7,67 per la disfunzione erettile, 6,25 per i disturbi dell'eiaculazione e 16,18 per l'eiaculazione dolorosa.¹⁷ Nel trial MTOPS, a differenza di altri studi, è emersa anche una relazione significativa tra funzione sessuale e Q_{max} .^{342,344,349} La correlazione tra disfunzione sessuale e gravità dei LUTS sembra essere indipendente – e più forte – dell'associazione con età, comorbidità e fumo.¹⁷

A

In presenza di LUTS/IPB di grado severo e/o insorti da lungo tempo è raccomandato valutare e considerare tutti gli aspetti della sessualità

Bibliografia essenziale

- 1 Chicharro Molero JA, Burgos Rodriguez R, Sanchez Cruz JJ, del Rosal-Samaniego JM, Rodero-Carcia P, Rodriguez-Vallejo JM. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. *J Urol* 1998;159: 878-82.
- 2 Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, Van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W for Triumph Pan European Expert Panel. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care - The Triumph project. *European Urol* 2002;42:323-8.
- 3 Ukimura O, Kojima M, Inui E, Ochiai A, Hata Y, Watanabe M, et al. A statistical study of the American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in participants of mass screening program for prostatic diseases using transrectal sonography. *J Urol* 1996;156:1673-8.
- 4 Collins MF, Friedman RH, Ash A, Hall R, Moskowitz MA. Underdetection of clinical benign prostatic hyperplasia (BPH) in a general medical practice. *J Gen Intern Med* 1996;11:513-8.
- 5 Wille-Gussenhoven MJ, de Bock GH, de Beer-Buijs, Burgers SM, Buurman CM, Evenaar M, et al. Prostate symptoms in general practice: seriousness and inconvenience. *Scand J Prim Health Care* 1997;15:39-42.
- 6 Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN. 'Prostate-related symptoms' in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms. *Br J Urol* 1994;74:542-50.
- 7 Madersbacher S, Haidinger G, Temml C, Schmidbauer CP. Prevalence of lower urinary tract symptoms in Austria as assessed by an open survey of 2096 men. *Eur Urol* 1998;34: 136-41.
- 8 Trueman P, Hood SC, Nayak US, Mrazek MF. Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed 'benign prostatic hyperplasia', and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK. *BJU Int* 1999;83:410-5.
- 9 Lukacs B. Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? *Eur Urol* 1999;36(suppl 3):14-20.
- 10 Clifford GM, Logie J, Farmer RD. How do symptoms indicative of BPH progress in real life practice? The UK experience. *Eur Urol* 2000;38(suppl 1):48-53.
- 11 Treagust J, Morkane T, Speakman M. Estimating a population's needs for the treatment of lower urinary tract symptom in men: what is the extent of unmet need? *J Public Health Med* 2001;23: 141-7.
- 12 Berges RR, Pientka L, Hofner K, Senge T, Jonas U. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol* 2001;39:682-7.
- 13 Hassler E, Krakau I, Haggarth L, Norlen L, Ekman P. Questioning questions about symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Fam Pract* 2001; 18:328-32.
- 14 The GC, Sahabudin RM, Lim TC, Chong WL, Woo S, Mohan M, et al. Prevalence of symptomatic BPE among Malaysian men aged 50 and above attending screening during prostate health awareness campaign. *Med J Malaysia* 2001;56: 186-95.
- 15 Flam T, Montauban V. Screening of clinical benign prostatic hypertrophy in general practice: survey of 18,540 men. *Prog Urol* 2003;13:416-24.
- 16 Tuncay Aki F, Aygun C, Bilir N, Erkan I, Ozen H. Prevalence of lower urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey. *Int J Urol* 2003;10:364-70.
- 17 Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44:637-49.
- 18 Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Recent trends in mortality from benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2003;56:207-11.
- 19 Pagliarulo A, de Rienzo G. Come si è modificata l'interpretazione fisiopatologia della IPB. *Bollettino di Informazioni Medico-Statistiche*, 2003: 122.
- 20 Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2003. Ministero della Salute. Roma, Italy: Il Pensiero Scientifico Editore, 2004.
- 21 Dati ISTAT. www.demo.istat.it/previsioni/index.html, accesso 15 aprile 2004.
- 22 Project Writing Committee. The national programme for guidelines. www.pnlg.it/doc/pnlg-gx_eng (accesso 4 aprile 2003).
- 23 Programma nazionale per le linee guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. 2002, aggiornamento 2004. http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf, accesso 22 novembre 2005.
- 24 AA.VV. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews, 2nd edition. www.york.ac.uk/inst/crd, accesso 4 aprile 2003.
- 25 Linee Guida: Metodologia: Schema di grading CeVEAS. www.ceveas.it/ceveas/viewPage.do?idp=209, accesso 4 aprile 2003.
- 26 Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-8.
- 27 American Urological Association. Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia (BPH), 2003. www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph_management, accesso 24 maggio 2003.

