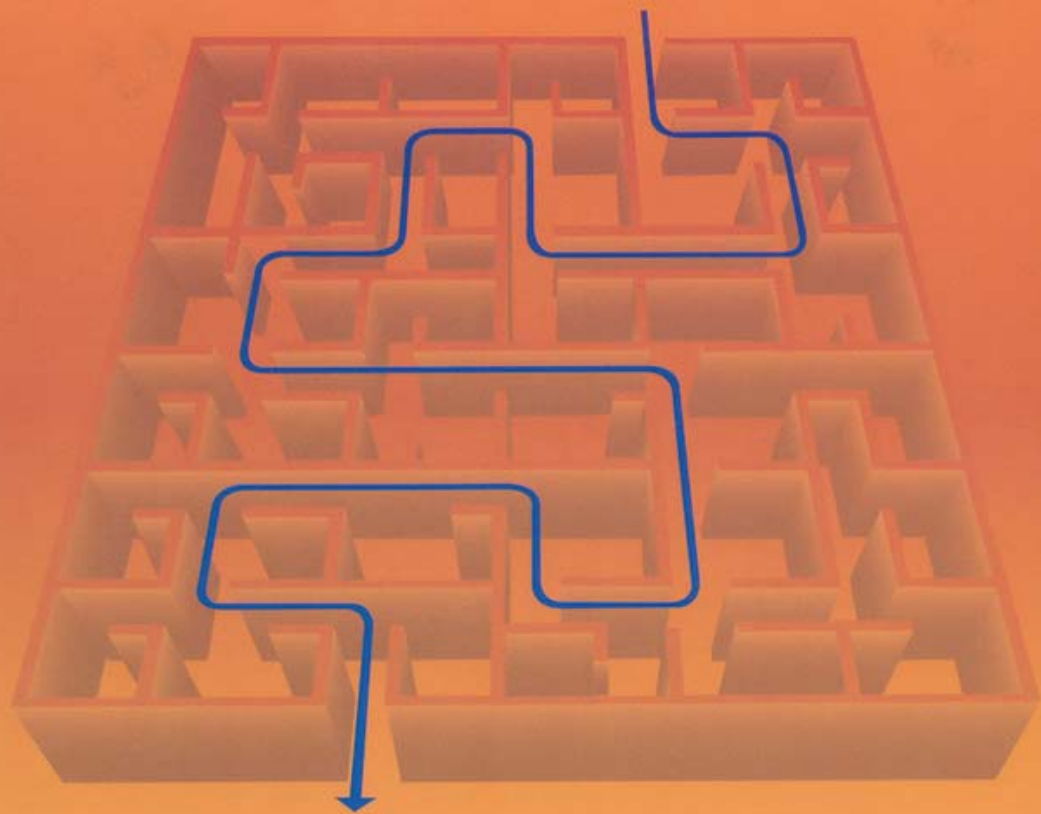


AURO.it

Associazione Urologi Italiani

Association of Italian Urologists

8° AUROLINE



Linea guida per
IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

Guideline on Benign Prostatic Hyperplasia
2004

AURO.it
Associazione Urologi Italiani
Association of Italian Urologists

8^a AUROLINE

Linee Guida per
IPERPLASIA
PROSTATICA BENIGNA

*Guideline on Benign
Prostatic Hyperplasia*

2004

A CURA DI:

Bardari Franco	Urologo	(Torino)
Bergamaschi Franco	Urologo	(Milano)
Casarico Antonio	Urologo	(Genova)
Cecchi Massimo	Urologo	(Lido di Camaiore - LU)
Conti Giario	Urologo	(Como)
Gozzi Gino	Radiologo	(Como)
Leone Gabriele	Urologo	(Civitanova M. - MC)
Mazzi Giorgio	Direttore Sanitario	(Modena)
Niro Ciro	Medico di Medina Generale	(San Severo - FG)
Pappagallo Giovanni Luigi	Epidemiologo	(Noale - VE)
Perachino Massimo	Urologo	(Casale Monferrato - AL)
Sanseverino Roberto	Urologo	(Nocera Inferiore - SA)
Spatafora Sebastiano	Coordinatore Urologo	(Reggio Emilia)
Tavoni Francesca	Geriatra	(Bologna)

CON LA COLLABORAZIONE DI:

Baronciani Dante	Metodologo - CeVEAS	(Modena)
Bassi Chiara	Documentarista - CeVEAS	(Modena)
Brunetti Massimo	Economista - CeVEAS	(Modena)
Campitelli Antonio	Urologo	(Nocera Inferiore - SA)
Capponi Giacomo	Urologo	(Genova)
Caraceni Enrico	Urologo	(Civitanova M. - MC)
Costa Nunzio	Medico di Medina Generale	(Stornarella - FG)
D'Errico Giovanni	Medico di Medina Generale	(Foggia)
De Sio Marco	Urologo	(Nocera Inferiore - SA)
Peroni Roberto	Radiologo	(Como)
Salsi Afro	Geriatra	(Bologna)
Summonti Daniele	Urologo	(Lido di Camaiore - LU)
Toma Maurizio	Geriatra	(Bologna)

REVISIONI DI:

Pescatori Edoardo	Urologo	(Modena)
Pesce Francesco	Urologo	(Verona)
Puppo Paolo	Urologo	(Genova)
Trombetta Carlo	Urologo	(Trieste)
Tubaro Andrea	Urologo	(Roma)
Vavassori Ivano	Urologo	(Bergamo)

PRESENTAZIONE

Carissimi,

è la mia prima Presentazione di una linea guida di AURO.it come Presidente dell'Associazione. Sono orgoglioso, commosso e stupefatto.

Orgoglioso per il lavoro svolto in questa linea guida particolarmente complessa quale quella della IPB; tutti sanno come si deve trattare l'ipertrofia prostatica benigna: io NO!

Le possibilità terapeutiche sono infinite: dall'osservazione alla chirurgia aperta passando attraverso tutta la farmacopea e la tecnologia svariata.

Quasi nulla è definito! La novità è soppiantata da un'altra novità: è un mondo in continuo dinamismo terapeutico. Per non parlare della definizione del grado patologico della IPB con i questionari, gli scores e le implicazioni urodinamiche. Si rischia di perdere il punto di vista clinico per inseguire chimere tecnologiche. In questo un ruolo deviante possono averlo le Case Farmaceutiche e Medicali che fanno ovviamente il loro dovere pressando l'urologo verso il proprio prodotto.

La linea guida è dalla parte dell'urologo per aiutarlo a districarsi in questo semplice ma allo stesso tempo complesso problema.

E' una linea guida molto equilibrata che leggerò con maggiore attenzione per sapere bene anch'io come si tratta l'IPB.

Come Socio ringrazio l'AURO.it per questa importante opportunità di cui possiamo usufruire.

Come Presidente esprimo l'orgoglio per il Ruolo che la nostra Associazione svolge nell'ambito delle formazioni dei suoi Iscritti; missione statutaria ed irrinunciabile.

Commosso per aver visto operare con grande entusiasmo la nuova generazione di urologi. Le nuove leve, i quarantenni su cui puntiamo per la vita della nostra Società.

Grazie a loro e a tutti i partecipanti della Consensus Conference di Milano.

Stupefatto dalla costanza e dal vigore nel perseguire, unica società scientifica, un impegno contratto con i suoi Soci quasi 10 anni fa! Le linee guida sono un fiore all'occhiello di AURO.it. Il verbo di Alberto Mandressi e di Paolo Puppo si è diffuso ed ha prosperato.

Il concetto di linea guida è entrato nel nostro modo di pensare. Siamo all'ottava; dobbiamo aggiornarle! Molto abbiamo ancora da fare!

E per finire il mio pensiero e ringraziamento va allo sponsor, Yamanouchi, che ha voluto supportare in modo assolutamente "non condizionante" e trasparente l'iniziativa e senza il quale questa costosa opera non avrebbe mai potuto vedere la luce.

Il Presidente
Michele Gallucci

Indice

1. Introduzione	1
1.1. Perché una linea guida sull'IPB	3
1.1.1. Prevalenza dell'IPB	3
1.1.2. Costi socio-economici in Italia	4
1.1.3. Scopo della Linea Guida	6
1.2. Perché una linea guida italiana sull'IPB	8
1.3. Applicabilità	9
1.3.1. Popolazione "bersaglio"	9
1.3.2. Utilizzatori	10
1.3.3. Durata di validità	10
1.4. Scelta della Metodologia	11
1.4.1. Struttura del report	12
1.5. Dichiarazione di conflitto di interesse	13
1.6. Bibliografia	14
2 a. Evidenze Scientifiche, Raccomandazioni e Algoritmo diagnostico-terapeutico	17
2 b. <i>Scientific evidence, Recommendation and Algorithm</i> <i>(English version)</i>	37
3. Metodologia	57
3.1. Introduzione	59
3.2. <i>Summary of the methodology (English version)</i>	60
3.3. Scelta della Commissione	62
3.4. Metodo utilizzato per la ricerca e l'analisi delle evidenze scientifiche	63
3.4.1. Strategia della ricerca della Letteratura	63
3.4.2. Selezione dei lavori	64
3.4.2.1. Diagramma di Selezione	64
3.4.3. Quality assessment, estrazione e sintesi dei dati	65
3.5. Graduazione (Grading) delle Raccomandazioni	66
3.6. Metodologia delle valutazioni economiche	68
3.6.1. Metodologia della ricerca bibliografica delle valutazioni economiche	69
3.7. Indagine sulla pratica clinica corrente: il questionario	72
3.8. Consensus Conference	74
3.9. Revisioni del testo	74
3.10. Bibliografia	75

4. La Malattia IPB	77
4.1 Definizione di IPB	79
4.2. Definizione di LUTS e acronimi ICS	80
(Estratto da: Standardizzazione della terminologia relativa alla funzione del tratto urinario inferiore. Rapporto della sottocommissione della International Continence Society)	
4.2.1 Sintomi del tratto urinario inferiore (<i>LUTS</i>)	81
4.2.1.1. Sintomi relativi alla fase di riempimento (<i>storage symptoms</i>)	81
4.2.1.2. Sintomi relativi alla fase di svuotamento (<i>voiding symptoms</i>)	82
4.2.1.3. Sintomi post minzione (<i>post micturition symptoms</i>)	83
4.2.1.4. Dolore genitale o al tratto urinario inferiore (<i>genital and lower urinary tract pain</i>)	83
4.2.1.5. Sindromi del dolore genito-urinario e sindromi sintomatiche indicative di LUTD (<i>genito-urinary syndromes and symptom syndromes suggestive of LUTD</i>)	83
4.2.2. Segni che indicano una disfunzione del tratto urinario inferiore (<i>signs suggestive of lower urinary tract dysfunction-LUTD</i>)	85
4.2.2.1. Misurazione della frequenza, gravità e impatto dei sintomi nel tratto urinario inferiore (<i>measuring the frequency, severity and impact of lower urinary tract symptoms</i>)	85
4.2.2.2. Test del pannolino (pad testing)	86
4.2.3. Condizioni	86
4.2.4. Bibliografia	87
4.3. Percezione dei sintomi	89
4.3.1. Sintesi e raccomandazioni	89
4.3.2. Bibliografia	90
4.4. Evoluzione della I.P.B.	93
4.4.1. Fattori di rischio	94
4.4.2. Sintesi e raccomandazioni	94
4.4.3. Bibliografia	95
5. Diagnosi	99
5.1. Anamnesi	101
5.1.1. Familiarità	101
5.1.2. Terapie concomitanti	102
5.1.3. Malattie infiammatorie	102
5.1.4. Patologie non urologiche concomitanti	102
5.1.5. Stile di vita	103
5.1.6. Disturbi sessuali	103
5.1.7. Sintesi e raccomandazioni	103
5.1.8. Bibliografia	104
5.2. Valutazione dei Sintomi	106
5.2.1. Sintesi e raccomandazioni	108

5.2.2. Bibliografia	109
5.3. Esame Obiettivo	111
5.3.1. Esplorazione rettale	111
5.3.2. Sintesi e raccomandazioni	112
5.3.3. Bibliografia	113
5.4. Esame Urine	113
5.4.1. Sintesi e raccomandazioni	114
5.4.2. Bibliografia	114
5.5. Creatininemia	115
5.5.1. Sintesi e raccomandazioni	115
5.5.2. Bibliografia	115
5.6. PSA	116
5.6.1. Sintesi e raccomandazioni	117
5.6.2. Bibliografia	118
5.7. Residuo postminzionale	119
5.7.1. Sintesi e raccomandazioni	120
5.7.2. Bibliografia	121
5.8. Valutazione del volume prostatico	121
5.8.1. Sintesi e raccomandazioni	122
5.8.2. Bibliografia	122
5.9. Imaging	124
5.9.1. Ecografia	124
5.9.1.1. Transrettale	124
5.9.1.2. Renale	124
5.9.1.3. Andrologica	126
5.9.2. Esami contrastografici	126
5.9.2.1. Urografia endovenosa	126
5.9.2.2. Cistouretrografia retrograda e minzionale	127
5.9.2.3. Uretero-pielografia retrograda (UPR) e pielografia discendente.	127
5.9.2.4. Tomografia computerizzata dell'apparato urinario	127
5.9.2.5. Risonanza magnetica	127
5.9.2.6. Ruolo degli esami contrastografici nello studio del paziente con LUTS/IPB	127
5.9.3. Sintesi e raccomandazioni	128
5.9.4. Bibliografia	129
5.10. Urodinamica	132
5.10.1. Diario Minzionale	132
5.10.1.1. Sintesi e raccomandazioni	134
5.10.1.2. Bibliografia	134
5.10.2. Flussimetria	135
5.10.2.1. Sintesi e raccomandazioni	138
5.10.2.2. Bibliografia	138

5.10.3. Studio Pressione/Flusso	139
5.10.3.1. Sintesi e raccomandazioni	143
5.10.3.2. Bibliografia	143
5.11. Endoscopia	149
5.11.1. Sintesi e raccomandazioni	149
5.11.2. Bibliografia	150
6. Terapia	151
6.1. Vigile Attesa	153
6.1.1. Sintesi e raccomandazioni	153
6.1.2. Bibliografia	153
6.2. Terapia Medica	155
6.2.1. α_1 -litici	155
6.2.1.1. Selezione del dosaggio	155
6.2.1.2. Farmacocinetica	155
6.2.1.3. Efficacia clinica	156
6.2.1.3.1. Questionari sintomatologici	156
6.2.1.3.2. Qualità della vita.	156
6.2.1.3.3. Flusso urinario.	156
6.2.1.4. Effetti collaterali	157
6.2.1.5. Sintesi e raccomandazioni	157
6.2.1.6. Bibliografia	158
6.2.2. Inibitori 5- α -reduttasi (5ARI)	161
6.2.2.1. Finasteride	161
6.2.2.1.1. Efficacia clinica	161
6.2.2.1.1.1. Questionari sintomatologici	161
6.2.2.1.1.2. Qualità della vita	161
6.2.2.1.1.3. Flusso urinario	163
6.2.2.1.1.4. Volume prostatico	163
6.2.2.1.1.5. Ritenzione urinaria acuta (RAU)	164
6.2.2.1.1.6. Trattamenti chirurgici	164
6.2.2.1.2. Finasteride e PSA	164
6.2.2.1.3. Effetti collaterali	164
6.2.2.2. Dutasteride	164
6.2.2.3. Sintesi e raccomandazioni	165
6.2.2.4. Bibliografia	165
6.2.3. Altri trattamenti	168
6.2.3.1. Fitoderivati	168
6.2.3.1.1. Serenoa Repens	169
6.2.3.1.2. Pygeum Africanum	169
6.2.3.1.3. Altri preparati	169
6.2.3.2. Mepartricina	169

6.2.3.3	Terapia antiandrogena	170
6.2.3.4	Sintesi e raccomandazioni	170
6.2.3.5	Bibliografia	170
6.2.4	Terapie combinate	172
6.2.4.1	Sintesi e raccomandazioni	175
6.2.4.2	Bibliografia	175
6.2.5	Valutazioni economiche sugli interventi con farmaci	176
6.2.5.1	Valutazione economica preliminare della terapia combinata con inibitori della 5- α -reduttasi (5ARI) e α_1 -litici	177
6.2.5.2	Bibliografia	179
6.3.	Terapia Chirurgica	181
6.3.1.	Adenomectomia Prostatica a cielo aperto, Resezione Prostatica Transuretrale (TURP) e Incisione Cervico-Prostatica Transuretrale (TUIP)	181
6.3.1.1.	Introduzione	181
6.3.1.2.	Indicazioni	181
6.3.1.3.	Preparazione all'intervento	182
6.3.1.4.	Scelta della tecnica chirurgica	182
6.3.1.5.	Risultati	183
6.3.1.6.	Complicanze	185
6.3.1.6.1.	Intraoperatorie e postoperatorie precoci	185
6.3.1.6.2.	Tardive	186
6.3.1.7.	Risultati a lungo termine	186
6.3.1.7.1.	Ritrattamenti	186
6.3.1.7.2.	Mortalità a lungo termine	187
6.3.1.8.	Sintesi e Raccomandazioni	187
6.3.1.9.	Bibliografia	188
6.3.2.	Vaporizzazione Prostatica Transuretrale (TUVAP)	192
6.3.2.1.	Sintesi e raccomandazioni	192
6.3.2.2.	Bibliografia	193
6.3.3.	Resezione/enucleazione prostatica con Laser ad Olmio	193
6.3.3.1.	Tecnica operatoria	193
6.3.3.2.	Risultati, complicanze, durata e limitazioni	194
6.3.3.3.	Sintesi e raccomandazioni	194
6.3.3.4.	Bibliografia	195
6.3.4.	Valutazioni economiche della Terapia Chirurgica	196
6.3.4.1.	Bibliografia	197
6.4.	Terapie Mininvasive	198
6.4.1.	Laser	198
6.4.1.1.	Tipi di laser	198
6.4.1.2.	Fibre ad angolo retto	199
6.4.1.2.1.	Tecnica di intervento	199
6.4.1.2.2.	Risultati, morbilità, durata, limitazioni	199

6.4.1.3. Coagulazione laser interstiziale (ILC)	200
6.4.1.3.1. Tecnica operatoria	200
6.4.1.3.2. Risultati, complicanze, durata, e limitazioni	200
6.4.1.4. Sintesi e raccomandazioni.	201
6.4.1.5. Bibliografia	202
6.4.2. TransUrethral Microwawe Thermoherapy (TUMT)	205
6.4.2.1.. Introduzione	205
6.4.2.2. Selezione dei pazienti	206
6.4.2.3. Iter diagnostico	206
6.4.2.4. Risultati sui sintomi e qualità della vita	206
6.4.2.5. Risultati urodinamici	207
6.4.2.6. Risultati ecografici	208
6.4.2.7. Complicanze	209
6.4.2.8. Attività sessuale	210
6.4.2.9. Fallimenti	211
6.4.2.10. Follow up	211
6.4.2.11. Sintesi e raccomandazioni	211
6.4.2.12. Bibliografia	212
6.4.3. TransUrethral Needle Ablation (TUNA)	213
6.4.3.1. Introduzione	213
6.4.3.2. Selezione dei pazienti	214
6.4.3.3. Iter diagnostico	214
6.4.3.4. Risultati sui sintomi e qualità della vita	214
6.4.3.5. Risultati urodinamici	215
6.4.3.6. Risultati ecografici	216
6.4.3.7. PSA	216
6.4.3.8. Complicanze	216
6.4.3.9. Attività sessuale	217
6.4.3.10. Fallimenti	217
6.4.3.11. Follow up	217
6.4.3.12. Sintesi e raccomandazioni	218
6.4.3.13. Bibliografia	218
6.4.4 Altri trattamenti	219
6.4.4.1. Stent prostatici	219
6.4.4.2. Transrectal High intensity Focused Ultrasound (HIFU)	220
6.4.4.3. Water Induced Thermoherapy (WIT)	221
6.4.4.4. Alcolizzazione intraprostatica e altre metodiche	221
6.4.4.5. Sintesi e raccomandazioni	221
6.4.4.6. Bibliografia	222
6.4.5. Valutazioni economiche sulle Terapie Mininvasive	223
6.4.5.1. Bibliografia	224

7. LUTS/IPB e sessualità	225
7.1. Influenza di LUTS/IPB sulla sessualità	227
7.1.1. Attività sessuale ed età	227
7.1.2. Sistemi di valutazione della funzione sessuale	228
7.1.3. Relazione tra LUTS/IPB e funzione sessuale	229
7.1.3.1. Conclusioni	233
7.2. Influenza delle terapie per IPB sulla sessualità	234
7.2.1. Terapie mediche	235
7.2.1.1. α_1 - litici	235
7.2.1.1.1. Terazosina	235
7.2.1.1.2. Doxazosina	235
7.2.1.1.3. Alfuzosina	235
7.2.1.1.4. Tamsulosin	236
7.2.1.1.5. Conclusioni	236
7.2.1.2. Inibitori della 5- α -reduttasi	237
7.2.1.2.1. Finasteride	237
7.2.1.2.2. Dutasteride	239
7.2.1.3. Terapia Combinata (5ARI + α_1 - litici)	239
7.2.2. Terapie chirurgiche	241
7.2.2.1. TURP	241
7.2.2.2. TUVAP	242
7.2.2.3. Chirurgia a cielo aperto	242
7.3. Sintesi e Raccomandazioni	243
7.4. Bibliografia	245
8. Struttura organizzativo-gestionale dell'assistenza al paziente con IPB	251
8.1. Come trasferire nella pratica clinica le raccomandazioni relative all'ipertrofia prostatica benigna	253
8.1.1. Passaggi per l'implementazione locale delle linee guida	254
8.1.1.1. Costituzione di un gruppo multidisciplinare	254
8.1.1.2. Lettura "raccomandazione per raccomandazione"	254
8.1.1.3. Quanto siamo distanti dalla sua attuazione ?	254
8.1.1.4. Quali sono i fattori di ostacolo per l'attuazione della raccomandazione ?	255
8.1.1.5. Quali sono le azioni e gli strumenti per superare i fattori di ostacolo ?	255
8.1.1.6. La definizione del piano di implementazione	256
8.1.1.7. Il processo di valutazione	256
8.1.2. Implementazione delle Linee Guida: accorgimenti legati alla contingenza locale	256
8.1.2.1. Linguaggio comune	257
8.1.2.2. Obiettivo del gruppo	257
8.1.2.3. Rapporti con i cittadini	257

8.1.2.4. Grado di specializzazione delle strutture: il caso del “Centro per l’I.P.B.”	257
8.1.2.5. I tempi d’attesa	258
8.1.2.6. Il valore dell’interdisciplinarietà	258
8.1.2.7. ...e, infine,...i costi	259
8.2. Note bibliografiche	260
9. Appendici	261
9.1. Commissione della Linea Guida	263
9.2. Protocollo delle Review	266
9.3. Quesiti Scientifici delle Review, sfaccettature dei quesiti, Parole Chiave	268
9.4. Diagramma di Selezione dei lavori scientifici	278
9.5. Extraction Forms	279
9.6. Fasi della valutazione economica	290
9.7. Elenco dei questionari pervenuti	292
9.8. Risultati del questionario	298
9.9. Risultati della Consensus Conference	307

GUIDA ALLA LETTURA DEL TESTO

In queste linee guida sono presenti capitoli e paragrafi in lingua inglese: *i titoli di questi sono contraddistinti dal carattere in corsivo*. I riferimenti a detti capitoli o paragrafi *sono in corsivo di colore blu*.

In this guideline some basic chapters and paragraphs are translated in English, whose titles and headers are printed in italics. Words or sentences referring to those chapters are printed in blue.

FORMATO DEI RICHIAMI NEL TESTO

In parentesi quadra [] sono riportate le voci bibliografiche citate in ordine di comparizione. Es: [91]. Più voci per un medesimo punto sono raggruppate nella medesima parentesi. Es: [63,69]. Se i numeri di riferimento sono uniti da un trattino, es. [44-48], significa che vengono citate tutte le voci comprese tra i due numeri.

In parentesi graffa { } sono richiamate le TABELLE, TAVOLE e FIGURE contrassegnate con il medesimo numero del capitolo cui si riferiscono. Se ricorrono più tavole nel medesimo capitolo queste sono citate successivamente con il numero del capitolo cui viene aggiunto il numero d’ordine preceduto da -. Es: {Tabella 2.3.-2} {Fig. 2.4.3.-2}

Segni di richiamo nelle tabelle, es: †, °, *, §, #, ecc., rimandano alle didascalie della tabella stessa.

I rimandi ad altro capitolo o paragrafo o capoverso vengono citati in corsivo fra parentesi tonda. Es: (VEDI 2.5.1.)

1. Introduzione

1.1. Perché una linea guida sull'IPB

La patologie prostatiche sono tra le malattie più frequenti nel maschio di età superiore ai 50 anni e il loro impatto socioeconomico è molto rilevante, di conseguenza la necessità di razionalizzare la gestione dei pazienti è molto forte.

1.1.1. Prevalenza dell'IPB

In letteratura i dati epidemiologici dell'iperplasia prostatica benigna (IPB) sono piuttosto variabili in quanto fortemente influenzati dai criteri adottati per definire la malattia. Generalmente esse comprendono: l'ingrandimento della prostata, la presenza di sintomatologia delle vie urinarie inferiori (Low Urinary Tract Symptoms, LUTS), la riduzione del flusso urinario, l'ostruzione urodinamica o l'iperplasia diagnosticata istologicamente.

Una survey condotta negli Stati Uniti (Contea di Olmsted) ha definito la IPB sulla base di un punteggio all'I-PSS (International Prostate Symptom Score) uguale o maggiore di 7 e flusso urinario inferiore a 15 ml/sec. Quella indagine ha indicato che la prevalenza della IPB è del 17% negli uomini nella classe di età 50-59 anni, del 27% nella classe 60-69 anni e 37% in quella 70-79 [1].

I dati dello studio internazionale Triumph, che ha usato un database della medicina primaria, indicano un prevalenza in Inghilterra che varia da 3,5 % nei quarantenni a 35% negli ottantenni [2].

Una survey condotta in Spagna (Andalusia) su ultra quarantenni, ha mostrato che la prevalenza di IPB (definita come I-PSS > 7, flusso urinario massimo < 15 ml/sec e prostata di 30 grammi o più) era del 11,8% (con minimo del 0,8% nei trentenni e massimo del 30% negli ultra settantenni). La prevalenza di sintomi moderati o severi era riferita nel 24,9% dei casi; il 12,4% degli intervistati riferiva cattiva qualità di vita [3].

Uno studio di coorte retrospettivo condotto in Olanda tra il 1995 e il 2000 su 80774 uomini di età maggiore uguale a 45 anni, usando i database della medicina generale, ha indicato che la prevalenza totale di LUTS/IPB era del 10,3% (con un minimo di 2,7% nella classe 45-49 anni e un massimo del 24% ad 80 anni). Il tasso di incidenza era del 15 per 1000 uomini/anno (con un minimo di 3 nella classe 45-49 anni e un massimo del 38 in quella 75-79) [4].

In sintesi la Prevalenza di LUTS di grado moderato-severo, tenendo in considerazione 64989 soggetti di 17 studi cross-sectional [3-19] fatti negli anni 1994-2003 su uomini con età mediana di 65 anni, risulta essere del 14% - 43% (escluso uno studio "outlier" in cui è del 60%) con un valore medio pesato del 37%.

Sebbene la malattia abbia una bassa mortalità (uno studio condotto sui database di mortalità dell'OMS ha mostrato che il tasso di mortalità europeo per IPB alla fine degli anni novanta era di 0,35 x 100.000 abitanti, con un calo di oltre il 90% sui valori degli anni cinquanta [20]), gli studi community-based, dimostrano che la progressione della severità della sintomatologia conduce ad un aumento misurabile del danno di qualità di vita.

1.1.2. Costi socio-economici in Italia

Dai dati dell'International Marketing Services (IMS) il numero di prestazioni sanitarie legate alle affezioni prostatiche sono esorbitanti, infatti l'IPB è la seconda patologia per diagnosi effettuate negli uomini ogni anno in Italia, dietro solo ad un'affezione ad altissima prevalenza come l'ipertensione arteriosa e davanti ad altre malattie molto frequenti quali la malattia ischemica cronica, i disturbi del metabolismo lipidico, e il diabete mellito. {TAVOLA 1.1.2.-1} Inoltre il numero di visite è andato costantemente aumentando negli ultimi anni {TAVOLA 1.1.2.- 2} [21].

TAVOLA 1.1.2-1. Principali diagnosi nei pazienti maschi in Italia nel 2003

	Diagnosi	Numero di Visite
1	Iperensione Essenziale Primaria	24.699.223
2	Iperplasia Prostatica Benigna	8.173.432
3	Malattia Ischemica Cronica Cardiaca	7.924.284
4	Malattie Metaboliche Lipoproteiche	7.683.655
5	Diabete Mellito	5.950.499
6	Dorsalgia	4.115.065
7	Asma	3.220.372
8	Faringite	3.186.878
9	Gastrite/Duodenite	2.987.826
10	Pneumopatia Ostruttiva Cronica	2.597.779
	Numero totale di diagnosi	181.941.072

Altri indici del forte impatto economico dell'IPB in Italia si rilevano dai dati del Ministero Salute sulla spesa per i farmaci rimborsati dal SSN e sul numero di ricoveri per questa patologia {TAVOLE 1.1.2.-3 e 4} [22]

TAVOLA 1.1.2.-2: Evoluzione del numero di visite per IPB dal 1990 al 2003 (x .000)

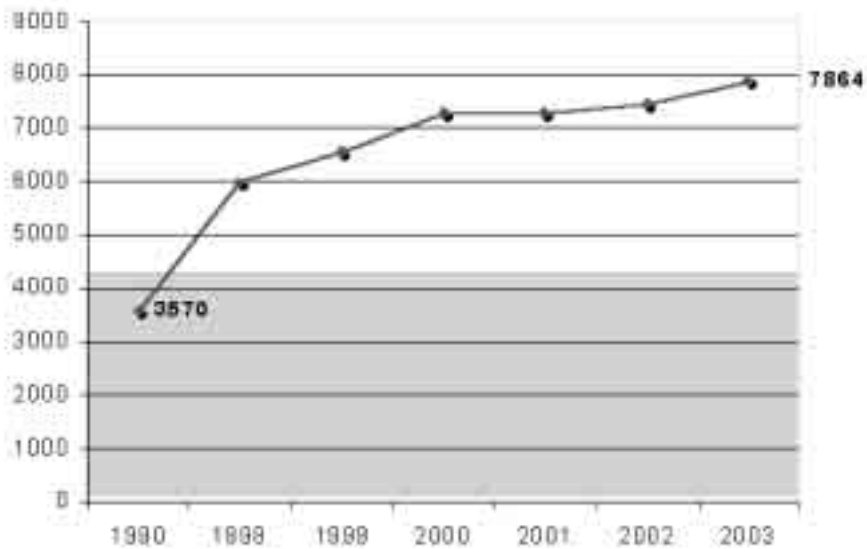


TAVOLA 1.1.2.-3: Spesa per i farmaci rimborsati dal SSN

	Spesa (milioni •) Anno 2003	Variazione vs 2002	
		spesa	quantità
Tamsulosina	126,7	+9,3%	+12,9%
Finasteride	100,6	+0,4%	+6,1%
Alfuzosina	55,2	+72,9%	+91,4%
Terazosina	36,7	-23,7%	+8,2%
Doxazosina (Benur)	8,6	-6,2%	-0,3%
Doxazosina (Cardura)*	162,6	+3,1%	+8,1%

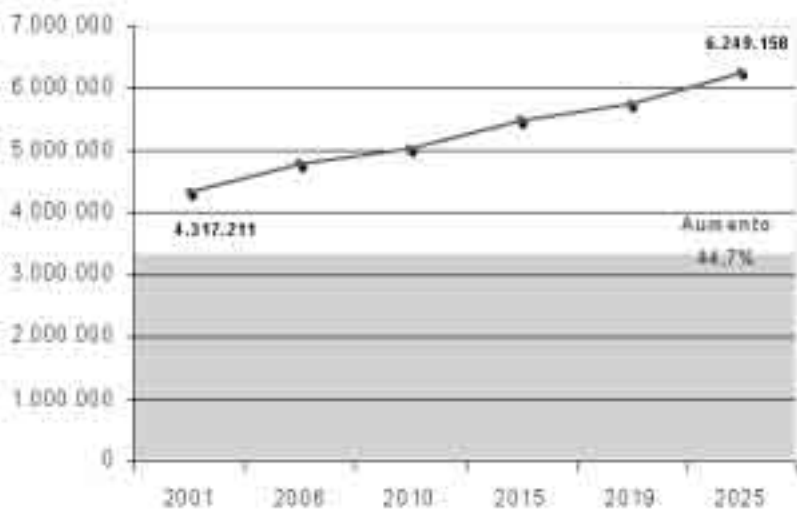
* utilizzato con indicazione per ipertensione arteriosa

Considerando che la prevalenza dell'IPB aumenta con l'aumentare dell'età, con l'invecchiamento progressivo della popolazione, fenomeno particolarmente rilevante in Italia {TAVOLA 1.1.-5} [23], l'impatto economico della patologia sarà sempre più importante.

TAVOLA 1.1.2.-4: Ricoveri per IPB in Italia nel 2001

DRG	NUMERO CASI	GIORNI DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA
348 IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA, CON CC	4.382	27.179	6,2
349 IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA, SENZA CC	10.472	47.655	4,6

TAVOLA 1.1.2.-5: Previsione di crescita della popolazione italiana maschile con età > 65 anni



1.1.3. Scopo della Linea Guida

Di fronte ad un prevedibile forte aumento di richiesta di salute e di qualità di vita dei pazienti con LUTS riferibili all'IPB, le risorse economiche impegnate per questa patologia non potranno aumentare di pari passo. Sarà pertanto necessario un accurato "governo clinico" che non può prescindere dalle evidenze scientifiche per potere fare processi di "audit" e di "clinical effectiveness" che sono alla base del "continuing quality

La funzione di questa Linea Guida è Culturale/Educativa.

Scopo della Linea Guida

- Sono state redatte con l'obiettivo di essere uno strumento per:
1. aiutare il medico e il paziente nei processi di decision-making riguardanti l'IPB;
 2. essere utilizzato dagli organismi deputati a dare inizio ai processi di miglioramento continuo della qualità delle prestazioni.

improvement". Le linee guida (LG) rispondono a questa richiesta di analisi delle evidenze scientifica. Bisogna sottolineare però che esse non hanno una unica e ben definita tipologia. Possono essere diverse a secondo di chi le produce (Società Scientifiche o Professionali; comitati costituiti dalle Aziende Ospedaliere o Sanitarie Locali; Agenzie regionali o nazionali di sanità pubblica etc) e/o a secondo dello scopo per cui sono promulgate, che può variare da un intento culturale/educativo ad uno regolatorio. [24]

Le presenti LG sono prodotte da una società scientifica urologica a carattere nazionale, l'AURO.it (il cui statuto e "mission" possono essere consultati al sito www.auro.it) grazie alla collaborazione di una associazione di medici di medicina generale (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 (*VEDI APPENDICE 9.1.*). In considerazione di queste caratteristiche il loro scopo è principalmente quello di avere una funzione culturale/educativa.

La commissione all'inizio dei lavori si è data l'obiettivo di produrre un documento che possa:

- a) aiutare il medico e il paziente nel processo di decision-making nei vari passaggi diagnostici e terapeutici che riguardano l'IPB;
- b) essere utilizzato dagli organismi deputati a dare inizio ai processi di "miglioramento continuo della qualità delle prestazioni" (continuing quality improvement).

In conformità di quanto enunciato dal Piano Nazionale per le Linee Guida, non è intenzione pertanto di questa pubblicazione essere uno strumento "regolatorio", né definire degli standard o dei rigidi protocolli per percorsi diagnostico-terapeutici. [24]

1.2. Perché una linea guida italiana sull'IPB

Nell'ultimo decennio sono state pubblicate diverse linee guida sull'IPB, alcune delle quali promulgate recentemente da prestigiose società scientifiche e organismi internazionali. [25, 26]. Ciò potrebbe far pensare che produrre una LG italiana su questa patologia fosse uno sforzo inutile e costoso. In realtà una LG, per poter essere utilizzata, non può prescindere dal contesto socio-economico-culturale e dalla struttura del Sistema Sanitario Nazionale del paese in cui devono essere implementate e per questo motivo moltissime nazioni ne hanno prodotto delle proprie. In letteratura si rilevano 17 LG nazionali {TAVOLA 1.2.-1} [27-31] oltre alle 2, già citate, LG internazionali [25, 26].

In considerazione di questa vasta letteratura si sarebbe potuto sintetizzarne le informazioni e adattarle alla realtà italiana. Diversi fattori, però, ci hanno convinto a non utilizzare questa metodologia e a produrre una LG ex novo:

1. dalla comparazione tra le LG si rileva un'ampia variabilità di raccomandazioni con messaggi non univoci dovuti alla mancanza, per molti argomenti, di evidenze scientifiche certe che hanno portato spesso a dover fare affermazioni basate sul consenso [27, 28, 31];
2. ci sono differenze nella composizione dei team di clinici coinvolti nella loro stesura e nella tipologia di professionisti a cui erano rivolte;
3. alcune LG, soprattutto quelle dell'EAU e della 5th International Consultation on BPH, non possono essere considerate delle Evidence Based Clinical Guidelines; inoltre le metodologie e i sistemi di grading della evidenza scientifica utilizzati nelle varie iniziative nazionali erano molto diversi e, a volta, opinabili.

In conclusione produrre delle LG italiane sull'IPB non è stata una scelta ma un'urgente necessità.

TAVOLA 1.2 - 1. Linee Guida Nazionali sull'IPB promulgate nell'ultimo decennio

Nazione	Anno	Clinici coinvolti	Nazione	Anno	Clinici coinvolti
Islanda	1993	Urologi e MMG	Lettonia	1998	Urologi e MMG
Portogallo	1993	MMG	Olanda	1998	Urologi e MMG
Rep. Ceca	1994	Urologi e MMG	Malesia	1998	?
Australia	1996	MMG	Danimarca	1999	Urologi e MMG
Francia	1996	Urologi e MMG	Germania	1999	Urologi
Svezia	1996	Urologi e MMG	Singapore	1999	?
Norvegia	1996	Urologi e MMG	Finlandia	2001	Urologi, MMG e Internisti
Regno Unito	1997	Urologi			
Brasile	1998	Urologi	Stati Uniti	2003	Urologi, MMG e Internisti

1.3. Applicabilità

Popolazione “bersaglio”	Queste Linee Guida sono intese per essere applicate solo agli uomini con i segni e sintomi delle basse vie urinarie riferibili ad IPB (LUTS/IPB)
Utilizzatori	<ol style="list-style-type: none">1. Clinici coinvolti nei vari aspetti della gestione della patologia2. Membri degli organismi deputati ad implementare i processi di “miglioramento continuo della qualità delle prestazioni”3. Professionisti deputati all’amministrazione della salute pubblica
Revisione	La durata di validità della Linee Guida è di almeno 5 anni

1.3.1. Popolazione “bersaglio”

Passo fondamentale nella produzione di una Linea Guida è definire a priori il “Campo di Applicabilità”, cioè la popolazione di pazienti, che possiamo anche definire “popolazione bersaglio”, per la quale sono valide le raccomandazioni che vengono emanate [32].

Le presenti Linee Guida sono intese per essere applicate solo agli uomini con i segni e sintomi delle basse vie urinarie riferibili ad IPB. Ogni soggetto che non risponda, in qualsiasi momento del processo diagnostico-terapeutico, alle caratteristiche definite nel sopraccitato “campo di applicabilità” non è elegibile per l’applicazione delle raccomandazioni di comportamento clinico elaborate in questo testo.

Rispetto alle definizioni di applicabilità di altre linee guida è stato deciso di eliminare il limite minimo di età in quanto gli studi epidemiologici hanno rilevato che l’affezione è presente, seppur con bassi tassi di prevalenza, anche nella popolazione maschile con meno di 50 anni (*VEDI 1.1.1.*).

1.3.2. Utilizzatori

Altra caratteristica necessaria di una LG è quella di esplicitare quali sono le categorie professionali a cui essa è rivolta [32,33].

Essendo lo scopo principale di questo prodotto (*VEDI 1.1.3.*) l'aiuto al medico e al paziente nel processo di decision-making riguardante l'IPB, essa è chiaramente rivolta a tutti i clinici coinvolti nei vari aspetti della gestione della patologia (MMG, urologi, geriatri, internisti, radiologi). Inoltre la pubblicazione è anche indirizzata a chi fa parte degli organismi deputati ad implementare i processi di "miglioramento continuo della qualità delle prestazioni" (continuing quality improvement). Infine, avendo una sezione dedicata agli aspetti organizzativo-gestionali dell'assistenza al paziente con IPB, può essere uno strumento utilizzato dai professionisti deputati all'amministrazione della salute pubblica.

1.3.3. Durata di validità

Nel 2003 l'American Urological Association ha promulgato le proprie LG sull'IPB dichiarando di eseguire la revisione di quelle prodotte nel 1994 dall'AHCP (oggi noto come Agency for Healthcare Research and Quality). Nonostante fossero passati 9 anni dalla stesura precedente il panel ha deciso che una "revisione basata sull'evidenza non era necessaria" per quel che riguardava le raccomandazioni diagnostiche che sono state lievemente modificate esclusivamente sulla base delle opinioni degli esperti della commissione [30]. L'European Association of Urology ha eseguito due revisioni delle proprie LG sull'IPB a distanza di 2 anni l'una dall'altra [26]. La produzione di questi aggiornamenti non si è basata però su criteri metodologici espliciti e su una dichiarata revisione sistematica della letteratura. Le LG sostenute dal World Health Organization [25] sono state aggiornate ogni 3 anni, ma la revisione dell'ultima stesura del 2001 è prevista per il 2005/2006.

Considerando le esperienze di queste organizzazioni è ragionevole ritenere che le presenti LG possano avere una validità di 5 anni che potrebbe essere maggiore per la parte concernente l'approccio diagnostico.