- 28 Bianchi P, Carini M, Gallucci M, De Angelis M, Mandressi A, Masala A, Tasca A, Trinchieri A. 1° AURonline, Linee guida per la calcolosi urinaria. www.auro.it/ig1.pdf, accesso 15 aprile 2004.
- 29 Organizzazione, strumenti e metodi del programma nazionale per le linee guida. www.pnlg.it/organizzazione, accesso 4 aprile 2003.
- 30 McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. for Medical Therapy of Prostatic Symptoms (M-TOPS) Research Group. M-TOPS: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
- 31 Spatafora S, Canepa G, Migliari R, Rotondo S, Mandressi A, Puppo P for AURO.it Cooperative Group. Diagnostic procedures by Italian general practitioners in response to lower urinary tract symptoms in male patients: a prospective study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:713-21.
- 32 Vavassori I, Hurler R, Vismara A, Manzetti A, Valenti S. Holmium laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: 2 years of experience with 196 patients. *J Endourol* 2004;18:109-12.
- 33 Abrams P, Blaivas JG, Stanton S, Andersen JT. ICS standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 1988;7:403-26.
- 34 Simpson RJ, Lee RJ, Garraway WM, King D, McIntosh I. Consultation patterns in a community survey of men with benign prostatic hyperplasia. *Br J Gen Pract* 1994;44:499-502.
- 35 Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Panser LA, Chute CG, et al. Do prostate size and urinary flow rates predict health care-seeking behaviour for urinary symptom in men? *Urology* 1995;45:64-9.
- 36 McFarlane GJ, Sagnier PP, Richard F, et al. Determinants of treatment-seeking behaviour for urinary symptoms in older men. *Br J Urol* 1995;76:714-8.
- 37 Wolfs GG, Knottnerus JA, Van der Horst FG, Visser AP, Janknegt RA. Determinants of doctor consultation for micturition problems in an elderly male population. *Eur Urol* 1998;33:1-10.
- 38 Masumori N, Tanaka Y, Takahashi A, Itoh N, Ogura H, et al. Lower urinary tract symptoms in men seeking medical care – comparison of symptoms found in the clinical setting and in a community study. *Urology* 2003;62:266-72.
- 39 Jacobsen SJ, Guess HA, Panser L, et al. A population-based study of health care-seeking behaviour for treatment of the urinary symptoms. The Olmsted Country Study of Urinary Symptoms and Health Status among Men. *Arch Fam Med* 1993;2:729-35.
- 40 Sagnier PP, McFarlane G, Teillac P, et al. Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community. *J Urol* 1995;153:669-73.
- 41 Hunter DJ, Berra-Unamuno A. Treatment-seeking behaviour and stated preferences for prostatectomy in Spanish men with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 1997;79:742-8.
- 42 Mozes B, Shmueli A. Underutilization of health services among patients with urinary tract symptoms: results of a population-based survey in Israel. *Prostate* 1997;33:246-51.
- 43 Brittain K, Perry S, Williams K. Triggers that prompt people with urinary symptoms to seek help. *Br J Nurs* 2001;10:74-6.
- 44 Apolone G, Cattaneo A, Colombo P, et al. Knowledge and opinion on prostate and prevalence of self-reported BPH and prostate-related events. A cross-sectional survey in Italy. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:473-9.
- 45 Walters R, Wensing M, van Weel C, Van der Wilt GJ, Grol RP. Lower urinary tract symptoms: social influence is more important than symptoms in seeking medical care. *BJU Int* 2002;90:655-61.
- 46 Cunningham-Burley S, Allbutt H, Garraway WM, Lee EJ, Russell EB. Perceptions of urinary symptoms and health-care seeking behaviour among men aged 40-79 years. *Br J Gen Pract* 1996;46:349-52.
- 47 Shaw C, Tansey R, Jackson C, Hyde C, Allan R. Barriers to help seeking in people with urinary symptoms. *Fam Pract* 2001;18:48-52.
- 48 Loh SY, Chin CM. A demographic profile of patients undergoing transurethral resection of the prostate for benign prostate hyperplasia and presenting in acute urinary retention. *Br J Urol Int* 2002;89:531-3.
- 49 Hunter DJ, McKee M, Black NA, et al. Health status and quality of life of British men with lower urinary tract symptoms: results from the SF-36. *Urology* 1995;45:962-71.
- 50 Donovan JL, Kay HE, Peters TJ, Abrams P, et al. Using the ICSOol to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-'BPH' Study. International Continence Society - Benign Prostatic Hyperplasia. *Br J Urol* 1997;80:712-21.
- 51 Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, Richard F, Garraway WM, et al. Health-related quality of life associated with lower tract urinary tract symptoms in four countries. *Urology* 1998;51:428-36.
- 52 Bertaccini A, Vassallo F, Martino F, Luzzi L, Rocca Rossetti S, et al. Symptoms, bothersomeness and quality of life in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol* 2001;40(suppl 1):13-8.
- 53 Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Urology* 2002;59:245-50.
- 54 Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, et al. The relationship between lower urinary tract symptoms and health status: the UREPIK study. *BJU Int* 2003;92:575-80.
- 55 Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Collins M, Naughton, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol* 2001;54:935-44.

- 56 Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton. The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. *Eur Urol* 2001;39:390-9.
- 57 Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, Djavan B, Hoefner K, Vela Navarrete R, et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 2003;1:267-73.
- 58 Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology* 2000;56(suppl 5A):3-6.
- 59 Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58(6 suppl 1):5-16.
- 60 Wright EJ, Fang J, Metter EJ, Partin AW, Landis P, Chan DW, et al. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2002;167:2484-7.
- 61 Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. *J Urol* 2000;163:107-13.
- 62 Roehrborn CG, McConnell JD, Bonilla CJ, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek G, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000;163(1):13-20.
- 63 Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek JH, et al for the Finasteride long-term efficacy and Safety Study Group. Serum prostate specific antigen is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:473-80.
- 64 Roehrborn CG. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology* 2001;58:210-6.
- 65 Jymenez-Cruz F. Identifying patients with LUTS/BPH at risk for progression. *Eur Urol* 2003;2:6-12.
- 66 Roehrborn CG, McConnell JD, Saltzman B. Storage (irritative) and voiding (obstructive) symptoms as predictors of benign prostatic hyperplasia progression and related outcomes. *Eur Urol* 2002;42:1-6.
- 67 Kaplan S. Impact of baseline symptom severity on future risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and long-term response to finasteride. *Urology* 2000;59(suppl 2a):20-2.
- 68 Lam JS, Romas NA, Lowe FC. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. *Urology* 2003;61:354-8.
- 69 Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Physical activity and benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med* 1998;158:2349-56.
- 70 Lemack GE, Dewey RB Jr, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 2000;56:250-4.
- 71 Pearson JD, Lei, Beaty TH, Wiley KE, Isaacs SD, Isaacs WB, et al. Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms. *Urology* 2003;61:781-5.
- 72 Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, and Kawachi I. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the Health professionals follow-up Study. *J Urol* 1999;162:376-82.
- 73 Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *J Urol* 2000;63:5-12.
- 74 McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC et al. BPH: diagnosis and treatment. AHCPR Publication No. 94-0583: 1994 February (www.ahcpr.gov).
- 75 Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, Walker Corkery E, Giovannucci E, Kawachi I. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol* 2002;167:1363-6.
- 76 Koskimaki J, Hakama M, Huhtala H, Tammela TLJ. Association of non-urolological diseases with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:377-81.
- 77 Donovan JL. Use of symptom questionnaires in the assessment and follow-up of men with benign prostatic disease. *Curr Opin Urol* 1999;9:3-7.
- 78 Barry MJ. Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58(suppl 1):25-32.
- 79 Badia X, Garcia-Losa M, Dal-Re R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol* 1997;31:129-40.
- 80 De la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia, 2002 Update February.
- 81 Roehrborn SG, Bartsch G, Kirby R, Andriole G, Boyle P, De la Rosette J, Perrin P, Ramsey E, Nordling J, De Campos Freire G, Arap S. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology* 2001;58:642-50.
- 82 Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- 83 Potter SR, Horniger W, Tinzl M, Bartsch G, Partin AW. Age, prostate-specific antigen and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology* 2001;57:1100-4.
- 84 Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. Distinguishing chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia symptoms: results of a national survey of physician visits. *Urology* 1999;53:921-5.
- 85 Spatafora S. Valutazione iniziale del paziente

- con sintomi delle basse vie urinarie. *Auronews* 2001;3:9-10. www.auro.it/an/2001-3.pdf.
- 86 Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publication LTD, 2001. www.guideline.gov/ accesso 15 aprile 2004.
 - 87 Irani J, Brown CT, van der Meulen J, Emberton M. A review of guidelines on benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: are all guidelines the same? *BJU Int* 2003;92:937-42.
 - 88 Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986;256:224-9.
 - 89 Messing EM, Young TB, Hunt VB, Emoto SE, Wehbie JM. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol* 1987;137:919-22.
 - 90 Roehrborn CG, Malice M, Cook TJ, Girman CJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology* 2001;58:210-6(a).
 - 91 Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, Malice MP, Gabriel M, Pappas F, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol* 2000;38:563-8.
 - 92 Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: result of a four year, randomised trial comparing finasteride versus placebo. *Urology* 1999;54:672-9.
 - 93 Kaplan S, Garvin D, Gilhooly P, Koppel M, Labasky R, Milsten R, et al. Impact of baseline symptom severity on future risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and long-term response to finasteride. The PLESS Study Group. *Urology* 2000;56:610-6.
 - 94 Simforoosh N, Dadkhah F, Hosseini SY, Asgari MA, Nasser A, Safarinejad MR. Accuracy of residual urine measurement in men: comparison between real-time ultrasonography and catheterization. *J Urol* 1997;158:59-61.
 - 95 Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG, et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med* 1995;332:75-9.
 - 96 Roehrborn CG. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. *Urology* 1998;51(suppl 4A):19-22.
 - 97 Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, Hanson KA, Collins GN, Sech SM, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology* 1997;49:548-57.
 - 98 Aarnink RG, De La Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H. Reproducibility of prostate volume measurements from transrectal ultrasonography by an automated and a manual technique. *Br J Urol* 1996;78:219-23.
 - 99 Roehrborn CG, Sech S, Montoya J, Rhodes T, Girman CJ. Interexaminer reliability and validity of a three-dimensional model to assess prostate volume by digital rectal examination. *Urology* 2001;57:1087-92(b).
 - 100 Sech S, Montoya J, Girman CJ, Rhodes T, Roehrborn CG. Interexaminer reliability of transrectal ultrasound for estimating prostate volume. *J Urol* 2001;166(1):125-9.
 - 101 Baltaci S, Yagci C, Aksoy H, Elan AH, Gogus O. Determination of transition zone volume by transrectal ultrasound in patients with clinically benign prostatic hyperplasia: agreement with enucleated prostate adenoma weight. *J Urol* 2000;164(1):72-5.
 - 102 Eri LM, Thomassen H, Brennhovd B, Haheim LL. Accuracy and repeatability of prostate volume measurements by transrectal ultrasound. *Prostate Cancer P D* 2002;5:273-8.
 - 103 Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gitelman M, Shown T, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999;54:662-9.
 - 104 Hendriks AJ, Doesburg WH, Reintjes AG, van Helvoort-van Dommelen CA, Hofmans PA, Debruyne FM. Determination of prostatic volume by ultrasonography. A useful procedure in patients with prostatism? *Urology* 1989;33:336-9.
 - 105 Yuen JS, Ngai JT, Cheng CW, Foo KT. Effects of bladder volume on transabdominal ultrasound measurements of intravesical prostatic protrusion and volume. *Int J Urol* 2002;9:225-9.
 - 106 Grossfeld GD, Coakley FV. Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. *Radiol Clin North Am* 2000;38:31-47.
 - 107 Terris MK, Afzal N, Kabalin JN. Correlation of transrectal ultrasound measurements of prostate and transition zone size with symptom score, bother score, urinary flow rate, and post-void residual volume. *Urology* 1998;52:462-6.
 - 108 Lee T, Seong DH, Yoon SM, Ryu JK. Prostate shape and symptom score in benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J* 2001;42(5):532-8.
 - 109 McClennan BL. Diagnostic imaging evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1979;14:292-4.
 - 110 Van der Waart TH, Boender H, van de Beek C, Wolfs GG, Janknegt RA, Knottnerus JA. Utility of ultrasound of the upper urinary tract in elderly men with indicators of obstructive symptoms or abnormal flow: how often can silent hydronephrosis be detected in general practice? *Fam Pract* 1998;15:534-6.
 - 111 Al-Durazi MH, Al-Helo HA, Al-Reefi SM, Al-

- Sanaa SM, Abdulwahab WA. Routine ultrasound in acute retention of urine. *Saudi Med J* 2003;24:373-5.
- 112 Miyashita H, Kojima M, Miki T. Ultrasonic measurement of bladder weight as a possible predictor of acute urinary retention in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:985-90.
- 113 Cristoffersen I, Moller I. Excretory urography. A superfluous routine examination in patients with prostatic hypertrophy? *Prostate* 1988;13(3):199-208
- 114 Kawashima A, Glockner JF, King BF Jr. CT urography and MR urography. *Radiol Clin North Am* 2003;41:945-61.
- 115 Homma Y, Ando T, Yoshida M, Kageyama S, Takei M, Kimono K, et al. Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn* 2002;21:204-9(a).
- 116 Nygaard I, Holcomb R. Reproducibility of the seven day voiding diary in women with stress urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc* 2000;11:15-7.
- 117 Rembratt A, Norgaard JP, Anderson KE. Differences between nocturics and non-nocturics in voiding patterns: an analysis of frequency - volume charts form community - dwelling elderly *BJU Int* 2003;91:45-50.
- 118 Schick E, Jolivet-Tremblay M, Dupont C, Bertrand PE, Tessier J. Frequency-volume chart: the minimum number of days required to obtain reliable results. *Neurourol Urodyn* 2003;22:92-6.
- 119 Blanker MH, Bernsen RM, Bosch JL, Thomas S, Groeneveld FP, Prins A, et al. Relation between nocturnal voiding frequency and nocturnal urine production in older men: a population-based study. *Urology* 2002;60:612-6.
- 120 Van Venrooij GE, Eckardt MD, Boon TA. Data from frequency-volume charts versus maximum free flow rate, residual volume, and voiding cystometric estimated urethral obstruction grade and detrusor contractility grade in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2002;21:450-6(a).
- 121 Van Venrooij GE, Eckardt MD, Gisolf KW, Boon TA. Data from frequency-volume charts versus filling cystometric estimated capacities and prevalence of instability in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2002;21:106-11(b).
- 122 Fitzgerald MP, Butler N, Shott S, Brubaker L. Bother arising from urinary frequency in women. *Neurourol Urodyn* 2002;21:36-40.
- 123 Van Venrooij GE, Eckardt MD, Gisolf KW, Boon TA. Data from frequency-volume charts versus symptom scores and quality of life score in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:42-7.
- 124 Homma Y, Yamaguchi O, Kageyama S, Nishizawa O, Yoshida M, Kawabe K. Nocturia in the adult: classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. *J Urol* 2000;163:777-81.
- 125 Palnaes Hansen C, Klarskov P. The accuracy of the frequency-volume chart: comparison of self-reported and measured volumes. *Br J Urol* 1998;81:709-11.
- 126 Matthiessen TB, Rittig S, Mortensen JT, Djurhuus JC. Nocturia and polyuria in men referred with lower urinary tract symptoms, assessed using a 7-day frequency-volume chart. *BJU Int* 1999;83:1017-22.
- 127 Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Matsui Y, Terai A. Nicturia and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:786-90.
- 128 Jaffe JS, Ginsberg PC, Silverberg DM, Harkaway RC. The need for void diaries in the evaluation of men with nocturia. *Am Osteopath Assoc* 2002;102:261-5.
- 129 Homma Y, Yamaguchi T, Kondo Y, Horie S, Takahashi S, Kitamura S. Significance of nicturia in the International Prostate Symptoms Score for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;167:172-6(b).
- 130 Corica FA, Jacobsen SJ, King BF, Bostwick DG, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Prostatic central zone volume, lower urinary tract symptom severity and peak flow rates in community dwelling men. *J Urol* 1999;161:831-4.
- 131 Boci R, Fall M, Walden M, Knutson T, Dahlstrand C. Home uroflowmetry: improved accuracy in outflow assessment. *Neurourol Urodyn* 1999;18:25-32.
- 132 Grise P, Silbert L, Pfister C. Dysuria and prostatic adenoma: information provided by uroflowmetry. *Prog Urol* 1999;9:146-50.
- 133 Sonke GS, Kiemeneij LA, Verbeek AL, Kortmann BB, Debruyne FM, De la Rosette JJ. Low reproducibility of maximum urinary flow rate determined by portable flowmetry. *Neurourol Urodyn* 1999;18:183-91.
- 134 Kuo HC. Clinical prostate score for diagnosis of bladder outlet obstruction by prostate measurements and uroflowmetry. *Urology* 1999;54:90-6.
- 135 Wei JT, Schottenfeld D, Cooper K, Taylor JM, Faerber GJ, Velarden MA, et al. The natural history of lower urinary tract symptoms in black American men: relationships with aging, prostate size, flow rate and bothersomeness. *J Urol* 2001;165:1521-5.
- 136 Tellez Martinez-Fornes M, Herrero Payo A, Pinango Angulo L, Fitero Gomez L, Gomiz Leon JJ, Ortin Garcia-Nieto M, et al. Flowmetry analysis in patients undergoing transurethral resection of the prostate for BPH. *Acta Urol Esp* 1998;22:485-9.
- 137 Schafer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002;21:261-74.
- 138 Hansen F, Olsen L, Atan A, Nordling J. Pressure-flow studies: short term repeatability. *Neurourol Urodyn* 1999;18:205-14.