1.4. Scelta della metodologia utilizzata

AURO.it ha una importante esperienza nella produzione delle linee guida essendo arrivati con questa alla 8° edizione delle Auroline. Fin dalla redazione della prima LG, che è stata pubblicata nel 1997 e che aveva come argomento la calcolosi urinaria [34], è stata utilizzato un rigoroso ed esplicito percorso metodologico che aveva come riferimento principale le indicazioni date da un documento della Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM) pubblicato nel 1996 [33]. Tale percorso è sempre stato basato sui seguenti 10 punti:

1. *Identificazione dell'argomento;*
2. *Identificazione degli utilizzatori;*
3. *Identificazione del gruppo di lavoro multidisciplinare;*
4. *Revisione della letteratura e definizione dello stato dell'arte;*
5. *Stesura di una prima bozza in cui sono sottolineati i dati acquisiti e soprattutto i punti controversi;*
6. *Compilazione di un questionario da inviare ai potenziali utilizzatori della linea guida, per conoscere l'atteggiamento corrente tenuto da essi nei confronti della patologia;*
7. *Valutazione dei risultati del questionario ed identificazione dei punti da discutere o degli atteggiamenti non conformi all'evidenza scientifica;*
8. *Convocazione di una Consensus Conference in cui vengono discussi i punti controversi, esposti i dati acquisiti nell'ambito della letteratura scientifica e quelli rilevati nella pratica clinica corrente;*
9. *Stesura del testo definitivo;*
10. *Pubblicazione e diffusione delle linee guida.*

Anche la produzione della corrente LG ha seguito questa metodologia che è adatta per redigere delle Evidence Based Clinical Guidelines (EBCG). Le caratteristiche che deve avere una EBCG sono state enunciate dal Piano Nazionale per le Linee Guida [24,35] che ha definito i passi essenziali necessari per promulgarle:

- a. *Ricerca Sistematica della letteratura, cioè ricerca di tutte le evidenze rilevanti;*
- b. *Esplicita descrizione del processo di Analisi Critica delle evidenze;*
- c. *Analisi in un Contesto Multidisciplinare;*
- d. *Esplicita descrizione della classificazione della qualità delle evidenze.*

Grande attenzione è stata pertanto messa nella revisione delle evidenze scientifiche, nella loro analisi, nel loro grading e nell'esplicitare tutto il percorso metodologico (*VEDI 3.*) In particolare, per la ricerca e l'analisi delle evidenze scientifiche, non essendo ancora consultabile on line il manuale metodologico del PNLG [35], sono state seguite le indicazioni del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York [36] mentre per il grading delle evidenze scientifiche e della forza delle raccomandazioni è

stato applicato lo schema proposto dal CeVEAS e adottato dal PNLG (VEDI 3.) [35,37].

1.4.1. Struttura del Report

Nonostante gli enormi sforzi investiti nelle produzione delle LG, la loro qualità varia considerevolmente. Per tale motivo nell'aprile 2002 si è tenuta la Conferenza sulla Standardizzazione delle Linee Guida (Conference on Guidelines Standardization - COGS) per definire lo standard dei report finali in modo da promuoverne la qualità e facilitarne l'implementazione. È stata emanata una checklist di 18 caratteristiche che una LG deve avere per risultare valida e utilizzabile [32]. Come suggerito dalla conferenza in questa pubblicazione la checklist è stata utilizzata prospetticamente e nella *Tavola 1.4.1 - I* ne viene esplicitata la corrispondenza.

TAVOLA 1.4.1. - 1. Corrispondenza della linea guida alla checklist della Conference on Guidelines Standardization

Voce	Corrispondenza	Note
1. Materiale:		
- Abstract	Si	Cap. 2
- Stampa	Si	
- Formato elettronico	Si	Previsto su www.auro.it
2. Definizione della patologia oggetto della LG	Si	Cap. 4.1
3. Scopo della LG	Si	Cap. 1.1.3
4. Utilizzatori	Si	Cap. 1.3.2
5. Popolazione "bersaglio"	Si	Cap. 1.3.1
6. Produttori		
- Descrizione Società Scientifica	Si	Cap. 1.1.3
- Conflitti di interesse individuali	Si	Cap. 1.5
7. Sponsorizzazione/conflitto di interesse	Si	Cap. 1.5
8. Metodo di revisione delle evidenze	Si	Cap. 3.4
9. Metodo di grading delle raccomandazioni	Si	Cap. 3.5
10. Metodo di sintesi delle evidenze	Si	Cap. 3.4.3
11. Revisione prediffusione	Si	Cap. 3.9
12. Programmazione della revisione	Si	Cap. 1.3.3
13. Definizione dei termini non familiari	Si	Cap. 4.2
14. Razionale delle raccomandazioni	Si	In ogni capitolo + Sintesi in Cap. 2
15. Potenziali benefici e rischi	Non applicabile	
16. Preferenza dei pazienti	Quando applicabile	Cap. 4.3 Cap. 5.6
17. Algoritmi	Si	Cap. 2
18. Considerazioni sull'implementazione	Si	Cap. 8

1.5. Dichiarazione di conflitto di interesse

Le LG sono state prodotte grazie alla sponsorizzazione non condizionante della Yamanouchi Pharma SpA. Lo sponsor non ha partecipato ad alcuna fase della loro 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.

La Consensus Conference si è svolta a porte aperte ed è stata data comunicazione della data e del luogo del suo svolgimento, con lettera raccomandata e ricevuta di ritorno, alle seguenti ditte potenzialmente interessate alla conferenza: Abbott, Boheringer, Gentili, Glaxo, Guidotti, IBI (oggi IBN), Malesci, Merk Sharp and Dome, Neopharmed, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi-Synthelabo, Schering, SPA, Sigma Tau e Yamanouchi.

I membri della commissione non hanno percepito alcun compenso per l'impegno dedicato alla produzione delle LG. Dichiarano altresì che nel periodo interessato dai lavori per la loro 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 ditte che vendono prodotti utilizzati nel trattamento della IPB: Boheringer Ingelheim, Guidotti, IBI (oggi IBN), Merk Sharp and Dome, Neopharmed, Pfizer, Sanofi-Synthelabo, Schering, Yamanouchi e Porges. I MMG che hanno partecipato alla stesura delle LG dichiarano di non aver avuto alcun rapporto economico con ditte farmaceutiche.

1.6. Bibliografia

1. Bruskewitz R, Management of symptomatic BPH in the US: who is treated and how? *European Urology* 1999; 36 Suppl 3:7-13.
2. Logie JW, Clifford GM, Farmer RDT, Meesen BPW, Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction - Triumph: The role of general practice databases. *European Urology*. 2001; 39(suppl. 3): 42-47
3. Chicharro Molero JA, Burgos Rodriguez R, Sanchez Cruz JJ, del Rosal-Samaniego JM et al., Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. *J. Urology* 1998 Mar; 159(3):878-82
4. Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS, Van der Lei J et al., Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care - The triumph project. *European Urology*. 2002; 42(4): 323-328. *Biblio di prevalenza*
5. Ukimura O, Kojima M, Inui E, 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, 1673-1678.
6. Collins MF, Friedman RH, Ash A, et al: Underdetection of clinical benign prostatic hyperplasia (BPH) in a general medical practice. *J Gen Intern Med*, 1996: 11, 513-518.
7. Wille.Gussenhoven MJ, de Bock GH, de Beer-Buijs, et al: Prostate symptoms in general practice: seriousness and inconvenience. *Scand J Prim Health Care*, 1997: 15, 39-42.
8. Norman RW, Nickel JC, Fish D, et al: 'Prostate-related symptoms' in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms. *Br J Urol*, 1998: 74, 542-550.
9. Madersbacher S, Haidinger G, Temml C, et al: Prevalence of lower urinary tract symptoms in Austria as assessed by an open survey of 2096 men. *Eur Urol*, 1998: 34, 136-141.
10. Trueman P, Hood SC, Nayak US, et al: 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, 410-415.
11. Lukacs B. Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? *Eur Urol*, 1999: 36 Suppl3, 14-20.
12. 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.
13. 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, 141-147.
14. Berges RR, Pientka L, Hfner K, et al: Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol*, 2001: 39, 682-687.

15. Hassler E, Krakau I, haggarth L, et al: Questioning questions about symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Fam Pract*, 2001; 18, 328-332.
16. The GC, Sahabudin RM, Lim TC, 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, 186-195.
17. Flam T, Montauban V: Screening of clinical benign prostatic hypertrophy in general practice: survey of 18,540 men. *Prog Urol*, 2003; 13, 416-424.
18. Tuncay Aki F, Aygun C, Bilir N, et al: Prevalence of lower urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey. *Int J Urol*, 2003; 10, 364-370.
19. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*, 2003; 44, 637-649.
20. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C, Recent trends in mortality from benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2003; 56: 207-211
21. Pagliarulo A, de Rienzo G: Come si è modificata l'interpretazione fisiopatologia della IPB. *Bollettino di Informazioni Medico-Statistiche*, 2003; 122
22. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2003. Ministero della Salute. Il Pensiero Scientifico Editore Roma (in corso di pubblicazione)
23. Dati ISTAT. www.demo.istat.it/previsioni/index.html, accesso 15 aprile 2004
24. Project Writing Committee: The national program for guidelines. www.pnlg.it/doc/pnlgx_eng, accesso 4 aprile 2003
25. Chatelain C., Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connell J eds: Benign Prostatic hyperplasia. 5th International Consultation on BPH, Health Publication Ltd, 2001. www.who.int
26. De la Rosette J, Madersbacher S, Alivizatos G et al: Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In EAU Healthcare Office ed: European Association of Urology Guidelines, March 2004 updated
27. Spatafora S. Valutazione iniziale del paziente con sintomi delle basse vie urinarie. *Auronews* 2001; 3 (3): 9-10. www.auro.it/an/2001-3.pdf
28. Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology* 2001; 58: 642-50
29. Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publication LTD; 2001. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3811&nbr=... accesso 15 aprile 2004
30. 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
31. 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
32. 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: 493-498. www.annals.org
33. Commissione “Linee Guida e indicatori di qualità” della FISM. “Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico”. *QA*, 1996; 7: 77-95
 34. Bianchi P, Carini M, Gallucci M, De Angelis M, Mandressi A, Masala A, Tasca A, Trinchieri A. 1a AUrOline, Linee guida per la calcolosi urinaria. www.auro.it/lg1.pdf, accesso 15 aprile 2004
 35. 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 15 aprile 2004
 36. AA.VV. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD’s guidance for those carryng out or commisioning reviews, 2nd edition. www.york.ac.uk/inst/crd/, accesso 4 aprile 2003
 37. Linee Guida: Metodologia: Schema di grading CeVEAS. www.ceveas.it/ceveas/viewPage.do?idp=209, accesso 4 aprile 2003

2 a.

**Evidenze scientifiche,
Raccomandazioni e
Algoritmi**

APPLICABILITÀ'

Queste Linee Guida sono intese per essere applicate solo agli uomini con i segni e sintomi delle basse vie urinarie riferibili ad IPB (LUTS/IPB)

METODOLOGIA

a) Sistema di report delle evidenze scientifiche e della raccomandazioni della Linee Guida



b) Sistema utilizzato per la **graduazione** (grading) delle evidenze scientifiche e delle raccomandazioni

Livelli di Prova

- | | |
|-----|--|
| 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 conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida. |

Forza delle Raccomandazioni

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.

A

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 considerata.

B

Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

C

La procedura o l'intervento non è raccomandato

D

Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento

E

LA MALATTIA IPB

Definizione di I.P.B.

L'I.P.B. 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

Definizione di LUTS e acronimi ICS

Per i pazienti affetti da LUTS/IPB la commissione raccomanda di utilizzare le terminologia definita dalla International Continence Society nel 2002

A

Percezione della sintomatologia

III, IV La presenza di LUTS interessa il 40% dei soggetti di età = o >50aa

III, IV È dimostrata una correlazione tra LUTS e peggioramento degli indici standardizzati di qualità di vita

III, IV In media meno del 50% dei soggetti con sintomi accede ad un consulto medico

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

A

Evoluzione della IPB e Fattori di rischio

- I* L'I.P.B. è una malattia evolutiva
- I* Il PSA e il volume prostatico sono fattori di rischio
- III* Il valore di cut-off del PSA è =1,4 ng/ml e quello del volume prostatico è 30-40 ml
- III* Età, severità dei sintomi, residuo post-minzionale e flusso massimo sono stati episodicamente riportati come fattori di rischio

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

A

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 post-minzionale e il flusso massimo

C

DIAGNOSI

Anamnesi

Valutazione dei Sintomi

Esame Obiettivo

Esame Urine

Creatininemia

L'anamnesi deve essere focalizzata su:

- III* - precedenti o attuali malattie genito-urinarie
- VI* - recenti o precedenti interventi chirurgici e traumi delle vie urinarie
- IV* - storia familiare di carcinoma prostatico o di IPB
- I* - disfunzioni sessuali

- VI - ematuria
- VI - assunzione di liquidi
- III - uso di farmaci
- III - presenza di patologie non urologiche concomitanti quali: diabete mellito, diabete insipido, malattie neurologiche e affezioni che aumentano l'output urinario
- III Il questionario sintomatologico I-PSS QoL è uno strumento validato per la valutazione dei sintomi delle basse vie urinarie
- III È disponibile una versione in lingua italiana del questionario sintomatologico I-PSS QoL armonizzata con il testo originale, ma non validata
- III Il questionario sintomatologico I-PSS QoL è poco utilizzato in Italia
- VI Il gruppo campione consultato ai fini dell'elaborazione di queste linee guida ritiene auspicabile l'utilizzo del questionario sintomatologico I-PSS QoL
- IV L'esplorazione rettale consente di valutare il volume prostatico seppure in maniera approssimativa
- III L'esplorazione rettale abbinata al dosaggio del PSA è la procedura più corretta per escludere il sospetto di carcinoma della prostata
- III L'esplorazione rettale aiuta nella diagnosi delle patologie infiammatorie
- III L'esame completo delle urine è in grado di porre il sospetto di patologie associate o per se stesse causa di LUTS
- II L'insufficienza renale ha una bassa prevalenza nei pazienti con LUTS/IPB e non appare correlata all'IPB

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

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

L'Esplorazione Rettale deve fare parte della valutazione iniziale del paziente con LUTS/IPB **A**

L'Esame Completo delle Urine deve fare parte della valutazione del paziente con LUTS/IPB **A**

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

PSA

- III* Il PSA è utile per la diagnosi differenziale con il carcinoma prostatico
- III* Il PSA è correlato al volume prostatico
- III* Il PSA è un forte indice predittivo di progressione dell'IPB

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

A

Residuo postminzionale

- VI* L'ecografia sovrapubica è il metodo più appropriato per la valutazione del residuo postminzionale
- III* La valutazione del residuo postminzionale deve essere eseguita per lo meno due volte nelle condizioni più confortevoli possibili, evitando la sovradistensione vescicale
- III* La valutazione del residuo postminzionale deve essere correlata al riempimento vescicale o al volume svuotato

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

B

Valutazione del volume prostatico

- VI* La valutazione ecografica sovrapubica del volume prostatico è un metodo semplice poco costoso, non invasivo e ripetibile
- III* La valutazione ecografica sovrapubica del volume prostatico è un esame sensibile
- III* L'accuratezza diagnostica dell'ecografia sovrapubica per la misurazione del volume prostatico è sovrapponibile a quella dell'ecografia transrettale quando il riempimento vescicale è inferiore a 400 ml
- VI* La valutazione ecografica sovrapubica del volume prostatico può trovare limitazioni nella costituzione dei pazienti (obesità)

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

B

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

A

Imaging

Ecografia renale

Ecografia transrettale

Esami contrastografici

- VI* L'ecografia renale è una metodica non invasiva, poco costosa, facilmente ripetibile
- III* L'ecografia renale è una metodica sensibile per le patologie renali e in particolare è l'esame più appropriato per il riscontro della dilatazione delle vie urinarie
- IV* Nei pazienti con LUTS/IPB la percentuale di interessamento delle alte vie urinarie è del 3%, ma sale al 24% in caso di ritenzione urinaria
- III* L'accuratezza dell'ecografia transrettale per valutare il volume prostatico non è significativamente superiore all'ecografia sovrapubica
- III* L'accuratezza dell'ecografia transrettale per valutare la morfologia e la struttura della prostata è significativamente superiore all'ecografia sovrapubica
- VI* L'urografia non ha ruolo nei paziente con LUTS/IPB in assenza di complicanze
- IV* Nei pazienti con ematuria la Uro Tomografia Computerizzata da maggiori informazione dell'urografia nello studio delle alte vie urinarie
- IV* Nei pazienti con ematuria la cistoscopia da maggiori informazione dell'urografia nello studio delle basse vie urinarie

L'ecografia renale non è indicata nella valutazione routinaria dei pazienti con LUTS/IPB

D

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 eziopatogenicamente

A

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

B

L'urografia non è indicata nella valutazione routinaria dei pazienti con LUTS/IPB

E

Urodinamica

Diario minzionale

Flussometria

Studio pressione/flusso

- VI* Il diario minzionale (vescicale) è un metodo semplice, poco costoso, non invasivo e ripetibile
- III* Il diario minzionale (vescicale) è utile per la diagnosi differenziale tra pollachiuria e poliuria e per individuare la presenza di iperattività vescicale
- VI* La Flussometria è un metodo semplice, poco costoso, non invasivo e ripetibile
- III* La Flussometria è un esame sensibile ma poco specifico
- III* La Flussometria consente di oggettivare le alterazioni del flusso
- III* La Flussometria deve essere eseguita per lo meno due volte nelle condizioni più confortevoli possibili, evitando la sovradistensione vescicale
- III* L'uso dei nomogrammi come quello di Liverpool consente una migliore valutazione del dato fornito dal flusso massimo
- VI* Lo studio pressione/flusso è un esame invasivo, costoso, non facilmente ripetibile
- III* Lo studio pressione/flusso è un esame semiobiettivo inficiato da possibili artefatti
- III* Lo studio pressione-flusso fornisce informazioni sulla componente detrusoriale della minzione
- III* Lo studio pressione/flusso aiuta ad inquadrare l'ostruzione cervico-uretrale (ostruzione ad alto flusso, ipocontrattilità detrusoriale, ostruzioni funzionali, altre patologie neuro-urologiche)

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

B

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

B

La flussometria deve essere eseguita prima di una terapia disostruttiva

A

Lo studio pressione/flusso non è indicato nella valutazione routinaria del paziente con LUTS/IPB

D

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

A

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

B

Endoscopia

III Il volume prostatico e l'ostruzione cervico-uretrale sono valutabili con metodiche meno invasive e più accurate dell'uretrocistoscopia

III L'incidenza di patologie associate del basso apparato urinario è troppo bassa per giustificare l'utilizzo routinario dell'uretrocistoscopia

L'uretrocistoscopia non è indicata nella valutazione routinaria del paziente con LUTS/IPB

D

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

B

TERAPIA

Vigile attesa

II Con la vigile attesa si osserva una riduzione misurabile dell'I-PSS

I Solo il 10% dei pazienti in vigile attesa richiede un trattamento di altro tipo a distanza di anno

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

A

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

B

Terapia medica

α_1 -Litici

Inibitori 5α reduttasi

Altri trattamenti

Terapie combinate

I Gli α_1 -litici producono un miglioramento significativo dei sintomi che il paziente medio apprezza come un moderato miglioramento

- III* Gli α_1 -litici produrrebbero un aumento del flusso massimo di circa 2-3 ml/sec, costante nel tempo
- I* Tamsulosin ed alfuzosina (nella formulazione a rilascio prolungato) risultano essere meglio tollerati rispetto a terazosina e doxazosina
- I* L'incidenza dell'ipotensione posturale sintomatica è paragonabile al placebo nei pazienti trattati con tamsulosin, mentre appare significativamente superiore nei pazienti in trattamento con terazosina o doxazosina
- I* Gli inibitori della 5- α -reduttasi riducono del 15-25% il volume prostatico a 12 mesi, soprattutto nelle ghiandole di maggior volume, e comunque prevengono il progressivo aumento delle dimensioni
- I* Gli inibitori della 5- α -reduttasi producono un miglioramento significativo dei sintomi e del flusso massimo urinario, minore rispetto agli α_1 -litici
- I* Gli inibitori della 5- α -reduttasi riducono il rischio di ritenzione urinaria acuta
- I* Gli inibitori della 5- α -reduttasi potrebbero ridurre il rischio di chirurgia legata a LUTS/IPB
- I* Studi di breve durata e di numerosità ridotta indicano che *Serenoa repens* e *Pygeum africanum* potrebbero avere un'efficacia clinica nei pazienti con LUTS/IPB; resta tuttavia in gran parte sconosciuto il loro meccanismo d'azione e sono necessari ulteriori studi randomizzati e controllati verso placebo, di durata e numerosità adeguata, per confermarne l'efficacia
- II* Studi di breve durata e di numerosità ridotta indicano che *Mepartricina* potrebbe avere un'efficacia clinica nei pazienti con LUTS/IPB, tuttavia sono necessari ulteriori studi randomizzati e controllati verso placebo, di durata e numerosità adeguata, per confermarne l'efficacia
- VI* Non esistono studi accettabili sul possibile uso degli antiandrogeni e degli LH-RH analoghi nei pazienti con LUTS/IPB
- I* L'associazione tra α_1 -litico e 5 ARI è l'unica terapia di combinazione sostenuta da evidenza scientifica
- II* La terapia combinata (α_1 -litico + finasteride) è efficace nel prevenire la progressione di LUTS/IPB a lungo termine
- VI* Rimane da valutarne l'impatto clinico rispetto ai bisogni del paziente in termini di qualità di vita/benessere
- II* Nei pazienti con prostata >40mL o PSA >4ng/mL la terapia combinata riduce il numero dei pazienti da trattare per evitare un evento sfavorevole (progressione o intervento chirurgico)

Alfuzosina, Doxazosina, Tamsulosin e Terazosina sono trattamenti appropriati per i LUTS/IPB che comportano un peggioramento della qualità della vita.

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

A

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

B

Con i dati attualmente disponibili sui loro effetti clinici, esistono dubbi che i fitoterivati e Mepartricina siano opzioni terapeutiche appropriate per i pazienti con LUTS/IPB

C

L'utilizzo degli antiandrogeni e degli LH-RH analoghi nei pazienti con LUTS/ IPB è sconsigliata

E

La terapia combinata (α_1 -litico e 5 ARI) è un'opzione terapeutica da considerare per il trattamento dei pazienti con LUTS/IPB ad alto rischio di progressione (prostata >40mL o PSA >4ng/mL)

B

Terapia chirurgica

Adenomectomia Prostatica a cielo aperto,
Resezione Prostatica Transuretrale (TURP) e Incisione Cervico-Prostatica Transuretrale (TUIP)
TUVAP
Resezione prostatica con Laser ad Olmio

I L'adenomectomia a cielo aperto e la TURP ottengono significativi miglioramenti soggettivi (questionari sintomatici) ed obiettivi (Q_{max}, RPM) che si mantengono nel tempo, con un accettabile rischio di complicanze a breve e lungo termine.

I La TUIP ottiene significativi miglioramenti soggettivi (questionari sintomatici) ed obiettivi (Q_{max}, RPM) nei pazienti con prostate di 20-30ml, con rischi di complicanze minori rispetto alla TURP e all'adenomectomia a cielo aperto, ma con tassi di reintervento lievemente più alti

III L'adenomectomia a cielo aperto e la TURP ottengono significativi miglioramenti della qualità di vita nella maggior parte dei pazienti che presentano sintomi medio/severi

- IV* Le complicanze intra e post operatorie precoci della TURP sono essenzialmente legate al tempo di resezione e alle dimensioni della ghiandola prostatica
- IV* Non c'è differenza d'incidenza di mortalità, né a breve né a lungo termine, tra gli interventi endoscopici e a cielo aperto
- III* La TUVAP porta a risultati statisticamente sovrapponibili in termini di miglioramento dei symptom score, del flusso urinario e degli indici di qualità di vita rispetto alla TURP
- III* La TUVAP causa LUTS di riempimento, ritenzione urinaria ed incontinenza significativamente superiori rispetto alla TURP
- III* In mani esperte i risultati dell'HoLEP (enucleazione laser ad Olmio) sembrano confrontarsi favorevolmente con quelli della prostatectomia a cielo aperto
- III* I miglioramenti del symptom score, della qualità di vita e del flusso, ottenuti con l'HoLEP sono ben confrontabili con quelli della TURP, ma mancano risultati a medio e lungo termine

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 prostate del volume totale di 20-30ml

A

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

C

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

D

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

B

Terapie mininvasive

Laser

TUMT

TUNA

Altri trattamenti

- III* Il trattamento laser (side fire e interstiziale) mostra miglioramenti sovrapponibili alla TURP riguardo al symptom score e al flusso sebbene costantemente inferiori
- V* Il laser side fire ottiene una disostruzione urodinamicamente dimostrabile a 3-6 mesi
- III* Il laser interstiziale ottiene una disostruzione urodinamicamente dimostrabile a 6 mesi, ma di entità inferiore alla TURP
- III* Le perdite ematiche dopo trattamento laser (side fire e interstiziale) sono significativamente inferiori rispetto alla TURP
- III* Tempo di cateterismo e incidenza di LUTS da riempimento dopo trattamento laser (side fire e interstiziale) sono significativamente superiori rispetto alla TURP
- III* L'eiaculazione retrograda dopo trattamento laser (side fire e interstiziale) è significativamente inferiore rispetto alla TURP
- IV* La percentuale di ritrattamento dopo trattamento laser (side fire e interstiziale) è significativamente superiore rispetto alla TURP nel follow up a lungo termine
- III,IV* A causa della molteplicità di apparecchiature e di software disponibili per la TUMT non esistono parametri sicuramente predittivi di efficacia da utilizzare nella selezione dei pazienti
- III* Per quanto riguarda gli score sintomatologici la TUMT è superiore al trattamento sham (solo se si considera come risultato il miglioramento dello score del 50%) e al trattamento con gli α_1 -litici
- III* Per quanto riguarda gli score sintomatologici e la qualità di vita la TURP è superiore alla TUMT
- III* I risultati urodinamici di comparazione tra TUMT e trattamento sham non sono conclusivi
- III* La TURP risulta superiore alla TUMT per quanto riguarda i parametri urodinamici.
- III* Le complicanze più frequenti della TUMT sono il prolungato cateterismo post trattamento e i persistenti LUTS di riempimento

- III* Il trattamento TUMT non è esente da rischi per quanto concerne sia la funzione erettiva sia l'eiaculazione
- III* La percentuale di pazienti che richiedono un ritrattamento dopo TUMT è superiore alla TURP
- III* Non esistono parametri sicuramente predittivi di efficacia da utilizzare nella selezione dei pazienti candidabili a TUNA
- III* I risultati della TUNA sui sintomi sono sovrapponibili a quelli della TURP nel corso dei primi mesi; a un anno il miglioramento post TURP è superiore; mancano dati certi sui risultati a lungo termine.
- III* La TURP risulta superiore alla TUNA per quanto riguarda i parametri urodinamici.
- III* La cateterizzazione dopo TUNA è necessaria nel 20-40% dei pazienti
- III* La complicanza più frequente della TUNA è la macroematuria
- III* L'incidenza di deficit erettivo dopo TUNA è inferiore al 2 %
- III* Resta da determinare la reale incidenza dell'eiaculazione retrograda dopo TUNA che comunque è inferiore rispetto alla TURP
- V* La percentuale di pazienti che richiedono un ritrattamento dopo TUNA è superiore alla TURP
- V* La maggioranza dei pazienti portatori di catetere vescicale minge spontaneamente dopo il posizionamento di stent prostatico
- IV* Punteggi sintomatologici, flusso e residuo post minzionale migliorano dopo posizionamento di stent prostatico ma questo dato non deriva da studi comparativi e controllati.
- V* Un quarto degli stent prostatici deve essere rimosso nell'arco di 7 anni
- V* La percentuale di fallimento dopo HIFU è elevata e clinicamente inaccettabile
- V* La maggioranza dei pazienti portatori di catetere vescicale minge spontaneamente dopo WIT
- VI* Le casistiche relative alla WIT sono ancora troppo limitate per trarre delle conclusioni cliniche
- VI* L'alcolizzazione intraprostatica è una metodica sperimentale

Il laser a contatto o interstiziale è proponibile a pazienti motivati che desiderino essere sottoposti ad un metodo alternativo di trattamento.	C
Il laser a contatto è proponibile a pazienti ostruiti con importanti disturbi della coagulazione	B
La TUMT è proponibile a pazienti che preferiscono evitare la chirurgia e che non rispondono e/o non tollerano la terapia medica	B
La TUMT è controindicata in pazienti con volumi prostatici inferiori ai 30 ml	E
La valutazione del residuo post-minzionale 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	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	B
Gli stent prostatici sono proponibili solo a pazienti ad alto rischio operatorio, cateterizzati o sintomatici ed ostruiti	C
L'HIFU non è raccomandabile per il trattamento dei LUTS/IPB nella pratica clinica	D
La WIT è proponibile a pazienti ad alto rischio operatorio, cateterizzati o sintomatici ed ostruiti	C

IPB e sessualità

Influenza di LUTS/IPB sulla sessualità

Influenza delle terapie per IPB sulla sessualità

- III* Il rischio di DE presenta una relazione lineare con i LUTS ed è correlato con la gravità degli stessi ed inoltre è maggiore nei confronti di fumo, malattie respiratorie e cardiache
- III* Il grado di soddisfazione sessuale è correlato con LUTS e volume prostatico
- III* La disfunzione eiaculatoria (riduzione e dolore) e la libido sono correlati con i LUTS

- III* Le disfunzioni sessuali sono correlate con il flusso massimo e con la durata dei LUTS
- III* La valutazione dell'impatto della terapia medica per LUTS/IPB sulla sessualità risente di influenze da parte di età, comorbidità e terapie concomitanti
- VI* La valutazione dell'impatto della terapia medica per LUTS/IPB sulla sessualità risente dell'effetto placebo e nocebo
- I* Gli α_1 -litici in misura diversa sono associati ad alterazioni della funzione eiaculatoria
- I* Tamsulosin presenta la maggior percentuale di eiaculazione retrograda che, valutata con i mezzi obiettivi che oggi abbiamo a disposizione, non sembra essere clinicamente significativa
- I* Il trattamento dei LUTS/IPB con α_1 -litici comporta anche un miglioramento della funzione sessuale globale
- I* Gli inibitori della 5- α -reduttasi sono associati ad alterazioni della libido e della funzione erettile ed eiaculatoria, prevalenti nel primo anno di trattamento, che non sembrano però clinicamente significative
- III* La disfunzione eiaculatoria è frequentemente associata alle terapie chirurgiche per LUTS/IPB (in percentuale significamene minore per la TUIP)
- III* La disfunzione erettile è raramente associata alle terapie chirurgiche per LUTS/IPB, che possono avere anzi un effetto migliorativo sulla stessa

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

A

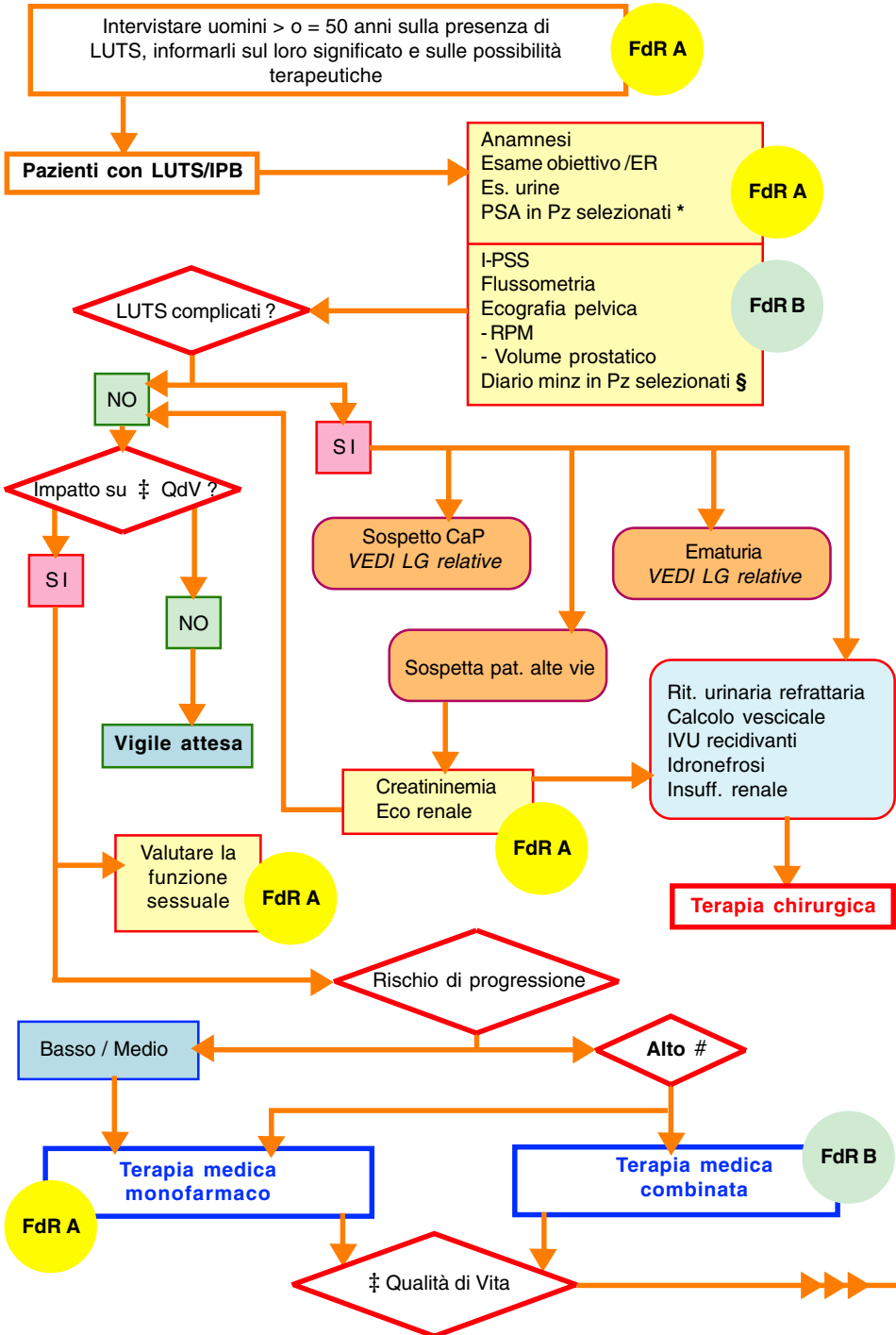
I possibili effetti delle terapie mediche per LUTS/IPB sulla sessualità dovrebbero essere discussi con i pazienti giovani e/o motivati

B

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

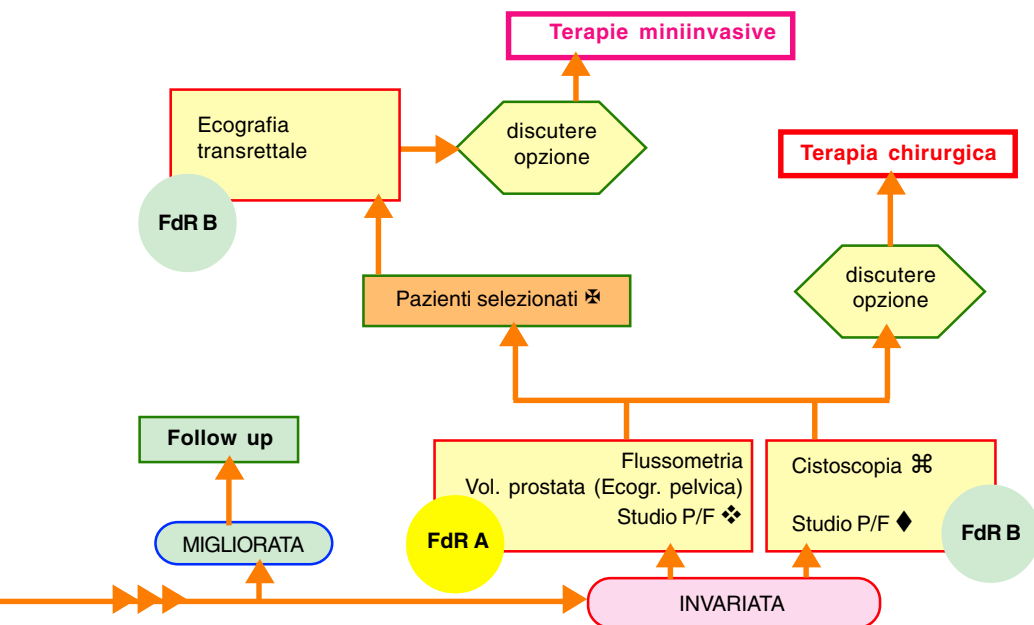
A

TAVOLA 2a.-1. Algoritmo diagnostico/terapeutico per i pazienti con LUTS riferibili a IPB



LEGENDA

- * Pazienti con aspettativa di vita di almeno 10 anni e per i quali la progressione potrebbe influenzare la scelta del trattamento
 - § Pazienti con prevalenti disturbi della fase di riempimento vescicale
 - ‡ QdV (= Qualità di Vita) valutata con domanda QoL (Quality of Life) dell' I-PSS o intervista del paziente
 - # Volume > 40 mL e/o PSA > 4 ng/mL
 - ❖ Pazienti con patologie neurologiche associate e/o nel sospetto di ostruzione ad alto flusso
 - ◆ Pazienti con sospetta ipocontrattilità detrusoriale
 - ⌘ Pazienti con anamnesi positiva per ematuria o carcinoma vescicale e fattori di rischio di patologie uretrali
 - ⊗ Pazienti 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 = Fattore di Raccomandazione
- FdR A: Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico.
- FdR 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



2 b.
*Scientific evidence,
Recommendations and
Algorithm*

APPLICABILITY

These guidelines apply only to men with signs and symptoms ascribable to BPH (LUTS/BPH)

METHODS

a) **Reporting system** for scientific evidence and the recommendations of the Guideline



b) **Grading system** used to classify scientific evidence and recommendations

Levels of evidence

- | | |
|-----|--|
| I | Evidence obtained from more than one randomized, controlled clinical trial and/or systematic reviews of randomized trials |
| II | Evidence obtained from only one well-designed, randomized, clinical trial |
| III | Evidence obtained from non randomized, cohort studies with a control group (either concurrent or historical), or their meta-analysis |
| IV | Evidence obtained from retrospective studies, such as case-control studies, or their meta-analysis |
| V | Evidence obtained from case series without a control group |
| VI | Evidence based on the opinion of authoritative experts or committees of experts as indicated in guidelines or consensus conferences, or based on the opinions of working groups members responsible for these guidelines |

Force of the Recommendations

Strong recommendation in favour of a particular procedure or diagnostic test. It indicates a recommendation supported by good quality scientific evidence, although it is not necessarily of type I or II.

A

It is doubtful if a procedure or intervention or a diagnostic test should always be recommended. In any case it is worthy being carefully taken into account

B

It is uncertain whether the procedure or intervention should or should not be recommended.

C

The procedure or the intervention is not recommended

D

Warning against using the procedure or intervention

E

BPH DISEASE

Definition of BPH

BPH is a disease characterized by the enlargement of the prostate, which causes lower urinary tract symptoms that interfere with the quality of life of male subjects.

Definition of LUTS and ICS acronyms

The committee recommends the use of the terminology established for patients affected by LUTS/BPH by the International Continence Society in 2002

A

Perception of symptoms

III, IV LUTS are present in 40% of male subjects aged = or > 50 year

III, IV It has been demonstrated that LUTS are associated with worsening of standardized indices of quality of life

III, IV On average less than 50% of symptomatic subjects consult a doctor

Men aged 50 years or older should be asked whether they suffer from LUTS and informed about both their meaning and therapeutic options

A

Progression of BPH and Risk factors

- I* BPH is a progressive disease
- I* PSA and prostate volume are risk factors
- III* The cut-off value of PSA is =1.4 ng/ml and that of prostate volume is 30-40 ml
- III* Age, severity of symptoms, post-voiding residual urine and peak urinary flow have occasionally been reported to be risk factors

In patients with a life expectancy of at least 10 years and in whom progression could change the management, PSA and prostatic volume should be taken into consideration.

A

In patients with a life expectancy of at least 10 years and in whom progression could change the management, it may be appropriate to take the age of the patient, the severity of symptoms, post-voiding residual urine and peak urinary flow rate into consideration.

C

DIAGNOSIS

Medical history

Evaluation of symptoms

Physical examination

Urinalyses

Serum Creatinine

The medical history should focus on:

- III* - Previous or current genitourinary disorders
- VI* - Previous or recent surgery or trauma involving the urinary tract
- IV* - Family history of prostate carcinoma or BPH
- I* - Sexual dysfunction

- VI* - Hematuria
- VI* - Fluid intake
- III* - Use of medicinal products
- III* - Presence of concomitant non urological diseases, such as diabetes mellitus, diabetes insipidus, neurological diseases
- III* The I-PSS QoL symptom questionnaire is an instrument that has been validated for the assessment of lower urinary tract symptoms
- III* An Italian version of the I-PSS QoL symptom questionnaire is available: it has been harmonized with the original text but it has not been validated yet.
- III* The I-PSS QoL symptom questionnaire is not much used in Italy
- VI* The sample of potential users interviewed for the drafting of these guidelines believes that the use of the I-PSS QoL symptom questionnaire would be desirable
- IV* Digital Rectal Examination (DRE) enables the assessment of prostate volume, albeit with a certain degree of approximation
- III* DRE, together with PSA measurement, is the best procedure to rule out prostate cancer
- III* DRE is helpful in the diagnosis of an inflammatory disease
- III* Complete urinalysis can suggest the presence of concomitant diseases, including diseases that could actually be the cause of LUTS
- II* The prevalence of renal insufficiency is low in patients with LUTS/BPH. Generally speaking it does not appear to be related to BPH.

A medical history should be included in the initial assessment of each patient presenting with LUTS/BPH **A**

IPSS-QoL should be included in the initial assessment of each patient presenting with LUTS/BPH **B**

DRE should be included in the initial assessment of each patient presenting with LUTS/BPH **A**

A complete urinalysis should be included in the initial assessment of each patient presenting with LUTS/BPH **A**

Serum creatinine should be measured in patients with suspected involvement of the upper urinary tract **A**

PSA

- III* PSA is useful in the differential diagnosis of prostate cancer
- III* PSA is correlated to prostate volume
- III* PSA is a strong predictor of BPH progression

PSA should be measured in the initial assessment of each patient presenting with LUTS ascribable to BPH and a life expectancy of at least 10 years, in whom prostate progression could change the management after adequate information is given to the patient.