- 139 Sonke GS, Kortmann BB, Verbeek AL, Kiemeny LA, Debruyne F, De la Rosette JJ. Variability of pressure-flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2000;19:637-51.
- 140 Eri LM, Wessel N, Berge V. Test-retest variation of pressure flow parameters in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2001;165:1188-92.
- 141 Kortmann BB, Sonke GS, Wijkstra H, Nordling J, Kallestrup E, Holme NR, De la Rosette JJ. Intra- and inter-investigator variation in the analysis of pressure-flow studies in men with Lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2000;19:221-32.
- 142 Pannek-J, Berges-RR, Haupt-G, Senge-T. Value of the Danish Prostate Symptom Score compared to the AUA symptom score and pressure-flow studies in the preoperative evaluation of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 1998;17(1):9-18.
- 143 Klingler HC, Madersbacher S, Djavan B, Schatzl G, Marberger M, Schmidbauer CP. Morbidity of the evaluation of the lower urinary tract with transurethral multichannel pressure-flow studies. *J Urol* 1998;159(1):191-4.
- 144 Homma Y, Gotoh M, Takei M, Kawabe K, Yamaguchi T, Boku E. Predictability of conventional tests for the assessment of bladder outlet obstruction in benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 1998;5(1):61-6.
- 145 Wyndaele J. Curriculum in urology urodynamics including incontinence and BPH. *Eur Urol* 1998;33(3):1b-7b.
- 146 De la Rosette JJ, Witjes W, Schafer W, Abrams P, Donovan JL, Peters TJ, Millard RJ, Frimodt Moller C, Kalomiris P. Relationships between lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: Results from the ICS-'BPH' study. *Neurourol Urodyn* 1998;17(2):99-108.
- 147 Van Kerrebroeck PEV. Urodynamics including incontinence and BPH. Neurogenic bladder dysfunction. *Eur Urol* 1998;34:1-9.
- 148 Tubaro A. The use of voiding studies (flowmetry and urodynamics) in the assessment and follow-up of patients. *Current Opin Urol* 1999;9:15-20.
- 149 Porru D, Madeddu G, Campus G, Montisci I, Scarpa RM, Usai E. Evaluation of morbidity of multi-channel pressure-flow studies *Neurourol Urodyn* 1999;18:647-52.
- 150 Smith CP, Kraus SR, Nickell KG, Boone TB. Video urodynamic findings in men with the central cord syndrome. *J Urol* 2000;164:2014-7.
- 151 Van Melick HHE, Van Venrooij GEP, Eckhardt MD, Boon TA. A randomized controlled trial comparing transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia: urodynamic effects *J Urol* 2002;168:1058-62.
- 152 Machino R, Kakizaki H, Ameda K, Shibata T, Tanaka H, Matsuura S, et al. Detrusor instability with equivocal obstruction: a predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 2002;21:444-9.
- 153 Porru D, Jallous H, Cavalli V, Sallusto F, Roverto B. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH. *Eur Urol* 2002;41:246-9.
- 154 Homma Y. Pressure-flow studies in benign prostatic hyperplasia: to do or not to do for the patient? *BJU Int* 2001;87:19-23.
- 155 Porru D, Campus G, Madeddu G, Montixi I, Scarpa RM, Usai E. Use of antibiotic prophylaxis in multichannel urodynamics: is there a rationale? *Urodynamic* 1999;9:196-200.
- 156 Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, Bressel HU, Goepel M. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000;163:1725-9.
- 157 Gotoh M, Yoshikawa Y, Kondo AS, Kondo A, Ono Y, Oshima S. Prognostic value of pressure-flow study in surgical treatment of benign prostatic obstruction. *World J Urol* 1999;17:274-8.
- 158 Lewis P, Abrams P. Urodynamic protocol and central review of data for clinical trials in lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2000;85(suppl 1):20-30.
- 159 Rodrigues P, Lucon AM, Freire GC, Arap S. Urodynamic pressure flow studies can predict the clinical outcome after transurethral prostatic resection. *J Urol* 2001;165:499-502.
- 160 Ignjatovic I. Symptoms and urodynamics after unsuccessful transurethral prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2001;32:655-8.
- 161 Hakenberg OW, Pinnock CB, Marshall VR. Preoperative urodynamic and symptom evaluation of patients undergoing transurethral prostatectomy: analysis of variable relevant for outcome. *BJU Int* 2003;91:375-9.
- 162 Zhang P, Gao J, Wu Z. Urodynamic analysis of non improvement after prostatectomy. *Chin Med J* 2002;115:1093-5.
- 163 Hakenberg OW, Helke C, Masneck, Wirth MP. Is there a relationship between the amount of tissue removed at transurethral resection of the prostate and clinical improvement in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:412-7.
- 164 Madsen FA, Bruskwitz RC. Cystoscopy in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 1995;13:14-6.
- 165 Bruskwitz RC, Reda DJ, Wasson JH, Barrett L, Phelan M. Testing to predict outcome after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1997;157:1304-8.
- 166 Netto NR Jr, De Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology* 1999;53:314-6.
- 167 Temml C, Brossner C, Schatzl G, Ponholzer A, Knoepp L, Madersbacher S for the Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. The natural history of lower urinary tract symptoms over five years. *Eur Urol* 2003;43:374-80.
- 168 Chatelain C, Denis L, Foo K, Khoury S, McConnell J. Proceedings of the Fifth International Consulta-

- tion on Benign Prostatic Hyperplasia. United Kingdom: Health Publications Ltd. 2001.
- 169 Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskevitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998;160:12-6.
 - 170 Knutson T, Pettersson S, Dahlstrand C. Pressure-flow studies for patient selection in the treatment of symptomatic BPH - a one-year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:470-5.
 - 171 Knutson T, Schafer W, Fall M, Pettersson S, Dahlstrand C. Can urodynamic assessment of outflow obstruction predict outcome from watchful waiting? A four-year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:463-9.
 - 172 Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. AUA Practice Guidelines 2003: Sito internet AUA: http://www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph_management.cfm. Accesso 9 giugno 2003.
 - 173 De la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, Perachino M, Thomas D, Desgrandchamps F, et al. for the European Association of Urology. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2001;40:256-63.
 - 174 Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guidelines 2003: Sito internet AUA: http://www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph_management.cfm
 - 175 Kirby RS. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2003;91:41-4.
 - 176 Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003;61:119-26.
 - 177 Ahtoy P, Chretien P, Dupain T, Rauch C, Rouchehouse A, Delfolie A. Alfuzosin, an alpha1-adrenoceptor antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia: once daily versus 3 times daily dosing in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:289-94.
 - 178 Wilt TJ, MacDonald R, Nelson D. Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *J Urol* 2002;167:177-83.
 - 179 Roehrborn CG. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001;58:953-9.
 - 180 Perepanova TS, Kamalov AA, Siniukhin VN, Gorokhnov AV, Khazan PL, Orlova EV. Doxazosin «Cardura» in acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *Urologiia* 2001;3:18-20.
 - 181 Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, Harkaway RC. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58:203-9.
 - 182 Van Kerrebroeck PE. The efficacy and safety of a new once-a-day formulation of an alpha-blocker. *Eur Urol* 2001;39(suppl 6):19-26.
 - 183 Suzuki Y, Katoh T, Isurugi K, Obara W, Omori S, Goto Y, Fujioka T, Numasato S. The efficacy and safety of terazosin and tamsulosin in patients with urinary disturbance accompanying prostatic hypertrophy. *Hinyokika Kiyo* 2001;47:15-21.
 - 184 Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Høye K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001;87:192-200.
 - 185 Djavan B, Marberger M. A metaanalysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:1-13.
 - 186 Andersen M, Dahlstrand C, Høye K. Double-blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard, and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;38:400-9.
 - 187 Fourcade RO. Efficiency and tolerance of terazosine in ambulatory patients with benign prostatic hypertrophy: comparative randomized and double-blind trial versus alfuzosin. The MG Terazosine Group. *Prog Urol* 2000;10:246-53.
 - 188 Tsujii T. Comparison of prazosin, terazosin and tamsulosin in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a short-term open, randomized multicenter study. BPH Medical Therapy Study Group. *Benign prostatic hyperplasia. Int J Urol* 2000;7:199-205.
 - 189 Harada K, Kawaguchi A, Ohmori M, Fujimura A. Antagonistic activity of tamsulosin against human vascular alpha1-adrenergic receptors. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:405-12.
 - 190 Okada H, Kamidono S, Yoshioka T, Okuyama A, Ozono S, Hirao Y, Okajima E, Yamamoto K, Kishimoto T, Park Y, Kurita T. A comparative study of terazosin and tamsulosin for symptomatic benign prostatic hyperplasia in Japanese patients. *BJU Int* 2000;85:676-81.
 - 191 Van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P and the ALFORTI Study Group. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37:306-13.
 - 192 Curtis SP, Eardley I, Boyce M, Larson P, Haesen R, Gottesdiener K, Gertz BJ. Single dose methodology to assess the influence of an alpha1-adrenoceptor antagonist on uroflow-

- metric parameters in patients with benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:269-73.
- 193 Ozbey I, Aksoy Y, Polat O, Bicgi O, Demirel A, Okyar G. Effects of doxazosin in men with benign prostatic hyperplasia: urodynamic assessment. *Int Urol Nephrol* 1999;31:471-9.
- 194 Os I, Stokke HP. Doxazosin GITS compared with doxazosin standard and placebo in patients with mild hypertension. *Blood Press* 1999;8:184-91.
- 195 Chung M, Vashi V, Puente J, Sweeney M, Meredith P. Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled-release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:678-87.
- 196 Schulman CC, Cortvirend J, Jonas U, Lock TMTW, Vaage S, Speakman MJ on behalf of the European Tamsulosin Study Group. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. *Eur Urol* 1999;36:609-20.
- 197 MacDiarmid SA, Emery RT, Ferguson SF, McGuirt-Franklin R, McIntyre WJ, Johnson DE. A randomized double-blind study assessing 4 versus 8 mg doxazosin for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;162:1629-32.
- 198 McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell ID, Shearer MG, Hargreave TB. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled. *BJU Int* 1999;84:622-7.
- 199 Fawzy A, Hendry A, Cook E, Gonzalez F. Long-term (4 year) efficacy and tolerability of doxazosin for the treatment of concurrent benign prostatic hyperplasia and hypertension. *Int J Urol* 1999;6:346-54.
- 200 Narayan P, Tewari A for the United States 93-01 Study Group. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;160:1701-6.
- 201 Kirby RS. Terazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Br J Urol* 1998;82:373-9.
- 202 Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K. The impact of medical therapy on both-er due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol* 1998;160:1358-67.
- 203 Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol* 1998;34:169-75.
- 204 Lepor H. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998;51:901-6.
- 205 Lepor H for the Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998;51:892-900.
- 206 DeMey C, Michel MC, Mc Ewen J, Moreland T. A double-blind comparison of terazosin and tamsulosin on their differential effects on ambulatory blood pressure and nocturnal orthostatic stress testing. *Eur Urol* 1998;33:481-8.
- 207 Buzelin JM, Fonteyne E, Konturri M, Wifjes WP, Khan A. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). *Br J Urol* 1997;80:597-605.
- 208 Roehrborn CG, van Kerrebroek P, Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo controlled studies. *BJU Int* 2003;92:257-61.
- 209 Höfner K, Claes H, De Reijke TM, Folkestad B, Speakman MJ. Tamsulosin 0.4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:335-41.
- 210 Schulman CC, Lock TMTW, Buzelin IM, Boeminghaus F, Stephenson TP, et al. for the European Tamsulosin Study Group. Long term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001;166:1358-63.
- 211 Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 212 Mann RD, Biswas P, Freemantle S, Pearce G, Wilton L. The pharmacovigilance of tamsulosin: event data on 12484 patients. *BJU Int* 2000; 85:446-50.
- 213 McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
- 214 Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROSAR Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ* 1996;155:1251-9.
- 215 Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology* 1998; 51:677-86.
- 216 Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD for Finasteride Study Group. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;167:1102-7.