A

Post-voiding residual urine

- VI* Suprapubic ultrasonography is the most appropriate method for the assessment of postvoiding residual urine
- III* The assessment of postvoiding residual urine should be carried out at least twice in the most favorable conditions possible, avoiding vesical overdistention
- III* The assessment of postvoiding residual urine should be correlated to the vesical filling or to the voided volume

The assessment of postvoiding residual urine is useful for the initial assessment of patients presenting with LUTS/IPB

B

Assessment of prostate volume

- VI* Suprapubic ultrasonographic assessment of prostate volume is a simple, cheap, non invasive method that can easily be repeated
- III* The sensitivity of suprapubic ultrasonographic assessment of prostate volume is high
- III* The diagnostic accuracy of suprapubic ultrasonography for the measurement of prostate volume is similar to that of transrectal ultrasonography when vesical filling is below 400 ml
- VI* Suprapubic ultrasonographic assessment of prostate volume might be limited by the patient's physical constitution (e.g. obesity)

In patients with a life expectancy of at least 10 years in whom prostate progression could change the treatment, prostate volume should be measured by ultrasonography

B

Prostate volume should be measured by ultrasonography before any treatment to relieve obstruction

A

Imaging

Renal ultrasonography

Transrectal ultrasonography

Contrast enhanced examinations

- VI* Renal sonography is a non invasive, cheap, easily repeatable investigation.
- III* The sensitivity of renal ultrasound in detecting renal disorders is high. It is the most appropriate investigation for the detection of urinary tract dilation.
- IV* In patients with LUTS/BPH the upper urinary tract involvement rate is 3%, but the rate increases up to 24% in the event of urinary retention
- III* The accuracy of transrectal ultrasonography in the assessment of prostate volume is not significantly higher than that of suprapubic ultrasonography
- III* The accuracy of transrectal sonography in the assessment of the morphology and structure of the prostate is significantly higher than suprapubic sonography
- VI* Intravenous pyelography has not use by patients with uncomplicated LUTS/ BPH
- IV* In patients presenting with hematuria the CT scan provides more information on the urinary tract than intravenous pyelography
- IV* In patients with hematuria cystoscopy can provide more information on the lower urinary tract than intravenous pyelography

Renal ultrasonography is not indicated in the routine assessment of patients with LUTS/BPH

D

Renal ultrasonography is indicated if involvement of the upper urinary tract is suspected or in case of hypertension not previously diagnosed

A

Transrectal ultrasonography can be performed in preparation for minimally invasive treatments in patients with LUTS/BPH, provided that prostate cancer is not suspected

B

Urography is not indicated for the routine assessment of patients presenting with LUTS/BPH

E

Urodynamics

Voiding diary

Uroflowmetry

Pressure-flow urodynamic studies

- VI* The voiding diary is a simple, cheap, non invasive,easily repeatable investigation
- III* The voiding diary is useful for the differential diagnosis of frequency vs polyuria and for the detection of vesical hyperactivity
- VI* Uroflowmetry is a simple, cheap, non invasive,easily repeatable investigation
- III* Uroflowmetry has a high sensitivity, but a low specificity
- III* Uroflowmetry documents the changes in urinary flow
- III* Uroflowmetry should be performed at least twice in as favorable as possible conditions, avoiding vesical overdistention
- III* Peak urinary flow data can be better evaluated using nomograms, such as the Liverpool nomogram
- VI* Pressure-flow studies are invasive, expensive and not easily repetable
- III* Pressure-flow studies are semi-objective investigations, which may be invalidated by artifacts
- III* Pressure-flow studies provide information on the detrusor component of voiding
- III* Pressure-flow studies contribute towards the elucidations of cervico-urethral obstruction (high flow obstruction, detrusor hypocontractility, functional obstruction and other neuro-urological disorders)

The voiding diary should be filled-in by patients with LUTS/BPH in whom storage symptoms predominate

B

Uroflowmetry is useful in the initial assessment of each patient with LUTS/BPH

B

Uroflowmetry should be performed before surgical treatments

A

Pressure-flow studies are not advisable in the routine assessment of patients with LUTS/BPH

D

Pressure-flow studies should be confined to patients with concomitant neurological disease and/or in whom high flow rate obstruction is suspected

A

Pressure-flow studies may be useful in patients in whom detrusor hypocontractility is suspected

B

Endoscopy

III Prostate volume and cervico-urethral obstruction can be assessed by investigations that are less invasive and more accurate than urethrocytostopy

III The incidence of disease involving the lower urinary tract is too low to justify the routine use of urethrocytostopy

Urethrocytostopy is not appropriate for the routine assessment of patients with LUTS/IPB

D

Urethrocytostopy should be performed only in patients with a history of hematuria or vesical carcinoma and risk factors for urethral disorders

B

THERAPY

Watchful waiting

II A measurable reduction in I-PSS is observed during watchful waiting

I Only 10% of patients managed by watchful waiting require different treatment after one year

Watchful waiting is the first choice for patients presenting with mild LUTS that do not have an impact on quality of life

A

Watchful waiting is a therapeutic option for patients presenting with moderate LUTS that do not have an impact on quality of life

B

Medical treatment

α_1 -adrenergic blocker therapy

5- α reductase inhibitors

Other treatments

Combination therapy

I α_1 adrenoreceptor blockers produce a significant improvement in symptoms that patients usually experience as moderate improvement

- III* α_1 -adrenoreceptor blockers produce a persistent increase in peak flow of about 2-3 ml/sec
- I* Tamsulosin and alfuzosin (in the modified release formulation) are better tolerated than terazosin and doxazosin
- I* The incidence of symptomatic postural hypotension is similar to the incidence with placebo in patients treated with tamsulosin, whereas it appears to be significantly higher in patients on treatment with terazosin or doxazosin
- I* 5- α -reductase inhibitors reduce prostate volume by 15-25% after 12 months, especially when it is particularly large; in any case they prevent further increases in size
- I* 5- α -reductase inhibitors produce a significant improvement in symptoms and in peak urinary flow, which is smaller than that achieved with α_1 -adrenergic blockers
- I* 5- α -reductase inhibitors reduce the risk of acute urinary retention
- I* 5- α -reductase inhibitors could reduce the risk of surgery related to LUTS/IPB
- I* Short-term studies with a small sample size suggest that *Serenoa repens* and *Pygeum africanum* may be effective in patients with LUTS/BPH, but their mechanism of action has not been elucidated yet. Further randomized, placebo-controlled trials of adequate duration and with large patient population are necessary to confirm their efficacy
- II* Short-term studies with a small sample size suggest that Mepartricin may be effective in patients with LUTS/BPH; however, further randomized, placebo-controlled studies of adequate duration and with a sufficiently large sample size are required to confirm its efficacy
- VI* There are no acceptable studies on the use of antiandrogens and LH-RH analogues in patients with LUTS/BPH
- I* The combination of an α_1 -adrenoreceptor blocker and a 5- α reductase inhibitor is the only kind of combination therapy that is supported by scientific evidence
- II* The combination of an α_1 -adrenoreceptor blocker + finasteride is effective in the prevention of progression of LUTS/BPH in the long-term follow up
- VI* Its clinical impact on the patient in terms of quality of life/well-being has not been established
- II* In patients with prostate >40mL or PSA >4ng/mL combined treatment reduces the number of patients that need to be treated to avoid one unfavourable event (progression or surgery)

Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin and Terazosin are appropriate drugs for the treatment of LUTS/BPH associated with worsening of quality of life	A
Finasteride and Dutasteride are appropriate drugs for the treatment of LUTS/BPH associated with a worsening of quality of life in patients with documented increase in prostate volume	A
Finasteride and Dutasteride are appropriate drugs for the treatment of LUTS/BPH that do not worsen quality of life in patients with marked increase in prostate volume and who are at risk of acute urinary retention	B
With the so far available data, it is doubtful that Phytotherapeutic agents and Mepartricin are appropriate drugs for the treatment of LUTS/BPH	C
The use of antiandrogens and of LH-RH analogues is not recommended for patients with LUTS/BPH.	E
Combined therapy (α 1-adrenergic blocker + 5- α -reductase inhibitor) is a therapeutic option to be taken into consideration for the treatment of patients with LUTS/BPH at high risk of progression (prostate >40ml or PSA >4ng/ml)	B

Surgery

Open prostatectomy, Transurethral resection of the prostate (TURP), Transurethral incision of the prostate (TUIP)

TUVAP

Holmium laser prostate resection

- | | |
|------------|--|
| <i>I</i> | Both open prostatectomy and TURP achieve significant and persistent subjective (symptom questionnaires) and objective (Qmax, postvoid residue urine) improvement, with an acceptable risk of short- and long-term complications |
| <i>I</i> | TUIP achieves significant subjective (symptom questionnaires) and objective (Qmax, postvoid residue urine) improvement in patients with a prostate of 20-30ml. The complication rate is lower than with TURP and open prostatectomy, but the re-intervention rate is slightly higher |
| <i>III</i> | Both open prostatectomy and TURP achieve significant improvement in quality of life in most patients presenting with moderate to severe symptoms |

- IV* Early intra- and post-operative complications of TURP are basically related to the resection time and to the prostate size
- IV* There is no difference in short and long-term mortality rates between endoscopic and open surgery
- III* The results achieved with TUVAP are statistically similar to those achieved with TURP in terms of improvement of symptom score, urinary flow and quality of life indices
- III* TUVAP causes storage LUTS, urinary retention and incontinence in a significantly greater degree than TURP
- III* In experienced hands the results achieved with HoLEP (holmium laser enucleation) appear to be more favorable than with open prostatectomy
- III* The improvements in symptom score, quality of life and urinary flow achieved with HoLEP are similar to those achieved with TURP, but medium and long term results are not available

Open prostatectomy and TURP are therapeutic options recommended for patients with complicated BPH

A

Open prostatectomy and TURP are therapeutic options that are acceptable for patients with cervico-urethral obstruction and moderate to severe symptoms that have an impact on quality of life

A

TUIP is a therapeutic option that is acceptable for patients with cervico-urethral obstruction, moderate to severe symptoms that have an impact on quality of life and total prostate volume of 20-30 ml

A

The selection of the type of intervention should be based on the experience of the surgeon, concomitant pathological conditions and prostate size. Endoscopic techniques are preferable when total prostate volume does not exceed 40-50 ml

B

Postoperative follow-up should be continued for at least 3 to 6 months

C

TUVAP is not recommended for the treatment of LUTS/BPH in clinical practice until the results of the long-term comparative studies vs TURP have been carried out

D

When holmium laser equipment is available, transurethral enucleation by this technique may be proposed to motivated patients who wish to undergo an alternative treatment

B

Minimally invasive therapy

Laser

TUMT

TUNA

Other therapies

- III* Laser therapy (side fire and interstitial) produces improvements in symptom score and urinary flow that are similar, albeit consistently lower, to those produced by TURP
- V* Side fire laser achieves relief from obstruction that can be documented by urodynamic studies after 3 to 6 months
- III* Interstitial laser produces relief from obstruction that can be demonstrated by urodynamic studies after 6 months, but to a lesser degree than with TURP
- III* Significantly less bleeding occurs after laser therapy (both side fire and interstitial) than after TURP
- III* Catheterization time and incidence of storage symptoms after laser treatment (side fire and interstitial) are significantly higher than with TURP
- III* Retrograde ejaculation is significantly less frequent after laser therapy (both side fire and interstitial) than after TURP
- IV* The re-treatment rate after laser therapy (both side fire and interstitial) is significantly higher than with TURP in the long-term follow up
- III,IV* In view of the large number of models of equipment and types of software available for TUMT, there are no reliable predictors of efficacy that can be used for the selection of patients
- III* TUMT is more effective than sham treatment and α_1 -adrenoreceptor blockers in reducing symptom score (only when the result is fixed as the 50% improvement of the score)
- III* TURP is more effective than TUMT in improving quality of life and in reducing symptom scores
- III* Comparisons between TUMT and sham treatment have not provided definitive results in terms of urodynamic results
- III* TURP is superior to TUMT in terms of urodynamic parameters

- III* The most common complications of TUMT are prolonged catheterization post-treatment and persistent irritative symptoms
- III* TUMT treatment is not devoid of risks in terms of impact on erection and ejaculation functions
- III* The percentage of patients who require re-treatment after TUMT is higher than with TURP
- III* There are no reliable predictors of efficacy that can be used for the selection of candidates for TUNA
- III* The effects of TUNA on symptoms are similar to those of TURP during the first months; after one year the improvement after TURP is greater, and no definitive data on the long-term outcome are available.
- III* TURP is more effective than TUNA on urodynamic parameters
- III* After TUNA catheterization is required in 20-40% of patients
- III* The most frequent complication of TUNA is macrohematuria
- III* The incidence of erection deficiency after TUNA is below 2 %
- III* The true incidence of retrograde ejaculation after TUNA has not been established. However, it is lower than with TURP
- V* The proportion of patients who require re-treatment after TUNA is higher than with TURP
- V* Most patients with an indwelling vesical catheter void spontaneously after the positioning of a prostatic stent
- IV* Symptom score, urinary flow and post-void residual urine improve after the positioning of a prostatic stent, but this information does not originate from comparative controlled studies.
- V* One quarter of prostatic stents have to be removed within 7 years
- V* The failure rate after HIFU is unacceptably high from a clinical point of view
- V* Most patients with an indwelling vesical catheter void spontaneously after WIT
- VI* The experience with WIT is still too limited to draw definitive clinical conclusions
- VI* Transurethral injection of ethanol is an experimental method

Interstitial or contact laser may be proposed to motivated patients who wish to undergo alternative treatment	C
Contact laser may be proposed to patients with obstruction with major coagulation disorders	B
TUMT may be proposed to patients who prefer to avoid surgery and who do not respond and/or do not tolerate medical therapy	B
TUMT is contraindicated in patients with prostate volume < 30 ml	E
The evaluation of post-void residual urine is important in the first phase of the follow-up after TUMT to exclude the presence of urinary retention.	B
The follow up after TUMT should be carried out at 1, 3,6 months and thereafter every year	B
TUNA may be proposed to patients who prefer to avoid surgery and who do not respond and/or do not tolerate medical therapy	B
In the absence of complications follow-up examinations after TUNA should be carried out every 6 months and thereafter every year	B
Prostatic stents may be proposed only to patients with high surgical risk, with an indwelling catheter or with symptomatic obstruction	C
HIFU is not recommended for the treatment of LUTS/BPH in clinical practice	D
WIT may be proposed to patients with a high surgical risk, with an indwelling catheter or with symptomatic obstruction	C

BPH and SEXUALITY

Influence of LUTS/BPH on sexuality

Influence of therapy for BPH on sexuality

III There is a linear correlation between the risk of ED and the severity of LUTS. The risk increases in smokers and in the presence of heart and lung diseases.

III The degree of sexual satisfaction is related to LUTS and prostate volume.

- III* Ejaculatory dysfunction (both reduction and pain) and libido are related to LUTS
- III* Sexual dysfunction is related to peak urinary flow and to the duration of LUTS
- III* Age, comorbidities and concomitant therapy interfere with the assessment of the impact of medical therapy on sexuality.
- VI* Placebo and nocebo effects interfere with the assessment of the impact of medical therapy on sexuality.
- I* The impact of α_1 -adrenoreceptor blockade on ejaculation differs according to the compound used
- I* The rate of retrograde ejaculation is highest with Tamsulosin. However, evaluated with the nowadays available tools, it does not appear to be clinically significant
- I* The treatment of LUTS/BPH with α_1 -adrenoreceptor blockers improves global sexual function
- I* 5 α -reductase inhibitors are associated with alterations of libido, erection and ejaculation, mainly during the first year of treatment. However, the alterations do not appear to be clinically significant
- III* Ejaculatory dysfunction is frequently associated with surgery for LUTS/IPB (the rate is significantly lower with TUIP)
- III* Erectile dysfunction is rarely associated with surgery for LUTS/BPH, which on the contrary could improve the disorder

All aspects of sexual function should be taken into consideration and assessed in the presence of severe and/or long-standing LUTS/BPH

A

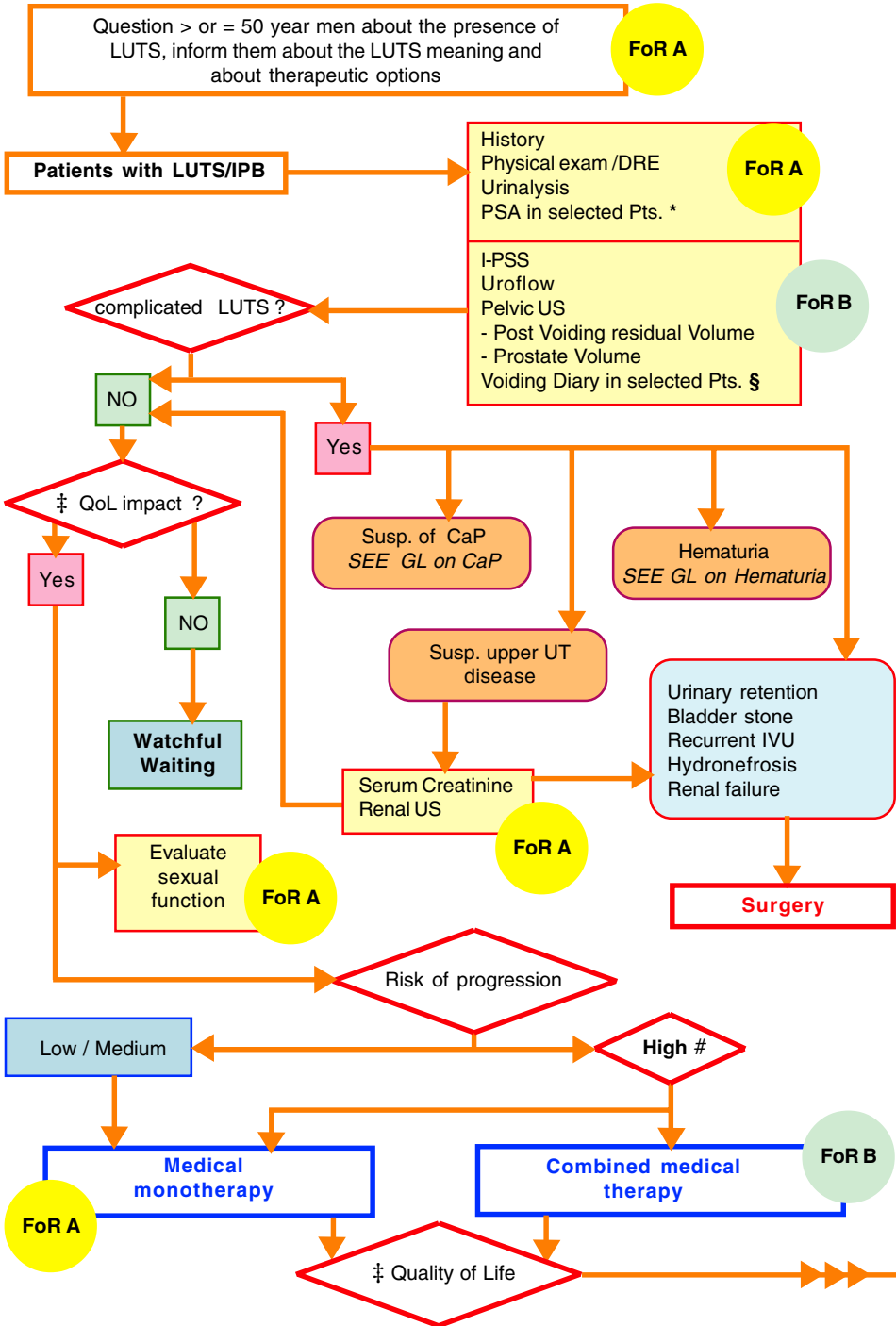
The side effects of medical therapy on sexual function should be discussed with young and/or motivated patients

B

The possible effects of surgery on sexuality should be discussed with all patients

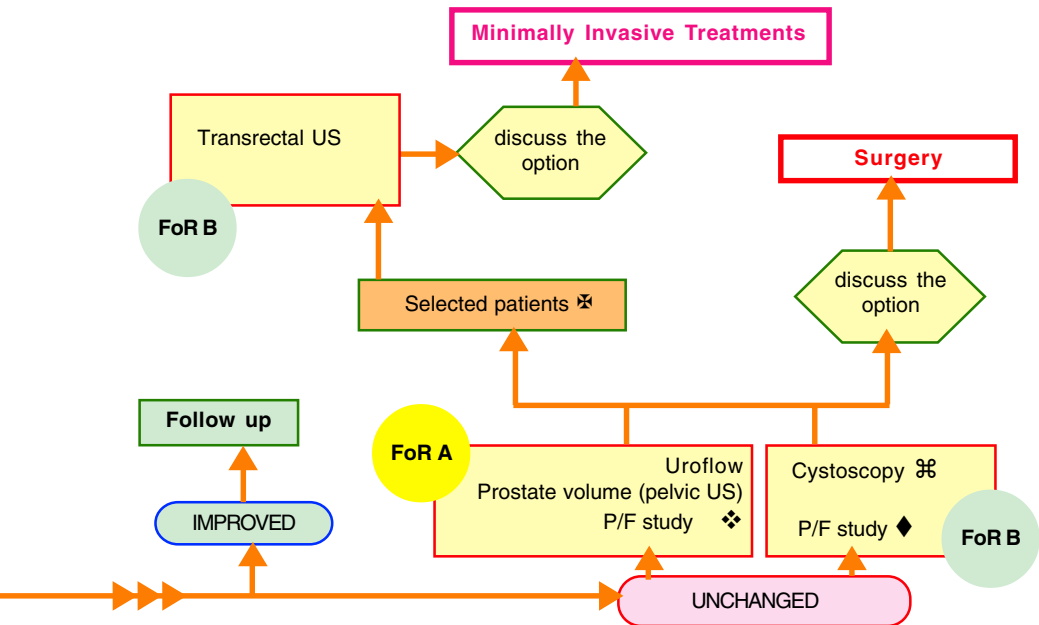
A

TABLE 2b. -1. Diagnostical and therapeutical Algorithm for patients with LUTS ascribable to BPH



KEYS

- * Patients with a life expectancy of at least 10 years and in whom progression could change management
 - § Patients with mainly storage symptoms
 - ‡ Quality of Life assessed with I-PSS QoL questionnaire or by interviewing the patient
 - # Volume > 40 mL and/or PSA > 4 ng/mL
 - ❖ Patients with concomitant neurological disease and/or suspected upper urinary tract obstruction
 - ◆ Patients with suspected detrusor hypocontractility
 - ⌘ Patients with a history of hematuria or vesical carcinoma and risk factors for urethral disorders
 - ⌘ Patients who prefer to avoid surgery, who do not respond and/or do not tolerate medical therapy and/or have major coagulation disorders and/or have a high surgical risk
- FoR: Force of recommendation
- FoR A: Strong recommendation in favor of the performance of a certain procedure or diagnostic test.
- FoR B: it is doubtful that the procedure or intervention should always be recommended, but it is believed that the intervention should always be taken carefully into consideration



3. Metodologia

3.1. Introduzione

Come affermato nel capitolo sulla scelta della metodologia da utilizzare (*VEDI I.4.*) l'obiettivo di questa LG è quello di tendere al massimo ad essere una Evidence Based Clinical Guideline (EBCG).

A tale scopo, non essendo ancora consultabile on line il recente manuale metodologico del PNLG [1], sono stati seguiti i dettami del Piano Nazionale per le Linee Guida (PNLG) [2], del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York (per quel che riguarda l'effettuazione della ricerca della letteratura)[3] e della Conference on Guidelines Standardization (per quel che concerne il report) [4]. Alcune procedure dell'analisi delle evidenze sono state adattate, in analogia di quanto fatto per altre LG come quelle dell'AUA [5], per conciliare l'esigenza di valutare approfonditamente la letteratura con quella di redigere in tempi ragionevoli un prodotto che non fosse già obsoleto alla sua pubblicazione.

Sono stati seguiti, inoltre, i tradizionali passaggi per la produzione delle precedenti Auroline [6], derivati dalle indicazioni della FISM [7], che vedevano nell'invio dei questionari ai potenziali utilizzatori delle LG e nell'organizzazione di una Consensus Conference due momenti qualificanti del processo metodologico. In questo capitolo, con l'ausilio di alcune appendici, verrà esplicitata in maniera esaustiva la metodologia utilizzata, elemento distintivo di ogni EBCG [1].

3.2. Summary of the methodology (English version)

The guidelines were drafted following explicit and rigorous methods, as well as the indications of the Agency for Guidelines of the National Health Service (PNLG), of the Centre for Reviews and Dissemination of the University of York (for systematic reviews) and of the Conference on Guideline Standardization (as far as the report was concerned) {TABLE 3.2.-1}, in order to develop an Evidence-Based Clinical Guideline.

The multidisciplinary Guideline Panel was composed of urologists, general practitioners, radiologists, geriatricians, epidemiologists, methodologists and health care administrators. BPH, the population target and the users were defined. The panel approved a review protocol, the review questions, the facets (populations, interventions, outcomes and acceptable study designs) and the key words (the documents are printed in the appendices). A structured review of the literature was performed searching the MEDLINE database from June 1998 to September 2003. The milestone papers published before June 1998 and 4 studies (MTOPI, MSAM7, PRODEST and one on the HoLEP technique), which had not been published at that time, but whose raw data were available to the panel, were included in the analysis. Economic evaluations were sought in the MEDLINE database from 1966 to 2003; the search was extended to the EMBASE, DARE, NHS EED and HTA databases.

A total of 6440 references were identified, 1598 retrieved, 959 eliminated specifying the reason for their elimination and 639 included in the analysis. The searching and selection processes were documented and retained. No formal quality measures were used, but every panellist assessed the internal and external validity of the retrieved studies and the methodologists supervised the analysis on request. An extraction form (printed in the appendices) was developed for every scientific question. Data were synthesized by combining the results of hierarchically equal studies.

The Level of Evidence and the Force of the Recommendation were established using the CeVEAS (Centre for the Evaluation of Effectiveness of Health Care - www.ceveas.it) system (*SEE 2b*). A survey of current Italian clinical practice was made using a questionnaire, which was answered by a sample of 517 potential users. The discrepancies between current clinical practice and scientific evidence were discussed during a Consensus Conference, attended by 99 delegates.

Conflict of interest.

The guideline was supported by an unconditional grant of Yamanouchi Pharma SpA. During the drafting of the guideline, the panellists received grants for clinical studies, attendance to congresses and/or lectures from the following manufacturers of products used for the treatment of BPH: Boheringer Ingelheim, Guidotti, IBI (now

IBN), Merck Sharp and Dome, Neopharmed, Pfizer, Sanofi-Synthelabo, Schering, Yamanouchi and Porges.

TABLE 3.2. - 1. Implementation of criteria of the COGS checklist

	Item	Accomplishment
1.	Material	
	* Abstract	See Chapter 2b.
	* Print	Yes
	* Electronic source	www.auro.it
2.	Focus	Definition of BPH (Statement in Chapter 4.1.)
3.	Goal	Educational (Statement in Chapter 1.1.3.)
4.	Users	Physicians involved in BPH management, health care administrators, committee for “continuing quality improvement” processes (Statement in Chapter. 1.3.2.)
5.	Target populations	See Chapter 2b. (Statement in Chapter. 1.3.1.)
6.	Developer	
	* AURO.it (Association of Italian Urologist) description	Described in Chapter 1.1.3
	* Conflict of Interest	See above (Statement in Chapter 1.5.)
7.	Sponsor/Conflict of Interest	See above (Statement in Chapter 1.5.)
8.	Evidence collection	See above (Described in Chapter 3.4.)
9.	Recommendation grading criteria	See Chapter 2b. (Described in Chapter 3.5.)
10.	Method for synthesizing evidence	Described in Chapter 3.4.3.
11.	Prerelease review	Described in Chapter 3.9.
12.	Update plan 5 years	(Statement in Chapter 1.3.3.)
13.	Definitions	Explained in Chapter 4.2.
14.	Recommendations and rationale	See Chapter 2b.
15.	Potential benefit and harm	Not applicable
16.	Patient preferences	Described when appropriate (Chapters 4.3. and 5.6.)
17.	Algorithm	See Chapter 2b.
18.	Implementation consideration	Statement in Chapter 8.

3.3. Scelta della Commissione

Nella scelta della composizione della commissione sono stati seguiti i principi che hanno regolato le precedenti Auroline [6] e quelli enunciati dal PNLG [1,2,8]. 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, ed 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 LG ci sia anche la valutazione dell'impatto economico delle scelte proposte. La commissione che ha redatto queste LG risponde in pieno a queste caratteristiche (*VEDI APPENDICE 9.1.*).

È stata valutata l'opportunità di inserire nella commissione un rappresentante dei pazienti con il ruolo di valutare l'applicabilità ed accettabilità delle modalità assistenziali [9,10]. In considerazione che nel 2003 il PNLG riteneva necessaria questa presenza solo per le patologie croniche che richiedano la continua collaborazione tra pazienti e operatori [8], non è stato ritenuto opportuno inserire questa figura in una LG inerente i pazienti con LUTS riferibili all'IPB.

3.4. Metodo utilizzato per la ricerca e l'analisi delle evidenze scientifiche

Come già riferito, in assenza di indicazioni di organismi italiani all'inizio dei lavori per la stesura di queste LG, il metodo seguito per la revisione della letteratura è stato quello consigliato dal Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York [3].

Il primo passo metodologico è stato quello di definire a priori il "Protocollo delle Reviews" che ha guidato tutti i lavori della commissione. Il protocollo delle reviews deciso nella prima riunione (*VEDI APPENDICE 9.2.*) ha richiesto solo lievi ed ininfluenti modifiche successive.

In secondo luogo sono stati identificati i "Quesiti Scientifici" delle reviews, cioè le domande a cui la ricerca delle evidenze 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. Nell'*APPENDICE 9.3.* sono riportati tutti i quesiti delle reviews alla base della LG, lo scopo per il quale erano stati posti, le loro quattro "sfaccettature" e le parole chiave utilizzate per la ricerca della letteratura.

3.4.1 Strategia della ricerca della Letteratura

È stata eseguita una ricerca della letteratura che, analogamente a quello fatto dalle recenti LG dell'AUA [5], preferiamo definire "strutturata".

La ricerca ha interessato il periodo che va dal 1.6.98 al 30.9.03. 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. I tre studi sono:

- a) studio MTOPS (dati grezzi forniti da sperimentatore statunitense), inserito per l'importanza del lavoro e i cui dati epidemiologici, quelli sui fattori di progressione e quelli sulla terapia medica a lungo termine, sono stati ritenuti fondamentali dalla commissione;
- b) studio MSAM 7 (dati grezzi forniti dalla ditta sponsorizzatrice lo studio), inserito per le implicazioni epidemiologiche sulla percentuale di pazienti coscienti di essere affetti da una patologia curabile;

- c) studio PRODEST (dati grezzi forniti da sperimentatore facente parte la commissione), inserito per i dati epidemiologici sulla gestione da parte dei MMG italiani della diagnosi iniziale dei pazienti con LUTS;
- d) studio sui risultati della enucleoresezione prostatica con laser ad olmio (dati grezzi forniti da sperimentatore), inserito per avere il più recente update degli effetti ottenuti con questa tecnica.

Tutti questi studi sono stati pubblicati prima della stesura finale delle LG [11-14]. Sono stati presi in considerazione, inoltre, gli studi pubblicati precedentemente il giugno 1998 che la commissione ha considerato dei “milestone papers” e quelli riguardanti gli argomenti per i quali la ricerca della letteratura non ha rilevato alcuna voce bibliografica recente.

La ricerca è stata effettuata sul Database MEDLINE, utilizzando il Motore di Ricerca PubMed. Non si è ritenuto necessario valutare altri database a pagamento, viceversa per le ricerche inerenti le implicazioni economiche sono stati utilizzati i database specifici (*VEDI 3.6.1.*). Sono stati valutati i lavori in lingua inglese o che avevano almeno l’abstract in inglese. Non è stato ritenuto necessario valutare: Index medicus, Excerpta, la Letteratura Grigia, i Registri delle Ricerche e i dati delle Case Farmaceutiche. Essendo l’inserimento dei lavori su Medline molto veloce, non è stato ritenuto necessario monitorare gli indici delle riviste scientifiche. Infine in considerazione della scarsa qualità che contraddistingue generalmente i disegni degli studi presentati ai congressi, non si è ritenuto necessario valutare i proceeding dei convegni, ma, per completezza, membri della commissione hanno monitorato le sessioni tenute al Congresso EAU 2003 e AUA 2003.

3.4.2. 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 soddisfanno tutti i criteri di inclusione. Tutte le pubblicazioni rilevate sono state valutate privilegiando, quando possibile, quelle “gerarchicamente” più elevate, che comportavano cioè prove di efficacia di più alto livello. Per alcuni quesiti sono stati fissati cut off di qualità al di sotto dei quali gli articoli non sono stati presi in considerazione (*VEDI APPENDICE 9.3.*). Le Linee Guide e le reviews inerenti l’IPB, sono state valutate come fonte di “milestone papers” e spunti di discussione. Nessuna affermazione fatta è stata presa in considerazione se non derivante da una review sistematica. Le metanalisi delle LG dell’AUA, siccome sono state frutto di un’esplicita metodologia basata sull’evidenza [5], sono state inserite nell’analisi.

3.4.2.1. Diagramma di Selezione

Con le varie ricerche effettuate sono stati rilevati in totale 6440 lavori, ne sono stati estratti 1598, 959 sono stati eliminati con motivazione e 639 sono stati inseriti nelle analisi. Nell’*APPENDICE 9.4.* sono espressi in dettaglio questi dati.

3.4.3. Quality assessment, estrazione e sintesi dei dati

Non si è proceduto ad un quality assessment “strutturato”, conformemente alle LG dell’AUA [5], ma 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 di ciascun lavoro. Ad 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.

Per tutti i quesiti della ricerca, è stato definito a priori un “form” per la estrazione dei dati in modo da evitare bias di estrazione e facilitare la sintesi dei dati che è stata eseguita, tra lavori di uguale livello di prova di efficacia, seguendo le indicazioni del Centre for Reviews and Dissemination dell’Università di York [3]. Nell’*APPENDICE 9.5.* sono riportati gli “extraction form” utilizzati.

3.5. Graduazione (grading) delle raccomandazioni

Uno dei caratteri fondamentali del processo di produzione di LG basate sulle evidenze scientifiche è quello di definire il grado di validità delle informazioni da cui derivano le raccomandazioni. Mutuando la terminologia del Manuale Metodologico del PNLG, in questa pubblicazione si definiscono il *Livello di Prova (LdP)* la “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” e la *Forza della Raccomandazione (FdR)* la “probabilità che l’applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione” [1].

Non esiste uno schermo standard di grading delle evidenze accettato universalmente, ma se ne conoscono oltre 10, proposti da altrettante agenzie o gruppi internazionali. Nel sopraccitato manuale sono presentati 8 sistemi di graduazione promulgati dalle seguenti organizzazioni:

- a) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (successivamente ripreso dalla US Preventive Task Force Americana);
- b) US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, già AHCPR);
- c) Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN);
- d) Mc Master University;
- e) Centre for evidence based medicine (CEBM) di Oxford;
- f) Centro per la valutazione della efficacia della assistenza sanitaria (CeVEAS);
- g) American Heart Association (AHA);
- h) American Society of Clinical Oncology (ASCO).

La differenza principale che contraddistingue le varie classificazioni è la rigidità della dipendenza della FdR dal LdP. Si va da sistemi di classificazione che la fanno discendere in modo assolutamente consequenziale ad altri nei quali la FdR viene “modulata considerando la complessità del quesito, l’effettiva possibilità di condurre studi randomizzati sull’argomento e la percezione socio-culturale del problema” [1].

Queste LG hanno adottato il metodo di grading sviluppato dal CeVEAS, centro di riferimento per la Regione Emilia Romagna nel campo delle linee guida e della valutazione dell’efficacia dell’assistenza sanitaria, che è stato adottato anche dal PNLG [1-15] {TAVOLA 3.5. -1}. Il sistema è stato scelto perché supera la rigida conseguenza tra qualità delle prove (LdP) e la forza di raccomandazione, tenendo conto, oltre alla qualità delle prove scientifiche, anche del peso assistenziale dello specifico problema, dei costi (cioè la quantità di risorse necessarie per l’implementazione), dell’accettabilità (cioè la corrispondenza ai valori sociali e professionali) e della praticabilità dell’intervento. Ciò permette di assegnare raccomandazioni di tipo A anche in assenza di alti LdP e viceversa.

TAVOLA 3.5. - 1. Sistema di graduazione (grading) delle raccomandazioni adottate dalla Linea Guida.

Livelli di Prova

- 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 conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Forza delle Raccomandazioni

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.

A

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 considerata.

B

Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

C

La procedura o l'intervento non è raccomandato

D

Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento

E

3.6. Metodologia delle valutazioni economiche

Avendo la metodologia della ricerca scientifica inerente le valutazioni economiche degli aspetti peculiari affatto diversi da quelle degli studi clinici e avendo seguito percorsi differenti, si è ritenuto necessario dedicarle una trattazione separata.

In sanità nella definizione delle priorità di investimento, oltre all'efficacia ed alla disponibilità dei trattamenti, si deve tener conto anche delle informazioni sul profilo costo-efficacia degli interventi sanitari [16]. A differenza dei mercati concorrenziali, dove l'allocazione delle risorse viene effettuata sulla base del prezzo di mercato, in sanità la migliore allocazione delle risorse viene valutata attraverso strumenti come la valutazione economica (farmacoconomia se applicata al campo dei farmaci) che confronta i costi e l'efficacia di due o più alternative clinico-organizzative. Essa ci fornisce il valore delle risorse aggiuntive investite in un trattamento: quello che in termini anglosassoni viene definito "value for money".

Il concetto di "costo-opportunità" costituisce il fondamento della valutazione economica, ossia il beneficio a cui abbiamo rinunciato usando quelle stesse risorse nel loro miglior impiego alternativo: destinare una risorsa ad uno specifico uso significa sottrarla a qualunque altro uso alternativo [17]. L'ottica non è quella della riduzione della spesa, ma quella della mancata disponibilità di benefici clinici, che avremmo potuto ottenere investendo quelle stesse risorse in un altro modo. Avremo un uso delle risorse efficiente quando saremo riusciti a massimizzare i benefici, minimizzando i costi.

In questa Linea Guida si sono voluti identificare gli studi economici legati al trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna.

La valutazione economica è un rapporto fra le differenze di costo di due o più trattamenti e le loro differenze di efficacia; il suo risultato viene espresso, ad esempio, come costo per anno di vita salvato.

Per disegnare una valutazione economica si devono seguire diverse fasi che sono esplicitate nella *APPENDICE 9.6*.

I costi vengono misurati in termini monetari e sono espressi come costi diretti, suddivisi in sanitari (ricoveri, farmaci, visite) e non sanitari (assistenza ai pazienti), e costi indiretti, ossia le perdite di produttività dei pazienti e degli eventuali caregiver. Tutte le tecniche di valutazione economica prevedono che le differenze di costo fra le alternative vengano poste al numeratore del rapporto.

Quello che le differenzia, invece, è la misurazione dell'efficacia che potrà essere espressa come:

* unità naturali (anni di vita, eventi evitati, ecc) e in questo caso avremo l'Analisi Costi-Efficacia (ACE) che esprime i suoi risultati, ad esempio, come costo per anno di vita salvato. Quando si ha pari efficacia fra due alternative avremo la Analisi di Minimizzazione dei Costi (AMC) che confronta solo i costi delle stesse;

* anni di vita pesati per la qualità di vita dei pazienti (QALYs - Quality Adjusted Life

Years) e avremo la Analisi Costi-Utilità (ACU) che esprime i risultati come costo per QALYs;

* unità naturali espresse in termini monetari, attraverso la Analisi Costi-Benefici (CBA Cost-Benefit Analysis). Quest'ultima tecnica permette di fare confronti anche al di fuori della sanità (viene ad esempio usata nel campo dei trasporti) e, tuttavia, presenta in sanità forti critiche legate alla monetizzazione dei benefici.

Esistono infine gli studi sul costo della malattia (cost of illness), che descrivono semplicemente tutte i costi diretti e indiretti legati ad una certa patologia. Questa non è una valutazione economica in quanto non si ha il confronto di più alternative.

I trial clinici randomizzati (RCT) e le revisioni sistematiche rappresentano una base per prendere decisioni sull'allocazione di risorse sanitarie [18]. A partire da essi, applicando opportune tecniche di valutazione economica, è possibile effettuare un confronto dei costi e dell'efficacia di alternative terapeutiche. In generale, un intervento sanitario costituisce un impiego efficiente di risorse quando risulta:

- meno costoso e almeno altrettanto efficace rispetto a interventi alternativi;
- più costoso rispetto a interventi alternativi, ma anche più efficace in misura tale da giustificare il costo aggiuntivo.

3.6.1. Metodologia della ricerca bibliografica delle valutazioni economiche

L'obiettivo di questa ricerca bibliografica è stato quello di evidenziare tutti gli studi economici, ed in particolare le valutazioni economiche sull'ipertrofia prostatica benigna. A questo fine sono state fatte ricerche bibliografiche sulle banche dati Medline, Embase e le banche dati del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) dell'Università di York. Le strategie di ricerca adottate sono riportate nella TAVOLA 3.6.1. - 1.

I titoli e gli abstract dei lavori sono stati letti in modo indipendente da due ricercatori al fine di individuare solamente le valutazioni economiche (analisi di minimizzazione dei costi, analisi costi-efficacia, analisi costi-utilità e analisi costi-benefici); le eventuali discordanze sono state discusse.

Dalla ricerca bibliografica sono stati trovati in totale 522 lavori, di cui dopo la lettura dei titoli e degli abstract solo 27 erano valutazioni economiche { TAVOLA 3.6.1. - 2}. Inoltre, sono state individuate anche 4 revisioni economiche della letteratura, non comprese nelle valutazioni economiche considerate [19-22].

Dei 27 lavori, la maggior parte è relativa ad interventi non farmacologici. Fra le tecniche usate, le analisi dei costi o di minimizzazione dei costi, che non considerano l'aspetto relativo all'efficacia degli interventi, sono quelle più numerose {TAVOLA 3.6.1. - 3}.

TAVOLA 3.6.1. - 1. Ricerca bibliografica

MEDLINE Dal 1966 ad aprile 2003

#1 explode "Costs-and-Cost-Analysis" /
 #2 cost effectiveness or cost* or
 economic evaluation
 #3 benign prostatic hyperplasia
 #4 explode "Prostatic-Hyperplasia" /
 #5 #1 OR #2
 #6 #3 OR #4
 #7 #5 AND #6

Risultato: 267 records

EMBASE Dal 1989 ad aprile 2003

#1 explode "economic-evaluation" /
 #2 cost effectiveness or cost or
 economic evaluation
 #3 benign prostatic hyperplasia
 #4 explode "prostate-hypertrophy" /
 #5 #1 OR #2
 #6 #3 OR #4
 #7 #5 AND #6

Risultato: 255 records

In entrambe le banche dati non è stato applicato nessun tipo di limite.