- 217 Hudson PB, Boake R, Trachtenberg J, Romas NA, Rosenblatt S, Narayan P, et al. Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The North American Finasteride Study Group. *Urology* 1999;53:690-5.
- 218 Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, et al, for the Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:791-6.
- 219 Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veteran Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:533-9.
- 220 Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials. *BMC Urol* 2002;2:14.
- 221 Abrams P, Schafer W, Tammela TL, Barrett DM, Hedlund H, Rollema HJ, et al. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. Finasteride Urodynamics Study Group. *J Urol* 1999;161:1513-7.
- 222 Roehrborn CG, Bruskwitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox C, Anderson R, et al. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. *Eur Urol* 2000;37:528-36.
- 223 Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, Schulman CC, Boyle P. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997;49:839-45.
- 224 Oesterling JE, Roy J, Agha A, Shown T, Krarup T, Johansen T, et al. Biologic variability of prostate-specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: effects of finasteride. Finasteride PSA Study Group. *Urology* 1998;51(4A suppl):58-63.
- 225 Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1998;52:195-201.
- 226 Evans HC, Goa KL. Dutasteride. *Drugs Aging* 2003;20:905-16.
- 227 Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G, on behalf of the ARIA3001, ARIA3002, and ARIA3003 study investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-41.
- 228 O'Leary MP, Roehrborn C, Andriole G, Nickel C, Boyle P, Hofner K. Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5alpha-reductase inhibitor. *BJU Int* 2003;92:262-6.
- 229 Wessels H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al, for the PLESS Study Group. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:579-84.
- 230 Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Scott Lucia M, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
- 231 Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003;44:82-8.
- 232 Lowe FC, Dreikorn K, Borkowski A, Braeckman J, Denis L, Ferrari P, et al. Review of recent placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. *Prostate* 1998;37:187-93.
- 233 Feifer AH, Fleshner NE, Klotz L. Analytical accuracy and reliability of commonly used nutritional supplements in prostate disease. *J Urol* 2002;168:150-4.
- 234 Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001423.
- 235 Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Meta-analysis of clinical trials of Permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000;55:533-9.
- 236 Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001044.
- 237 Debryne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002;41:497-506.
- 238 Glemain P, Coulange C, Billebaud T, Gattegno B, Muszynski R, Laeb G, Groupe de l'essai OCOS. Tamsulosin with or without Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial. *Prog Urol* 2002;12:395-403.
- 239 Denis L, Pagano F, Nonis A, Robertson C, Romano P, Boyle P. Double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and tolerability of mepartricin in the treatment of BPH. *Prostate* 1998;37:246-52.
- 240 Granados EA. Flutamide, an alternative for patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) that cannot be treated with surgery. *Arch Esp Urol* 1998;51:675-9.
- 241 Puyol Pallas M, Gomez Parada J. Treatment of acute urine retention caused by benign prostatic hypertrophy with an LH-RH agonist (Goserelin). *Actas Urol Esp* 1995;19:118-22.
- 242 Eri LM, Tveter KJ. Safety, side effects and patient acceptance of the luteinizing hormone releasing hormone agonist leuprolide in treat-

- ment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994;152:448-52.
- 243 Nudell DM, Cattolica EV. Transurethral prostatectomy: update. AUA update, 1999
- 244 Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 12 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989;141:243-7.
- 245 Scholtz M, Luftenegger W, Harmuth H, Wolf D, Holti W. Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial. *BJU Int* 1998;81:827-9.
- 246 Bell CR, Murdock PJ, Pasi KJ, Morgan RJ. Thrombotic risk factors associated with transurethral prostatectomy. *BJU Int* 1999;83:984-9.
- 247 Yang Q, Peters J, Donovan JL, Wilt TJ, Abrams P. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2001;165:1526-32.
- 248 Orandi A. Transurethral resection versus transurethral incision of the prostate. *Urol Clin North Am* 1990;17:601-12.
- 249 Christensen MM, Aagaard J, Madsen PO. Transurethral resection versus transurethral incision of the prostate. A prospective randomized study. *Urol Clin North Am* 1990;17:621-30.
- 250 Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurolog Urology* 2002;21:112-6.
- 251 Gacci M, Bartoletti R, Figlioli S, Sarti E, Eisner B, Boddì V, et al. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study. *BJU Int* 2003;91:196-200.
- 252 Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, Curto G, Lo Bianco A, Pirritano D, et al for Members of the Sicilian-Calabrian Society of Urology. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. *Urology* 2002;60:623-7.
- 253 Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 g: a randomized prospective trial of 120 patients. *J Urol* 2002;168:1465-9.
- 254 Tubaro A, Carter S, Hind A, Vicentini C, Miano L. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001;166:172-6.
- 255 Moody JA, Lingeman JE. Holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 g: comparison to open prostatectomy. *J Urol* 2001;165:459-62.
- 256 Tubaro A, Vicentini C, Renzetti R, Miano L. Invasive and minimally invasive treatment modalities for lower urinary tract symptoms: what are the relevant differences in randomised controlled trials? *Eur Urol* 2000;38:7-17.
- 257 Tubaro A, Montanari E. Management of symptomatic BPH in Italy: who is treated and how? *Eur Urol* 1999;36(suppl 3):28-32.
- 258 Shalev M, Richter S, Kessler O, Shpitz B, Fredman B, Nissenkorn I. Long-term incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;161:491-3.
- 259 Mearini E, Marzi M, Mearini L, Zucchi A, Porena M. Open prostatectomy in benign prostatic hyperplasia: 10-year experience in Italy. *Eur Urol* 1998;34:480-5.
- 260 Lund BL, Dingsor E. Benign obstructive prostatic enlargement. A comparison between the results of treatment by transurethral electro-resection and the results of open surgery. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10:33-8.
- 261 Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int* 1999;83:3.
- 262 Bosch J L. Urodynamic effects of various treatment modalities for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997;158:2034-44.
- 263 Van Venrooij GEPM, van Melick HHE, Eckhardt MD, Boon TA. Correlations of urodynamic changes with changes in symptoms and well-being after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 2002;168:605-9(c).
- 264 Mozes B, Cohen YC, Olmer L, Shabtai E. Factors affecting change in quality of life after prostatectomy for benign prostatic hypertrophy: the impact of surgical techniques. *J Urol* 1996;155:191-6.
- 265 Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, Fisher ES, McPherson K, Andersen TF, Cohen MM, Ramsey E. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989;320:1120-4.
- 266 Horninger W, Unterlechner H, Strasser H, Bartsch G. Transurethral prostatectomy: mortality and morbidity. *Prostate* 1996;28:195-200.
- 267 Holman CD, Wisniewski ZS, Semmens JB, Rouse IL, Bass AJ. Mortality and prostate cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999;84:37-42.
- 268 Jensen KME, Jorgensen JB, Morgensen P. Long term predictive role of urodynamics: an 8 year follow-up of prostatic surgery for lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 1996;78:213-8.
- 269 Semmens JB, Wisniewski ZS, Bass AJ, Holman CD, Rouse IL. Trends in repeat prostatectomy after surgery for benign prostate disease: application of record linkage to healthcare outcomes. *BJU Int* 1999;84:972-5.
- 270 Sidney S, Quesenberry CP Jr, Sadler MC, Cattolica EV, Lydick EG, Guess HA. Reoperation and mortality after surgical treatment of benign prostatic hypertrophy in a large prepaid medical care program. *Med Care* 1992;30:117-25.
- 271 Concato J, Horwitz RI, Feinstein AR, Elmore JG,

- Schiff SF. Problems of comorbidity in mortality after prostatectomy. *JAMA* 1992;267:1077-82.
- 272 Ibrahim AI, El-Malik E, Ghali AM, Murad N, Saad M. Effect of age, comorbidity and type of surgery on perioperative complications and mortality of prostatectomy. *Br J Urol* 1995;76:341-5.
- 273 Kaplan SK, Te A. Transurethral electrovaporization of the prostate: a novel method for treating men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;45:566-72.
- 274 Gallucci M, Puppo P, Perachino M, Fortunato P, Muto G, Breda G, et al. Transurethral electrovaporization of the prostate vs transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *Eur Urol* 1998;33:359-64.
- 275 Hammadeh MY, Madaan S, Hines J, Philp T. Five-year outcome of a prospective randomized trial to compare transurethral electrovaporization of the prostate and standard transurethral resection. *Urology* 2003;61:1166-71.
- 276 Hurler R, Vavassori I, Piccinelli A, Manzetti A, Valenti S, Vismara A. Holmium laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation in 155 patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:449-53.
- 277 Tan AH, Gilling PJ. Holmium laser prostatectomy: current techniques. *Urology* 2002;60:152-6.
- 278 Das A, Kennett K, Fraundorfer M, Gilling P. Holmium laser resection of the prostate (HoLRP): 2-year follow-up data. *Tech Urol* 2001;7:252-5.
- 279 Chilton CP, Mundy IP, Wiseman O. Results of holmium laser resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2000;14:533-4.
- 280 Gilling PJ, Kennett KM, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate for glands larger than 100 g: an endourologic alternative to open prostatectomy. *J Endourol* 2000;14:529-31.
- 281 Matsuoka K, Iida S, Tomiyasu K, Shimada A, Noda S. Transurethral holmium laser resection of the prostate. *J Urol* 2000;163:515-8.
- 282 Djavan B, Madersbacher S, Klingler HC, Ghawidel K, Basharkhah A, Hruby S, et al. Outcome analysis of minimally invasive treatments for benign prostatic hyperplasia. *Tech Urol* 1999;5:12-20.
- 283 Mottet N, Anidjar M, Bourdon O, Louis JF, Teillac P, Costa P, et al. Randomized comparison of transurethral electroresection and holmium:YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 1999;13:127-30.
- 284 Keoghane SR, Jones AJ. Transurethral holmium laser resection of the prostate. *J Urol* 2000;164:1320-1.
- 285 Roehrborn CG. Standard surgical interventions: TURP/TUIP/OPUS. In: Kirby R, Mc Connell J, Fitzpatrick J et al, editors. Textbook of benign prostatic hyperplasia. Oxford: ISIS Medical Media, 1996, 341-78.
- 286 Soderdahl DW, Knight RW, Hansberry KL. Erectile dysfunction following transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1996;156:1354-60.
- 287 Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y, et al. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. *J Urol* 2000;164:1206-11.
- 288 Gilling PJ, Kennett KM, Fraundorfer MR. Holmium laser resection vs transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 2 years of follow-up. *J Endourol* 2000;14:757-60.
- 289 Liefeld HHJ, Stoevelaar HJ, Mc Donnell J. Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002;89:208-13.
- 290 Donovan JL, Peters TJ, Neal DE, Brookes ST, Gujral S, Chacko KN, et al. A randomized trial comparing transurethral resection of the prostate, laser therapy and conservative treatment of men with symptoms associated with benign prostatic enlargement: the ClasP Study. *J Urol* 2000;164:65-70.
- 291 Brookes ST, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Neal DE. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1059-64.
- 292 Nouri M, Elkhadir K, El Fassi J, Koutani A, Ibn Attia A, Hachimi M, et al. Benign prostatic hypertrophy: clinical and therapeutic aspects. Review of 1280 cases. *Ann Urol* 1999;33:243-51.
- 293 Mcallister WJ, Karim O, Plail RO, Samra DR, Steggall MJ, Yang Q, et al. Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than conventional transurethral resection of the prostate? *BJU Int* 2003;91:211-4.
- 294 Madaan S, Singh M and Philp T. Two-year follow-up of a prospective randomised trial of electrovaporization versus resection of prostate. *Eur Urol* 1998;34:188-92.
- 295 Hammadeh MY, Madaan S, Singh M, Philp T. A 3-year follow-up of a prospective randomized trial comparing transurethral electrovaporization of the prostate with standard transurethral prostatectomy. *BJU Int* 2000;86:648-51.
- 296 Van Melick HH, Van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. A randomized controlled trial comparing transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of subjective changes, morbidity and mortality. *J Urol* 2003;169:1411-6.
- 297 Hoffman RM, MacDonald R, Slaton JW, Wilt TJ. Laser prostatectomy versus transurethral resection for treating benign prostatic obstruction: a systematic review. *J Urol* 2003;169:210-5.
- 298 Shingleton WB, Farabaugh P, May W. Three-year follow up of laser prostatectomy versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:305-8.
- 299 Perachino M, Puppo P. Side fire laser prostatectomy: 5-year results. *Acta Urol Ital* 1998;12(suppl.1):44.
- 300 Floratos DL, Kiemeny LA, Rossi C, Kortmann BB, Debruyne FM, De La Rosette JJ. Long-term fol-