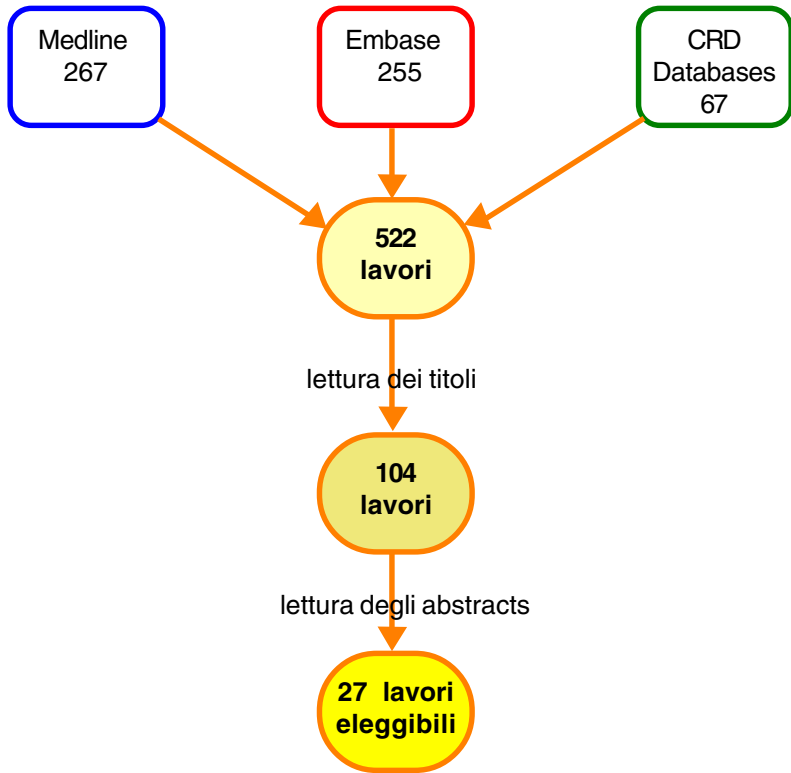
Banche Dati del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York: DARE (Database of reviews of Effects), NHS EED (Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment Database) benign prostatic hyperplasia/All fields

Risultato: 67 records

TAVOLA 3.6.1. - 3. Tipologia e numero delle valutazioni economiche eleggibili

	Farmaci	Interventi non farmacologici	Totale
Analisi dei costi	3	6	9
Analisi costi efficacia	5	3	8
Analisi minimizzazione dei costi	1	6	7
Analisi costi utilità	1	2	3
Totale	10	17	27

TAVOLA 3.6.1. - 2. Risultati ricerca bibliografica e analisi degli studi



3.7. Indagine sulla pratica clinica corrente: il questionario

L'indagine sulla pratica clinica corrente è sempre stato un punto cardine di tutte le LG prodotte da AURO.it [6]. Il suo scopo è quello di comprendere l'atteggiamento, di fronte alla patologia trattata, da parte dei futuri utilizzatori della linea guida, in quanto essa deve essere costruita su misura di chi in seguito la utilizzerà.. Pertanto il questionario, redatto dopo la prima revisione della letteratura considerando i punti che si erano rilevati controversi, è sempre stato inviato a tutti i potenziali utilizzatori della linea guida.

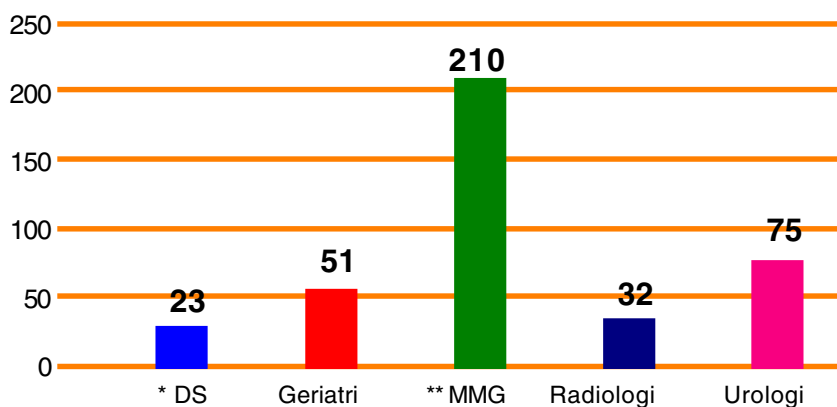
Anche per questa LG è stato ideato un questionario seguendo i principi sopracitati, ma per la peculiarità della stessa, in considerazione del coinvolgimento dei MMG che sarebbero stati difficilmente raggiungibili da un'indagine a tappeto, e dell'esperienza delle precedenti Auroline, in cui comprensibilmente si è ottenuta una minor percentuale di risposte da parte degli specialisti non urologi, è stata modificata la metodologia dell'invio del questionario. Al contrario degli urologi a cui, analogamente alle precedenti LG, è stato spedito per posta a tutti, per quanto riguarda la raccolta delle opinioni delle altre categorie di specialisti, è stata fatta una campionatura standard nelle sedi dei membri della commissione, in quanto questo è stato ritenuto il metodo che più riusciva ad avvicinarsi ad un corretta fotografia della situazione italiana. In 12 AUSL italiane (Torino, Alessandria, Genova, Como, Milano, Reggio Emilia, Modena, Bologna, Versilia, Civitanova M., Salerno e Foggia) è stato fatto compilare il questionario ad un numero prefissato dei specialisti che rispecchiasse le proporzioni del loro coinvolgimento nella gestione dell'IPB.

Grazie a questa metodologia è stato raccolto un numero congruo di risposte: in totale 517. Gli urologi che hanno compilato il questionario sono stati 201 (126 inviati per posta o compilati al congresso nazionale AURO.it più 75 raccolti nelle "zone campione"), mentre nelle AUSL a campionatura standard sono state raccolte 391 schede. Nella **TAVOLA 3.7. - 1** è riportata graficamente la distribuzione delle risposte a secondo della tipologia dello specialista.

L'elenco completo di chi ha risposto al questionario è riportato nella **APPENDICE 9.7**.

Nell'esaminare i dati sono stati tenuti in maggior considerazione i risultati del cosiddetto "gruppo campione" a cui ci si è sempre riferiti principalmente in quanto considerato il più scevro da bias. L'analisi è poi stata maggiormente approfondita stratificando le risposte anche per gruppi omogenei di specialisti: gruppo urologi totale, gruppo urologi "zone campione", direttori sanitari, geriatri, medici di medicina generale e radiologi. Questo si è reso necessario soprattutto per valutare i dati di alcuni quesiti in cui era di fondamentale importanza avere una particolare competenza (p. es.: la terapia chirurgica). Nell'**APPENDICE 9.8** sono evidenziate graficamente le risposte al questionario di ogni gruppo analizzato.

TAVOLA 3.7. -1. Distribuzione delle risposte al questionario per tipologia di specialista



* Medici di Direzione Sanitaria (Direttori di Azienda, di Presidio e di Distretto)

** Medici di Medicina Generale

3.8. Consensus Conference

Anche la convocazione di una Consensus Conference segue le metodologie di produzione delle LG di AURO.it, mutuata dalle indicazioni della FISM [6,7]. Nel meeting si illustrano i dati acquisiti, si discutono i punti controversi rilevati in letteratura e le situazioni in cui è emersa una mancata corrispondenza tra evidenza scientifica e comportamento clinico corrente. La conferenza si basa sul seguente schema metodologico:

- a. Presentazione del problema clinico
- b. Rilevazione interattiva dell'opinione dell'assemblea
- c. Presentazione delle evidenze scientifiche
- d. Discussione
- e. votazione interattiva di consenso

Queste ultime votazioni, che ci piace definire “di consenso”, sono tenute in massimo conto dalla commissione per promulgare le raccomandazioni della LG.

La Consensus Conference di questa Auroline si è tenuta a Milano il 24 gennaio 2004 e ha visto la partecipazione di 99 delegati urologi, geriatri, medici di direzione sanitaria, medici di medicina generale (tra cui i vertici dell'Associazione Italiana dei Medici di Famiglia e il rappresentante della Società Italiana di Medicina Generale), epidemiologi e metodologi. Nell'*APPENDICE 9.9.* sono riportati i risultati della conferenza con le votazioni di consenso.

3.9. Revisione del Testo

Per alcuni capitoli delle linee guida che potevano presentare punti controversi, la commissione ha ritenuto necessario che fosse fatta 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. I revisori, che hanno partecipato ai lavori a titolo personale, e gli argomenti da loro rivisti sono specificati nell'*APPENDICE 9.1.*

3.10. Bibliografia

1. 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 15 aprile 2004
2. Project Writing Committee: The national program for guidelines. www.pnlg.it/doc/pnlgx_eng, accesso 4 aprile 2003
3. 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
4. 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: 493-498. www.annals.org
5. 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
6. Bianchi P, Carini M, Gallucci M, De Angelis M, Mandressi A, Masala A, Tasca A, Trinchieri A. 1a AURonline, Linee guida per la calcolosi urinaria. www.auro.it/lgl1.pdf, accesso 15 aprile 2004
7. Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM. "Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico". *QA*, 1996; 7: 77-95
8. Organizzazione, strumenti e metodi del programma nazionale per le linee guida. www.pnlg.it/organizzazione, accesso 4 aprile 2003
9. Liberati A. Patient participation in research and health care *BMJ* 1997; 315: 499
10. Liberati A, Domenighetti G et al. Promoting consumer demand for evidence based medicine. *Int J Technol Ass Health Care* 1998; 14: 97-105
11. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 18;349:2387-98
12. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Poppo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44:637-49
13. Spatafora S, Canepa G., Migliari R, Rotondo S., Mandressi A, Poppo P, on Behalf of the 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, 713-721

14. Vavassori I, Hurler R, Vismara A et al: Holmium laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: 2 years of experience with 196 patients. *J Endourol* 2004; 18: 109-12
15. Linee Guida > Metodologia > Schema di grading CeVEAS. www.ceveas.it/ceveas/viewPage.do?idp=209, accesso 4 aprile 2003
16. Drummond MF, O'Brien J, Stoddart GL, Torrance W. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*. Il Pensiero Scientifico Editore Roma, 2000
17. Dirindin N, Vineis P *Elementi di economia Sanitaria* Il Mulino Editore 2003
18. Donaldson C, Mugford M, Vale L. *Evidence based Health Economics* BMJ Books London 2002
19. Eri LM, Tveter KJ. Treatment of benign prostatic hyperplasia. A pharmacoeconomic perspective. *Drugs Aging*. 1997 Feb;10:107-18.
20. Dixon CM. Evaluating the efficacy, safety, and cost of lasers for the treatment of benign prostatic hyperplasia *World J.Urol.* 1995; 13: 130-133
21. Kortt MA, Bootman JL. The economics of benign prostatic hyperplasia treatment: a literature review *Clin Ther* 18: 1227-41
22. Stoevelaar HJ, McDonnell J. Changing therapeutic regimens in benign prostatic hyperplasia - Clinical and economic considerations *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 131-153

4. La malattia IPB

4.1. Definizione di Iperplasia Prostatica Benigna

Definizione

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.

La definizione di IPB adottata da queste linee guida è stata decisa dalla commissione, nella fase preliminare dei lavori, rielaborando, e adattando alla realtà italiana, quelle delle linee guida che riportiamo di seguito.

Secondo le linee guida europee, l'iperplasia prostatica benigna è una condizione medica strettamente correlata all'età. Non è considerata cruciale per la vita dei pazienti, ma la sua manifestazione clinica come sintomi del basso tratto urinario riduce la loro qualità di vita.

Secondo le linee guida americane, l'IPB è definita istologicamente come un processo caratterizzato da una iperplasia dello stroma e delle cellule epiteliali che inizia nella zona periuretrale della prostata. La relazione tra i sintomi del basso tratto urinario e l'IPB è complessa, in quanto non tutti gli uomini con evidenza istologica di iperplasia sviluppano i sintomi. Inoltre è noto che non esiste correlazione precisa tra aumento volumetrico della prostata e sintomi. Malgrado questo, la commissione per linee guida americane, ha deciso che il termine "iperplasia prostatica benigna" è da definirsi come ogni condizione sintomatica caratterizzata da sintomi del basso tratto urinario riferibili ad una iperplasia istologica o aumentato tono prostatico.

La "5° International Consultation on BPH" definisce come paziente standard affetto da IPB, quello con età superiore ai 50 anni che si rivolge ad uno specialista qualificato per sintomi del basso tratto urinario suggestivi di ostruzione prostatica e che non presenta nessuno dei seguenti criteri di esclusione:

- 1) cancro prostatico
- 2) pregressi trattamenti invasivi per l'ostruzione prostatica che sono falliti
- 3) diabete mellito non controllato o neuropatia diabetica
- 4) anamnesi suggestiva per malattie neurologiche
- 5) anamnesi di pregressa chirurgia o trauma pelvico
- 6) anamnesi di malattia a trasmissione sessuale
- 7) uso di farmaci potenzialmente attivi sulla funzione vescicale.

4.2. Definizione di LUTS e acronimi ICS

Estratto da:

Standardizzazione della terminologia relativa alla funzione del tratto urinario inferiore. Rapporto della sottocommissione della International Continence Society

Paul Abrams, Linda Cardozo, Magnus Fall, Derek Griffiths, Peter Rosier, Ulf Ulmsten, Phil van Kerrebroeck, Arne Victor e Alan Wein.

Neurourology and Urodynamics 21:167-178 (2002)

Per i pazienti affetti da LUTS/IPB la commissione raccomanda di utilizzare le terminologia definita dalla International Continence Society nel 2002

In questo capitolo abbiamo estratto dal report ICS 2002 le definizioni dei sintomi, segni, e condizioni associate alla disfunzione del tratto urinario inferiore (LUTD) che possono essere applicate ai pazienti con LUTS riferibili a IPB.

Le definizioni **aggiornano** (nel testo è segnalato come *NUOVO* o *CAMBIATO*) o **riaffermano** quelle presentate nei precedenti rapporti sulla standardizzazione della terminologia della Società Internazionale per la Continenza (ICS). Non verranno riportati gli argomenti relativi agli aspetti tecnici dell'apparato urodinamico [1]. Le definizioni nuove o cambiate sono tutte indicate, tuttavia non sono comprese nel testo principale di questo rapporto raccomandazioni concernenti la tecnica. Le definizioni sono compatibili con la pubblicazione WHO, ICIDH 2 (classificazione internazionale del funzionamento, disabilità e salute), stampata nel 2001 e con l'ICH 10, classificazione internazionale delle malattie. Per quanto possibile, le definizioni descrivono le osservazioni senza implicare ipotesi sottintese che potrebbero in seguito rivelarsi sbagliate o incomplete. Il rapporto dell'ICS ribadisce il principio in base al quale i sintomi, i segni e le condizioni, sono categorie separate.

Il rapporto comprende le seguenti aree di osservazione:

a. Sintomi del tratto urinario inferiore (LUTS) (Lower urinary tract symptoms)

I sintomi sono l'indicatore soggettivo di una malattia o di un mutamento di condizione così come viene avvertita dal paziente, assistente o partner e che può portarlo a rivolgersi ai sanitari. (*NUOVO*)

I sintomi possono essere sia riferiti spontaneamente sia descritti durante il colloquio con il paziente. Di solito sono qualitativi. In generale i sintomi del tratto urinario inferiore non possono essere utilizzati per fare una diagnosi definitiva. I sintomi del tratto urinario inferiore possono rivelare anche patologie diverse dalla disfunzione del tratto urinario inferiore come per esempio l'infezione urinaria.

b. Manifestazioni indicative di disfunzione del tratto urinario inferiore (LUTD) (Signs

suggestive of lower urinary tract dysfunction)

Le manifestazioni (signs) vengono osservate dal medico anche con mezzi semplici per verificare i sintomi e quantificarli. *(NUOVO)*

Per esempio, una manifestazione classica è l'osservazione della perdita di urina tossendo. Le osservazioni delle tabelle di frequenza e volume, dei tests con l'assorbente e dei questionari sul sintomo e sulla qualità della vita, sono esempi di altri strumenti che possono essere impiegati per verificare e quantificare i sintomi.

Le condizioni (conditions) sono stabilite dalla presenza di osservazioni urodynamiche associate a sintomi o segni caratteristici e/o presenza evidente non urodinamica di processi patologici rilevanti.

4.2.1. Sintomi del tratto urinario inferiore (LUTS)

I sintomi del tratto urinario inferiore vengono definiti in base alla prospettiva del paziente che è di solito, ma non necessariamente, un paziente ospedaliero. I sintomi sono sia sponneamente riferiti sia dedotti dal soggetto o possono essere descritti da chi segue il paziente. I sintomi del tratto urinario inferiore sono divisi in tre gruppi: sintomi della fase di riempimento, della fase di svuotamento e sintomi post minzione.

4.2.1.1. Sintomi relativi alla fase di riempimento (storage symptoms)

Vengono rilevati durante la fase di riempimento della vescica e includono la frequenza minzionale durante il giorno e la nicturia. *(NUOVO)*

- **Aumentata frequenza durante il giorno (increased daytime frequency):** è il disturbo lamentato dal paziente che rileva di dover urinare troppo spesso nel corso della giornata. *(NUOVO)* Questo termine è l'equivalente della pollachiuria usato in molti paesi.
- **Nicturia** è il disturbo in seguito al quale il paziente deve svegliarsi una o più volte per notte per urinare. *(NUOVO)* [2]
- **Urgenza Mincionale (urgency)** indica quel bisogno impellente e improvviso di urinare, che è difficile da trattenere. *(CAMBIATO)*
- **Incontinenza urinaria (urinary incontinence)** indica qualunque perdita involontaria di urina. *(NUOVO)* [3]

In ciascuna circostanza specifica, l'incontinenza urinaria dovrebbe essere ulteriormente descritta da fattori specifici rilevanti del tipo frequenza, gravità, fattori di peggioramento, impatto sociale, effetti sull'igiene e qualità della vita, le misure adottate per limitare la perdita e se il paziente richiede o meno aiuto a seguito dell' incontinenza urinaria [4].

- **Incontinenza urinaria da sforzo (stress urinary incontinence)** è la perdita involontaria di urine in seguito a sforzo, starnuto o tosse. *(CAMBIATO)* [5]
- **Incontinenza urinaria da Urgenza (urge urinary incontinence)** è la perdita involonta-

ria accompagnata o immediatamente preceduta da urgenza. (*CAMBIATO*) [6]

- **Incontinenza urinaria mista (mixed urinary incontinence)** è la perdita involontaria associata all'urgenza e anche allo sforzo, starnuto o tosse. (*NUOVO*)
- **Enuresi (enuresis)** indica qualunque perdita involontaria di urina (originale). Se è usato per indicare incontinenza durante il sonno, dovrebbe sempre essere specificata dall'aggettivo "notturna" (**nocturnal**).
- **Enuresi notturna (nocturnal enuresis)** è la perdita di urina che avviene durante il sonno. (*NUOVO*)
- **Incontinenza urinaria continua (continuous urinary incontinence)** indica una perdita continua. (*NUOVO*)
- **Altri tipi di incontinenza urinaria (other types of urinary incontinence)** possono essere legati a particolari situazioni per esempio incontinenza durante un rapporto sessuale o incontinenza da riso.
- **Percezione dello stimolo vescicale (bladder sensation)** può essere suddivisa, durante la stesura dei dati, in cinque categorie:
 - * **Normale (normal)**: l'individuo avverte il riempimento della vescica e la sensazione di aumento fino ad un desiderio impellente di svuotarla (*NUOVO*)
 - * **Aumentato (increased)**: il soggetto avverte un'immediata e persistente necessità di urinare. (*NUOVO*)
 - * **Ridotto (reduced)**: il soggetto avverte il riempimento della vescica, ma non sente la vera necessità di urinare. (*NUOVO*)
 - * **Assente (absent)**: il soggetto non riferisce alcuna sensazione di riempimento della vescica o necessità di urinare (*NUOVO*)
 - * **Aspecifico (non-specific)**: il soggetto non riferisce alcuna specifica percezione della vescica, ma può avvertire il riempimento della vescica sotto forma di gonfiore addominale, sintomi vegetativi o spasticità. (*NUOVO*) [7]

4.2.1.2. Sintomi relativi alla fase di svuotamento (voiding symptoms)

Vengono rilevati durante la fase di svuotamento. (*NUOVO*)

- **Flusso lento (slow stream)**: il soggetto riferisce la sensazione di un flusso di urina ridotto, confrontato di solito con quello precedente o paragonato ad altri. (*NUOVO*)
- **Getto biforcuto o a spruzzo (splitting or spraying)** dell'urina può essere osservato. (*NUOVO*)
- **Flusso intermittente (intermittency)** è il termine usato quando il soggetto descrive il flusso dell'urina, che si ferma e riprende, in una o più occasioni, durante la minzione. (*NUOVO*)
- **Esitazione (hesitancy)**: utilizzato quando un soggetto descrive la difficoltà ad iniziare la minzione provocando così un ritardo nell'avvio dello svuotamento dopo che il soggetto è pronto ad urinare. (*NUOVO*)
- **Minzione con sforzo (straining)** a vuotare descrive lo sforzo muscolare necessario sia per

iniziare che per mantenere o aumentare il flusso urinario. (NUOVO) [8]

- **Gocciolamento finale (terminal dribble/trickle)** è il termine utilizzato quando un soggetto descrive una prolungata fase finale di minzione, quando il flusso si è ridotto ad un gocciolamento. (NUOVO)

4.2.1.3. Sintomi post minzione (Post micturition symptoms)

Vengono avvertiti subito dopo la minzione (NUOVO)

- **Sensazione di svuotamento incompleto (filling of incomplete emptying)** è un termine che si spiega da sé per indicare la sensazione avvertita dal soggetto dopo che l'urina è uscita. (NUOVO)
- **Gocciolamento post minzione (post micturition dribble)**: un soggetto descrive la perdita involontaria di urina immediatamente dopo che ha finito di urinare, di solito dopo essere usciti dal bagno per gli uomini o dopo essersi alzate dalla tazza per le donne (NUOVO)

4.2.1.4. Dolore genitale o al tratto urinario inferiore (genital and lower urinary tract pain) [9]

Dolore, fastidio e pressione, sono parti di uno spettro di sensazioni anormali avvertite dal soggetto. Il dolore provoca l'impatto più rilevante sul paziente e può essere in relazione con il riempimento o lo svuotamento della vescica, può essere avvertito dopo la minzione o essere continuo. Il dolore dovrebbe anche essere caratterizzato dal tipo, frequenza e durata, fattori di peggioramento o miglioramento e dalla localizzazione come definito di seguito:

- **Dolore vescicale (bladder pain)** viene avvertito nella zona sovrapubica o retropubica, di solito aumenta con il riempimento della vescica e può persistere anche dopo lo svuotamento (NUOVO)
- **Dolore uretrale (urethral pain)** viene avvertito nell'uretra e il soggetto indica come punto dolente l'uretra. (NUOVO)
- **Dolore scrotale (scrotal pain)** può essere o non essere localizzato per esempio ai testicoli, all'epididimo, alle strutture funicolari o alla pelle scrotale. (NUOVO)
- **Dolore pelvico (pelvic pain)** è definito con minore precisione rispetto al dolore vescicale, uretrale o perineale ed è messo meno in relazione con il ciclo minzionale o alla funzione intestinale e non è localizzato in nessuno organo pelvico. (NUOVO)

4.2.1.5. Sindromi del dolore genito-urinario e sindromi sintomatiche indicative di LUTD (genito-urinary syndromes and symptom syndromes suggestive of LUTD)

Le sindromi descrivono insiemi o combinazioni variabili di sintomi, ma non possono essere usate per diagnosi precise. L'uso del termine sindrome, può essere giustificato soltanto

se vi è almeno un altro sintomo oltre a quello usato per descrivere la sindrome. Nelle comunicazioni scientifiche, si dovrebbe stabilire l'incidenza dei sintomi soggettivi nell'ambito della sindrome, oltre al numero degli individui con la sindrome.

Le sindromi descritte sono anomalie funzionali per cui non è stata definita una causa precisa. Si presume che la valutazione di routine (anamnesi, esame fisico e altri indagini specifiche) abbia escluso evidenti patologie locali come quelle di natura infettiva, neoplastica, metabolica o ormonale.

a. Sindromi dolorose genito-urinarie (genito-urinary pain syndromes) sono tutte di natura cronica. Il dolore è il disturbo principale, ma i disturbi concomitanti sono legati al tratto urinario inferiore, all'intestino o sono di natura sessuale o ginecologica.

* **Sindrome da vescica dolorosa (painful bladder syndrome)** E' il disturbo legato al dolore sovrapubico in relazione al riempimento della vescica, accompagnato da altri sintomi come una aumentata frequenza minzionale durante il giorno e durante la notte, in assenza di una documentata infezione urinaria o altra evidente patologia. (NUOVO) [10]

* **Sindrome dolorosa uretrale (urethral pain syndrome)** è il verificarsi di un dolore uretrale episodico e ricorrente di solito al momento dello svuotamento con pollachiuria e nicturia, in assenza di una documentata infezione o altra evidente patologia. (NUOVO) [11]

* **Sindrome dolorosa scrotale (scrotal pain syndrome)** è il verificarsi di un dolore scrotale persistente o episodico ricorrente che è associato a sintomi che indicano una disfunzione sessuale o del tratto urinario. Non vi è alcuna documentata orchiepididimite o altra patologia evidente.

* **Sindrome dolorosa perineale (perineal pain syndrome)** è il verificarsi di un dolore perineale persistente o episodico ricorrente, che è in relazione sia con il ciclo minzionale sia associato a sintomi che indicano una disfunzione sessuale o del tratto urinario. Non c'è documentata infezione o altra patologia evidente. (NUOVO) [12]

* **Sindrome dolorosa pelvica (pelvic pain syndrome)** rileva la presenza di un dolore pelvico persistente o episodico ricorrente, associato a sintomi che indicano una disfunzione del tratto urinario inferiore, sessuale o intestinale. Non c'è documentata infezione o altra evidente patologia. (NUOVO)

b. Sindromi sintomatologiche che indicano una disfunzione del tratto urinario inferiore (symptom syndroms suggestive of lower urinary tract dysfunction)

Nella pratica clinica vengono usate spesso diagnosi empiriche come base per un trattamento iniziale, dopo aver stabilito i sintomi nel tratto urinario inferiore del soggetto, valutati i reperti obiettivi e analizzati i risultati dell'analisi delle urine e altri accertamenti specifici.

* **Urgenza minzionale (urgency)**, con o senza incontinenza da urgenza, di solito con pollachiuria e nicturia, può essere descritto di solito come sindrome da vescica iperattiva, sindrome da urgenza o sindrome da urgenza-frequenza (overactive bladder syndrome, urge syndrome or urgency-frequency syndrome) (NUOVO)

Queste combinazioni di sindromi indicano una iperattività del detrusore dimostrabile urodinamicamente, ma possono essere dovute anche ad altre forme di disfunzione uretro-vescicale. Questi termini possono essere usati se non vi è una provata infezione

o altra evidente patologia.

* **Sintomi del tratto urinario inferiore indicativi di un'ostruzione infra-vescicale (lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction)** è un termine usato quando un soggetto lamenta soprattutto sintomi da svuotamento in assenza di infezione o evidente patologia diversa da possibili cause di ostruzione del collo. *(NUOVO)*[13]

4.2.2. Segni che indicano una disfunzione del tratto urinario inferiore (signs suggestive of lower urinary tract dysfunction-LUTD)

4.2.2.1. Misurazione della frequenza, gravità e impatto dei sintomi nel tratto urinario inferiore (measuring the frequency, severity and impact of lower urinary tract symptoms)

Il richiedere al paziente di registrare le minzioni e i sintomi [14] per un certo numero di giorni fornisce un supporto prezioso. La registrazione degli episodi minzionali può essere effettuata in tre modi:

- **Carta del tempo minzionale (micturition time chart):** registra soltanto gli orari di minzione, giorno e notte per almeno ventiquattro ore. *(NUOVO)*
- **Tabella volume/frequenza minzionale (frequency volume chart-FVC):** registra le quantità vuotate e l'ora di ogni minzione, giorno e notte per almeno ventiquattro ore. *(CAMBIATO)*
- **Diario vescicale (bladder diary):** registra gli orari di minzione e i volumi vuotati, gli episodi di incontinenza, l'uso del pannolino e altre informazioni come ingestione di liquidi, grado di urgenza e di incontinenza. *(NUOVO)* [15]

Le seguenti misurazioni possono essere derivate dalle tabelle frequenza-volume e dai diari vescicali:

- **Frequenza diurna (daytime frequency)** indica il numero di minzioni registrati durante il giorno e comprende l'ultima prima del sonno e la prima dopo il risveglio e l'alzarsi del mattino *(NUOVO)*
- **Nicturia** è il numero di minzioni registrati durante la notte: ogni minzione è preceduta e seguita dal sonno *(NUOVO)*
- **Frequenza nelle 24 ore (24-hour frequency)** è il numero complessivo di minzioni durante il giorno e episodi di nicturia durante un periodo specifico di 24 ore. *(NUOVO)*
- **Produzione delle 24 ore (24-hour production):** viene calcolata raccogliendo tutta l'urina per 24 ore. *(NUOVO)*

Si comincia di solito dopo il primo svuotamento dopo essersi alzati al mattino e si finisce includendo il primo svuotamento dopo essersi alzati il mattino successivo.

- * **Poliuria:** è così definita la produzione misurata in più di 2,8 litri di urina nelle 24 ore negli adulti. Potrebbe essere utile la valutazione della produzione urinaria nell'arco di tempi più brevi. *(NUOVO)* [16,17]
- * **Volume urinario notturno (nocturnal urine volume):** viene così definito il volume totale dell'urina prodotta tra il momento in cui il soggetto va a letto con l'intenzione di dormire e il momento del risveglio con l'intenzione di alzarsi. *(NUOVO)* Perciò esclude l'ultimo svuotamento prima di andare a letto, ma include il primo svuotamento dopo essersi alzati al mattino.
- * **Poliuria notturna (Nocturnal polyuria):** indica un' aumentata quota notturna (normalmente durante le 8 ore in cui il paziente è a letto) rispetto alla diuresi totale delle 24 ore. *(NUOVO)* La produzione dell'urina durante la notte esclude l'ultimo svuotamento prima del sonno ma comprende il primo svuotamento del mattino [17]
- * **Volume massimo vuotato (maximum voided volume)** è la maggiore quantità di urina vuotata durante una singola minzione e può essere desunto sia dalla tabella frequenza/volume sia dal diario vescicale. *(NUOVO)*

Devono essere stabiliti i volumi massimi, medi e minimi vuotati durante il periodo di registrazione [18].

4.2.2.2. Test del pannolino (pad testing)

Può essere usato per quantificare l'urina persa durante gli episodi di incontinenza e i metodi vanno da un breve test di stimolazione ad un test con pannolino di 24 ore.

4.2.3. Condizioni

- ° **Ritenzione acuta di urina** è definita da sensazione dolorosa di vescica piena, vescica palpabile, con il paziente non in grado di espellere urina *(NUOVO)*
- ° **Ritenzione cronica di urina** è definita da una ripienezza vescicale non dolorosa, con vescica che rimane palpabile dopo che il paziente ha urinato. Tali pazienti possono essere incontinenti. *(NUOVO)*
- ° **Ostruzione prostatica benigna** è una forma di ostruzione cervico-uretrale; può essere diagnosticata quando le cause di ostruzione stesse sono da addebitare ad un ingrossamento prostatico da iperplasia prostatica dimostrata istologicamente *(NUOVO)*
- ° **Iperplasia prostatica benigna** è un termine usato (e riservato per) il tipico pattern istologico che definisce la malattia *(NUOVO)*
- ° **Ingrossamento prostatico benigno** è definito come un ingrossamento prostatico dovuto a ipertrofia prostatica benigna definita istologicamente. Il termine ingrossamento prostatico può essere usato in assenza dell'istologia della prostata *(NUOVO)*.

4.2.4. Bibliografia

1. Rowan D, James ED, Kramer AEJL, Sterling AM, Suhel PF: ICS report on urodynamic equipment. *Technical Aspects J Med Eng & Tch.* 1987; 11, 57-64
2. Abrams P, Blaivas JG, Stanton S, Andersen JT: ICS standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 1988; 7, 403-26
3. Abrams P, Blaivas JG, Stanton S, Andersen JT: ICS 6th report on the standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 1992; 11, 593-603
4. Andersen JT, Blaivas JG, Cardozo L, Thuroff J: ICS 7th report on the standardisation of terminology of lower urinary tract function - lower urinary tract rehabilitation techniques. *Neurourol Urodyn* 1992; 11, 593-603
5. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, De Lancey JOL, Klarskov P, Shull BL, Smith ARB: The standardisation of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 10-1
6. Fonda D, Resnick NM, Colling J, Bugio K, Ouslander JG, Norton C, Ekelund P, Versi E, Mattiasson A: Outcome measures for research of lower urinary tract dysfunction in frail and older people. *Neurourol Urodyn* 1998; 17, 273-281
7. Griffiths D, Hofner K, van Mastrigt R, Rollema HJ, Spangberg A, Gleason D: ICS report on the standardisation of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance and urethral obstruction. *Neurourol Urodyn* 1997; 16, 1-18
8. International Classification of Functioning, Disability and Health ICF - 2 website <http://www.who.int/icidh>
9. Klevmark B: Natural Pressure - Volume curves and conventional cystometry. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1999; 201, 1-4
10. Lose G, Fanti JA, Victor A, Walter S, Wells TL, Wyman J, Mattiasson A: Outcome measures for research in adult women with symptoms of lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn* 1998; 17, 255-262
11. Gunnar L, Griffiths D, Hosker G, Kulseng-Hanssen S, Perucchini D, Schafer W, Thind P, van Versi E: Standardisation of urethral pressure measurement: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* (in press)
12. Mattiasson A, Djurhuus JC, Fonda D, Lose G, Nordling J, Stohrer M: Standardisation of outcome studies in patients with lower urinary dysfunction: a report on general principles from the standardisation committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 1998; 17, 249-253
13. Nordling J, Abrams P, Ameda K, Andersen JT, Donovan J, Griffiths D, Kobayashi S, Koyanagi T, Schafer W, Yalla S, Mattiasson A: Outcome measures for research in treatment of adult males with symptoms of lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn* 1998; 17, 263-271
14. Stohrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, Rossier A, Wyndaele JJ: ICS report on the standardisation of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn* 1999; 18, 139-158

15. Schafer W, Sterling AM, Liao L, Spangberg A, Pesce F, Zinner NR,.; van Kerrebroeck P, Abrams P, Matiasson A: Good urodynamic practice: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurol Urodyn* (in press)
16. van Waalwijk, van Doorn E, Anders K, Khullar V, Khullar V, Kulseng-Hansen S, Pesce F, Robertson A, Rosario D, Shafer W: Standardisation of ambulatory urodynamic monitoring: report of the standardisation sub-committee of the international continence society for ambulatory urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2000: 19, 113-125
17. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S, Jenum P, Johnson T, Lose G, Mattiasson A, Robertson G, Weiss J: ICS standardisation report on nocturia: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurol Urodyn* 2002: 21, 193-99
18. Wan D, James ED, Kramer AEJL, Sterling AM, Suhel PF: ICS report on urodynamic equipment: technical aspects. *J Med Eng Technol* 1987: 11, 57-64

4.3. Percezione dei sintomi

La percezione dei sintomi interessa il 37% circa dei soggetti maschi di età =50 anni afferiti a 17 studi cross-sectional (globalmente studiati 64989 soggetti, di età mediana di 65 anni) [1-17]. La frequenza con la quale i sintomi sono riferiti è dipendente dall'età (dal 20% nei soggetti di età inferiore a 50 anni al 45% dei soggetti di età =70 anni) e in relazione a specifiche zone geografiche (maggiore negli USA e nei paesi asiatici e minima in Francia e Scozia).

I pazienti con sintomi decidono di consultare il medico con percentuali medie di accesso variabili dal 18% al 45% nei vari studi. Le motivazioni per l'accesso all'ambulatorio erano, a partire dalle più riferite, la severità della sintomatologia (70% di accessi per LUTS di grado severo vs 35% per LUTS di grado moderato) [7,18-21], la sintomatologia da svuotamento piuttosto che la sintomatologia da riempimento [10,11,22], la presenza di disturbo/fastidio piuttosto che di sintomi propriamente detti [11,23-25], una maggiore informazione sull'argomento/più elevati livelli socio-culturali [26-29], un'età più avanzata [7,11].

La mancata consultazione del medico pur in presenza di sintomi viene ascritta nel 70% dei casi al considerare tali sintomi come un'evenienza "normale" per l'età avanzata [30-32], allo scetticismo sull'efficacia dei trattamenti medici disponibili (50%) [10,26] e al timore per un'eventuale chirurgia (25%) [15, 32].

E' stata dimostrata un'associazione tra qualità di vita (valutata con strumenti di rilevazione standardizzati - I-PSS QoL, SF36, EuroQoL) e LUTS; il deterioramento della qualità di vita è riferito essere di maggiore entità nelle zone geografiche a più alta prevalenza dei sintomi e nei soggetti più anziani (età =70 anni) [33-38].

4.3.1 Sintesi e raccomandazioni

III,IV La presenza di LUTS interessa il 40% dei soggetti di età = 50aa

III,IV È dimostrata una correlazione tra LUTS e peggioramento degli indici standardizzati di qualità di vita

III,IV In media meno del 50% dei soggetti con sintomi accede ad un consulto medico

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

A

4.3.2. Bibliografia

1. Ukimura O, Kojima M, Inui E, 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, 1673-1678.
2. Collins MF, Friedman RH, Ash A, et al: Underdetection of clinical benign prostatic hyperplasia (BPH) in a general medical practice. *J Gen Intern Med*, 1996: 11, 513-518.
3. Wille G, Gussenhoven MJ, de Bock GH, de Beer-Buijs, et al: Prostate symptoms in general practice: seriousness and inconvenience. *Scand J Prim Health Care*, 1997: 15, 39-42.
4. Chicharro-Molero JA, Burgos-Rodriguez R, Sanchez-Cruz JJ, et al: Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. *J Urol*, 1998: 159, 878-882.
5. Norman RW, Nickel JC, Fish D, et al: 'Prostate-related symptoms' in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms. *Br J Urol*, 1998: 74, 542-550.
6. Madersbacher S, Haidinger G, Temml C, et al: Prevalence of lower urinary tract symptoms in Austria as assessed by an open survey of 2096 men. *Eur Urol*, 1998: 34, 136-141.
7. Trueman P, Hood SC, Nayak US, et al: 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, 410-415.
8. Lukacs B. Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? *Eur Urol*, 1999: 36 Suppl3, 14-20.
9. 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.
10. 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, 141-147.
11. Berges RR, Pientka L, Hfner K, et al: Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol*, 2001: 39, 682-687.
12. Hassler E, Krakau I, haggarth L, et al: Questioning questions about symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Fam Pract*, 2001: 18, 328-332.
13. The GC, Sahabudin RM, Lim TC, 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, 186-195.
14. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, et al: Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care. The Triumph project. *Eur Urol*, 2002: 42, 323-328.
15. Flam T, Montauban V: Screening of clinical benign prostatic hypertrophy in general practice: survey of 18,540 men. *Prog Urol*, 2003: 13, 416-424.

16. Tuncay Aki F, Aygun C, Bilir N, et al: Prevalence of lower urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey. *Int J Urol*, 2003; 10, 364-370.
17. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*, 2003; 44, 637-649.
18. Simpson RJ, Lee RJ, Garraway WM, et al: Consultation patterns in a community survey of men with benign prostatic hyperplasia. *Br J Gen Pract*, 1994; 44, 499-502.
19. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, et al: Do prostate size and urinary flow rates predict health care-seeking behaviour for urinary symptom in men? *Urology*, 1995; 45, 64-69.
20. McFarlane GJ, Sagnier PP, Richard F, et al: Determinants of treatment-seeking behaviour for urinary symptoms in older men. *Br J Urol*, 1995; 76, 714-718.
21. Wolfs GG, Knottnerus JA, Van der Horst FG, et al: Determinants of doctor consultation for micturition problems in an elderly male population. *Eur Urol*, 1998; 33, 1-10.
22. Masumori N, Tanaka Y, Takahashi A, 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, 266-272.
23. 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, 729-735.
24. 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, 669-673.
25. 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, 742-748.
26. 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, 246-251.
27. Brittain K, Perry S, Williams K: Triggers that prompt people with urinary symptoms to seek help. *Br J Nurs*, 2001; 10, 74-76.
28. 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, 473-479.
29. Wolters R, Wensing M, van Weel C, et al: Lower urinary tract symptoms: social influence is more important than symptoms in seeking medical care. *Br J Urol Int*, 2002; 90, 665-661.
30. Cunningham-Burley S, Allbutt H, Garraway WM, et al: Perceptions of urinary symptoms and health-care seeking behaviour among men aged 40-79 years. *Br J Gen Pract*, 1996; 46, 349-352.
31. Shaw C, Tansey R, Jackson C, et al: barriers to help seeking in people with urinary symptoms. *Fam Pract*, 2001; 18, 48-52.

32. 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, 531-533.
33. 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, 962-971.
34. Donovan JL, Kay HE, Peters TJ, Abrams P, et al: Using the ICSSoL 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, 712-721.
35. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, et al: Health-related quality of life associated with lower tract urinary tract symptoms in four countries. *Urology*, 1998: 51, 428-436.
36. Bertaccini A, Vassallo F, Martino F, et al: Symptoms, bothersomeness and quality of life in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol*, 2001: 40 Suppl 1, 13-18
37. 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.
38. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, et al: The relationship between lower urinary tract symptoms and health status: the UREPIK study. *BJU Int*. 2003: 92, 575-80

4.4. Evoluzione della IPB

Attualmente il nuovo concetto di IPB come malattia evolutiva si basa sull'aggravamento di determinati e precisi parametri [1-4].

E' stato obiettato da alcuni che queste modificazioni rientrano nel normale processo d'invecchiamento, per cui diventa difficile distinguere tra l'invecchiamento stesso e la progressione dell'IPB.

Tuttavia il punto fondamentale è costituito dal fatto che la malattia deve essere considerata in termini di potenziale evolutività [5].

I parametri considerati sono:

1. Peggioramento dei sintomi;
2. Diminuzione del Qmax;
3. Aumento del volume prostatico;
4. Aumento della incidenza di ritenzione acuta di urina (AUR) e/o necessità di chirurgia;
5. Elevazione dei livelli sierici di PSA.

Il riconoscere che esistono elementi clinici di evolutività richiede un nuovo approccio al management della malattia, nel senso che il medico deve identificare e seguire nella loro evoluzione i suddetti parametri.

Altri elementi quali introito calorico, razza [6], fumo, diabete [7], ipertensione, indice di massa corporea [8], assunzione di alcool [9] non sono significativi [10].

Le evidenze della progressione dell'IPB sono sostenute da 3 studi:

L'Olmsted County Study, studio di coorte con 2115 uomini selezionati random di età compresa tra 49-79 anni iniziato nel 1990.

Un 25% random di uomini era sottoposto a valutazione del volume prostatico con ecografia transrettale e a dosaggio del PSA sierico.

Da tale studio emerge che lo score sintomatologico aumenta di 0,18 punti /anno (AUA-SS) e il più drammatico aumento della severità dei sintomi è osservato in uomini di età compresa tra 50 e 69 anni; il Qmax diminuisce del 2,1% /anno con l'aumento della età, del volume prostatico e della severità dei LUTS [11]; il volume prostatico aumenta dell'1,7% anno per prostate di volume di base di 30 cc. o meno e del 2,2% anno per prostate con volume di base = 30 cc.

Vi è forte relazione tra età e rischio di trattamento e in particolare uomini con sintomi moderato-severi (AUA-SS >7), aumento del volume prostatico (>30 mL), diminuzione del Qmax (>7 mL/sec) o elevazione del PSA sierico (= 1,4 ng/mL) hanno un rischio di trattamento 4 volte maggiore [12, 13].

Lo studio PLESS è uno studio randomizzato di 3040 uomini con IPB, doppio cieco verso placebo, della durata di 4 anni [14].

Nel braccio placebo gli uomini che completavano lo studio, presentavano un aumento

del volume prostatico del 14%; una diminuzione del Q_{max} di 0,2 mL/sec. La ritenzione acuta d'urina si verificava nel 7% mentre la necessità di chirurgia nel 10% [15-19].