- lowup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 2001;165:1533-8.
- 301 D'Ancona FC, Francisa EA, Witjes WP, Welling L, Debruyne FM, De La Rosette JJ. Transurethral resection of the prostate vs high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia: long-term results. *Br J Urol* 1998;81:259-64.
- 302 Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG, Remzi M, Fakhari M, Waldert M, et al. Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. *Urology* 2001;57:66-70.
- 303 Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, et al. Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH - a randomized controlled multicenter study. *Urology* 2002;60:292-9.
- 304 Roehrborn CG, Preminger G, Newhall P, Denstedt J, Razvi H, Chin LJ, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia with the Dornier Urowave: results of a randomized, double-blind, multicenter, sham-controlled trial. *Urology* 1998;51:19-28.
- 305 Francisa EA, D'Ancona FC, Hendriks JC, Kiemeny LA, Debruyne FM, De La Rosette JJ. A randomized study comparing high-energy TUMT to TURP: quality-of-life results. *Eur Urol* 2000;38:569-75.
- 306 De la Rosette JJ, De Wildt MJ, Hofner K, Carter SS, Debruyne FM, Tubaro A. Pressure-flow study analyses in patients treated with high energy thermotherapy. *J Urol* 1996;156:1428-33.
- 307 Ahmed M. Transurethral microwave thermotherapy (Prostatron version 2.5) compared with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized, controlled, parallel study. *J Urol* 1997;79:181-5.
- 308 FDA/Center for Devices and Radiological Health (CDRH) resources page. US Food and Drug Administration Website. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P000043b.pdf>. Accessed 15 gennaio 2003.
- 309 Campo B, Bergamaschi F, Corrada P, Ordesi G. Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: a clinical and urodynamic evaluation. *Urology* 1997;49:847-50.
- 310 Roehrborn CG, Burkhard FC, Bruskewitz RC, Issa MM, Perez-Marrero R, Naslund MJ, et al. The effects of transurethral needle ablation and resection of the prostate on pressure flow urodynamic parameters: analysis of the United States randomized study. *J Urol* 1999;162:92-7.
- 311 Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months. *J Endourol* 2003;17:103-7.
- 312 Bergamaschi F. Prospective not-randomized study of TUNA vs TURP for patients with BPH demonstrating moderately high detrusor pressures and elevated symptom score. *Eur Urol* 1996;30(suppl):A984.
- 313 Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Two-year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. *Eur Urol* 2000;37:695-701.
- 314 Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz RC, Naslund MJ, Oesterling JE, Perez-Marrero R, et al. Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective, multicenter US study. *Urology* 1998;51:415-21.
- 315 Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schulman CC. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol* 2003;44:89-93.
- 316 Steele GS, Sleep DJ. Transurethral needle ablation of the prostate: a urodynamic based study with 2-year followup. *J Urol* 1997;158:1834-8.
- 317 Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, Naslund MJ, Perez-Marrero R, Shumaker BP, et al. A prospective, randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;159:1588-93.
- 318 Perry MJ, Roodhouse AJ, Gidlow AB, Spicer TG, Ellis BW. Thermo-expandable intraprostatic stents in bladder outlet obstruction: an 8-year study. *BJU Int* 2002;90:216-23.
- 319 Gesenberg A, Sintermann R. Management of benign prostatic hyperplasia in high risk patients: long-term experience with the Memotherm stent. *J Urol* 1998;160:72-6.
- 320 Oesterling JE, Kaplan SA, Epstein HB, Defalco AJ, Reddy PK, Chancellor MB. The North American experience with the UroLume endoprosthesis as a treatment for benign prostatic hyperplasia: long-term results. *Urology* 1994;44:353-62.
- 321 Guazzoni G, Bergamaschi F, Montorsi F, Consonni P, Galli L, Matozzo V, et al. Prostatic UroLume Wallstent for benign prostatic hyperplasia patients at poor operative risk: clinical, uroflowmetric and ultrasonographic patterns. *J Urol* 1993;150:1641-6.
- 322 Madersbacher S, Schatzl G, Djavan B, Stulnig T, Marberger M. Long-term outcome of transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37:687-94.
- 323 Sanghvi NT, Foster RS, Bihler R, Casey R, Uchida T, Phillips MH, et al. Noninvasive surgery of prostate tissue by high intensity focused ultrasound: an updated report. *Eur J Ultrasound* 1999;9:19-29.
- 324 Muschter R, Schorsch I, Danielli L, Russel C, Timoney A, Yachia D, et al. Transurethral water-induced thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2000;164:1565-69.
- 325 Breda G, Isgro A. Treatment of benign prostatic hyperplasia with water-induced thermotherapy:

- experience of a single institution. *J Endourol* 2002;16:123-6.
- 326 Johnson NJ, Kirby RS. Treatments for benign prostatic hyperplasia: an analysis of their clinical and economic impact in the United Kingdom and Italy. *J Outcomes Res* 1999;3:11-26.
- 327 Lowe FC, McDaniel RL, Chmiel JJ, Hillman AL. Economic modeling to assess the costs of treatment with finasteride, terazosin, and transurethral resection of the prostate for men with moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;46:477-83.
- 328 Cockrum PC, Finder SF, Ries AJ, Potyk RP. A pharmacoeconomic analysis of patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics* 1997;11:550-65.
- 329 Albertsen PC, Pellissier JM, Lowe FC, Girman CJ, Roehrborn CG. Economic analysis of finasteride: a model-based approach using data from the Proscar long-term efficacy and safety study. *Clin Ther* 1999;21:1006-24.
- 330 Hillman AL, Schwartz JS, Willian MK, Peskin E, Roehrborn CG, Oesterling JE, et al. The cost-effectiveness of terazosin and placebo in the treatment of moderate to severe benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47:169-78.
- 331 Lanes SF, Sulsky S, Walker AM, et al. A cost density analysis of benign prostatic hyperplasia *Clin Ther* 1996;18:993-1004.
- 332 Oster G, Edelsberg J, Pozniak A, Thompson D. Resource utilisation and costs of treatment with doxazosin versus tamsulosin in men with benign prostatic hyperplasia. *J Outcomes Res* 2000;4:31-40.
- 333 Baladi JF, Menon D, Otten N. An economic evaluation of finasteride for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics* 1996;9:443-54.
- 334 Meseguer-Barros CM, Fidalgo-Garcia ML, Rubio CS. Cost-effectiveness analysis of the treatment of moderate benign prostatic hyperplasia. *Aten Prim* 2000;25:546-51.
- 335 Drummond MF, O'Brien J, Stoddart GL, Torrance W. Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari. Il Pensiero Scientifico Editore Roma, 2000.
- 336 Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res* 2000;12:305-11.
- 337 Green JSA, Holden STR, Bose P, St George DP, Bowsler WG. An investigation into the relationship between prostate size, peak urinary flow rate and male erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2001;13:322-5.
- 338 Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1998;160:85-9.
- 339 Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Holsted County Study of urinary symptoms and health status. *J Urol* 1999;162:1301-6.
- 340 Girman CJ, Jacobsen SJ, Rhodes T, Guess HA, Roberts RO, Lieber MM. Association of Health-related quality of life and benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 1999;35:277-84.
- 341 Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Rohe DE, Girman CJ, Roberts RO, Lieber MM. Frequency of sexual activity and prostatic health: fact or fairy tale? *Urology* 2003;61:348-53.
- 342 Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI, Abrams P, Dabhoiwala NF, Osawa D, et al. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. *J Clin Epidemiol* 1998;51:677-85.
- 343 Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FPMJ, Bernsen RMD, Prins A, Thomas S, et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *JAGS* 2001;49:436-42.
- 344 Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001;166:569-74.
- 345 Tubaro A, Polito M, Giambroni L, Famulari C, Gange E, Ostardo E. Sexual function in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol* 2001;40(suppl 1): 19-22.
- 346 Vallancien G, Emberton M, Harving N, Moorseelaar RJA for the ALF-ONE Study Group. Sexual dysfunction in 1.274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003;169:2257-61.
- 347 Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, Fourcade R, et al, for the UrEpik Study Group. The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpik study. *BJU Int* 2003;92:719-25.
- 348 Moreira ED Jr, Lisboa Lobo CF, Diamant A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 2003;61:431-6.
- 349 Mc Vary KT, Foster H, Kusek J, Ramsdell J, Bautista O and the MTOPS Study Group. Self-reported sexual function in men with symptoms of BPH – a MTOPS Study report. *Int J Impot Res* 2002;14(suppl):1-32.