Lo studio MTOPS è un trial multicentrico doppio cieco verso placebo, della durata di 4 e mezzo.

Nel braccio placebo l'incidenza cumulativa di progressione clinica è del 17%, dell'AUR del 2%, della necessità di chirurgia del 5% [20].

4.4.1. Fattori di rischio

Dimostrato che l'IPB è una malattia evolutiva è necessario individuare i fattori di rischio di progressione, cioè i fattori che aiutino il medico nella pratica clinica ad identificare i pazienti a rischio.

Le evidenze scientifiche sono ricavate dagli studi PLESS, Olmsted e MTOPS.

Lo studio PLESS ha, infatti, dimostrato che il volume prostatico è correlato strettamente con il PSA sierico e pertanto il PSA può essere utilizzato per stimare l'ingrandimento prostatico [21-23].

Uomini con valore di PSA tra 0,2 e 1,3 ng/mL mostrano un aumento del volume prostatico di 0,7 mL/anno; con valori di PSA tra 1,4 e 3,2 ng/mL l'aumento è di 2,1 mL e per PSA tra 3,3 e 9,9 ng/mL di 3,2 mL.

Lo studio conclude che PSA = 1,4 ng/mL (corrispondente ad un volume prostatico di circa 40 ml) rappresenta il cut off per quanto riguarda il rischio di ritenzione acuta d'urina e/o necessità di chirurgia [24-26].

Nello studio Olmsted uomini con sintomi da moderati a severi, diminuzione del Q_{max} (inferiore a 12 ml/sec), aumento del volume prostatico (>30 mL), aumento del PSA (=4 ng/mL) hanno un rischio di trattamento 4 volte superiore [12].

Nello studio MTOPS vengono individuati come fattori di rischio di progressione il volume prostatico di base, il livello di PSA sierico, il Q_{max} e la severità dei sintomi.

Nello studio si ribadisce il valore di PSA basale nel predire la progressione della malattia in quanto il PSA è predittore del volume prostatico [19].

4.4.2. Sintesi e raccomandazioni

- I* LI.P.B. è una malattia evolutiva
- I* Il PSA e il volume prostatico sono fattori di rischio
- III* Il valore di cut-off del PSA è =1,4 ng/ml e quello del volume prostatico è 30-40 ml

III

Età, severità dei sintomi, residuo post-minzionale e flusso massimo sono stati episodicamente riportati come fattori di rischio

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

A

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 post-minzionale e il flusso massimo

C

4.4.3. Bibliografia

1. Meigs JB, Barry MJ, Collins MM, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol* 2001;54 (9): 935-44.
2. Anderson JB, Rohebrorn CG, Schalken JA, Emberton . The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. . *Eur Urol* 2001; 39 (4): 390-9.
3. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, Djavan B, Hoefner K, Vela Navarrete R, Nordling J, Roehrborn C, Schulman C, Teillac P, Tubaro A, Nickel JC. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 2003; 61(2):267-73.
4. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urol* 2000; 56 (suppl 5A): 3-6.
5. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol* 2001; 58 (6 suppl 1): 5-16.
6. Wright EJ, Fang J, Metter EJ, Partin AW, Landis P, Chan DW, Carter HB. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol.* 2002 ;167(6):2484-7.
7. Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA and Lieber MM. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: a the county study of urinary symptoms and health status. *J Urol* 1999; 162: 1301-6.
8. Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA and Lieber MM. Longitudinal Prostate Growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol* 1999; 161: 1174-79.
9. Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobsen 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.

10. 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.
11. Rohebrorn CG, Mcconnell JD, Bonilla CJ, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek G, Schellhmaner PF, Bruskwitz R, Matsumoto AM, Harrison LH, Fuselier HA, Walshpatrick RJ, Andriole G, Resmick M and Waldestreicher J. 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.
12. Mcconnell JD, bruskwitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe L, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel G, Wang D, Taylor MA, Waldestreicher J, for the Finasteride long-term efficacy and Safety Study Group. The effect of finasteride on the risk acute urinary retention and the need surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *The New Eng J Med* 1998; 338: 557-563.
13. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, MaleK JH, Castellanos R, ofield S, Saltzman B, Resnick M, Cook TJ, Waldestreicher J, 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.
14. 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. *Urol* 2001; 58: 210-16.
15. 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. *Urol* 1999; 54 : 672-79.
16. Jymenez-Cruz F. Identifying patients with LUTS/BPH at risk for progression. *Eur Urol* 2003; 2: 6-12.
17. Rohebrorn CG, Mcconnell JD, Saltzmann B, Bergner D, Gray T, Narayan P, Cook TJ, Johnson-Levonas AO, Quezada WA, Waldestreicher J, for The PLESS Study Group. Storage (Irritative) of voiding (Obstructive) sympoms as Predictors of Benign Prostatic Progression and related Outcomes. *Eur Urol* 42 (2002)1-6.
18. Kaplan S. Impact of baseline symptom severity on future risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and long-term response to finasteride. *Urol* 2000; 59 (suppl 2 a): 20-22.
19. Platz EA, Kawaki I, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the a health professionals follow-up study. *J Urol* 2000; 162 (2): 490-95.
20. Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, Stanczyk FZ, Hsing AW. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002; 168 (2): 599-604.
21. Bautista OM, Kusek JW, Niber LM, McConnell JD, Bain RP, Miller G, Crawford ED, Kaplan SA, SIHanik SA, Brawer MK, Lepor H, for the MTOPS Research Group Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTPOS Trial). *Controlled clinical Trials* 2003; 24: 224-43.

22. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole jr GL, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA, for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, Finasteride, and combination therapy on the clinical progression of BPH. *New Eng J Med* 2003; 349: 2385-96.
23. Kaplan SA, Holtgrewe HL, Bruskewitz R, Saltzman B, Mobley D, Narayan P, Lund RH, Weiner S, Wells G, for the Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study Group. Comparison of the efficacy and safety of Finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57: 1073-77.
24. 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: 354-58.
25. Hudson PB, Boake R, Trachtenberg J, Romas NA, Rosenblatt S, Narayan P, Geller J, Lieber MM, Elhilali M, Norman R, Patterson L, Perreault JP, Malek GH, Bruskewitz RC, Roy JB, Ko A, Jacobsen CA, Stoner E, and the North American Finasteride Study Group. Efficacy of Finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. *Urology* 1999; 53: 690-95.
26. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, Elhilali M, Geller J, Imperto-McGinely J, Andriole JL, Bruskewitz RC, Walsh PC, Bartsch G, Nacey JN, Shak S, Pappas F, Ko A, Cook T, Stoner E, Walstreicher J, for the Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with Finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 791-96.

5. Diagnosi

5.1. Anamnesi

I pazienti che sviluppano LUTS suggestivi di IPB si rivolgono in prima istanza al medico di medicina generale che nel 50% gestisce autonomamente la diagnosi di primo livello [1], e al quale, pertanto, spetta avviare la valutazione iniziale dei sintomi. La prima fase è la raccolta dell'anamnesi che è molto importante per escludere altre patologie, non solo cause urologiche, che si manifestano clinicamente con identici sintomi. [2-4] (*LIVELLO DI PROVA IV*)

L'anamnesi deve essere focalizzata su:

- precedenti o attuali malattie genito-urinarie, recenti o precedenti interventi chirurgici e traumi delle vie urinarie.
- storia familiare di carcinoma prostatico o di IPB
- disfunzioni sessuali
- presenza di ematuria
- assunzione di liquidi e/o consumo di frutta e verdura
- uso di farmaci
- stato generale di salute.
- patologie non urologiche concomitanti, quali quelle neurologiche e/o metaboliche (es. diabete mellito, diabete insipido, M. di Parkinson).

5.1.1. Familiarità

Dal punto di vista clinico, (insorgenza di LUTS con uguale o maggiore severità rispetto alle forme non familiari), le evidenze in letteratura sono scarse e controverse. In uno studio retrospettivo di Tan et al. si conclude non esserci alcuna differenza clinica tra casi familiari (almeno 3 casi di IPB in parenti di I grado) e non [5]. (*LIVELLO DI PROVA IV*)

Al contrario nel lavoro (case-control) di Pearson et al., eseguito su 301 pazienti arruolati tra gli 895 partecipanti al trial del North American Finasteride Study, si evidenzerebbe che storia familiare ed età precoce di insorgenza dei disturbi si associano ad aumentato rischio di IPB e il modo più probabile di trasmissione è di tipo autosomico dominante o codominante; si afferma inoltre che già altri precedenti studi sulla familiarità hanno dimostrato come fra parenti di 1° grado esista un rischio 4 volte maggiore di essere sottoposti ad intervento chirurgico: 1,3 volte maggiore di avere sintomi urinari severi e 2,5 volte di avere una precoce insorgenza di IPB [6]. (*LIVELLO DI PROVA IV*)

Variazioni razziali ed etniche sono evidenti nella incidenza sul ricorso alla chirurgia per IPB o sulla severità dei sintomi, ma sono sconosciute le cause [7]. (*LIVELLO DI PROVA IV*)

5.1.2. Terapie concomitanti

Lo studio di coorte MMAS (Massachusetts Male Aging Study) di Meigs et al. che comprende 1709 uomini seguiti per 9 anni e in cui si fa una valutazione dei fattori di rischio per la IPB, ha rilevato che i farmaci più probabilmente assunti dagli uomini affetti da LUTS/IPB sono quelli per l'ipertensione arteriosa o per le malattie cardiovascolari {TAVOLA 5.1.2. - 1}. Tra questi i β -bloccanti aumenterebbero, addirittura, il rischio relativo di insorgenza clinica di IPB [8].

TAVOLA 5.1.2. - 1. Farmaci più probabilmente assunti dai pazienti con LUTS/IPB [8]

Beta bloccanti
Tiazidici o altri diuretici
Ca -antagonisti
Ace inibitori
Nitrati
Aspirina

Alcuni farmaci possono generare LUTS non correlati a IPB; tra questi si segnalano i diuretici che aumentano output urinario [9], gli anticolinergici che diminuiscono la contrattilità detrusoriale, i simpaticomimetici che aumentano le resistenze minzionali [10], i β - bloccanti e le xantine che riducono la capacità vescicale [9].

5.1.3. Malattie infiammatorie

Le malattie infettive/infiammatorie (prostatite cronica) della prostata possono manifestarsi con sintomi sovrapponibili a quelli per IPB. Nello studio osservazionale di Collins et al. su una popolazione di 31.681 uomini, il 16% ha riportato una storia di prostatite e di questi il 57,2% anche di IPB; inoltre il 38.7% di quelli con IPB (7.465 uomini) riferivano una storia di prostatite. Alla fine, escludendo gli uomini con IPB, il 9% della popolazione in esame riportava una storia di prostatite [11] (*LIVELLO DI PROVA III*)

5.1.4. Patologie non urologiche concomitanti

In uno studio di Koskimaki et al. su 3143 uomini finlandesi, coloro che soffrivano di patologie quali artrite, incontinenza fecale, stipsi e malattie neurologiche avevano un rischio relativo di presentare LUTS aumentato e statisticamente significativo. La forte associazione di queste malattie non urologiche con i LUTS, può servire a spiegare in parte la persistenza dei

sintomi in corso di terapia medica o dopo chirurgia per IPB [12]. Il sopraccitato lavoro MMAS, inoltre, rileva che anche il diabete e le malattie cardiache hanno un'alta probabilità di coesistere con i LUTS/IPB [8]. Diabete insipido, diabete mellito, insufficienza cardiaca congestizia e insufficienza venosa possono aumentare in vario grado l'output urinario generando LUTS, mentre disordini del sonno quali l'apnea notturna possono comportare una poliuria notturna [9] (*LIVELLO DI PROVA III*)

5.1.5. Stile di vita

In letteratura si rilevano evidenze contrastanti sul rapporto tra fumo, abuso di alcool, assunzione di caffè, attività fisica, body mass index (BMI) e comparsa di LUTS/IPB, probabilmente a causa di differenze nei campioni raccolti e nei metodi di analisi [3,13,14]. Nello studio Quibus si evidenzia che probabilmente lo stile di vita influenza negativamente solo alcuni sintomi urinarie non il punteggio globale degli score sintomatologici [15].

Un abbondante assunzione di liquidi o di cibi come frutta e verdure possono generare una poliuria ed essere causa di LUTS [9].

5.1.6. Disturbi sessuali

Con l'avanzare dell'età gli uomini evidenziano mediamente una diminuzione sia della frequenza dei rapporti sessuali sia della capacità di avere o mantenere l'erezione; nonostante ciò bisogna considerare che una certa attività sessuale è normale negli uomini anziani e la soddisfazione nella loro vita sessuale, che è un'importante misura della Qualità di Vita, è raramente considerata quando si valutano pazienti affetti da LUTS. Per ulteriori approfondimenti *VEDI 7.1. [16-18] (LIVELLO DI PROVA I)*

5.1.7. Sintesi e raccomandazioni

L'anamnesi deve essere focalizzata su:

- | | |
|------------|--|
| <i>III</i> | * precedenti o attuali malattie genito-urinarie |
| <i>VI</i> | * recenti o precedenti interventi chirurgici e traumi delle vie urinarie |
| <i>IV</i> | * storia familiare di carcinoma prostatico o di IPB |
| <i>I</i> | * disfunzioni sessuali |
| <i>VI</i> | * ematuria |
| <i>VI</i> | * assunzione di liquidi |

III * uso di farmaci

III * presenza di patologie non urologiche concomitanti quali: diabete mellito, diabete insipido, malattie neurologiche e affezioni che aumentano l'output urinario

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

A

5.1.8. Bibliografia

1. Spatafora S, Canepa G, Migliari R, Rotondo S, Mandressi A, Puppo P, on Behalf of the 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, 713-721
2. Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MCJM: Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care - the Triumph project. *Eur Urol*, 2002; 42, 323-328
3. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E: Physical activity and benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med*, 1998 Nov 23;158(21),2349-56.
4. 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 Aug 1; 56, 250-4
5. Tan MO, Diker Y, Uygur MC, Karabiyik I, Erol D: Are clinical characteristics of familial benign prostatic hyperplasia different than in sporadic cases? *Urol Int*, 2002; 68(3),178-82
6. Pearson JD, Lei, Beaty TH, Wiley KE, Isaacs SD, Isaacs WB, Stoner E, Walsh P: Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms. *Urology*, 2003; 61(4),781-5
7. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E :Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study. *J Urol*, 2000 Feb; 163(2),490-5.
8. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Collins MMc Naughton, McKinlay JB: Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community - based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol*, 2001 Sep; 54(9), 935 - 44
9. Weiss JP, Blaivas JG: Nocturia. *J Urol*, 2000;163,5-12.
10. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC et al: BPH: Diagnosis and Treatment. AHCPR Publication No. 94-0583: 1994 February (www.ahcpr.gov)
11. 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 Mar; 167(3),1363-6.

12. Koskimaki J, Hakama M, Huhtala H, Tammela TLJ: Association of non-urological diseases with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol*, 2001 oct.: 35(5),377-81
13. Gass R: Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *BJU Int*, 2002 Nov: 90(7),649-54
14. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT, Sarma AV, Dunn RL, Taylor JM, James SA, Cooney KA, Doerr KM, Montie JE, Schottenfeld D: Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. *Am J Epidemiol*, 2003 May 15: 157(10),906-14.
15. Prezioso D, Catuogno C, Galassi P, D'Andrea G, Castello G, Pirritano D: Life - style in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol*, 2001: 40 suppl. 1,9-12
16. Tubaro A, Polito M, Giamboni L, Famulari C, Gange E, Ostando E: Sexual function in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol*, 2001:40 Suppl 1,19-22
17. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group: Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol*, 2003 Jun:169(6),2257-61. Comment in *J Urol*, 2003 Jun:169(6), 2265.
18. Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI, Abrams P, Dabhoiwala NE, Osawa D, Lin AT: Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. *J Clin Epidemiol*, 1998 Aug: 51(8), 677-85.
19. Wey JT, Schottenfeld D, Cooper K, Taylor JM, Faerber GJ, Velarde MA, Bree R, Montie JE, Cooney KA: The natural history of lower urinary tract symptoms in black american men: relationships with aging, prostate size, flow rate and bothersomeness. *J Urol*, 2001 may: 165(5), 1521-5
20. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, Djavan B, Hoefner K, Navarrete RVela, Nordling J, Roehrborn C, Schulman C, Teillac P, Tubaro A, Nickel JC: Benign Prostatic Hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology*, 2003 feb: 61(2),267- 73
21. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M: EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia, 2002 Update February
22. 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
23. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I: Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. *J Urol*, 1999 Aug:162(2),376-82.
24. Martin MC, Mehlburger L, Schumacher H, Bressel H-U, Goepel M: Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with Benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2000 June :163, 1725-29
25. Ezz el Din K, Koch WF, de Wildt MJ, Debruyne FM, de la Rosette JJ: The predictive value of microscopic haematuria in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1996:30,409-13

5.2. Valutazione dei sintomi

LIPB manifesta la sua morbilità attraverso disturbi correlati al riempimento ed allo svuotamento vescicale (LUTS); inoltre sebbene non sia una malattia che minaccia la vita del paziente, ne influenza negativamente la sua qualità di vita (QdV) [1]. La percezione da parte del paziente dei suoi disturbi urinari è fondamentalmente soggettiva e per la sua valutazione sono necessari dei mezzi semplici, facilmente ripetibili e validati (attendibili e riproducibili), in modo da quantificare la severità dei LUTS, le loro variazioni nel tempo (anche in relazione ai vari trattamenti) e l'impatto di essi sulla QdV [2,3]. La scala di valutazione sintomatologica dei LUTS/IPB più utilizzata nel mondo è l'IPSS-QoL (International Prostate Symptom Score) che deriva dall'AUA- BPH Symptom Score. Dell'IPSS-QoL esistono traduzioni in varie lingue, adattate tra loro, armonizzate e validate. È disponibile una versione in lingua italiana che tuttavia non è ancora validata [4]. { TAVOLA 5.2.-1}.

Il questionario misura la frequenza di sintomi quali: sensazione di incompleto svuotamento vescicale, frequenza minzionale, intermittenza, urgenza, flusso debole, esitazione e nicturia. Ciascuna domanda può essere classificata in un range da 0 a 5 con un punteggio totale variabile da 0 a 35. Benché i punteggi limite siano relativamente arbitrari, vengono considerati 3 range di severità sintomatologica, così divisi: "leggera" (da 0 a 7), "media" (da 8 a 19) e "severa" (da 20 a 35) [3,5].

Oltre all'IPSS-QoL altre scale sintomatologiche sono state proposte, validate, (ma non in lingua italiana), e sono attualmente in uso, quali:

* Dan-PSS [2,3,6]

* ICSmale SF [3,7]

Tutti questi symptom score sono stati sviluppati per misurare, dalla prospettiva del paziente, frequenza e/o severità dei LUTS associati ad IPB, e tutti hanno dimostrato validità per questo fine. Nessuno di essi però riesce a valutare l'oggettiva entità del problema prostatico essendo variabile la percezione e la tolleranza dei sintomi in ogni singolo paziente; infatti è stata evidenziata una scarsa correlazione tra severità dei sintomi riportati, dati urodinamici e volume prostatico [2,3,8]. (*LIVELLO DI PROVA IV*)

Altro importante requisito delle scale sintomatologiche è la capacità di prevedere i risultati dei trattamenti: è dimostrato infatti che pazienti con più alto "peso" sintomatologico preoperatorio e con IPSS >7, ottengono un miglioramento, nel flusso urinario e nella riduzione di sintomi, superiore dopo l'intervento [2,5,9]. (*LIVELLO DI PROVA IV*)

L'IPSS-QoL, il DanPSS-1 e l'ICSmale SF non prendono in considerazione la funzione sessuale con una specifica domanda, pertanto per valutarla bisogna utilizzare altri brevi e validati strumenti di misurazione quali il Brief Male Sexual Function Inventory (BSFI), l'International Index of Erectile Function (IIEF) o l'ICS-sex [3,10]. Bisogna sottolineare comunque che anche questi questionari non sono stati validati in lingua italiana.

Per comprendere l'influenza dei LUTS sulla qualità di vita (QdV), sono utilizzate

TAVOLA 5.2. - 1. Versione Italiana dell' IPSS-QoL

	Mai	Meno di una volta su cinque (a volte)	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre
1. Negli ultimi 30 giorni, quante volte ha avuto la sensazione di non aver svuotato completamente la vescica dopo aver urinato?	0	1	2	3	4	5
2. Negli ultimi 30 giorni, quante volte ha avuto la necessità di urinare nuovamente a meno di due ore di distanza dalla volta precedente	0	1	2	3	4	5
3. Negli ultimi 30 giorni, quante volte si è accorto di urinare in modo intermittente, iniziando e smettendo più volte mentre urinava?	0	1	2	3	4	5
4. Negli ultimi 30 giorni, quante volte ha trovato difficoltà a trattenere l'urina?	0	1	2	3	4	5
5. Negli ultimi 30 giorni, quante volte ha avuto un debole getto d'urina?	0	1	2	3	4	5
6. Negli ultimi 30 giorni, quante volte ha dovuto spingere o sforzarsi per iniziare ad urinare?	0	1	2	3	4	5
7. Negli ultimi 30 giorni, in media quante volte per notte è stato costretto ad alzarsi per urinare?	Mai	Una volta	Due volte	Tre volte	Quattro volte	Almeno cinque volte
	0	1	2	3	4	5

QdV	Felice	Contento	Abbastanza soddisfatto	Indifferente (né soddisfatto né contrariato)	Dispiaciuto	Infelice	Disperato
Come si sentirebbe se dovesse passare il resto della sua vita con i disturbi che le dà adesso la sua prostata?	0	1	2	3	4	5	6

alcune domande dei symptom score (la n° 8 dell'IPSS-QoL, le domande sul "fastidio" generato da ogni sintomo nella DAN-PSS-1, la n° 5 nell'ICSmale SF, la n° 4 del BPH Impact Index) o delle scale che aiutano a valutare, dalla prospettiva del paziente, l'impatto su di essa del "fastidio" correlato a ciascun sintomo [9]. Per quanto riguarda il rapporto tra scale sintomatologiche e impatto dei LUTS/IPB sulla QdV si può affermare:

* è dimostrato che con l'aumento della severità dei sintomi si ha un peggioramento della QdV (misurata come fastidio, interferenza con le attività quotidiane della vita, stato di salute generale e soddisfazione sessuale), ed è quest'ultimo il motivo principale che spinge i pazienti a richiedere il trattamento per IPB [9] (*LIVELLO DI PROVA III*);

* le linee guida della 5° Conferenza Internazionale sull'IPB raccomandano di iniziare la terapia in base al grado di "fastidio" correlato ai sintomi [11,12] (*LIVELLO DI PROVA VI*);

* analogamente all'indice sintomatologico, anche per lo score QoL dell'IPSS si rileva una debole o mancante correlazione con i parametri urodinamici. [8] (*LIVELLO DI PROVA IV*);

* La decisione se iniziare un trattamento dovrebbe essere presa, anche se il punteggio sintomatologico non è molto alto, soprattutto con l'intento di migliorare la QdV attraverso la risoluzione o la diminuzione dei sintomi e preservando o migliorando la funzione sessuale [2,9]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

In conclusione le scale sintomatologiche sono risultate utili per la valutazione oggettiva dei LUTS/IPB ma bisogna anche tenere in considerazione che la loro validità può essere influenzata da alcuni fattori:

* età [13] (*LIVELLO DI PROVA VI*)

* livello educazionale della popolazione in esame [14] (*LIVELLO DI PROVA V*)

* modalità di somministrazione del questionario [15] (*LIVELLO DI PROVA III*)

Nonostante i symptom score in generale, e l'IPSS-QoL in particolare, siano raccomandati da tempo dalle linee guida internazionali [13,16,17] essi sono stati raramente utilizzati in Italia, probabilmente per difficoltà, linguistiche e culturali, di applicazione. Lo studio PRODEST ha rilevato che solo il 3,5% dei Medici di Medicina Generale usa l'IPSS-QoL [18] e l'indagine conoscitiva sulla pratica clinica corrente eseguita per la produzione di queste linee guida (*VEDI APPENDICE 9.8.*) ha confermato che esso è applicato solo dal 7% degli specialisti del gruppo campione (e dal 15% degli urologi). È ormai diffusa la convinzione, tuttavia, che questo strumento debba essere utilizzato anche nel nostro paese, infatti ben il 70% del gruppo campione testato dal questionario della sopraccitata indagine conoscitiva auspica un suo uso routinario, posizione che è stata condivisa dalla Consensus Conference che si è tenuta a Milano il 24/01/2004 e che corrisponde al pensiero della Commissione delle linee guida.

5.2.1. Sintesi e raccomandazioni

III Il questionario sintomatologico I-PSS QoL è uno strumento validato per la valutazione dei sintomi delle basse vie urinarie

- III È disponibile una versione in lingua italiana del questionario sintomatologico I-PSS QoL armonizzata con il testo originale, ma non validata
- III Il questionario sintomatologico I-PSS QoL è poco utilizzato in Italia
- VI Il gruppo campione consultato ai fini dell'elaborazione di queste linee guida ritiene auspicabile l'utilizzo del questionario sintomatologico I-PSS QoL

L'IPSS QoL deve fare parte della valutazione iniziale del paziente con LUTS/IPB

A

5.2.2 Bibliografia

1. Bozlu M, Doruk E, Akbay E, Ulusoy E, Cayan S, Acar D, Arzu Kanik E: Effect of administration mode (patient vs physician) and patient's educational level on the Turkish version of the International Prostate Symptom Score. *Intern J Urol* 2002;9,417-421.
2. Donovan JL: Use of symptom questionnaires in the assessment and follow-up of men with benign prostatic disease. *Curr Opin Urol*, 1999; Jan 9(1),3-7.
3. Barry MJ: Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2001 Dec;58(6 Suppl 1),25-32; discussion 32.
4. 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; 31,129-140
5. Desgrandchamps F: Importance of individual response in symptom score evaluation. *Eur Urol* 2001;40 (suppl.),2-7.
6. Kay L, Stigsby B, Brasso K, Mortensen SO, Munkgaard S: Lower urinary tract symptoms - a population survey using the Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS) questionnaire. *Scand J Urol Nephrol*, 1999; Apr 33(2),94-9
7. Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Brookes ST, de la Rosette JJ, Schafer W: Scoring the short form ICSmaleSF questionnaire. International Continence Society. *J Urol*, 2000; Dec 164(6),1948-55.
8. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA: Symptoms and quality of life versus age, prostate volume, and urodynamic parameters in 565 strictly selected men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2001; Apr 57(4),695-700.
9. O'Leary MP: LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men? *Urology*, 2000;56,7-11.
10. Tubaro A, Polito M, Giamboni L, Famulari C, Gange E, Ostando E: Sexual function in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol*, 2001;40 Suppl 1,19-22.
11. Eckhardt MD, van Venrooij GE, van Melick HH, Boon TA: Prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and their impact on well-being. *J Urol*, 2001; Aug;166(2),563-8.

12. Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connell J eds: Benign Prostatic hyperplasia. 5th International Consultation on BPH, Health Publication Ltd, 2001. www.who.int
13. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M: EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia, 2002 Update February
14. Cam K, Senel F, Akman Y, Erol A: The efficacy of an abbreviated model of the International Prostate Symptom Score in evaluating benign prostatic hyperplasia. *BJU Intern*, 2003;91,186-189.
15. Garcia-Losa M, Unda M, Badia X, Rodriguez-Alcantara P, Carballido J, Dal Re R, Herdman M, ESECI-98 Study Group: Effect of mode of administration on I-PSS Scores in a large BPH patient population. *Eur Urol*, 2001;40,451-457.
16. 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
17. Roehborn 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;58,642-650
18. Spatafora S, Canepa G, Migliari R, Rotondo S, Mandressi A, Puppo P, on Behalf of the 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, 713-721
19. Yoshimura K, Arai Y, Ichioka K, Terada N, Matsuta Y, Okubo K: Symptom-specific quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia. *Intern J Urol*, 2002;9,485-490
20. O'Connor C, Bales GT, Avila D, Gerber GS: Variability of the International Prostate Symptom Score in men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Scand J Urol Nephrol*, 2003;37,35-37
21. Homma Y, Yamaguchi T, Kondo Y, Horie S, Takahashi S, Kitamura T: Significance of nocturia in the International Prostate Symptom Score for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2002; Jan 167(1),172-6.
22. Bertaccini A, Vassallo F, Martino F, Luzzi L, Rocca Rossetti S, Di Silverio F, Comunale L: Symptoms, bothersomeness and quality of life in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol*, 2001;40 Suppl 1,13-8.
23. van Venrooij GE, Eckhardt 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; Jan 39(1),42-7.
24. Wolters 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; Nov 90(7),655-61.
25. Matthiesen 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; Jun 83(9),1017-22.

26. Flyger HL, Kallestrup EB, Mortensen SO: Validation of a computer version of the patient-administered Danish prostatic symptom score questionnaire. *Scand J Urol Nephrol*, 2001; Jun 35(3), 196-9.
27. Wadie BS, Badawi AM, Ghoneim MA: The relationship of the IPSS and Obectjeves parameters for diagnosis bladder outlet obstruction, Part II: the potential usefulness of artificial neural networks. *J Urol*, 2001; 165, 35-7

5.3. Esame Obiettivo

L'esame obiettivo generale, in un paziente con LUTS riferibili ad IPB, deve tendere ad evidenziare:

- lo stato generale del paziente;
- eventuali patologie neurologiche evidenti (stato mentale del paziente, alterazioni neuromuscolari degli arti inferiori ecc.) [1];
- la presenza di un eventuale globo vescicale;
- lo stato dei genitali esterni (eventuali patologie associate).

Dovrebbe includere l'esame obiettivo addominale, pelvico, perineale e in particolare neurologico. Per i pazienti con una possibile disfunzione neurogena del tratto urinario inferiore è necessario un esame neurologico più approfondito.

Dovrebbe comprendere gli esami [2]:

- a. **Addominale:** la vescica può essere apprezzata mediante palpazione addominale o percussione sovrapubica. La pressione sovrapubica può indurre necessità di urinare.
- b. **Ispezione perineale/genitale:** consente la descrizione della pelle, per esempio la presenza di atrofia o escoriazione (o presenza di fimosi, n.d.r), qualunque caratteristica anatomica anormale e l'osservazione della incontinenza.

5.3.1. Esplorazione rettale

L'esplorazione rettale (ER) è una importante parte dell'esame obiettivo del paziente con LUTS/IPB ed è una procedura fortemente raccomandata [1,3] che permette di valutare:

1. la situazione neurologica locale (tono sfintere anale) [1];

2. le dimensioni prostatiche;
3. le alterazioni di morfologia, consistenza e dolorabilità della prostata.

Consente la descrizione di anomalie anatomiche palpabili ed è il sistema più facile per accertare la funzione muscolare della parete pelvica. Inoltre l'esame rettale è essenziale per escludere un accumulo di feci [2].

La funzione muscolare della parete pelvica può essere qualitativamente definita, durante l'esplorazione rettale, dal tono a riposo e dalla forza di una contrazione volontaria, come forte, debole o assente [2].

L'esplorazione rettale viene eseguita principalmente allo scopo di avere una prima approssimativa stima del volume ghiandolare e di indirizzare la diagnosi differenziale con il carcinoma prostatico e con patologie infiammatorie prostatiche, ma presenta dei limiti poiché sottostima il volume (*VEDI 3.8.*) e valuta solo la faccia posteriore della ghiandola. Per cercare di migliorarne la capacità di valutare le dimensioni ghiandolari, sono state sviluppate delle scale di comparazione e dei modelli di training per il medico, basati sulla premessa che l'area della faccia posteriore della ghiandola esaminata con la esplorazione rettale, è predittiva dell'intero volume prostatico [4,5]. Inoltre l'associazione tra ER, PSA ed età del paziente è un indice predittivo di positività della biopsia prostatica eseguita per la diagnosi di carcinoma prostatico migliore rispetto a ciascun fattore considerato singolarmente [6]. (*LIVELLO DI PROVA III*) (Per una più approfondita trattazione si rimanda alle linee guida sul carcinoma prostatico). Infine l'indagine conoscitiva della pratica clinica corrente italiana ha dimostrato come tale esame sia ritenuto essenziale; infatti l'ER è considerata sempre indicata dal 99% dei professionisti del "gruppo campione", dal 100% degli urologi e dall'89% dei medici di medicina generale (*VEDI APPENDICE 9.8.*)

In conclusione l'ER, essendo un esame poco invasivo, di rapida esecuzione, poco costoso, ed in grado di fornire una serie di informazioni su volume prostatico, patologie infiammatorie, eventuale sospetto di carcinoma prostatico o di altre patologie pelviche, dovrebbe quindi essere eseguita routinariamente nella valutazione del paziente con LUTS/IPB.

5.3.2. Sintesi e raccomandazioni

- IV* L'esplorazione rettale consente di valutare il volume prostatico seppure in maniera approssimativa
- III* L'esplorazione rettale abbinata al dosaggio del PSA è la procedura più corretta per escludere il sospetto di carcinoma della prostata
- III* L'esplorazione rettale aiuta nella diagnosi delle patologie infiammatorie

L'Esplorazione Rettale deve fare parte della valutazione iniziale del paziente con LUTS/IPB

A

5.3.3. Bibliografia

1. 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
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics*, 2002; 21, 167-178
3. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M: EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia, 2002 Update February
4. Roehrborn CG: Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. *Urology*, 1998; Apr 51(4° Suppl), 19-22
5. Roehrborn CG, Sech S, Montoya J, Rhodes T, and Girman CJ: Interexaminer reliability and validity of a three-dimensional model to assess prostate volume by digital rectal examination. *Urology*, 2001; Jun 57(6), 1087-92
6. Potter SR, Horniger W, Tinzl M, Bartsch G, Partin : Age, prostate-specific antigen and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer *Urology*, 2001; 57, 1100-1104
7. Vis AN, Hedemaeker RF, van der Kwast Th, Schroder FH: Defining the window of opportunity in screening for prostate cancer validation of a predictive tumor classification model. *Prostate*, 2001; 46, 154-162
8. Shroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R: Prostate specific antigen based early detection of prostate cancer validation of screening without rectal examination. *Urology*, 2001; 57, 83-90
9. 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; May, 53(5), 921-5.

5.4. Esame urine

Nonostante vi siano pochi e datati lavori sull'utilità dell'esame delle urine nella valutazione del paziente con LUTS/IPB, esso è considerato raccomandato da tutte le linee guida pubblicate [1-6]. Anche l'indagine conoscitiva della pratica clinica corrente italiana ha dimostrato come sia ritenuto essenziale: il 94% delle figure professionali del "gruppo campione" ritiene necessario eseguire sempre un esame completo delle urine (*VEDI APPENDICE 9.8*).

In conclusione essendo dotato di alta sensibilità, ma bassa specificità, consente di ipotizzare diverse patologie concomitanti quali il carcinoma vescicale, le infezioni delle vie urinarie,

la calcolosi urinaria, il diabete mellito, il diabete insipido, le patologie nefrologiche, ecc., e quindi di indirizzare la diagnosi di secondo livello [7,8].

5.4.1. Sintesi e raccomandazioni

IV

L'esame completo delle urine è in grado di porre il sospetto di patologie associate o per se stesse causa di LUTS

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

A

5.4.2 Bibliografia

1. Spatafora S: Valutazione iniziale del paziente con sintomi delle basse vie urinarie. Auronews, 2001: 3 (3), 9-10. www.auro.it/an/2001-3.pdf
2. Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. Urology, 2001: 58, 642-50
3. Finnish Medical Society Duodecim: Benign prostatic hyperplasia. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publication LTD, 2001. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3811&nbr=... accesso 15 aprile 2004
4. 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
5. 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
6. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M: EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia, 2002 Update February
7. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ 3rd: Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. JAMA, 1986 :256,224-229,
8. 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, 1987:137,919-922

5.5. Creatininemia

Solo 1-1.8% degli uomini con LUTS/IPB risulta avere valori elevati di creatininemia; inoltre questo rialzo è correlato comunemente alla concomitante presenza, nella storia clinica del paziente, di malattie come il diabete mellito e/o l'ipertensione arteriosa che possono creare un danno renale [1,2]. La commissione delle linee guida dell'AUA ha rivisto i database di alcuni studi clinici sull'IPB valutando complessivamente oltre 10.000 pazienti/anno di follow up. L'insufficienza renale è stata riscontrata in una percentuale inferiore all'1% dei pazienti ed è risultata comunemente secondaria a cause indipendenti dall'IPB (es. nefropatia diabetica) [3]. (*LIVELLO DI PROVA III*). Lo studio MTOPS, in cui l'1.8% dei partecipanti è stato escluso a priori per compromissione della funzione renale (creatininemia >2 mg/dl) o di quella epatica le cui cause però non erano specificate, non ha evidenziato lo sviluppo di insufficienza renale in nessuno dei 3047 uomini affetti da IPB e seguiti per 4 anni e mezzo [4]. [Livello di Prova II]

L'indagine conoscitiva della pratica clinica corrente italiana ha rilevato che ben i 2/3 del gruppo campione consultato ritiene che la creatinina debba essere dosata solo nel sospetto di interessamento delle alte vie urinarie (*VEDI APPENDICE 9.8.*).

5.5.1. Sintesi e raccomandazioni

IV L'insufficienza renale ha una bassa prevalenza nei pazienti con LUTS/IPB e non appare correlata all'IPB

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

A

5.5.2. Bibliografia

1. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M: EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia, 2002 Update February
2. Gerber GS, Goldfischer ER, Karrison TG, and Bales GT: Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1997; May 49(5), 697-702
3. 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

4. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreyer KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) 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(25),2387-98

5.6. PSA

L'antigene prostatico specifico (PSA) è una glicoproteina prodotta dalle cellule epiteliali che tappezzano i dotti e gli acini ghiandolari prostatici con la precipua funzione di contribuire alla liquefazione del liquido seminale durante l'eiaculazione. Viene in parte rilasciata anche a livello sierico dove può essere dosato come marcatore d'organo. Pur essendo dotato di alta sensibilità, vista la scarsa specificità non è adeguato per la diagnosi differenziale fra le diverse patologie prostatiche.

Tralasciando la trattazione del suo utilizzo come possibile marker della neoplasia prostatica sia nello screening, che nella diagnosi precoce che nel follow-up (per il quale si rimanda alle precedenti Linee Guida sul Carcinoma Prostatico) è interessante chiarirne la sua utilità ed il possibile uso nei pazienti affetti da LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) correlati all'Ipertrofia Prostatica Benigna (IPB). Non esiste una uniformità di comportamento a tale proposito anche nelle varie Linee Guida finora pubblicate { TAVOLA 5.6 -1} [1] tuttavia vi è un vasto anche se non totale consenso sul fatto che, analogamente a quanto proposto in tema di Neoplasia Prostatica, non debba essere effettuato 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 ed alle conseguenti eventuali implicazioni terapeutiche e/o di monitoraggio (eventuale necessità di biopsia prostatica anche ripetibile; ripetizione periodica dello stesso esame; riscontro di neoplasia prostatica etc; etc). Comunque poiché è stata stabilita una relazione fra volume prostatico e PSA nei pazienti affetti da IPB [2-6] risulta utile valutare se tale parametro ed il suo monitoraggio può aiutare nel prevedere l'evoluzione clinica in tale gruppo di pazienti.

Particolarmente interessanti risultano essere a tale riguardo i dati relativi ad alcuni studi clinici randomizzati che hanno evidenziato come il valore del PSA basale ed il volume prostatico (VP) risultino essere i migliori indici predittivi di Ritenzione Urinaria Acuta (RAU) e di necessità di terapia disostruttiva [7-9]. In tali studi i pazienti del gruppo placebo avevano una incidenza di AUR a 4 anni di circa il 7.6 % con PSA basale superiore a 3.2 ng/ml mentre tale incidenza scendeva a 1.4% con PSA inferiore a 1.4 ng/mL. Estrapolando altri dati da questi lavori, si evinceva inoltre che nessun ulteriore parametro considerato (uroflussometria, score minzionale, valutazione residuo minzionale, età) poteva vantare analoga o superiore efficacia e che il PSA basale era inoltre il miglior indice predittivo di futuro incremento volumetrico

TAVOLA 5.6. -1. Raccomandazioni delle principali linee guida sull'IPB riguardanti il dosaggio del PSA

Linee Guida	PSA	Data pubblicazione
AHCPR (USA)	Opzionale	1994
Australia	Non raccomandato	1996
Brasile	Obbligatorio	1998
Cecoslovacchia		1994
Danimarca	Opzionale	1999
EAU	Raccomandato	2000
Finlandia	Raccomandato	1999
Francia	Non raccomandato	1996
Germania	Raccomandato	1999
Islanda	Raccomandato	1993
5° ICBPH	Raccomandato	2001
Lettonia	Raccomandato	1998
Portogallo	Raccomandato	1993
Svezia	Raccomandato	1996
Gran Bretagna	Opzionale	1997

prostatico (PSA >2ng/mL) e di peggioramento dei dati flussometrici e del symptom-score [10-12]. La logica conclusione era che, poiché il PSA basale è un forte indice predittivo di incremento volumetrico prostatico nei pazienti affetti da IPB ed il VP è un fattore di rischio per RAU e BPH related-surgery (se maggiore di 40 cc), il PSA può essere di grande aiuto per eventuali decisioni terapeutiche mediche e/o chirurgiche. La Commissione tuttavia, in base ai risultati della Consensus Conference (*VEDI APPENDICE 9.9.*) ed in assenza di una letteratura adeguata, ritiene che i limiti al dosaggio della glicoproteina ritenuti validi per il carcinoma prostatico (10 anni di aspettativa di vita e necessità di una esaustiva informazione) lo siano anche per l'utilizzo del PSA come indice predittivo di progressione dell'IPB.

5.6.1. Sintesi e raccomandazioni

- III* Il PSA è utile per la diagnosi differenziale con il carcinoma prostatico
- III* Il PSA è correlato al volume prostatico
- III* Il PSA è un forte indice predittivo di progressione dell'IPB

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

A

5.6.2. Bibliografia

1. Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia : a comparative, international overview. *Urology* 2001 58:642-650
2. Wright EJ, Fang J, Metter EJ, Partin AW 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: 2484-2487
3. Roehrborn CG, Mc Connell J, and The PLESS STUDY GROUP: Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. *J.Urol.*2000; 163 :13-20
4. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999; 53: 581-589
5. Roehrborn CG, Mc Connell J, Bonilla J et al.: Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J.Urol.*2000; 163: 13-20
6. Hochberg DA, Armenakas NA, Fracchia JA: Relationship of prostate-specific antigen and prostate volume in patients with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. *Prostate.*2000; 45:315-319
7. 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; 58:210-216
8. Roehrborn CG, Mc Connell JD, Lieber M: Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology* 1999; 53: 473-480
9. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC 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;38:563-568
10. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D 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; 54:662-669
11. Kaplan S, Garvin D, Gilhooly P 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 1;56:610-616

12. Roehrborn CG, Mc Connell 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

5.7. Residuo postminzionale

La valutazione del residuo postminzionale (RPM) viene da molti autori considerato parte integrante nella valutazione iniziale di un paziente affetto da LUTS/IPB sebbene non vi sia un consenso unanime; nelle linee guida europee per esempio l'esame compare come raccomandato mentre sugli atti della 5° consultazione internazionale sull'IPB e nelle linee guida americane viene dato come opzionale [1-4]

Un residuo RPM significativo può indicare una disfunzione vescicale e predire una risposta meno favorevole al trattamento; può essere considerato un segno di progressione della malattia [5] ed è considerato predittivo di fallimento della vigile attesa.

Il problema verte su quale entità di RPM debba essere considerata significativa; sebbene non sia possibile stabilire un cut-off assoluto per la variabilità test-retest e per la mancanza di disegni adeguati una delle più usate indicazioni di significatività del RPM è quella che lo indica in 1/3 della capacità vescicale. In ogni modo, per una corretta valutazione, il residuo vescicale postminzionale deve sempre essere messo in relazione al volume svuotato. Si rimanda comunque al capitolo sull'urodinamica per ulteriori approfondimenti.

Qualora si concordi sull'opportunità di eseguire una valutazione del RPM nell'iter diagnostico di questi pazienti, resta da capire se sia più corretto ricorrere al cateterismo transuretrale o alla valutazione ecografica sovrapubica.

In letteratura esiste un solo lavoro che confronti direttamente le due metodiche [6] eseguendo in uno stesso gruppo di 324 pazienti la valutazione ecografica (con 11 algoritmi di calcolo diversi) e immediatamente dopo la cateterizzazione. Le conclusioni sono che al di sotto dei 48 ml l'ecografia sovrapubica non è attendibile e che comunque la sua accuratezza diagnostica resta significativamente inferiore al cateterismo. (*LIVELLO DI PROVA III*)

A parte questo citato, non esistono altri studi in cui la valutazione del RPM sia l'end point principale sebbene essa venga considerata in oltre l'80% dei lavori esaminati con le parole chiave che sono state utilizzate per la ricerca; inoltre solo nel 50% dei casi viene esplicitata la metodica con cui il RPM viene valutato e questa è sempre l'ecografia sovrapubica.

Vi è oggi 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 e la maggior sicurezza dell'ecografia sovrapubica bilancia ampiamente la minore efficacia della metodica. (*LIVELLO DI PROVA VI*)

Esistono poi dei problemi pratici nell'esecuzione corretta di un RPM; l'iperdistensione vescicale porta a un esaurimento del detrusore; quando il RPM risulti elevato l'esame dovrebbe essere ripetuto almeno una volta; mingere in ambienti non famigliari e spesso poco acco-

glienti rappresenta per il paziente uno stress che di per sé stesso è in grado di alterare l'esame

5.7.1. Sintesi e raccomandazioni

In conclusione: vista la mancanza di evidenze scientifiche conclusive, il risultato dei questionari conoscitivi e le differenti realtà italiane si ritiene che:

- VI* L'ecografia sovrapubica è il metodo più appropriato per la valutazione del residuo postminzionale
- III* La valutazione del residuo postminzionale deve essere eseguita per lo meno due volte nelle condizioni più confortevoli possibili, evitando la sovradistensione vescicale
- III* La valutazione del residuo postminzionale deve essere correlata al riempimento vescicale o al volume svuotato

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

B

5.7.2. Bibliografia

1. De la Rosette J, Madersbacher S, Alivizatos G et al: Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In EAU Healthcare Office ed: European Association of Urology Guidelines, March 2004 updated
2. Chatelain C., Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connell J eds: Benign Prostatic hyperplasia. 5th International Consultation on BPH, Health Publication Ltd, 2001. www.who.int
3. 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
4. Roherborn CG, Bartsch G, Kirby R, Andriole G, Boyle P et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of benign Prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology* 58: 642-650, 2001
5. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DE, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) 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(25):2387-98
6. 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(1): 59-61

5.8 . Valutazione del volume prostatico

Anche alla luce dei dati emersi dagli studi più recenti come M-TOPS [1] il volume prostatico è uno dei principali fattori predittivi di progressione della malattia e la sua valutazione nella fase diagnostica iniziale risulta particolarmente importante.

Fra tutte le metodiche teoricamente possibili, tre sono quelle proponibili nella pratica clinica quotidiana per effettuare questa valutazione: l'esplorazione rettale, l'ecografia sovrapubica e l'ecografia transrettale.

La scelta fra le diverse metodiche può emergere soprattutto da un confronto fra la loro efficacia ed efficienza.

L'esplorazione rettale è senza dubbio l'esame più rapido e semplice da eseguire oltre che il più economico ma è noto che sottostima il volume prostatico reale, soprattutto per prostate maggiori di 30 ml (dal 9 al 12 % per volumi fra 30 e 39 ml e dal 17 al 27% e fino al 55 % per volumi superiori ai 40 ml) [2,3]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

Nonostante siano stati proposti dei modelli di training per migliorare l'accuratezza diagnostica dell'esplorazione rettale [4] tuttavia essa resta sempre decisamente meno efficace dell'ecografia transrettale nella valutazione del volume, e anche più influenzata, rispetto ad altre metodiche, dall'esperienza dell'operatore [5-8] (*LIVELLO DI PROVA III*).

Inoltre l'ecografia transrettale rappresenta il metodo più efficace per descrivere la morfologia prostatica [9], (*LIVELLO DI PROVA V*)

Tuttavia l'ecografia transrettale non è un esame che possa essere raccomandato in tutti i pazienti affetti da LUTS/IPB per il disagio che comporta al paziente e per il costo elevato .in termini economici e di risorse umane.

L'ecografia sovrapubica rappresenta al contrario un metodo di rapida esecuzione, poco costoso, non invasivo e facilmente ripetibile. E' stato dimostrata una buona correlazione fra volume valutato con gli ultrasuoni e quello rimosso chirurgicamente [10] (*LIVELLO DI PROVA III*) e anche il margine di errore dell'ecografia sovrapubica nei confronti della transrettale non è significativo; è importante tuttavia sottolineare che la misurazione del volume prostatico per mezzo dell'ecografia sovrapubica è dipendente 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 [11] (*LIVELLO DI PROVA III*).

Può trovare una limitazione tecnica nella costituzione del paziente (obesità).

5.8.1 Sintesi e raccomandazioni

In conclusione: nella valutazione iniziale di un paziente con LUTS/IPB

- VI* La valutazione ecografica sovrapubica del volume prostatico è un metodo semplice poco costoso, non invasivo e ripetibile
- III* La valutazione ecografica sovrapubica del volume prostatico è un esame sensibile
- III* L'accuratezza diagnostica dell'ecografia sovrapubica per la misurazione del volume prostatico è sovrapponibile a quella dell'ecografia transrettale quando il riempimento vescicale è inferiore a 400 ml e no a vescica vuota
- VI* La valutazione ecografica sovrapubica del volume prostatico può trovare limitazioni nella costituzione dei pazienti (obesità)

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

B

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

A

5.8.2 - Bibliografia

1. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) 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(25):2387-98
2. Roehrborn CG. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound *Urology.* 1998;51(4A Suppl):19-22

3. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, Hanson KA, Collins GN, Sech SM, Jacobsen SJ, Garraway WM, Lieber MM. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology*. 1997;49(4):548-57.
4. Yanoshak SJ, Roehrborn CG, Girman CJ, Jaffe JS, Ginsberg PC, Harkaway RC. Use of a prostate model to assist in training for digital rectal examination. *Urology*. 2000;55(5):690-3
5. 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(2):219-23
6. 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(6):1087-92.
7. 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
8. 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
9. Eri LM, Thomassen H, Brennhovd B, Haheim LL. Accuracy and repeatability of prostate volume measurements by transrectal ultrasound. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2002;5(4):273-8.
10. Watanabe H. New concept of BPH: PCAR theory. *Prostate*. 1998;37(2):116-25
11. 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(4):336-9.

5.9. Imaging

5.9.1. Ecografia

5.9.1.1. Ecografia transrettale

Il ruolo dell'ecografia transrettale nella valutazione iniziale di un paziente affetto da LUTS/IPB deve essere oggi riconsiderato alla luce dei dati ricavabili dalla letteratura.

In primo luogo è bene ricordare che, nella diagnosi differenziale fra IPB e Carcinoma Prostatico il dosaggio del PSA + esplorazione rettale sono superiori sia per sensibilità che per specificità e hanno un più alto valore predittivo positivo (60%) rispetto all'ecografia transrettale.

L'ecografia transrettale fornisce un'eccellente valutazione dell'anatomia e della morfologia prostatica così come del volume della ghiandola [1], tuttavia la sua accuratezza nel valutare il volume totale della prostata non è significativamente superiore a quella offerta dall'ecografia sovrapubica [2] e la sua provata maggiore accuratezza nel calcolare le dimensioni della zona di transizione non ha mostrato una sicura correlazione con la severità dei sintomi dell'IPB e non è di utilità clinica [3]. Per la valutazione del volume prostatico quindi nella pratica clinica la preferenza dovrebbe andare all'ecografia sovrapubica per la sua maggiore rapidità di esecuzione e la minore invasività.

Quando si propende per una terapia mininvasiva la più precisa conoscenza della morfologia della prostata e delle sue differenti zone, la misurazione della zona centrale e di quella di transizione nonché di un eventuale lobo medio può diventare determinante nella scelta e nella pianificazione del trattamento [4-6]. Anche le linee guida dell'AUA sottolineano che le dimensioni e la morfologia della prostata sono importanti per selezionare i pazienti candidati a ipertermia con microonde, TUNA e altre terapie mininvasive così come per decidere per una TUIP invece che una TURP.

5.9.1.2. Ecografia renale

L'esame ultrasonografico dei reni e delle vie calico-piolo-ureterali rappresenta oggi il metodo della diagnostica per immagini più utilizzato nello studio dell'apparato urinario. Già nel 1975 Dalla Palma e coll. [7] riferivano come l'ecografia renale rappresentasse il 20% circa dell'attività ecografica complessiva.

Lo studio ecografico dei reni e della via escretrice renale rappresenta una parte importante di tutti gli esami ecografici dell'addome eseguiti con corretto approccio metodologico. L'esame presenta il grande vantaggio dell'assenza dell'effetto biologico sui tessuti, cosa che d'altro canto può esporre al pericolo di un abuso del metodo, in particolare al di fuori di precisi protocolli accettati. Adottata da operatori non esperti, inoltre, l'indagine può indurre alla richiesta e all'esecuzione di approfondimenti diagnostici con esami più invasivi in assenza di una motivazione clinico-radiologica reale. In situazioni di mancata o incompleta correlazione tra i dati clinici e quelli ecografici, in particolare in pazienti con ematuria e/o altri sintomi di

rilievo, la negatività dell'esame ultrasonografico non deve essere considerata conclusiva, ma è solo propedeutica ad ulteriori accertamenti, più invasivi (esposizione a radiazioni ionizzanti, impiego di mezzo di contrasto) e talvolta cruenti. I principali limiti della metodica, infine, sono l'operatore-dipendenza e l'incapacità di fornire informazioni di tipo funzionale.

Caratteristica saliente dell'ecografia è la capacità di riconoscere e di valutare (stadiazione) la dilatazione delle vie escretrici, secondaria ad ostruzione di tipo meccanico o funzionale. In condizioni basali e di normalità la via escretrice urinaria non risulta ecograficamente apprezzabile; le strutture uroteliali si confondono con gli altri elementi del seno pelico renale. L'esame consente la diagnosi di idronefrosi con valori di sensibilità e di accuratezza molto elevati, riferiti dai vari Autori fino all'80-100% per i casi di dilatazione di grado moderato o severo e lievemente inferiori per quelli di grado lieve [23]. I "falsi negativi" sono dovuti al fatto che l'ostruzione totale ed improvvisa può non comportare un'immediata dilatazione, sufficiente alla visualizzazione delle cavità calico-pieliche. Sono da considerare "falsi positivi", viceversa, le dilatazioni non ostruttive delle vie escretrici (megaurettere, pielonefrite cronica, esiti di pieloplastiche, ecc) e le situazioni responsabili di immagini ipo-aneogene nel contesto del seno renale (p. es.: le cisti parapieliche).

L'esame ultrasonografico renale oltre a permettere di far diagnosi di idronefrosi in una gran parte di casi, ne consente anche la stadiazione prendendo in considerazione il grado di dilatazione delle vie escretrici e lo spessore parenchimale. In base a tali parametri vengono considerati 3 gradi di idronefrosi:

- 1°. sistema collettore modicamente dilatato
- 2°. sistema collettore visibilmente dilatato con spessore parenchimale conservato
- 3°. sistema collettore dilatato e spessore parenchimale è ridotto

L'ecografia renale, inoltre, ha una sensibilità e un'accuratezza diagnostica superiori a quelli della urografia endovenosa, in particolare nel riconoscimento dell'idronefrosi e di masse renali solide e cistiche [16]; mentre ha una bassa sensibilità nella valutazione dei processi maligni uroteliali [7,10]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

Per quel che concerne l'utilità di questo esame per la valutazione del paziente con LUTS/IPB, Washauer et al. [11], valutando con ecografia addominale 223 pazienti portatori di IPB, ha rilevato che tale esame si era dimostrato essenziale per definire il grado di urgenza dell'intervento chirurgico sulla prostata (dimostrazione di idroureteronefrosi), sottolineando che le indagini di laboratorio (azotemia, creatininemia), il residuo postmizionale e la flussometria non potevano predire la presenza di dilatazione del tratto urinario superiore. Al contrario van der Waart e Coll. [12], studiando con ecografia addominale 178 pazienti affetti da IPB, hanno riscontrato una percentuale di idronefrosi <3% nei pazienti candidati alla prostatectomia, non registrando alcuna utilità dell'esame ultrasonografico in assenza di complicazioni. Lo studio MTOPS, inoltre, eseguito su una casistica ben più ampia costituita da 3047 uomini affetti seguiti per 4 anni e mezzo, non ha rilevato alcun sviluppo di idronefrosi nei soggetti arruolati. (*LIVELLO DI PROVA II*). Nei pazienti con complicazioni correlate all'IPB, viceversa, l'esame può avere una sua utilità; Al Durazi MH e Coll. [13], infatti, riferiscono di aver riscontrato, in una casistica di 100 pazienti con ritenzione urinaria secondaria all'iperplasia prostatica, 41 anomalie di tipo urologico di cui 24 legate direttamente alla patologia: idronefrosi e calcolosi vescicale. (*LIVELLO DI PROVA IV*)

Le Linee Guida Europee e Americane [13-15], raccomandano l'esecuzione dell'ecografia renale solo nei pazienti con sintomi da IPB associati a ematuria, infezioni del tratto urinario, insufficienza renale, pregressi interventi chirurgici.

In assenza di prove scientifiche certe, il quesito su quando sia ritenuto utile eseguire l'esame ultrasonografico è stato posto sia nell'indagine della pratica clinica corrente in Italia sia alla Consensus Conference tenuta in vista della preparazione di queste linee guida. La maggioranza (61%) del gruppo campione, costituito dalle varie professionalità coinvolte nella gestione del paziente con LUTS/IPB, considera l'ecografia renale indicata solamente in pazienti con ritenzione e/o sospetto interessamento delle alte vie urinarie (*VEDI APPENDICE 9.8.*), e una percentuale simile (61,7%) è emersa anche nella votazione finale "di consenso" (*VEDI APPENDICE 9.9.*).

In conclusione l'ecografia renale è un'indagine molto sensibile e accurata che però nei pazienti con LUTS/IPB trova indicazione nei soggetti con ritenzione e/o sospetto interessamento delle alte vie urinarie e/o ipertensione arteriosa non ancora inquadrata eziopatogeneticamente.

5.9.1.3. Ecografia Andrologica

I LUTS riferibili a IPB e le disfunzioni sessuali, oltre ad essere entrambe condizioni che aumentano con l'avanzare dell'età, sono spesso correlate tra loro (*VEDI 7.1.*) e pertanto, in caso di sintomi che hanno un impatto sulla qualità di vita, in queste linee guida si raccomanda di valutare anche la sfera sessuale del paziente (*VEDI 2.*). Inoltre anche le terapie mediche e chirurgiche dell'IPB possono avere effetti avversi che comportano alterazioni sessuali (*VEDI 7.2.*). Nell'ambito dello studio di queste disfunzioni l'"ecografia andrologica" (p.es. l'ecografia scrotale in caso di ipogonadismo, l'ecografia peniena in caso di disfunzione erettile e lo studio transrettale delle vescicole seminali in caso di turbe dell'eiaculazione) ha un ruolo importante. Per una trattazione più approfondita di queste tecniche si rimanda ai testi specifici.

5.9.2. Esami Contrastografici

Gli esami contrastografici maggiormente utilizzati nello studio della patologia prostatica benigna sono rappresentati dalla Tomografia Computerizzata, dalla Risonanza Magnetica, dall'urografia endovenosa, dall'uretrocistografia retrograda e minzionale.

5.9.2.1. Urografia endovenosa

L'urografia endovenosa costituisce ancora oggi una tecnica di indiscutibile importanza per la valutazione delle vie urinarie, anche se negli ultimi 20 anni si è assistito ad un progressivo minor utilizzo del metodo nella pratica clinica. Molte tecniche di imaging (ecografia, tomografia computerizzata, e più recentemente la risonanza magnetica) hanno fatto sensibilmente diminuire il numero di urografie endovenose. La tecnica prevede l'utilizzo di circa 2 ml di mezzo di contrasto per chilogrammo di peso corporeo, con una concentrazione di iodio di 300- 400 mg/ml. Di regola le cavità calico pieliche normali risultano ben visualizzabili ed lo studio radiologico non richiede la messa in atto di accorgimenti tecnici particolari.

5.9.2.2. Cistouretrografia retrograda e minzionale(CUM)

Il riempimento della vescica avviene attraverso un catetere posizionato nella fossa navicolare e iniettando direttamente il contrasto che distende l'uretra e successivamente la vescica (fase retrograda). In questo modo si può visualizzare la morfologia dell'uretra, studiarne l'elasticità e la presenza di eventuali tratti stenotici; la fase retrograda permette anche una valutazione dell'espansibilità della vescica, dei suoi contorni e della sua capacità. La fase minzionale può essere seguita direttamente con radiogrammi sequenziali con valutazione degli aspetti dinamici dello svuotamento, in particolare per quanto riguarda l'apertura del collo vescicale e la sua morfologia durante la minzione.

5.9.2.3. Ureteropielografia retrograda (UPR) e pielografia discendente.

Le tecniche di opacizzazione diretta delle vie urinarie trovano la loro indicazione nei casi in cui le altre tecniche di studio non invasive, in particolare l'urografia endovenosa, non abbiano consentito una adeguata valutazione delle vie escrettrici.

5.9.2.4. Tomografia computerizzata (TC) del l'apparato urinario

La tomografia computerizzata svolge un ruolo di primaria importanza nello studio dei reni e delle vie urinarie, in quanto consente di fornire informazioni precise sia anatomiche sia funzionali, attraverso l'analisi della variazione di densità rilevabili dopo iniezione per via endovenosa di mezzo di contrasto; permette di valutare contemporaneamente tutto il retroperitoneo e lo scavo pelvico.

5.9.2.5. Risonanza magnetica(RNM)

Il miglioramento tecnologico della risonanza magnetica, con l'introduzione delle sequenze veloci e l'utilizzo routinario di mezzo di contrasto, offre una nuova prospettiva nello studio dell'apparato urinario, essendo una tecnica esente da danni biologici ed in grado di fornire informazioni anatomiche molto precise.

5.9.2.6. Ruolo degli esami contrastografici nello studio del paziente con LUTS/IPB

In assenza di sintomi non vi è beneficio nell'uso routinario dell'urografia endovenosa [17]. L'urografia endovenosa, un tempo strumento centrale nella diagnostica radiologica, è oggi sostituita dalla ecografia, meno invasiva, e nei casi più complessi, dalla TC associata ad esame radiologico dell'addome acquisito al termine della procedura TC.

L'urografia endovenosa risulta superflua in pazienti con LUTS/IPB con funzione renale normale, in assenza di ematuria e di infezione [35]. Nei pazienti con LUTS ed ematuria e/o sospetto di infezione alcuni autori [36] consigliano l'impiego della TC con l'esecuzione di un radiogramma panoramico al termine della procedura (Uro-TC). In letteratura viene ancora oggi sottolineato che lesioni uroteliali molto piccole possono talvolta essere riconosciute solamente con urografia endovenosa e per questo motivo si consiglia l'esecuzione del radiogramma tardivo alla TC che consente il riconoscimento e la valutazione di queste patologie [36]. Nell'esecuzione della Uro-TC, l'associazione di tecniche digitale e analogica fornisce i migliori risultati in situazioni cliniche importanti non altrimenti inquadrabili. In caso di LUTS/IPB ed ematuria di sospetta origine dalle basse vie urinarie l'esame con sensibilità maggiore è quello endoscopico (*VEDI 5.11.*).

In conclusione l'urografia può trovare indicazione nei pazienti con LUTS/IPB complicati da altre condizioni patologiche e solo dopo suggerimento dello specialista, essendo oggi un'indagine di II-III livello, e in queste situazioni cliniche viene oggi condotta con metodica Uro-TC.

Dalla "votazione di consenso" è risultato che il 72% dei delegati della Consensus Conference ritiene che l'urografia non sia mai indicata nel work up del paziente con LUTS/IPB (*VEDI APPENDICE 9.9.*), pertanto la Commissione delle linee guida ritiene che nei pazienti con sintomatologia non complicata l'urografia endovenosa sia superflua.

Analogamente anche per la cistografia retrograda e minzionale oggi non se ne riconosce un ruolo nello studio dei pazienti con LUTS riferibili a IPB.

5.9.3 Sintesi e raccomandazioni

- VI L'ecografia renale è una metodica non invasiva, poco costosa, facilmente ripetibile
- III L'ecografia renale è una metodica sensibile per le patologie renali e in particolare è l'esame più appropriato per il riscontro della dilatazione delle vie urinarie
- IV Nei pazienti con LUTS/IPB la percentuale di interessamento delle alte vie urinarie è del 3%, ma sale al 24% in caso di ritenzione urinaria
- III L'accuratezza dell'ecografia transrettale per valutare il volume prostatico non è significativamente superiore all'ecografia sovrapubica
- III L'accuratezza dell'ecografia transrettale per valutare la morfologia e la struttura della prostata è significativamente superiore all'ecografia sovrapubica
- VI L'urografia non ha ruolo nei paziente con LUTS/IPB in assenza di complicanze
- IV Nei pazienti con ematuria la Uro Tomografia Computerizzata da maggiori informazioni dell'urografia nello studio delle alte vie urinarie

IV Nei pazienti con ematuria la cistoscopia da maggiori informazione dell'urografia nello studio delle basse vie urinarie

Lecografia renale non è indicata nella valutazione routinaria dei pazienti con LUTS/IPB	D
Lecografia renale è indicata nello studio del tratto urinario superiore in caso di sospetto interessamento delle alte vie urinarie e ipertensione arteriosa non inquadrata eziopatogeneticamente	A
In assenza di sospetto di carcinoma prostatico nei pazienti affetti da LUTS/IPB l'ecografia transrettale può essere propedeutica alle terapie mininvasive	B
Lurografia non è indicata nella valutazione routinaria dei pazienti con LUTS/IPB	E

5.9.4. Bibliografia

1. Yuen JS, Ngiap JT, Cheng CW, Foo KT. Effects of bladder volume on transabdominal ultrasound measurements of intravesical prostatic protrusion and volume. *Int J Urol.* 2002; 9(4):225-9.
2. Grossfeld GD, Coakley FV. - Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. *Radiol Clin North Am.* 2000; 38(1):31-47.
3. 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(3):462-6.
4. 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
5. 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
6. 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
7. Pavlica P, Barozzi L, De Matteis M et al. Prostata. In Ziviello M, Bazzocchi M. *Ecografia* pag 344-363, Gnocchi editore Napoli 1994
8. Cosgrove D, Meire H, Dewbury K. Abdominal and genital ultrasound. In Cosgrove, abdominal and genital ultrasound, vol 2: pag 453-467, Churchill Livingstone, 2002
9. Dalla Palma Lecografia renale In Dalla Palma, *Progressi in Radiourologia* 6, pag 19-30, Lint ed Trieste, 1991

10. Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, et al. Acute flank pain: comparison of non contrast enhanced CT et intravenous urography. *Radiology* 194:789-794, 1995
11. Washauer DM, McCarthy SM, Street L, et al. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of escretory urography/liver tomography us uro-CT. *Radiology* 169: 363-365, 1988
12. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG.e 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(2):75-9.
13. Chatelain C., Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connell J eds: Benign Prostatic hyperplasia. 5th International Consultation on BPH, Health Publication Ltd, 2001. www.who.int
14. De la Rosette J, Madersbacher S, Alivizatos G et al: Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In EAU Healthcare Office ed: European Association of Urology Guidelines, March 2004 updated
15. 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
16. Dalla Palma L. Ruolo della tomografia computerizzata nella diagnostica renale in Dalla Palma, *Progressi in Radiourologia* 6, pag 59-62, Lint, 1991
17. McClennan BL. Diagnostic imaging evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1979; 14(3):292-4
18. Fidas A, Mackinlay JY, Wild SR, Chisholm GD. Ultrasound has an alternative to intravenous urography in prostatism. *J Urol.* 1986; 135(6):1190-3
19. Courtney SP, Wightiman JA. The value of ultrasound scanning of the upper urinary tract in patients with bladder outlet obstruction *J Urol* 1987; 137(5):883-886
20. van der Waart TH, Boender H, van der 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? *Br J Urol.* 1991; 68(2):169-71
21. Al-Durazi MH, Al-Helo HA, Al-Reefi SM, Al-Sanaa SM, Abdulwahab WA. Routine ultrasound in acute retention of urine. *Nippon Rinsho.* 2002; 60 Suppl 11:333-7
22. Cascione CJ, Bartone FF, Hussian MB. Transabdominal ultrasound versus excretory urography in preoperative evaluation of patients with prostatism. *Ultraschall Med.* 1992; 13(5):228-33
23. 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(8):985-90.
24. Roehrborn CG, Chinn HK, Fulgham PF, Simpck KL, Peters PC. The role of transabdominal ultrasound in the preoperative evaluation of patients with benign prostatic hypertrophy. *Fam Pract.* 1998; 15(6):534-6
25. Roehrborn CG, Chinn HK, Fulgham PF, Simpck KL, Peters PC. The role of transabdominal ultrasound in the preoperative evaluation of patients with benign

- prostatic hypertrophy. *Urol Clin North Am.* 1995; 22(2): 3321-32
26. Aarnink RG, De La Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H. Aarnink - Reproducibility of prostate volume measurements from transrectal ultrasonography by an automated and a manual technique. *Br J Urol.* 1996; 78(2):219-23
 27. Watanabe T, Miyagawa I.: New simple method of transabdominal ultrasound to assess the degree of benign prostatic obstruction: size and horizontal shape of the prostate. *Int J Urol.* 2002; 9(4):204-9.
 28. Handrikx 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 prostates? *AJR Am J Roentgenol.* 1985; 144(6):1235-8
 29. Yuen JS, Ngiap JT, Cheng CW, Foo KT: Effects of bladder volume on transabdominal ultrasound measurements of intravesical prostatic protrusion and volume. *Int J Urol.* 2002; 9(4):225-9
 30. Eri LM, Thomassen H, Brennhovd B, Haheim LL.: Accuracy and repeatability of prostate volume measurements by transrectal ultrasound. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002; 5(4):273-8
 31. Smth HJ, Haveland H: Pre-operative and post-operative volumetry of the prostate by trasabdominal ultrasonography. *Urol Clin North Am* 1990;17(3):517-36
 32. 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
 33. 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.
 34. 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
 35. Cristoffersen I, Moller I.: Excretory urography. A superflous routine examination in patiens with prostatic hypertrophy? *Prostate.* 1988;13(3):199-208
 36. Kawashima A, Glockner JF, King BF Jr.: CT urography and MR urography. *Radiol Clin North Am.* 2003; 41(5):945-61.

5.10. Urodinamica

5.10.1. Diario Minzionale

Avere informazioni circa le abitudini minzionali e sintomi del basso apparato urinario di ciascun paziente, per un periodo di qualche giorno, facilita l'acquisizione di importanti notizie ai fini diagnostici. La registrazione degli eventi minzionali può avvenire principalmente in tre modi [ICS: Report from the Standardisation Sub-committee of the ICS; Neurourology and Urodynamics 21:167-178; (2002)]:

- **Carta Minzioni**, che descrive solo il tempo delle minzioni, giorno e notte per almeno 24 ore.
- **Carta Frequenza Volume (FVC)**, che registra il volume per ogni singola minzione, giorno e notte per almeno 24 ore.
- **Diario Vescicale**, che registra il tempo delle minzioni e i volumi vuotati, gli episodi di incontinenza, l'utilizzo dei pannolini ed altre informazioni circa la quantità di liquidi assunti, le variazioni della sintomatologia da urgenza e dell'incontinenza.

A tal riguardo è utile chiedere ai singoli pazienti una stima delle quantità dei liquidi introdotti. Questo può essere dedotto misurando il volume delle bevande e di tutti gli alimenti contenenti acqua come la frutta, i vegetali e le minestre; vanno indagate inoltre le eventuali terapie diuretiche e le stesse vanno riportate sulla carta minzioni o sul diario minzionale.

Dalla carta frequenza volume e dal diario vescicale possono essere desunte le seguenti misure:

- **Frequenza diurna** intesa come il numero di minzioni durante le ore diurne includendo l'ultima minzione prima di dormire e la prima minzione dopo essersi alzati e cominciando la giornata.
- **Nicturia** intesa come il numero di minzioni durante le ore del sonno considerando le minzioni che sono precedute e seguite dal sonno.
- **Poliuria** che viene definita come produzione di più di 2,8 litri di urine in 24 ore nell'adulto.

Il Diario Minzionale, termine generico ormai impropriamente utilizzato nella pratica clinica per indicare uno dei tre modi di registrazione degli eventi minzionali sopra ricordati (in realtà l'ICS individua nel Diario Vescicale il metodo più completo di registrazione degli atti minzionali in ogni loro aspetto), 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, permette la registrazione della frequenza delle minzioni durante il giorno e la notte, gli episodi di urgenza minzionale, gli episodi di incontinenza e i volumi vuotati [1,2]. Non esiste un modello standard bensì ne sono riportati molto in letteratura [3-5]: nella **TAVOLA 5.10.1.** -1 è riportato un esempio di Diario Minzionale. Il Diario Minzionale inoltre può essere compilato solo durante le 24 ore di una giornata o addirittura per una settimana. Alcuni dati di letteratura precisano che la registrazione dei parametri indicati

TAVOLA 5.10.1. -1. Modello di Diario Minzionale

CARTA FREQUENZA / VOLUME

Registrare l'Orario ☺ , Il Volume Di Ogni Minzione (V.M.) Le Eventuali Perdite Di Urina (P) e gli Eventuali Episodi Di Urgenza Minzionale (U).

Perdite urinarie e minzioni	LUN	☺	MAR	☺	MER	☺	GIO	☺	VEN	☺	SAB	☺	DOM	☺	
Pannoline	☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺				
SI 0	☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺				
NO 0	☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺		☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺ ☺				
	n° pannolini/die		n° pannolini/die		n° pannolini/die		n° pannolini/die		n° pannolini/die		n° pannolini/die		n° pannolini/die		

andrebbe effettuata per almeno tre giorni fino ad un massimo di sette e che qualora venisse utilizzato un diario minzionale giornaliero, si deve necessariamente differenziare la registrazione della frequenza minzionale con i volumi vuotati durante le ore del giorno e della notte per inquadrare meglio e differenziare per esempio la Poliuria dalla Pollachiuria [4,5]. Infatti è noto che uno dei sintomi riferiti dai pazienti affetti da Ipertrofia Prostatica Benigna (IPB) è la nicturia e che spesso questi pazienti presentano comorbidità quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito insulino-dipendente e non, cardiopatie sclerodegenerative, malattie neurologiche come il M. di Parkinson che per caratteristiche proprie delle patologie citate e per il tipo di terapia farmacologia, sviluppano una variazione del volume, della frequenza e dei periodi di svuotamento (spesso si assiste ad una inversione del ritmo giorno-notte della diuresi) [6]. Sempre per quanto riguarda lo studio dei pazienti affetti da LUTS, si è visto che il Diario Minzionale si correla fortemente con la valutazione urodinamica (cistometria) per la diagnosi di iperattività detrusoriale e che c'è una forte correlazione tra LUTS, valutati mediante il symptom score, e le informazioni che derivano dal Diario Minzionale (soprattutto per frequenza e nicturia) [7-10]. L'ICS-BPH study riferisce di una esatta correlazione del 41% per il numero di minzioni, 61% per il tempo delle minzioni e del 68% per gli episodi di nicturia.

La validità del diario minzionale non si limita solo alla fase di inquadramento dei pazienti con LUTS, ma rappresenta un valido ausilio anche nel monitoraggio dei pazienti in terapia farmacologia specie nei casi con sindrome da urgenza/frequenza e nella valutazione dei pazienti sottoposti a terapie chirurgiche disostruttive.

In definitiva la compilazione del Diario Minzionale, possibilmente settimanale, come specificato anche dalle linee guida dell'EAU e AUA 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, ed in tutte quelle condizioni

patologiche internistiche (ad es. malattie cardiovascolari) dove si possono associare disturbi del ritmo circadiano della produzione di urine [11-16].

5.10.1.1. Sintesi e raccomandazioni

- | | |
|-----|--|
| VI | Il Diario minzionale (vescicale) è un metodo semplice, poco costoso, non invasivo e ripetibile |
| III | Il Diario minzionale (vescicale) è utile per la diagnosi differenziale tra pollachiuria e poliuria e per individuare la presenza di iperattività vescicale |

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

B

5.10.1.2. Bibliografia

1. Homma Y.; Ando T.; Yoshida M.; Kageyama S.; Takei M.; Kimono K.; Ishizuka O.; Gotoh M.; Hashimoto T.: Voiding and Incontinence frequencies: variability of diary data and required Diary length. *Neurourol. Urodyn.* 2002, 21 (3); 204-209.
2. Nygaard I.; Holcomb R.: Reproducibility of the seven day voiding diary in women with stress urinary stress incontinence. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*, 11 (1): 15-7, 2000
3. Rembratt A.; Norgaard JP.; Anderson KE.: Differences between nocturics and non-nocturics in voiding patterns: an anlysis of frequency - volume charts form community - dwelling elderly *BJU Int Jan*; 91 (1); 45-50
4. 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.* 22 (2); 92-6, 2003
5. Blanker MH.; Bernsen RM.; Bosch JL.; Thomas S.; Groeneveld FP.; Prins A.; Bohnen AM.: Relation between nocturnal voiding frequency and nocturnal urine production in older men: a population - based study. *Urology* 2002 Oct; 60 (4); 612-6
6. Blanker MH.; Bernsen RM.; Ruud Bosch JL.; Thomas S.; Groeneveld FP.; Prins A.; Bohnen AM.: Normal values and determinants of circadian urine production in older men: a population-based study. *J.Urol.* 2002 Oct; 168; 1453-7
7. 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 sypptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol. Urodyn.* 2002; 21 (5); 450-6

8. 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 (2); 106-11
9. Fitzgerald MP.; Butler N.; Shott S.; Brubaker L.: Bother arising from urinary frequency in women. *Neurourol. Urodyn.* 2002; 21 (1); 36-40; discussion 41
10. 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 Jan; 39 (1): 42-7.
11. 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 Mar; 163 (3): 777-81.
12. Palnaes Hansen C.; Klarskov P.: The accuracy of the frequency - volume chart: comparison of self-reported and measured volumes. *Br J Urol* 1998 May; 81 (5): 709-11
13. 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 Jun; 83 (9): 1017 -22
14. Yoshimura K.; Ohara H.; Ichioka K.; Terada N.; Matsui Y.; Terai A.: Nicturia and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003Apr; 61 (4): 786-90.
15. Jaffe JS.; Ginsberg PC.; Silverberg DM.; Harkaway RC.: The need for void diaries in the evaluation of men with nocturia. *Am Osteopath Assoc* 2002 May; 102 (5); 261-5
16. 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 Jan; 167 (1); 172-6.

5.10.2 Uroflussimetria

Il flusso urinario è il risultato di un atto minzionale volontario e coordinato. A determinare il flusso urinario concorrono in maniera "organizzata" la funzione detrusoriale, l'apertura del collo vescicale, la pervietà e la elasticità uretrale, la coordinazione tra contrazione del detrusore e rilasciamento sfinterico (integrità del controllo neurologico minzionale). Ogni qualvolta osserviamo un flusso urinario patologico ognuna o più delle componenti sopra indicate ne potrebbe essere responsabile [1-3]. La misurazione del flusso urinario (Uroflussimetria) rappresenta un metodo semplice, non invasivo, ripetibile, poco costoso, sensibile seppure poco specifico [9,10,11].

Per questo motivo l'uroflussimetria è un test utilizzato nella valutazione di primo livello dei pazienti con disturbi minzionali oltre che nel follow-up, prima ancora di passare, se indicato, agli studi urodinamici più invasivi [3,5,7].

Infatti nella maggior parte dei casi, insieme al risultato dell'IPSS, al diario minzionale, al residuo vescicale post minzionale (RVPM) consente un primo orientamento diagnostico.

L'esame della curva flussimetrica nelle sue varie caratteristiche consente la valutazione dell'atto minzionale. I parametri da considerare secondo il Report della ICS 2002 sono:

- a. **Flusso massimo (Q_{max})**, è il massimo valore registrato dall'intero flusso dopo correzione degli artefatti. E' il valore che meglio si correla con l'eventuale presenza di una ostruzione cervico uretrale.

Secondo Abrams e Griffiths dapprima e Andersen e Nordling successivamente si individuano tre gruppi in base al Q_{max} :

- > 15 ml/sec = non ostruito
- < 10 ml/sec = ostruito
- Q_{max} tra 10 e 15 ml/sec = equivoco (area grigia)

Bisogna comunque tener conto che il Q_{max} decresce con l'età di circa 2 ml per decade e che è influenzato dal volume vuotato. Nella pratica clinica è consigliabile fare riferimento a nomogrammi quali quelli di Liverpool che permettono di classificare il risultato ottenuto dalla flussimetria in base al sesso, all'età, al volume vuotato e al Q_{max} (classificazione in percentili)

Si ricorda comunque che un tracciato disurico indica una alterata fase di svuotamento ma non definisce in assoluto se siamo di fronte ad un caso di ostruzione o di ipocontrattilità detrusoriale; come si specificherà in seguito tale diagnosi differenziale potrà essere attuata solo mediante l'impiego dello studio pressione/flusso.

- b. **Tempo al flusso max (TQ_{max})** che indica il tempo di raggiungimento del picco massimo (tempo che intercorre dall'inizio del flusso al flusso massimo). Di solito la curva del flusso tende a salire rapidamente fino a raggiungere il flusso massimo per poi decrescere altrettanto rapidamente. Tale parametro dipende dal volume vuotato e dal valore di flusso massimo. Non sono stati ancora stabiliti parametri di normalità ma di solito non dovrebbe essere più di un terzo del tempo di flusso.
- c. **Morfologia della curva**
- d. **Volume vuotato** che rappresenta la quantità totale di urina emessa per quel singolo atto minzionale
- e. **Tempo di flusso** (tempo durante il quale c'è un flusso misurabile) e tempo di svuotamento (durata totale della minzione che include anche le interruzioni del flusso; quando la minzione avviene senza interruzioni, il tempo di flusso è uguale al tempo di svuotamento).
- f. **Flusso medio ($Q_{average}$)** è il risultato ottenuto calcolando il volume vuotato diviso il tempo di flusso. Va interpretato con cautela per possibilità di errori di valutazione come quando il flusso stesso è intermittente o è presente uno sgocciolamento.

Nella pratica clinica ogni qualvolta ci accingiamo a valutare un paziente con LUTS, la flussimetria dovrebbe essere sempre effettuata dal momento che questo esame ci fornisce informazioni importanti che comunque vanno confrontati con i risultati del diario minzionale e del RVPM (flussimetria e valutazione del RPM ecografico dovrebbe essere un unico atto diagnostico).

Già Matzkin nel 1993 dimostrò che in un paziente con una sola flussimetria, la probabilità di rilevare una ostruzione in una seconda registrazione aumentava di circa il 30%. Il

limite della singola registrazione ambulatoriale è dettata dall'ambiente, dalle frequenti distensioni vescicali a cui il paziente va incontro per attendere il suo turno, dalla presenza di infermieri e/o medici nell'ambulatorio. Per questi motivi, per avere informazioni sufficientemente vicine alla realtà, una flussimetria urinaria dovrebbe essere ripetuta almeno due volte per valutare la sovrapponibilità delle curve e ridurre gli artefatti.

Accanto alla valutazione flussimetrica classica effettuata all'interno di una struttura ospedaliera o in un ambulatorio attrezzato, negli ultimi anni è stata proposta la Flussimetria Domiciliare che si è rivelata essere un esame più sensibile, con riproducibilità delle registrazioni e soprattutto nei pazienti facilmente impressionabili, più attendibile per la possibilità di poter urinare in un ambiente non estraneo e nel momento del "vero" fisiologico bisogno minzionale [4,6]. Le informazioni, come sopra specificato, generalmente oltre che dal valore assoluto del Q_{max} , possono essere dedotte dalla morfologia del tracciato e dagli altri parametri. Questo però non è sempre vero poiché a volte ci possono essere più condizioni patologiche che determinano un flusso anomalo e la sola flussimetria non è in grado di specificarne la causa. Per esempio la contrattilità detrusoriale deve contare sulla integrità del muscolo liscio del detrusore e sulla sua innervazione; le resistenze uretrali possono essere aumentate o da una ostruzione meccanica come nella IPB e/o stenosi uretrale ma anche da una ostruzione funzionale come da incoordinazione del meccanismo vescico-sfinterico come nelle malattie neurologiche; il volume vescicale se eccessivo può determinare una distensione detrusoriale con diminuzione della contrattilità dello stesso detrusore. In questi casi, quando si hanno dei dubbi, il paziente è affetto da patologie concomitanti che possono determinare alterazione di una o più componenti partecipanti all'atto minzionale (per esempio Morbo di Parkinson, anamnesi per Ictus cerebri e/o malattie neurologiche in generale, diabete mellito), bisogna ricorrere a studi più avanzati come la cistometria e lo studio pressione-flusso [5,7].

La Uroflussimetria può segnare la storia naturale del grado di ostruzione se viene effettuata periodicamente; può essere effettuata anche durante la somministrazione di una terapia farmacologica per valutarne l'efficacia sempre in rapporto al IPSS e RPM [8]. In definitiva comunque la Uroflussimetria aiuta ad orientarsi nell'inquadramento dei pazienti con LUTS. Infatti negli uomini con LUTS ed un normale Q_{max} molto probabilmente la causa dei loro sintomi non è da correlare ad una condizione di IPB. Di converso, un uomo con un Q_{max} minore di 10 ml/sec presenta con buona probabilità una ostruzione intravesicale. Pazienti con un flusso normale e LUTS probabilmente non hanno disturbi correlabili a cause prostatiche e pertanto necessitano di ulteriori indagini più complesse [9,10,11,13]. Come sopra specificato per ridurre l'errore di interpretazione e gli artefatti "da ambiente" o legati all'impressionabilità del paziente, si consiglia l'esecuzione di più curve di flusso (almeno due) per avere un valore rappresentativo di Q_{max} [9,10,11,13,14,15]. Nei pazienti con spiccata emotività sarebbe preferibile valutare le curve di flusso registrate con apparecchio domiciliare [12]. La Consensus Conference tenuta a Milano nell'aprile 2004 in preparazione di queste linee guida ha confermato l'importanza che oggi si attribuisce alla flussimetria nell'inquadramento del paziente con LUTS/IPB dal momento che alla "votazione di consenso" il 70% dei delegati ritiene sia da effettuarsi sempre, il 39% in previsione di una terapia chirurgica disostruttiva, il 9% prima di intraprendere una terapia farmacologica e solo il 5,7% non la trova indicata (*VEDI APPENDICE 9.9.*). Percentuali simili erano state in precedenza rilevate dall'indagine conoscitiva sulla pratica clinica corrente italiana (*VEDI APPENDICE 9.8.*).

5.10.2.1. Sintesi e raccomandazioni

- VI** La Flussometria è un metodo semplice, poco costoso, non invasivo e ripetibile
- III** La Flussometria è un esame sensibile ma poco specifico
- III** La Flussometria consente di oggettivare le alterazioni del flusso
- III** La Flussometria deve essere eseguita per lo meno due volte nelle condizioni più confortevoli possibili, evitando la sovradistensione vescicale
- III** L'uso dei nomogrammi come quello di Liverpool consente una migliore valutazione del dato fornito dal flusso massimo

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

B

La flussometria deve essere eseguita prima di una terapia disostruttiva

A

5.10.2.2. Bibliografia

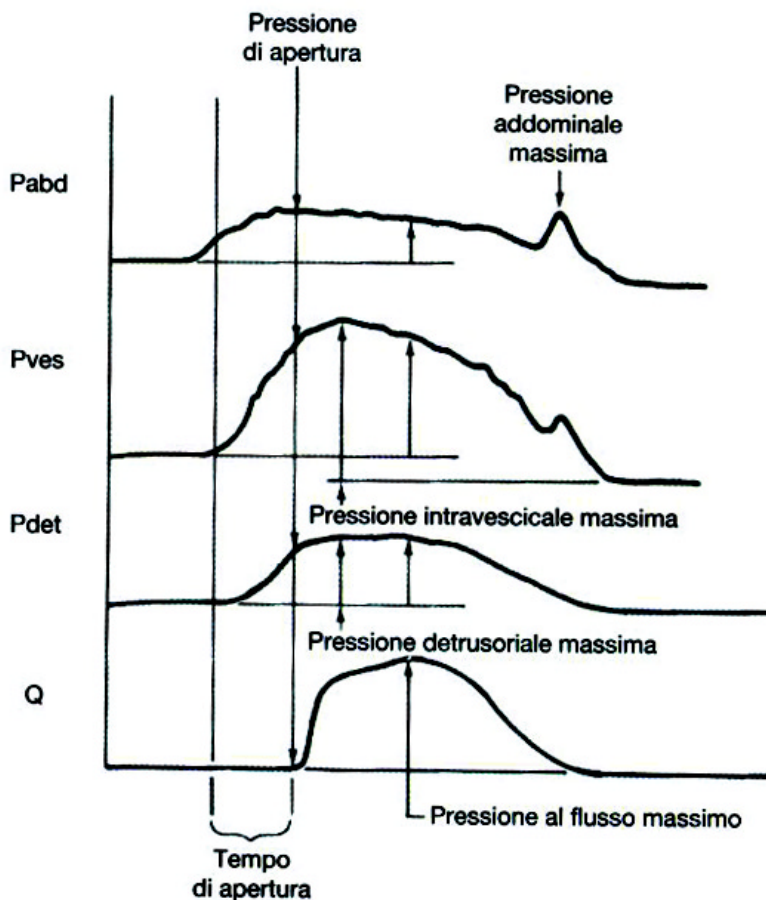
1. Ather MH; Memon A.: Uroflowmetry and evaluation of voiding disorders. *Tech Urol* 1998 Sep; 4(3): 111-7
2. Reynard JM.; Yang Q.; Donovan JL.; Peters TJ.; Schafer W.; de la Rosette JJ.; Dabhoiwala NF.; Osawa D.; Lim AT.; Abrams P.: The ICS-BPH Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1998 Nov; 82 (5): 619-23
3. Corica FA.; Jacobsen SJ.; King BF.; Bostwick DG.; Jacobson DJ.; Girman CJ.; Lieber MM.: Prostatic central zone volume, lower urinary tract symptom severity and peak flow rates in community dwelling men. *J Urol* 1999 Mar; 161(3): 831-4
4. Boci R.; Fall M.; Walden M.; Knutson T.; Dahlstrand C.: Home uroflowmetry: improved accuracy in outflow assessment. *Neurourol Urodyn* 1999; 18(1): 25-32
5. Grise P.; Silbert L.; Pfister C.: Dysuria and prostatic adenoma: information provided by uroflowmetry. *Prog Urol* 1999 Feb; 9 (1): 146-50
6. Sonke GS.; Kiemeny 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 (3): 183-91
7. Kuo HC.: Clinical prostate score for diagnosis of bladder outlet obstruction by prostate measurements and uroflowmetry. *Urology* 1999 Jul; 54 (1): 90-6
8. Salinas Casado J.; Esteban Fuertes M.; Virseda Chamorro M.; Ramirez Fernandez JC.; Salomon Moh'd S.; Lungo Alpuente S.; Resel Estevez G.: The clinical and flowmetric results of the treatment of benign prostatic hyperplasia with Doxazosin. *Arch. Esp. Urol* 1999 Sep; 52 (7): 739-48

9. 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 Jan; 163 (1): 107-13
10. Wei JT.; Schottenfeld D.; Cooper K.; Taylor JM.; Faerber GJ.; Velarden MA.; Bree R.; Montie JE.; Cooney KA.: The natural history of lower urinary tract symptoms in black American men: relationships with aging, prostate size, flow rate and bothersomeness. J Urol 2001 May; 165 (5): 1521-5
11. Tellez Martinez-Fornes M.; Herrero Payo A.; Pinango Angulo L.; Fitero Gomez L.; Gomiz Leon JJ.; Ortin Garcia-Nieto M.; Mejias Callaved J.; Gimeno Albo F.: Flowmetry analysis in patients undergoing transurethral resection of the prostate for BPH. Acta Urol Esp 198 Jun; 22 (6): 485-9
12. Scwartz BF.; Soderhahl DW.; Thrasher JB.: Home flow rates in evaluation of lower urinary tract symptoms in men. Tech Urol 1998 Mar; 4(1): 15-7
13. Steele GS.; Sullivan MP.; Sleep DJ.; Yalla SV.: Combination of symptom score, flow rate and prostate volume for predicting bladder outflow obstruction in men with lower urinary tract symptoms. J Urol, 164(2): 344-8, 2000.
14. Schafer W.; Abrams P.; Liao L.; Mattiasson A.; Pesce F.; Spangberg A. Sterling AM.; Zinner NR.; Van Kerrenbroeck P.: Good urodynamic practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and Pressure-flow studies. Neurourol Urodyn, 21: 261-274, 2002
15. Wadie BS.; Badawi AM.; Ghoneim MA.: The relationship of the International Prostate Symptom Score and objective parameters for diagnosing bladder outlet obstruction. Part II: the potential usefulness of artificial neural networks. J Urol, 165 (1): 35-7, 2001

5.10.3. Studio Pressione/Flusso

Nel paziente con LUTS la causa dei sintomi potrebbe essere dipendente o da alterazioni della fase di riempimento o da problematiche legate alla fase di svuotamento. La fase di riempimento viene solitamente indagata con la cistomanometria la quale aiuta ad evidenziare alterazioni della sensibilità, della compliance vescicale, della capacità e dell'eventuale presenza di contrazioni detrusoriali involontarie (iperattività). La fase minzionale invece viene studiata mediante lo studio pressione/flusso (P/F) che permette di evidenziare la presenza o meno di ostruzione cervico-uretrale e/o l'eventuale ipocontrattilità detrusoriale [1-3]. Pertanto ogni qualvolta si ritenga necessario effettuare uno studio completo della funzionalità del basso apparato urinario, è consigliabile eseguire sia una fase di riempimento (cistomanometria) che una fase minzionale (P/F). Generalmente lo studio P/F prevede la registrazione simultanea della uroflussimetria, della pressione intraaddominale, della pressione intravesicale e dalla pressione detrusoriale che viene ricavata per sottrazione ($P_{ves} - P_{abd} = P_{det}$) {TAVOLA 5.10.3. - 1}. Ove opportuno può essere simultaneamente registrata la elettromiografia perineale (nel sospetto di una patologia neurologica associata) e l'imaging radiologico (videourodinamica) [5-8,23].

TAVOLA 5.10.3. - 1. Grafico dello studio Pressione/flusso



Tra i suggerimenti della ICS (per i quali si rimanda ai report sulla terminologia e sui metodi in urodinamica) l'esame urodinamico completo può essere effettuato con il paziente in posizione seduta o in piedi (far scegliere al paziente la posizione a lui più congeniale), i trasduttori di pressione vanno posizionati a livello della sinfisi pubica e azzerati rispetto alla pressione atmosferica, la fase di riempimento va effettuata con infusione di acqua a temperatura ambiente specificando la velocità di infusione ed utilizzando cateteri vescicali di calibro non superiori a 6 Fr. Al termine dell'esame va valutato il residuo vescicale post minzionale e in generale l'esame va ripetuto per ottenere almeno due tracciati validi.

I principali parametri valutati nello studio pressione flusso sono:

- Pressione preminzionale:** valore di pressione registrata immediatamente prima della contrazione iniziale isovolumetrica
- Pressione di apertura:** valore di pressione registrata all'inizio del flusso
- Pressione vescicale (P_{ves}):** pressione registrata all'interno della vescica

- d. **Pressione addominale (Pabd)**: viene registrata con una sonda rettale e distingue le modificazioni delle pressioni vescicali dovute ad incrementi pressori addominali come nel caso della tosse, ponzamento, da quelle secondarie alla contrazione detrusoriale
- e. **Pressione detrusoriale (Pdet)**: si ottiene sottraendo alla pressione vescicale totale quella addominale
- f. **Pressione detrusoriale massima**: pressione detrusoriale massima registrata durante la minzione
- g. **Flusso urinario massimo (Qmax)**: è il flusso massimo registrato durante la minzione
- h. **Pressione detrusoriale al flusso massimo (PdetQmax)**: è la pressione detrusoriale misurata nel momento del flusso massimo.

Per quanto riguarda l'interpretazione dei tracciati, è consuetudine identificare come iperattiva una vescica che sviluppa contrazioni detrusoriali involontarie durante la fase di riempimento con pressioni detrusoriali almeno di 15 cm di acqua e vengono considerati ostruiti tutti quei pazienti che in base ai valori di Qmax e pressioni detrusoriali riportati sul diagramma di Abrams e Griffiths {TAVOLA 5.10.3. - 2} vanno a cadere nell'area degli ostruiti. Ovviamente bisogna sempre tener conto dei volumi minzionali e dell'età dei pazienti. Dall'analisi dei risultati soprattutto con le elaborazioni avanzate { TAVOLA 5.10.3. - 1}, si possono quindi ottenere informazioni sempre più vicine alla realtà che indubbiamente perfezionano l'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da LUTS. Lo studio pressione/ flusso così inteso è un esame invasivo [18,42], costoso in termine di tempo utilizzato e di impiego di risorse umane, non è ripetibile a breve tempo, necessita di spazi e tempi dedicati, non esprime una minzione fisiologica (cateteri in vescica, sonda rettale ecc..) pertanto non può essere considerato un test di primo livello nel workup del paziente con LUTS [4-12].

Lo studio pressione flusso va considerato come esame aggiuntivo per valutare situazioni

TAVOLA. 5.10.3. -2. Diagramma di Abram e Griffiths

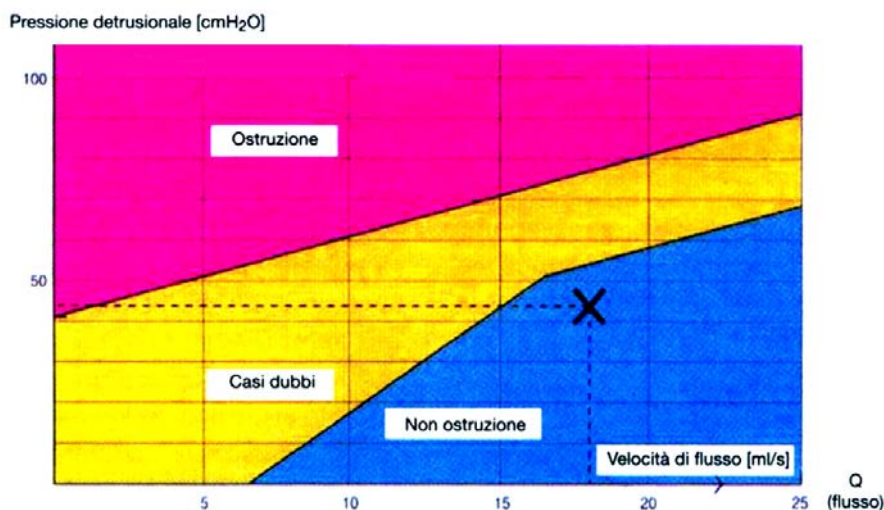
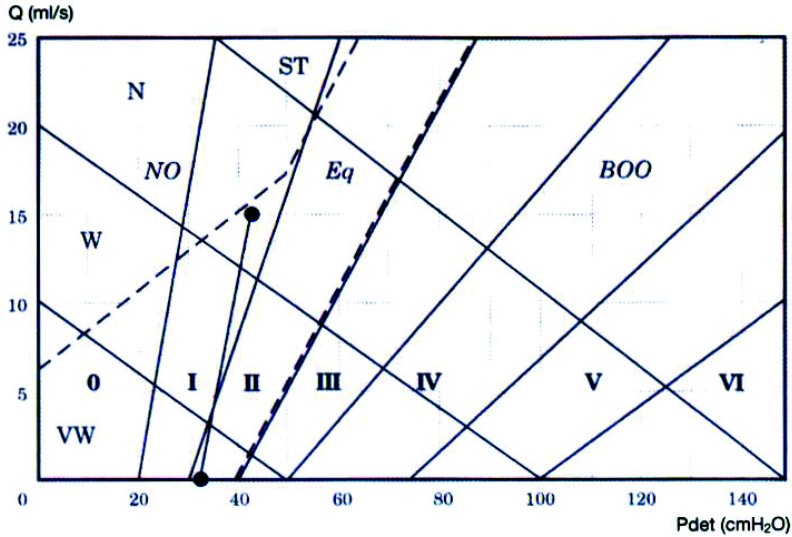


TAVOLA 5.10.3. - 3. Diagramma di Schaefer



più complesse soprattutto in previsione di un intervento chirurgico disostruttivo anche se ci sono ancora controversie su quando indicare lo studio pressione/flusso come valido ausilio diagnostico prima dell'intervento chirurgico stesso [31,37].

Ad esempio nei pazienti con un Q_{max} tra 10 e 15 ml/sec nel sospetto di una ipocontrattilità detrusoriale poiché l'intervento distruttivo non potrebbe ottenere il risultato desiderato. Nei pazienti anziani con un $Q_{max} > 15$ ml/sec e volume vuotato < 150 ml bisogna sospettare che non siamo di fronte ad una ostruzione [2,6,7,9,10,11,39,61]. Nei pazienti affetti da diabete mellito [58] e/o nei pazienti con patologie neurologiche associate [13] specie nei casi con LUTS prevalentemente di riempimento e con diario minzionale dove prevale il disturbo urgenza-frequenza [16] potrebbe essere predominante il malfunzionamento detrusoriale rispetto ad una eventuale ostruzione da IPB [32]; in questi casi bisogna informare il paziente che l'intervento disostruttivo non risolverebbe il problema della minzione frequente ovvero una eventuale terapia alfa-litica disostruttiva dovrebbe tener conto dell'associazione di un anticolinergico.

Prima di un intervento disostruttivo in pazienti con ritenzione urinaria non percepita, nell'ipotesi di una alterazione della componente sensitiva, è consigliabile effettuare almeno una cistometria con valutazione della presenza del riflesso menzionale [49].

Nei pazienti con LUTS con meno di 50 o più di 80 anni, le differenze anatomiche strutturali e fisiologiche delle componenti responsabili dell'atto minzionale, le differenze legate al ritmo circadiano della minzione, tanto per citare alcuni importanti parametri, meritano un approfondimento maggiore mediante studio pressione flusso [13-15, 17, 19, 21-23]

In conclusione lo studio pressione flusso è uno strumento diagnostico di grande utilità

per individuare con buona approssimazione una ostruzione cervico-uretrale [62]. Aiuta ad individuare le ostruzioni vere dalle ipocontrattilità detrusoriali ovvero i pazienti, specie giovani, con ostruzioni ad alto flusso oppure le situazioni di alterazioni funzionali miste. Ai fini prognostici prima di un intervento disostruttivo [34, 63, 65], oltre che nei casi sopra citati, sarebbe buona norma effettuare l'esame urodinamico nei pazienti con patologie associate quali malattie neurologiche e diabete mellito [23, 63-67,69,70].

5.10.3.1. Sintesi e raccomandazioni

- VI* Lo studio pressione/flusso è un esame invasivo, costoso, non facilmente ripetibile
- III* Lo studio pressione/flusso è un esame semiobiettivo inficiato da possibili artefatti
- III* Lo studio pressione-flusso fornisce informazioni sulla componente detrusoriale della minzione
- III* Lo studio pressione/flusso aiuta ad inquadrare l'ostruzione cervico-uretrale (ostruzione ad alto flusso, ipocontrattilità detrusoriale, ostruzioni funzionali, altre patologie neuro-urologiche)

Lo studio pressione/flusso non è indicato nella valutazione routinaria del paziente con LUTS/IPB

D

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

A

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

B

5.10.3.2. Bibliografia

1. Lemack GE.; Zimmem PE.: Pressure flow analysis may aid in identifying women with outflow obstruction. J Urol, 163: 1823-1828, 2000.
2. Eri LM.; Wessel N.; Tysland O.; Berge V.: Comparative study of pressure-flow parameters. Neurourol Urodyn, 21: 186-193,2002
3. Chatelain Ch.; Denis L.; Foo J.K.T.; Khoury S.; McConnell J.; Abrams P. et al.: Recommendation of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in older men. In: Proceedings of the Fifth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Edited by C. ChatelainL.; Denis L.; Foo J.K.T.; Khoury S.; McConnell J. United Kingdom: Health Publications, Ltd., pp. 519-534,2001

4. Hansen F; Olsen L.; Atan A.; Nordling J.: Pressure - flow studies: short term repeatability *Neurourol Urodyn* 1999; 18: 205-14
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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): 191-194
10. 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): 61-66
11. Wyndaele J. JJ: Curriculum in urology urodynamics including incontinence and BPH *Eur-Urol* 1998; 33(3): 1B-7B
12. De la Rosette JJMCH; Witjes WPJ; 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
13. Van Kerrebroeck PEV : Urodynamics including incontinence and BPH. *Neurogenic bladder dysfunction Eur-Urol.* 1998; 34(4): 1-9
14. Eliasson T; Damber J E; Terio H: Pressure-flow studies before and after transurethral microwave thermotherapy of benign prostatic hyperplasia using low- and high-energy protocols *BJUrol.* 1998; 82(4): 513-519
15. Tammela TLJ; Schafer W; Barrett DM; Abrams P; Hedlund H; Rollema HJ; Matos Ferreira A; Nordling J; Bruskwitz R; Miller P; Kirby R; Andersen JT; Jacobsen C; Gormley GJ; Malice M.P; Bach MA; Hald T; Cannon A; Mustonen S; Marshall H; Holm NR; Palma B; Nunes G; Tyger J; Uvelius B; Schatz H; Gauffin R; De Knijff DW; Richter E. Repeated pressure-flow studies in the evaluation of bladder outlet obstruction due to benign prostatic enlargement *Neurourology and Urodynamics.* 1999; 18(1): 17-24
16. Tubaro A: The use of voiding studies (flowmetry and urodynamics) in the assessment and follow-up of patients *Current-Opinion-in-Urology.* 1999; 9(1): 15-20
17. Donovan JL; Brookes ST; De la Rosette JJMCH; Peters TJ; Porru D; Kondo A; Dabhoiwala N; Millard R; Bosch R; Nordling J; Ferreira AM; Hofner K; Mostafid H; Walter S; Nissenkorn I; Moller CF; Silva MM; Chapple C; Abrams P. The responsiveness of the

- ICSmale questionnaire to outcome: Evidence from the ICS-'BPH' study BJU-International. 1999; 83(3): 243-248
18. 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(6): 647-652
 19. Chancellor MB; Atan A; Rivas DA; Watanabe T; Tai H. L; Kumon H :Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: Preliminary results *Techniques-in-Urology.* 1999; 5(4): 191-194
 20. Ozbey I; Aksoy Y; Polat O; Bicgi O; Demirel A; Okyar G:Effects of doxazosin in men with benign prostatic hyperplasia: Urodynamic assessment *International-Urology-and-Nephrology.* 1999; 31(4): 471-479
 21. Floratos DL; De la Rosette JJM :The value of urodynamics in laser prostatectomy *Eur.Urol.* 2000; 37(5): 509-516
 22. Blanker MH; Bohnen AM; Groeneveld FPMJ; Bernsen RMD; Prins A; Bosch JLHR Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men *J-Urol.* 2000; 164(4): 1201-1205
 23. Smith CP; Kraus SR; Nickell KG; Boone TB Video urodynamic findings in men with the central cord syndrome *J-Urol.* 2000; 164(6): 2014-2017
 24. Nawaz A; Alam MH; Hussain S: Evaluation of AUA prostatic symptom score and urodynamic studies as a tool for pre-operative assessment and monitoring of operative outcome in patients with BPH, undergoing turp *J. Coll. Phys.Surg.Pak.* 2000; 10(10): 387-391
 25. Walker RMH; Romano G; Davies AH; Theodorou NA; Springall RG; St Clair-Carter S. Pressure flow study data in a group of asymptomatic male control patients 45 years old or older *J.Urol.* 2001; 165(2): 683-687
 26. Minardi D.; Garofalo F; Yehia M; Cristalli AF; Giammarco L; Galosi AB; Muzzonigro G: Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before and after treatment with transurethral needle ablation *Urol.-Int.* 2001; 66(2): 89-93
 27. Eckhardt MD; Van Venrooij GEPM; Boon TA:Urethral resistance factor (URA) versus Schafer's obstruction grade and Abrams-Griffiths (AG) number in the diagnosis of obstructive benign prostatic hyperplasia *Neurourol.Urodyn.* 2001; 20(2): 175-185
 28. De la Rosette JJMCH; Alivizatos-G; Madersbacher-S; Perachino-M; Thomas-D; Desgrandchamps-F; De-Wildt-M. EAU guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Eur.Urol.* 2001; 40(3): 256-264
 29. 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(2): 605-609
 30. Zhang P; Gao J; Wu Z: Urodynamic analysis of non-improvement after prostatectomy *Chin.Med. J.* 2002; 115(7): 1093-1095
 31. Van Melick HHE; Van Venrooij GEPM; 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(3): 1058-1062

32. Machino R; Kakizaki H; Ameda K; Shibata T; Tanaka H; Matsuura S; Koyanagi T: Detrusor instability with equivocal obstruction: A predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy *Neurourol. Urodyn.* 2002; 21(5): 444-449
33. Van Venrooij GEPM; Eckhardt 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(5): 450-456
34. Porru D; Jallous H; Cavalli V; Sallusto F; Rovereto 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 MAR 01; 41(3): 246-249
35. Chia SJ; Heng CT; Chan SP; Foo KT: Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction *BJU. Int.* 2003; 91(4): 371-374
36. Porena M; Biscotto S; Costantini E; Mearini E; Verdini L: Perugia Urodynamic Method of Analysis (PUMA): A new advanced method of urodynamic analysis applied clinically and compared with other advanced methods *Neurourol. Urodyn.* 2003; 22(3): 206-222
37. Y. Homma: Pressure-flow studies in benign prostatic hyperplasia: to do or not to do for the patient? *BJU Int.* (2001), 87, 19-23
38. Knutson T.; Petterson 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 Dec; 35(6): 470-5
39. Eckhardt MD.; van Vernooij GE.; Boon TA : Symptom, prostate volume, and urodynamic findings in elderly male volunteers without and with LUTS and in patients with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia *Urology* 2001 Dec; 58 (6): 966-71
40. Eckardt MD.; van Venrooij GE.; Boon TA.: Interactions between prostate volume, filling cystometric estimated parameters, and data from pressure-flow studies in 565 men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia *Neurourol Urodyn* 2001; 20(5): 579-90
41. Kojima-M; Hayakawa-T; Saito-T; Mitsuya-H: Age-related changes in lower urinary tract symptoms and urodynamic parameters in patients with benign prostatic hyperplasia treated by transurethral resection of the prostate *JPN-J-Urol.* 2001; 92(4): 513-519
42. Porru D; Campus G; Madeddu G; Montixi I; Scarpa RM; Usai E: Use of antibiotic prophylaxis in multichannel urodynamics: is there a rationale? *Urodinamica* 1999; 9(4): 196-200
43. Eckhardt MD; Van Venrooij GEPM; Boon TA: Interactions between prostate volume, filling cystometric estimated parameters, and data from pressure-flow studies in 565 men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia *Neurourol. Urodyn.* 2001; 20(5): 579-590
44. van Venrooij GE.; Eckhardt 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(2):106-11

45. 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(6): 470-475
46. Gomes CM; Trigo Rocha FE; Arap MA; Arap S: Bladder outlet obstruction and urodynamic evaluation in patients with benign prostatic hyperplasia Braz. J. Urol. 2001; 27(6): 575-588
47. Wadie BS; Ebrahim E.HE; Gomha MA :The relationship of detrusor instability and symptoms with objective parameters used for diagnosing bladder outlet obstruction: A prospective study. J.Urol. 2002; 168(1): 132-134
48. Porru D; Bartoletti R; Austoni E; Carrino M; Gianneo E; Melloni D: Relationship of flow rate with symptoms, quality of life and other clinical parameters in patients with LUTS suggestive of BPH. Eur. Urol. 2001; 40(SUPPL. 1): 23-27
49. Dubey D.; Kumar A.; Kapoor R.; Srivastava A.; Mandhani A.: Acute retention: defining the need and timing for pressure-flow studies. BJU Int 2001 Aug; 88(3): 178-82
50. Bernie JE.; Hagey S.; Albo ME.; Parsons CL.:The intravesical potassium sensitivity test and urodynamics: implications in a large cohort of patients with lower urinary tract symptoms J. Urol. 2001,Jul; 166(1): 158-61
51. Knutson T.; Edlund C.; Fall M.; Dahlstrand C.: BPH with coexisting overactive bladder dysfunction - an everyday urological dilemma. Neurourol Urodyn 2001; 20(3): 237-47
52. Dmochowski RR; Staskin.: Overactive bladder in men: special considerations for evaluation and management. Urology 2002 Nov; 60 (5 Suppl): 56-62; discussion 62-3
53. Brown CT; Das G.: Assessment, diagnosis and management of lower urinary tract symptoms in men. Int J Clin Pract 2002 Oct; 56 (8): 591-603
54. Schafer W.; Abrams P.; Liao L.; Mattiasson A.; Pesce F.; Spangberg A.; Sterling AM.; Zinner NR.; van Kerrebroeck P.; Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry and pressure-flow study. Neurourol Urodyn 2002; 21(3): 261-74
55. Rossi C.; Kortmann BB.; Sonke GS.; Floratos DL.; Kiemeny LA.; Wijkstra H.; de la Rosette JJ.: Alpha-Blockade improves symptoms suggestive of bladder outlet obstruction but fails to relieve it. J Urol 2001 Jan; 165(1): 38-41
56. F. Fusco; A. Groutz; J. G. Blaivas; D. C. Chaikin; J. P. Weiss: Videourodynamic Studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices. J Urol 2001; 166: 910-913
57. Thomas AW.; Abrams P.: Lower Urinary tract symptoms, benign prostatic obstruction and the overactive bladder. BJU Int 2000 May; 85 Suppl 3: 57-68; discussion 70-1
58. 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 Jun; 163(6): 1725-9
59. Turner CD.; Kuznetsov D.; Contreras BA.; Gerber GS.: Use of novel urodynamic parameters, detrusor contraction duration and detrusor contraction index, in men with lower urinary tract symptoms. Tech Urol 1998 Sep; 4(3): 136-40

60. 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 watchfull waiting. *Urology* 1999 Feb; 53(2): 314-6
61. Madersbacher S.; Pycha A.; Klinger CH.; Mian C.; Djavan B.; Stuling T.; Marberger M.: Interrelationships of bladder compliance with age, detrusor instability, and obstruction in elderly men with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 1999; 18(1): 3-15
62. Le Normand L.: Several difficult diagnoses of dysuria in patients with prostatic adenoma: value of urodynamic studies. *Prog Urol* 1999 Feb; 9(1): 142-5
63. 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 Oct; 17(5): 274-8
64. Lewis P.; Abrams P.: Urodynamic protocol and central review of data for clinical trials in lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2000 Mar; 85 Suppl 1: 20-30
65. Rodrigues P.; Lucon AM.; Freire GC.; Arap S.: Urodynamic pressure flow studies can predict the clinical outcome after transurethral prostatic resection. *J Urol* 2001 Feb; 165(2): 499-502
66. Ignjatovic I.: Symptoms and urodynamics after unsuccessful transurthral prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2001; 32(4): 655-8
67. 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 Mar; 91 (4): 375-9
68. Valentini FA.; Zimmern PE.; Besson GR.; Nelson PP.: Modelized analysis of pressure-flow studies of patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *Neurourol Urodyn* 2003; 22(1): 45-53
69. Zhang P.; Gao J.; Wu Z.: Urodynamic analysis of non improvement after prostatectomy *Chin Med. J.* 2002 Jul; 115(7): 1093-5
70. 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

5.11. Endoscopia

L'uretrocistoscopia, realizzabile con endoscopi rigidi o flessibili, può essere utilizzata per confermare la diagnosi di IPB in quanto consente il rilievo delle dimensioni della prostata, in base alla lunghezza dell'uretra prostatica, e la presenza di una ostruzione cervico-uretrale in base al grado di occlusione del lume uretrale, della trabecolatura vescicale e all'entità del residuo post-minzionale [1]. Tuttavia le dimensioni della prostata e l'entità del residuo post-minzionale possono essere valutate in maniera corretta e meno invasiva anche con l'ecografia. Fornendo inoltre una valutazione soggettiva del grado dell'ostruzione, ciascun operatore può arrivare a conclusioni diverse in base alla propria esperienza [2]. Sebbene infine esista una correlazione tra l'entità dell'ostruzione cervico-uretrale, determinata con indagini urodinamiche, ed il grado della trabecolatura vescicale, quest'ultima può essere presente anche per cause diverse dall'ostruzione [3].

L'uretrocistoscopia consente inoltre di identificare altre patologie, eventualmente associate all'IPB, quali tumori vescicali, stenosi uretrali e calcoli vescicali. Tuttavia la calcolosi vescicale può essere agevolmente diagnosticata con tecniche non invasive mentre l'incidenza di diagnosi incidentale nel corso di un esame cistoscopico di stenosi uretrali è del 2.9% e quella di tumori vescicali è dello 0.7% [4], troppo basse, quindi, per giustificare l'esecuzione di un'uretrocistoscopia di routine.

L'uretrocistoscopia infine, può aiutare nella selezione di specifici tipi di trattamento in base alla conformazione dell'uretra ed alla presenza di un terzo lobo ma, in ogni caso, non determina l'indicazione al trattamento disostruttivo [1] ed i rilievi cistoscopici non sono predittivi del risultato dell'intervento stesso [4].

In base alla revisione strutturata della letteratura ed alle risposte del gruppo campione consultato, emerse dal questionario riportato in *Appendice 9.7.*, l'esecuzione di una uretrocistoscopia è consigliata, al fine di evidenziare 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.

5.11.1. Sintesi e raccomandazioni

- III Il volume prostatico e l'ostruzione cervico-uretrale sono valutabili con metodiche meno invasive e più accurate dell'uretrocistoscopia
- III L'incidenza di patologie associate del basso apparato urinario è troppo bassa per giustificare l'utilizzo routinario dell'uretrocistoscopia

L'uretroscopia non è indicata nella valutazione routinaria del paziente con LUTS/IPB

D

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

B

5.11.2. Bibliografia

1. Madsen FA, Bruskewitz RC. Cystoscopy in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 1995;13(1):14-16
2. Watanabe T, Miyagawa I. Results of questionnaires regarding video recordings of benign prostatic obstruction by flexible cystourethroscopy responded to by urologist. *Urol Int* 2000;64(2):93-98
3. Ezz El Din K, de Wildt MJ, Rosier PF, Wijkstra H, Debruyne FM, de la Rosette JJ. The correlation between urodynamic and cystoscopic findings in elderly men with voiding complaints. *J Urol* 1996;155(3):1018-22
4. Bruskewitz RC, Reda DJ, Wasson JH, Barrett L, Phelan M. Testing to predict outcome after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1997; 157(4):1304-8

6. Terapia

6.1. Vigile Attesa

Non sono presenti in letteratura molti studi recenti dedicati alla valutazione della vigile attesa. Le evidenze che si possono raccogliere dai dati pubblicati sono le seguenti. Più del 90% dei pazienti con LUTS di lieve entità sottoposti a vigile attesa continuano a non richiedere altro tipo di intervento ad un anno dall'osservazione iniziale [1-3]. Iniziare il trattamento con la vigile attesa non comporta peggiori risultati sui sintomi o maggior incidenza di complicanze gravi anche nei pazienti affetti da sintomi di media entità [3,4]. La vigile attesa, sebbene non sia in grado di migliorare il residuo post minzionale, né il flusso urinario massimo, migliora il punteggio sintomatologico ad un anno [5-7]. L'iperattività detrusoriale non aumenta in maniera maggiore rispetto a pazienti trattati con terapia alfalitica, finasteride o TUIP [6,8]. Tale trattamento è considerato raccomandabile dalle linee guida che hanno preceduto questa pubblicazione [3,7,9].

6.1.1. Sintesi e raccomandazioni

II Con la vigile attesa si osserva una riduzione misurabile dell'I-PSS

I Solo il 10% dei pazienti in vigile attesa richiede un trattamento di altro tipo a distanza di un anno

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

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

6.1.2 Bibliografia

1. 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 Feb; 53(2): 314-6.
2. Temml C, Brossner C, Schatzl G, Ponholzer A, Knoepp L, Madersbacher S; Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology: The natural history of lower urinary tract symptoms over five years. *Eur Urol*. 2003 Apr; 43(4): 374-80.

3. C. Chatelain, L. Denis K. Foo, S. Khoury, and J. McConnell.: Proceedings of the Fifth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. United Kingdom: Health Publications Ltd. 2001.
4. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz 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 Jul; 160(1): 12-6; discussion 16-7.
5. 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 Dec; 35(6): 470-5.
6. 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 Dec; 35(6): 463-9.
7. 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 il 09 Giugno 2003.
8. De Nunzio C, Franco G, Rocchegiani A, Iori F, Leonardo C, Laurenti C.: The evolution of detrusor overactivity after watchful waiting, medical therapy and surgery in patients with bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2003 Feb; 169(2): 535-9.
9. de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, Perachino M, Thomas D, Desgrandchamps F, de Wildt M; European Association of Urology: EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2001 Sep; 40(3): 256-63.

6.2. Terapia Medica

6.2.1. α_1 -litici

Negli ultimi anni, la prescrizione di farmaci α_1 -litici per il trattamento dei LUTS/IPB è in continuo aumento {TAVOLA 1.1.2 - 3}. Questo incremento è dovuto sia alla ricerca da parte dei pazienti di un rapido sollievo ai sintomi senza dover ricorrere all'intervento che alla disponibilità sul mercato di questi preparati.

Poiché è noto come esista un marcato effetto placebo nel trattamento dei pazienti con LUTS/IPB, nella disamina della letteratura sono stati presi in considerazione solo studi prospettici, randomizzati, paragonati a placebo o preceduti da un run-in con placebo di almeno due settimane. Gli studi comparativi tra farmaci, anche quando randomizzati, non sono stati considerati nell'analisi in quanto manca in tutti i pochi studi pubblicati il braccio placebo.

Per quanto riguarda la durata degli studi, sono stati esclusi dalla valutazione gli studi con durata inferiore alle 8 settimane; purtroppo, tutti gli studi a lungo termine sono non randomizzati (se si eccettuano i bracci doxazosina di studi randomizzati verso finasteride come ad esempio MTOPS) e, in molti casi, con alta percentuale di abbandono [1,4,25,28,39].

6.2.1.1. Selezione del dosaggio

Gli α_1 -litici sono stati valutati in maniera diversa a seconda degli studi. In alcuni studi il dosaggio dei vari α_1 -litici era fisso, mentre in altri, che costituiscono la maggioranza, per alcune molecole il dosaggio era sottoposto a titolazione per ridurre la percentuale di drop outs secondari ad effetti collaterali. In questo modo risulta difficile, se non impossibile, paragonare i differenti studi. Non sono stati pertanto presi in considerazione nella discussione gli studi che comprendevano dosaggi non corrispondenti a quanto indicato in scheda tecnica del farmaco secondo la registrazione presso il Ministero della Salute (ad es. Tamsulosin a 0,8 mg/die, terazosina a 10 mg/die, doxazosina a 8 mg/die). Per quanto riguarda l'alfuzosina, sono stati presi in considerazione gli studi che valutavano i dosaggi attualmente in commercio in Italia, cioè 2,5 mg x 3 al dì e 10 mg/die in unica somministrazione.

6.2.1.2. Farmacocinetica

I farmaci α_1 -litici registrati in Italia per l'uso nei LUTS/IPB si differenziano fra loro per quanto riguarda la struttura chimica: alfuzosina, doxazosina e terazosina sono derivati chinazolinici inizialmente sviluppati per il trattamento dell'ipertensione (selettività α_1), mentre tamsulosin è una metossibenzensulfonamide ed è stato specificamente sviluppato per il trattamento dei sintomi delle basse vie urinarie dovuti a IPB (selettività α_{1A} e α_{1D}) [13,41].

Tutti gli α_1 -litici vengono somministrati per os ad un dosaggio dipendente dall'emivita. Tamsulosin, doxazosina e terazosina prevedono un'unica somministrazione giornaliera. L'alfuzosina è presente in Italia in formulazione 10 mg in monosomministrazione oppure 2,5 mg x 3/die; quest'ultimo dosaggio va utilizzato in pazienti con compromissione epatica.

Terazosina e doxazosina necessitano di titolazione della dose, mentre tamsulosin e alfuzosina possono essere prescritti a dose piena fin dall'inizio del trattamento.

6.2.1.3. Efficacia clinica

6.2.1.3.1. QUESTIONARI SINTOMATOLOGICI

Alfuzosina, doxazosina, tamsulosin e terazosina producono un miglioramento significativo dei sintomi rispetto al placebo [1-18, 20-28, 35-40].

Ciascun farmaco è stato studiato estesamente, come testimoniano la miriade di pubblicazioni presenti in Letteratura (*VEDI Appendice 4*). Se si considerano soltanto gli studi clinici randomizzati in doppio cieco, la durata del trattamento è molto variabile, e comunque mai superiore ai 12 mesi. Tra gli studi che superano nel follow up i 12 mesi (tutti studi open-label, estensioni di precedenti studi randomizzati) due studi utilizzano tamsulosin [25, 39] in pazienti seguiti fino a 3 anni; un altro studio prosegue l'analisi a 4 anni di un gruppo di 28 pazienti (su 178 di partenza) con concomitante ipertensione arteriosa ed IPB trattati con doxazosina [28]. I risultati ottenuti confermano, pur in un selezionato gruppo di pazienti, come il punteggio sintomatologico rimanga costante nel corso del periodo di osservazione. Inoltre, il braccio doxazosina dello studio MTOPS mantiene il mascheramento fino a 4 anni, documentando il persistere di una riduzione di 6 punti del punteggio sintomatologico rispetto al baseline e di 2 punti rispetto al placebo [1] (*LIVELLO DI PROVA I*).

Gli α_1 -litici producono un miglioramento dei sintomi statisticamente significativo che il paziente medio apprezza come un moderato miglioramento (*LIVELLO DI PROVA I*).

6.2.1.3.2. QUALITÀ DELLA VITA.

Il trattamento con α_1 -litici migliora la Qualità della Vita (QdV) in maniera statisticamente significativa (*LIVELLO DI PROVA I*).

In generale, in tutti gli studi analizzati il punteggio QdV migliorava in maniera statisticamente significativa, attestandosi all'incirca su un valore doppio rispetto al placebo [1,3-12, 14-18, 20-23, 25-28, 35-40]. Anche la metanalisi operata da Djavan e quella dell'AUA [2,13] riscontrano una riduzione di circa 0,6 punti per il placebo contro circa 1,3 per il trattamento attivo.

6.2.1.3.3. FLUSSO URINARIO.

L'azione dei farmaci a1-litici sul flusso urinario è presumibilmente dovuta alla riduzione delle resistenze allo svuotamento.

Sono stati ipotizzati anche miglioramenti nella funzione detrusoriale, come sembrerebbero dimostrare alcuni studi che investigavano sulla riduzione dello spessore del muscolo detrusore in pazienti ostruiti in corso di terapia con tamsulosin [2,6,13]. Studi analoghi al momento non sono stati effettuati con altri farmaci α_1 -litici (*LIVELLO DI PROVA V*).

Considerando i dati della metanalisi operata dall'AUA a 12 mesi, gli α_1 -litici produrrebbero un aumento del flusso massimo di circa 2-3 ml/sec; tale aumento si mantiene nel tempo (*LIVELLO DI PROVA I*).

Data l'assenza di studi randomizzati di confronto tra α_1 -litici con presenza di un braccio placebo, non è possibile riscontrare differenze significative tra le diverse molecole riguardo al flusso [2,3,16,18,21] (*LIVELLO DI PROVA III*).

6.2.1.4. Effetti collaterali

I dati derivanti dalla revisione della letteratura suggeriscono come a differenziare fra loro gli α_1 -litici sia il diverso spettro di tollerabilità.

Gli effetti collaterali sulla sfera sessuale verranno analizzati nell'apposito capitolo.

Secondo quanto risulta dalla metanalisi dell'AUA, sembra che tamsulosin ed alfuzosina (nella formulazione a rilascio prolungato) siano meglio tollerati rispetto a terazosina e doxazosina e che tamsulosina abbia una minor probabilità di effetti ortostatici. [2] (*Livello di prova III*). Un singolo studio comparativo in doppio cieco, pubblicato nel 1998, metteva in evidenza come tamsulosin a 0.4 mg/die producesse un numero di episodi ipotensivi sintomatici significativamente inferiore rispetto alla terazosina [41] (*LIVELLO DI PROVA II*). Il profilo delle reazioni avverse appare leggermente diverso tra i vari α_1 -litici: tamsulosin sembra offrire una minore probabilità di ipotensione ortostatica sintomatica rispetto a doxazosina e terazosina [2]. Tale affermazione è confermata anche dalla metanalisi effettuata da Djavan e Marberger nel 1999 [13]. Nella suddetta metanalisi [13], tamsulosin ed alfuzosina si sono dimostrati migliori non solo come percentuale di pazienti che hanno abbandonato la terapia per effetti collaterali, ma anche come incidenza di effetti collaterali di tipo vasodilatatorio (vertigini ed ipotensione ortostatica); tamsulosin ha causato minor riduzione pressoria soprattutto nei pazienti anziani. (*LIVELLO DI PROVA I*). Nei pazienti con ipertensione e fattori di rischio cardiologici, la doxazosina in monoterapia si associava ad una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca congestizia rispetto ad altri agenti antipertensivi: un solo studio ha indagato in tale direzione [2,34] (*LIVELLO DI PROVA IV*).

Il dibattito è aperto se le potenziali differenze nella tollerabilità siano associate alla diversa selettività dei differenti α_1 -litici [2,13,41].

L'analisi dell'incidenza delle reazioni avverse presenta notevoli difficoltà in quanto manca uniformità nel modo di riportarli nei diversi studi: alcuni registrano solo gli eventi riferiti dai pazienti, mentre in altri viene espressamente richiesto al paziente di rispondere a proposito di particolari eventi. Inoltre, nella quasi totalità degli studi pubblicati non esiste, o non è indicato, un criterio omogeneo di valutazione degli stessi.

6.2.1.5. Sintesi e raccomandazioni

Gli α_1 -litici producono un miglioramento significativo dei sintomi che il paziente medio apprezza come un moderato miglioramento

Gli α_1 -litici produrrebbero un aumento del flusso massimo di circa 2-3 ml/sec, costante nel tempo

- I* Tamsulosin ed alfuzosina (nella formulazione a rilascio prolungato) risultano essere meglio tollerati rispetto a terazosina e doxazosina
- I* L'incidenza dell'ipotensione posturale sintomatica è paragonabile al placebo nei pazienti trattati con tamsulosin, mentre appare significativamente superiore nei pazienti in trattamento con terazosina o doxazosina

Alfuzosina, Doxazosina, Tamsulosin e Terazosina sono trattamenti appropriati per i LUTS/IPB che comportano un peggioramento della qualità della vita. **A**

6.2.1.6. Bibliografia

1. McConnell JD, Roherborn C, Bautista OM, et al: The longterm effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New Engl. J. Med.* 2003; 349, 2385-2396.
2. Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guidelines 2003: Sito internet AUA: http://www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph_management.cfm
3. Kirby RS. : A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2003 Jan;91(1):41-4.
4. 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 Jan;61(1):119-26.
5. Ahtoy P, Chretien P, Dupain T, Rauch C, Rouchouse 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 Jul;40(7):289-94.
6. 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 Jan;167(1):177-83.
7. 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 Dec;58(6):953-9.
8. Perepanova TS, Kamalov AA, Siniukhin VN, Gorokhnov AV, Khazan PL, Orlova EV.:Doksazosin "Cardura" in acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *Urologiia.* 2001 May-Jun;(3):18-20.
9. 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 Aug;58(2):203-9.

10. Van Kerrebroeck PE.: The efficacy and safety of a new once-a-day formulation of an alpha-blocker. *Eur Urol.* 2001 Mar;39 Suppl 6:19-26.
11. 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 Kyo.* 2001 Jan;47(1):15-21.
12. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Hoyer 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 Feb;87(3):192-200.
13. Djavan B, Marberger M: A metanalysis on the efficacy and tolerability of α 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur. Urol.*, 1999;36:1-13.
14. Andersen M, Dahlstrand C, Hoyer 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 Oct;38(4):400-9.
15. 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 Apr;10(2):246-53.
16. 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 Jun;7(6):199-205.
17. Harada K, Kawaguchi A, Ohmori M, Fujimura A. : Antagonistic activity of tamsulosin against human vascular alpha1-adrenergic receptors. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Apr;67(4):405-12.
18. 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 Apr;85(6):676-81.
19. Lepor H, Jones K, Williford W. : The mechanism of adverse events associated with terazosin: an analysis of the Veterans Affairs cooperative study. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1134-7.
20. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. : 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. ALFORTI Study Group. *Eur Urol.* 2000 Mar;37(3):306-13.
21. 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 uroflowmetric parameters in patients with benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Mar;49(3):269-73.
22. 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(4):471-9.

37. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K. : The impact of medical therapy on bother 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 Oct;160(4):1358-67.
38. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C. : Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. Eur Urol. 1998 Sep;34(3):169-75.
39. 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 Jun;51(6):901-6.
40. Lepor H. : Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. Urology. 1998 Jun;51(6):892-900.
41. 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 ortostatic stress testing. Eur Urol., 33:491, 1998

6.2.2. Inibitori della 5- α -reduttasi (5ARI)

6.2.2.1. Finasteride

Finasteride è un inibitore competitivo dell'enzima 5 α -reduttasi di tipo II. Inibisce la sintesi di DHT anche se ciò non avviene in maniera totale in quanto il testosterone circolante viene convertito in DHT dall'isoenzima di tipo I, presente nel fegato e nella cute.

6.2.2.1.1. EFFICACIA CLINICA

6.2.2.1.1.1. Questionari sintomatologici

Il miglioramento sintomatologico ottenuto dal trattamento con finasteride rispetto a placebo varia da 0,6 a 2,2 punti dei questionari sintomatologici utilizzati (fondamentalmente AUA-SS, I-PSS, Boyarsky modificato)[1-11]. Tutti gli studi che hanno eseguito un'analisi stratificata in base ai valori di PSA e di volume prostatico hanno registrato che il miglioramento sintomatologico è maggiore per la popolazione di pazienti con prostata di aumentate dimensioni e valori di PSA maggiori.[5,12,13]. I risultati dei vari studi presi in esame sono illustrati nella **Tavola 6.2.2.-1**

6.2.2.1.1.2. Qualità della vita

Lo studio PLESS, ha valutato l'impatto della finasteride sulla qualità di vita con strumenti di rilevazione non ancora validati. Il sintomo "fastidio" (simile all'equivalente del

TAVOLA 6.2.2. -1. Variazione media del punteggio sintomatologico in confronto a placebo.

Studio	Variazione media punteggio sintomatologico braccio placebo	Variazione media punteggio sintomatologico braccio finasteride
PLESS*	1,3	3,3
PLESS†	1	2,6
PLESS vol <41mL	2,1	3,8
PLESS vol >41<58 mL	2,4	3,3
PLESS vol >58 mL	0,7	3,9
PLESS PSA<1,3ng/mL	2,4	3,2
PLESS PSA>1,4ng/mL<3,2	0,4	3,4
PLESS PSA>3,3ng/mL	0,2	3,4
North American Finasteride Trial	1	2,7
PROSPECT	0,7	2,1
SCARP	-0,2§	2,0
PROWESS ad 1 anno	1,9	2,9
PROWESS a 2 anni	1,5	3,2
Finasteride Urodynamics Study Group	3,2	4,9
MTOPS a 4 anni	4,9	5,6
MTOPS ad 1 anno‡	4,0	4,0
VACUR 359	2,6	3,2
PREDICT	5,7	6,6
AUA guidelines	2,33	3,40

* valori estratti al termine dello studio (4 anni) dai soggetti che lo hanno completato (placebo n=853, finasteride n=965).

† valori cumulativi estratti da tutti i soggetti che hanno partecipato allo studio.

§ peggioramento del punteggio sintomatologico.

‡ variazione mediana.

Tutti i punteggi sono da intendersi come diminuzione dal valore basale.

Valori ad un anno salvo dove altrimenti indicato

questionario AUA symptom problem index [14]) e l'”interferenza” con le usuali attività (simile all'equivalente della BSIA [15]) sono stati migliorati da finasteride rispetto al placebo, con il conforto della significatività statistica (a partire dai 4-12 mesi di terapia e incrementale nel tempo). Tale effetto è stato maggiore nei due sottogruppi con valori di PSA maggiori (>1,4 ng/mL e >3,3ng/mL) [16].

Nello studio VACURG non si sono rivelate differenze statisticamente significative fra finasteride e placebo ad un anno di trattamento per quanto riguarda il punteggio BPH

Impact Index. [2].

6.2.2.1.1.3. Flusso urinario

Il miglioramento del flusso urinario massimo ottenuto da finasteride rispetto a placebo varia da 0,2 mL/sec a 1,8 mL/sec [1-4,7-9,12,17]. Anche su questo parametro esistono evidenze che il miglioramento sia più consistente laddove sussistano condizioni di elevati valori di PSA (>1,4 ng/mL) e di volume prostatico (>41 mL)[12,17]. I risultati sono illustrati nella Tavola 6.2.2-2.

TAVOLA 6.2.2. -2. Variazioni medie del Qmax e del volume prostatico in confronto a placebo.

Studio	Variazione media del Qmax (mL/sec) braccio placebo	Variazione media del Qmax (mL/sec) braccio finasteride	Volume basale medio e/o criteri di selezione (mL)	Variazione media del volume prostatico braccio placebo	Variazione media del volume prostatico braccio finasteride
PLESS‡	0,2	1,9	55	14%	-18%
North American Finasteride Trial	0,2	1,6	60	-3%	-19%
PROSPECT	0,3	1,4	45	8,4%	-21%
SCARP	-0,3	1,5	41		
PROWESS ad 1 anno	0,6	1,2	39	5,4%	-14,2%
PROWESS a 2 anni	0,7	1,5	39	8,9%	-15,3%
Finasteride Urodynamics Study Group	-0,1	1,0	45	4,1%	-18,7%
MTOPI§ a 4 anni	1,4	2,2	36,3	29%(24%§)†	-12%(19%§)*
MTOPI§ ad 1 anno§	1,3	1,8	36,3	-	-
VACUR 359	1,4	1,6	37	1,3%	-16,8%
PREDICT	1,4	1,8	36	-	-
AUA Guidelines	0,48	1,41	-	-	-

* variazione valutata solo su soggetti con volume prostatico >50mL (427 soggetti in terapia con finasteride o finasteride + doxazosina)

§ variazione mediana

† variazione valutata su tutti i soggetti in terapia con placebo o doxazosina.

‡ valori a 4 anni

Valori ad un anno salvo dove altrimenti indicato

6.2.2.1.1.4. Volume prostatico

La terapia con finasteride offre significativi risultati nella riduzione del volume prostatico che si attesta attorno al 12-21% [4-9]. {TAVOLA 6.2.2-2}.

6.2.2.1.1.5. Ritenzione urinaria acuta (RAU)

Finasteride riduce il rischio di ritenzione urinaria acuta del 34-57%[1,5,18-21]. Tale effetto è direttamente proporzionale alla presenza di fattori di rischio per progressione di malattia: riduzione del 63% per PSA >1,4, e del 61% e del 74% per volumi rispettivamente >40 mL e >58 mL [5,18,20,21] L'efficacia di finasteride nel prevenire un episodio di RAU è inoltre dipendente dalla durata del trattamento: da 49 soggetti da trattare per 24 mesi per evitare un evento sfavorevole 26 pazienti per un trattamento di 48 mesi [13].

6.2.2.1.1.6. Trattamenti chirurgici

Il rischio di dover subire un intervento chirurgico per IPB viene ridotto dalla terapia con finasteride del 40-55% circa[1,18,19]. Come per il rischio di RUA tale effetto dipende sia dalla presenza di fattori di rischio (PSA e volume prostatico aumentati) sia dalla durata del trattamento[13]. Tale parametro è meno attendibile del precedente a causa dell'assenza di indicazioni standardizzate all'intervento.

6.2.2.1.2. FINASTERIDE E PSA

Il trattamento con finasteride non maschera l'evidenziazione di un'eventuale neoplasia prostatica [22,23], posto che vengano raddoppiati i valori di PSA rilevati nei pazienti sotto trattamento [22].

6.2.2.1.3. EFFETTI COLLATERALI

Le più comuni reazioni avverse associate alla terapia con finasteride sono quelle che incidono sulla sfera sessuale, per le quali si rimanda al capitolo apposito (*VEDI 7.2.1.2.1.*)

L'incidenza totale delle altre reazioni avverse e il tasso di abbandono dagli studi non si differenziano, o sono addirittura minori[5,11], rispetto ai gruppi di controllo con placebo [2,4,5,7,13].

6.2.2.2. Dutasteride

Dutasteride è un inibitore competitivo dell'enzima 5- α -reduttasi isoenzima tipo I e II. che riduce i livelli di DHT intorno al 90% [24,25].

Il farmaco comporta miglioramenti dei sintomi, del Qmax, e del BPH Impact Index statisticamente superiori a placebo [24-26]. A due anni dall'inizio della terapia il punteggio sintomatologico (AUA-SS) si riduce in media di 4,5 punti contro una diminuzione di 2,3 punti riscontrata nel braccio controllo con placebo [25]. Dutasteride riduce maggiormente il BPH Impact Index rispetto al gruppo controllo e tale differenza ha il conforto della significatività statistica a partire dal sesto mese di trattamento [26]. Il Qmax migliora signifi-

cattivamente nei pazienti trattati con dutasteride vs placebo: rispettivamente 2,2 mL/sec e 0.6 mL/sec, in gruppi con valori basali sovrapponibili (circa 10 mL/sec). È stata rilevata una riduzione del volume prostatico di 14,6, corrispondente a circa il 25%, nei soggetti con valore basale medio di 55 [25]. 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 [25]. Analogamente a finasteride, dutasteride comporta effetti collaterali simili ai gruppi controllo con placebo ad eccezione dei disturbi della sfera sessuale [27] la cui trattazione si rimanda al capitolo apposito (*VEDI 7.2.1.2.2.*)

6.2.2.3. Sintesi e raccomandazioni

- I* Gli inibitori della 5- α -reduttasi riducono del 15-25% il volume prostatico a 12 mesi, soprattutto nelle ghiandole di maggior volume, e comunque prevengono il progressivo aumento delle dimensioni
- I* Gli inibitori della 5- α -reduttasi producono un miglioramento significativo dei sintomi e del flusso massimo urinario, minore rispetto agli α 1-litici
- I* Gli inibitori della 5- α -reduttasi riducono il rischio di ritenzione urinaria acuta
- I* Gli inibitori della 5- α -reduttasi potrebbero ridurre il rischio di chirurgia legata a LUTS/IPB

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

A

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

B

6.2.2.4. Bibliografia

1. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J.: 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 Feb 26; 338(9): 557-63.
2. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K.: The impact of medical therapy on bother 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 Oct; 160(4): 1358-67

3. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators: 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 Jan; 61(1): 119-26.
4. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ*. 1996 Nov 1;155(9):1251-9.
5. 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 May; 51(5): 677-86.
6. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, Vaughan ED, Pappas F, Taylor A, Binkowitz B, Ng J; Finasteride Study Group. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2002 Feb; 167(2 Pt 2): 1102-7.
7. Hudson PB, Boake R, Trachtenberg J, Romas NA, Rosenblatt S, Narayan P, Geller J, Lieber MM, Elhilali M, Norman R, Patterson L, Perreault JP, Malek GH, Bruskewitz RC, Roy JB, Ko A, Jacobsen CA, Stoner E. Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The North American Finasteride Study Group. *Urology*. 1999 Apr; 53(4): 690-5.
8. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, Elhilali M, Geller J, Imperato-McGinley J, Andriole GL, Bruskewitz RC, Walsh PC, Bartsch G, Nacey JN, Shah S, Pappas F, Ko A, Cook T, Stoner E, Waldstreicher J; Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003 Apr; 61(4): 791-6.
9. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DE, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2387-98
10. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Aug 22;335(8):533-9.
11. 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 il 09 Giugno 2003.
12. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, Melman A, Bracken RB, deVere White R, Taylor A, Wang D, Waldstreicher J. 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 Oct; 54(4): 662-9.
13. Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials. *BMC Urol*. 2002 Dec 12; 2(1): 14.
 14. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK.: Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. Measurement Committee of The American Urological Association. *Med Care*. 1995 Apr;33(4 Suppl):AS145-55.
 15. Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Panser L, Oesterling JE, Lieber MM, Schwartz S, Patrick D.: Validation of a new quality of life questionnaire for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Epidemiol*. 1992 Dec;45(12):1431-45.
 16. Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, Rigby OF, Sullivan M, Bracken RB, Fusilier HA, Kozlowski D, Kantor SD, Johnson EL, Wang DZ, Waldstreicher J. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*. 1999 Oct; 54(4): 670-8.
 17. Abrams P, Schafer W, Tammela TL, Barrett DM, Hedlund H, Rollema HJ, Matos-Ferreira A, Nordling J, Bruskewitz R, Andersen JT, Hald T, Miller P, Kirby R, Mustonen S, Cannon A, Jacobsen CA, Gormley GJ, Malice MP, Bach MA. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. Finasteride Urodynamics Study Group. *J Urol*. 1999 May; 161(5): 1513-7.
 18. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox C, Anderson R, Kandzari S, Herlihy R, Kornitzer G, Brown BT, Holtgrewe HL, Taylor A, Wang D, Waldstreicher J. 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 May; 37(5): 528-36.
 19. 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 Jun;49(6):839-45.
 20. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, Malice MP, Gabriel M, Pappas F, Meehan A, Stoner E, Waldstreicher J. 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 Nov; 38(5): 563-8.
 21. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, Castellanos R, Coffield S, Saltzman B, Resnick M, Cook TJ, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology*. 1999 Mar; 53(3): 473-80.
 22. Oesterling JE, Roy J, Agha A, Shown T, Krarup T, Johansen T, Lagerkvist M, Gormley G, Bach M, Waldstreicher J. Biologic variability of prostate-specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: effects of finasteride. Finasteride PSA Study Group. *Urology*. 1998 Apr;51(4A Suppl):58-63

23. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, Hudson P, Jackson CL, Romas NA, Patterson L, Cook TJ, Waldstreicher J. 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 Aug;52(2):195-201.
24. Evans HC, Goa KL: Dutasteride. *Drugs Aging*. 2003; 20(12): 905-16.
25. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; 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 Sep; 60(3): 434-41.
26. 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 Aug; 92(3): 262-6.
27. Andriole GL, Kirby R: Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2003 Jul; 44(1): 82-8.

6.2.3. Altri trattamenti

6.2.3.1. Fitoderivati

I fitoterapici vengono ampiamente utilizzati in Europa per il trattamento dei LUTS/IPB. La composizione degli estratti vegetali è molto complessa. Contengono una vasta gamma di composti chimici e non è chiaro quale di questi sia il principio attivo.

Il meccanismo d'azione degli agenti fitoterapici è generalmente sconosciuto tra le ipotesi vi è l'effetto anti-infiammatorio, l'inibizione della 5- α -reduttasi, l'inibizione dei fattori di crescita, l'inibizione dell'aromatasi, l'alterazione del metabolismo del colesterolo, la diminuzione della globulina legante gli ormoni sessuali, l'aumento della funzionalità detrusoriale, il blocco dei recettori α -adrenergici, la cattura dei radicali liberi ed altri vari effetti antiandrogeni ed antiestrogeni [1]. Questi preparati risultano scarsamente studiati con metodiche adeguate. La frequente associazione di più principi attivi in svariati prodotti rende ancor più difficile una valutazione precisa della loro efficacia [1]. Infine esistono rilievi che mostrano come lo stesso preparato o diversi preparati di identica composizione risultino ampiamente variabili nella quantità di principi attivi presenti a dispetto della composizione dichiarata [2].

Sebbene esista in letteratura avvertenza circa l'inefficacia e la parzialità della ricerca tramite PubMed su questo argomento [3], la valutazione di metanalisi che si sono avvalse di metodiche di ricerca più idonea non ha portato a cambiamenti sostanziali circa l'evidenza che supporta tale classe di composti nel trattamento dei LUTS/IPB [4-7].

6.2.3.1.1. SERENOA REPENS

La maggior parte degli studi sono sottodimensionati e con follow up insufficiente e talora privi di controllo placebo. Una metanalisi ha considerato tutti gli studi che hanno utilizzato serenoa repens sia in monoterapia che in combinazione, a confronto sia verso placebo sia verso altri farmaci. Da tale analisi emerge una moderata efficacia di serenoa repens nel migliorare il punteggio sintomatologico (+ 1,41 punti), il flusso urinario massimo (+1,86 mL/sec) e la nicturia (-0,76 minzioni per notte) [4]. Una successiva metanalisi che ha preso in considerazione solo studi condotti con preparato unico, includendo però anche studi non controllati verso placebo, ha confermato il miglioramento del flusso massimo (+2,71 ml/sec) e della nicturia (-1,19 minzioni per notte) [5]. Più recentemente serenoa repens è stata confrontata con tamsulosin (risultati sovrapponibili, ma in assenza di braccio di controllo con placebo) [8], con placebo (non maggiore efficacia) [9], e in associazione a tamsulosin vs tamsulosin stesso (non maggior efficacia) [10].

I risultati, pur indicando una certa efficacia del composto, non consentono tuttavia di raccomandare l'utilizzo di serenoa repens per il trattamento dei soggetti affetti da LUTS/IPB. Sono pertanto necessari ulteriori studi di disegno adeguato per valutare l'utilità di questo preparato.

6.2.3.1.2. PYGEUM AFRICANUM

È disponibile una metanalisi della Cochrane condotta per valutare l'efficacia del pygeum utilizzato sia da solo sia in associazione con altri fitoterapici. È stato osservato un miglioramento sintomatologico riferito dal 65% dei pazienti in trattamento attivo verso il 30% di quelli in trattamento con placebo. La nicturia è risultata ridotta del 19% ed il residuo postminzionale del 24%. Il flusso urinario massimo è aumentato del 23% con una variazione media di 2 mL/sec dal valore basale. Questi dati provengono tuttavia da studi clinici inadeguati per metodologia (utilizzo di scale non validate, sottodimensionamento, insufficiente follow up, posologia e dosaggio variabili) [6,7]. Anche per questo composto sono pertanto necessari ulteriori studi di disegno adeguato per valutare l'utilità di questo preparato.

6.2.3.1.3. ALTRI PREPARATI

Esistono numerosi altri fitoderivati come Secale cereale, Urtica dioica, Semi di zucca, Hypoxis Rooperi, ed altri ancora come pinus picea, etc. Tutte queste sostanze, seppure si trovano in commercio, non hanno un'efficacia provata nel trattamento dei LUTS/IPB [1,11-17]

6.2.3.2. Mepartricina

Dalla ricerca eseguita si sono evidenziati 50 lavori su mepartricina. Di questi 9 riguardano la ricerca di base. 6 studi hanno valutato interazioni con altri farmaci, sicurezza o alterazioni ecografiche in corso di terapia con mepartricina. 23 lavori sono privi di controllo verso placebo. 4 pubblicazioni sono revisioni di letteratura piuttosto datata senza un'analisi scientifica dei risultati presi in esame. Degli 8 lavori controllati verso placebo 4 risultano pubblicati nel 1988, e quindi non disegnati secondo le raccomandazioni della prima consultazione

internazionale sull'IPB tenutasi nel 1991. I rimanenti 4 studi controllati verso placebo sono di breve follow up (2 studi a 6 mesi, 1 studio a 2 mesi ed uno con follow-up medio di 102 giorni) ed eseguiti su piccoli campioni e non avevano i requisiti per essere inseriti nell'analisi. Il più recente studio controllato vs placebo (1998) ha fornito dati estratti da 196 pazienti seguiti per soli 6 mesi. Il lavoro sembra indicare un'efficacia di mepartricina sui sintomi, qualità della vita e sul flusso urinario massimo ma le differenze vs il placebo, sebbene statisticamente significative al 3° mese di follow up, al 6° mese si pongano solo al limite della significatività [1,18].

6.2.3.3. Terapia antiandrogena

Sono rilevabili in letteratura trattamenti dell'IPB mediante ogni tipo di LH-RH analogo od antiandrogeno. L'esiguità della casistica fa sì che tali articoli siano a livello di evidenza poco più che aneddotic. I non trascurabili effetti collaterali indotti da tale tipo di terapia e la mancanza di indicazione ufficiale nella registrazione di questi farmaci al trattamento dell'IPB ne rendono fortemente sconsigliato l'utilizzo per tale motivazione [19-24].

6.2.3.4 Sintesi e raccomandazioni

- I* Studi di breve durata e di numerosità ridotta indicano che *Serenoa repens* e *Pygeum africanum* potrebbero avere un'efficacia clinica nei pazienti con LUTS/IPB; resta tuttavia in gran parte sconosciuto il loro meccanismo d'azione e sono necessari ulteriori studi randomizzati e controllati verso placebo, di durata e numerosità adeguata, per confermarne l'efficacia
- II* Studi di breve durata e di numerosità ridotta indicano che *Mepartricina* potrebbe avere un'efficacia clinica nei pazienti con LUTS/IPB; tuttavia sono necessari ulteriori studi randomizzati e controllati verso placebo, di durata e numerosità adeguata, per confermarne l'efficacia
- VI* Non esistono studi accettabili sul possibile uso degli antiandrogeni e degli LH-RH analoghi nei pazienti con LUTS/IPB

Con i dati attualmente disponibili sui loro effetti clinici, esistono dubbi che i fitoterivati e *Mepartricina* siano opzioni terapeutiche appropriate per i pazienti con LUTS/IPB

C

L'utilizzo degli antiandrogeni e degli LH-RH analoghi nei pazienti con LUTS/IPB è sconsigliata

E

6.2.3.5. Bibliografia

1. Lowe FC, Dreikorn K, Borkowski A, Braeckman J, Denis L, Ferrari P, Gerber G, Levin R, Perrin P, Senge T: Review of recent placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. *Prostate*. 1998 Nov 1; 37(3): 187-93.

2. Feifer AH, Fleshner NE, Klotz L: Analytical accuracy and reliability of commonly used nutritional supplements in prostate disease. *J Urol.* 2002 Jul; 168(1): 150-4; discussion 154.
3. McPartland JM, Pruitt PL. Benign prostatic hyperplasia treated with saw palmetto: a literature search and an experimental case study: *J Am Osteopath Assoc.* 2000 Feb;100(2):89-96.
4. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R.: *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3): CD001423.
5. 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 Apr; 55(4): 533-9.
6. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G: *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (1): CD001044
7. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Wilt TJ: *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Am J Med.* 2000 Dec 1; 109(8): 654-64.
8. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP: 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 May; 41(5): 497-506.
9. Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2003 Aug; 92(3): 267-70.
10. Glemain P, Coulange C, Billebaud T, Gattegno B, Muszynski R, Loeb G; Groupe de l'essai OCOS. [Tamsulosin with or without *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial]. *Prog Urol.* 2002 Jun; 12(3): 395-403.
11. MacDonal R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ: A systematic review of cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2000 May; 85(7): 836-41.
12. Preuss HG, Marcusen C, Regan J, Klimberg IW, Welebir TA, Jones WA. Randomized trial of a combination of natural products (cernitin, saw palmetto, B-sitosterol, vitamin E) on symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int Urol Nephrol.* 2001; 33(2): 217-25.
13. Lowe FC, Fagelman E Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2002 Jan; 12(1): 15-8.
14. Friederich M, Theurer C, Schiebel-Schlosser G. Prosta Fink Forte capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Multicentric surveillance study in 2245 patients. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2000 Aug; 7(4): 200-4.
15. Berges RR, Windeler J, Trampish H, Senge TH, and the beta-sitosterol study group: Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patient with benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 1995; 345: 1529-32.
16. Klippel KE, Hilti DM, Schipp B for the german BPH-Phytotherapy Study Group: A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997; 80: 427-32.

17. K. Dreikorn, A. Borkowski, C. Buck, J. Braeckman, D. Chopin, L. Denis, P. Ferrari, F.K. Habib, P. Perrin, F. Lowe: Other medical Therapies. In C. Chatelain, L. Denis K. Foo, S. Khoury, and J. McConnell.: Proceedings of the Fifth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. United Kingdom: Health Publications Ltd. 2001.
18. 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 Dec 1; 37(4): 246-52.
19. Granados EA.: Flutamide, an alternative for patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) that cannot be treated with surgery. *Arch Esp Urol*. 1998 Sep;51(7):675-9.
20. Narayan P, Trachtenberg J, Lepor H, Debruyne FM, Tewari A, Stone N, Das S, Jimenez-Cruz JF, Shearer R, Klimberg I, Schellhammer PF, Costello AJ.: A dose-response study of the effect of flutamide on benign prostatic hyperplasia: results of a multicenter study. *Urology*. 1996 Apr;47(4):497-504.
21. 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 Feb;19(2):118-22.
22. Eri LM, Tveter KJ.: Safety, side effects and patient acceptance of the luteinizing hormone releasing hormone agonist leuprolide in treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1994 Aug;152(2 Pt 1):448-52.
23. Lepor H, Machi G.: The relative efficacy of terazosin versus terazosin and flutamide for the treatment of symptomatic BPH. *Prostate*. 1992;20(2):89-95.
24. Lukkarinen O.: Effect of LH-RH analogue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1991 Feb;37(2):92-4.

6.2.4. Terapie Combinare

Esistono vari studi sulla terapia di associazione. Molti riguardano la combinazione di agenti fitoterapici, ma essi non sono controllati verso placebo o sono sottodimensionati o con follow up inadeguato. Sono state inoltre valutate associazioni di tamsulosin con estratti di secale cereale o *serenoa repens*. Uno studio di tamsulosin e dutasteride prevedeva un braccio di controllo di monoterapia (doppio cieco) solo nelle ultime dodici settimane delle trentasei previste dallo studio [1]. Pertanto tali approcci terapeutici non sono stati presi in considerazione.

Sono disponibili in letteratura i dati derivanti da quattro ampi studi sulla terapia combinata di associazione tra un α -litico e finasteride [2-5]. Uno di questi è privo di braccio controllo mascherato [4].

Lepor e coll. hanno eseguito il primo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo. Sono stati analizzati i risultati di placebo, finasteride, terazosina e terapia combinata (finasteride + terazosina) in 1.229 soggetti con LUTS/IPB. Tutti i soggetti sottoposti a finasteride hanno ricevuto una dose giornaliera di 5 mg, mentre per la terazosina è stata eseguita una titolazione fino a 10 mg (dose inusuale nella pratica clinica italiana). Le modificazioni medie di gruppo rispetto ai valori basali e alla fine dello studio per ciò che

riguarda le misure dei risultati primari e secondari sono riassunte nelle TAVOLE 6.2.4. -1 e 2. Questo studio ha dimostrato la superiorità di terazosina su finasteride nel trattamento dei LUTS/IPB nel primo anno di terapia e lo scarso guadagno in termini di efficacia clinica nell'associare i due farmaci. Un'ulteriore analisi di questo studio ha permesso di valutare l'efficacia dei trattamenti nei sottogruppi di pazienti con prostata di volume <40 mL, 40-50mL o >50 mL. È stata rilevata un'efficacia (non a livello di significatività statistica) della terapia combinata nei pazienti con prostata di volume aumentato [6].

Lo studio PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Trial), multicentrico, in doppio cieco, di doxazosina, finasteride e terapia combinata controllato verso placebo, ha confermato la mancanza di un evidente vantaggio della combinazione a breve termine [3]. La TAVOLA 6.2.4.-2 mostra gli effetti sui sintomi (AUA-SS) e sul Q_{max}.

Uno studio multicentrico, in doppio cieco ha paragonato alfuzosina a lento rilascio 5 mg, finasteride 5 mg e terapia combinata in 1051 pazienti per 6 mesi [4]. ha confermato la mancanza di efficacia dell'associazione.

Lo studio MTOPS (Medical Treatment Of Prostatic Symptoms), condotto su 3047 pazienti seguiti in media per 4,5 anni, ha analizzato l'efficacia di finasteride, doxazosina o terapia combinata nella prevenzione della progressione dell'IPB. La progressione era definita da un aumento dell'AUA-SS =4 punti, o da comparsa di ritenzione urinaria acuta, insufficienza renale, infezione ricorrente delle vie urinarie o incontinenza urinaria. I risultati sono riassunti nella TAVOLA 6.2.4.-1. Questo studio ha dimostrato la superiorità della terapia combinata rispetto ai due farmaci somministrati singolarmente nella prevenzione della progressione dell'IPB, con risparmio di un evento- progressione ogni 8.4 pazienti trattati. Nei pazienti con PSA>4ng/mL e volume prostatico >40 mL tale numero scende rispettivamente

TAVOLA 6.2.4. -1. Variazione media del punteggio sintomatologico.

Studio	Variazione media punteggio sintomatologico braccio placebo	Variazione media punteggio sintomatologico braccio finasteride	Variazione media punteggio sintomatologico braccio α -litico	Variazione media punteggio sintomatologico braccio terapia combinata
MTOPS a 4 anni §	4,9	5,6	6,6	7,4
MTOPS ad 1 anno§	4,0	4,0	6,0	6,0
VACUR 359	2,6	3,2	6,1	6,2
PREDICT	5,7	6,6	8,3	8,5
ALFIN*	-	5,2	6,3	6,1

* studio privo di braccio placebo-6 mesi di durata.

§ variazione mediana

tutti i punteggi sono da intendersi come diminuzione dal valore basale.

TAVOLA 6.2.4- 2. Variazioni medie di Qmax e volume prostatico.

Studio	Variazione media del Qmax e volume prostatico braccio placebo		Variazione media del Qmax e volume prostatico braccio finasteride		Variazione media del Qmax e volume prostatico braccio alfa-litico		Variazione media del Qmax e volume prostatico braccio terapia combinata	
	Qmax (mL/sec)	Vol (mL)	Qmax (mL/sec)	Vol (mL)	Qmax (mL/sec)	Vol (mL)	Qmax (mL/sec)	Vol (mL)
MTOPS a 4 anni §	1,4	24%†	2,2	-19%‡	2,5	24%†	3,7	-19%‡
MTOPS ad 1 anno§	1,3	-	1,8	-	3,0	-	3,6	-
VACUR 359	1,4	0,5	1,6	-6,1	2,7	0,5	3,2	-7,0
PREDICT	1,4	-	1,8	-	3,6	-	3,8	-
ALFIN*	-	-	1,8	-4,3	1,8	-0,2	2,3	-4,9

* studio privo di braccio placebo-6 mesi di durata.

§ variazione mediana

‡ valutazione cumulativa su soggetti in terapia con finasteride o finasteride + doxazosina e volume prostatico >50mL-valore in percentuale dal basale

† valutazione cumulativa su tutti i soggetti in terapia con placebo o doxazosina e qualsiasi volume prostatico-valore in percentuale dal basale

- dati non disponibili

a 4,7 e a 4.9. La riduzione relativa del rischio di aumento dell'AUA-SS =4 punti è del 45%, 30% e 64% rispettivamente nei bracci doxazosina, finasteride e terapia combinata; tuttavia solo il confronto terapia combinata vs. finasteride raggiunge la significatività statistica. Il rischio di ritenzione urinaria acuta viene ridotto del 68% da finasteride, del 81% dalla terapia combinata, mentre è solo ritardato dalla terapia con doxazosina che mostra tassi di incidenza cumulativa simili al placebo. Incontinenza urinaria, infezioni ricorrenti delle vie urinarie ed insufficienza renale hanno avuto una incidenza troppo bassa per permetterne un'analisi statistica significativa. Inoltre sono stati valutati altri parametri non correlati all'obiettivo primario quali intervento chirurgico correlato ad IPB, variazioni del punteggio sintomatologico, del Qmax e del volume prostatico. 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 intervento risparmiato, rispettivamente). Nei pazienti con prostata >40mL o PSA >4ng/mL la terapia combinata riduce a 23 e a 16 il numero dei pazienti da trattare per evitare un atto chirurgico. È da rilevare tuttavia che non erano stati definiti precisi criteri di indicazione alla chirurgia. Il miglioramento sintomatologico nei confronti del placebo (decremento mediano di 4 punti nei 4 anni) è stato di un ulteriore punto per la finasteride, di 2 punti per la doxazosina e di 3 punti per la terapia combinata; tutti questi confronti hanno raggiunto la significatività statistica {TAVOLA 6.2.4 - 1}. Il miglioramento del Qmax nei

confronti del placebo (+ 1,4 ml/sec nei 4 anni) è stato di un ulteriore + 0,8 ml/sec per la finasteride, di + 1,1 ml/sec per la doxazosina e di + 2,3 ml/sec per la terapia combinata; tutti questi confronti hanno raggiunto la significatività statistica tranne per il confronto tra doxazosina e finasteride {TAVOLA 6.2.4. -2}. I dati sulle variazioni del volume prostatico sono incompleti riguardo ai soggetti trattati con finasteride e terapia combinata di volume basale medio-piccolo (precedentemente definito come =50mL [7]); i pazienti con prostata >50ml hanno avuto, a 4 anni, una riduzione di volume del 19%. I soggetti trattati con placebo o doxazosina - indipendentemente dal volume prostatico iniziale - hanno avuto un incremento del volume del 24%.

L'incidenza degli effetti collaterali della terapia combinata è sempre lievemente superiore a quella della monoterapia tranne nel caso dei disturbi della eiaculazione, con un incremento di quasi tre volte rispetto a quanto osservabile con la doxazosina e dell'80% con la finasteride.

Lo studio MTOPS ha dimostrato l'efficacia della terapia combinata nella prevenzione della progressione dei LUTS/IPB. Rimane da valutarne l'impatto clinico rispetto ai bisogni del paziente in termini di qualità della vita/benessere; ciò sarà possibile quando verranno pubblicati i risultati della somministrazione dei relativi questionari previsti dal protocollo di studio [7]. Allo stato delle cose la terapia combinata appare raccomandabile (in termini di numero di pazienti necessari ad evitare un evento sfavorevole) limitatamente ai casi di prostata >40mL o PSA >4ng/mL.

6.2.4.1. Sintesi e raccomandazioni

- I* L'associazione tra α_1 -litico e 5 ARI è l'unica terapia di combinazione sostenuta da evidenza scientifica
- II* La terapia combinata (α_1 -litico + finasteride) è efficace nel prevenire la progressione di LUTS/IPB a lungo termine
- VI* Rimane da valutarne l'impatto clinico rispetto ai bisogni del paziente in termini di qualità di vita/benessere
- II* Nei pazienti con prostata >40ml o PSA >4ng/ml la terapia combinata riduce il numero dei pazienti da trattare per evitare un evento sfavorevole (progressione o intervento chirurgico)

La terapia combinata (α_1 -litico e 5 ARI) è un'opzione terapeutica da considerare per il trattamento dei pazienti con LUTS/IPB ad alto rischio di progressione (prostata >40ml o PSA >4ng/ml)

B

6.2.4.2. Bibliografia

1. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB.: Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol. 2003 Oct;44(4):461-6.

2. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Aug 22;335(8):533-9.
3. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators: 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 Jan; 61(1): 119-26.
4. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C: Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol.* 1998 Sep; 34(3): 169-75.
5. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25):2387-98.
6. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K: The impact of medical therapy on bother 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 Oct; 160(4): 1358-67
7. Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, McConnell JD, Bain RP, Miller G, Crawford ED, Kaplan SA, Sihelnik SA, Brawer MK, Lepor H: Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials.* 2003 Apr;24(2):224-43.

6.2.5. Valutazioni economiche sugli interventi con farmaci

Tre studi indicano come gli alfabloccanti abbiano un costo minore rispetto alla terapia con finasteride [1, 2, 3]. Tuttavia tutti e tre sono modellizzazioni che si basano sui dati della linea guida dell'AHCPR [4] e non considerano in modo adeguato, come sottolineato da Albertsen [5], la ritenzione acuta urinaria e la dimensione della prostata. La modellizzazione di Johnson [1], inoltre, tiene anche conto del positivo effetto antipertensivo del doxazosina. Tuttavia il modello dovrebbe essere rivisto dopo che lo studio ALLHAT [6], ha mostrato un eccesso di eventi avversi nei pazienti trattati con doxazosina. Infine, in contrasto con questi risultati, il lavoro di Albertsen [5] mostrerebbe come la finasteride sia meno costosa della terazosina nel caso delle prostate di maggiore volume.

Sono presenti due lavori relativi alla terazosina: nel primo è confrontata con il placebo con un follow-up di un anno ed è una analisi costi-efficacia [7], nel secondo è comparata con il watchful waiting e la terapia chirurgica, con un follow-up di due anni, ed è solamente un'analisi dei costi[8]. Nel primo studio la terazosina migliora i sintomi, con costi simili al placebo, mentre nel secondo studio il farmaco ha costi inferiori rispetto alla terapia chirurgica e molto vicini al watchful waiting. Va sottolineato peraltro come queste valutazioni siano state fatte su un breve periodo di terapia.

Lo studio di Oster [9] è l'unico lavoro che confronta degli alfabloccanti: il tamsulosin rispetto alla doxazosina. La pubblicazione dimostrerebbe un minor costo della terapia con la doxazosina ma il lavoro è di tipo retrospettivo, ha un follow-up di soli tre mesi e ha un grosso bias di selezione dei pazienti esaminati in quanto è stato condotto solo sui pazienti al di sotto dei 65 anni in carico all'assicurazione sanitaria statunitense.

Un solo studio ha confrontato la finasteride rispetto al watchful waiting e alla terapia chirurgica [10]. La finasteride è costo efficace sia rispetto alla terapia chirurgica, sia rispetto al watchful waiting nei pazienti con sintomi moderati e per un trattamento non superiore a tre anni. Per i pazienti con sintomi severi o sottoposti a terapia per un periodo più lungo, la finasteride non è costo efficace rispetto agli altri trattamenti.

Il lavoro di Chirikos [11] mostra come la terapia chirurgica sia più costo efficace nei pazienti giovani, mentre la terapia medica sia più costo efficace nei pazienti anziani.

Il lavoro più interessante è sicuramente quello di Meseguer-Barros [12] che ha valutato, attraverso una modellizzazione, quale fosse la terapia iniziale per l'IPB più appropriata. La strategia iniziale di trattamento con watchful waiting+farmaco+TURP risulta meno costosa rispetto a quella con il farmaco+TURP o la sola TURP.

In conclusione la valutazione generale dei lavori economici esistenti in letteratura sui farmaci per l'IPB mostra una scarsa trasferibilità al contesto sanitario italiano e una bassa qualità metodologica.

6.2.5.1. Valutazione economica preliminare della terapia combinata con inibitori della 5- α -reduttasi (5ARI) e α_1 -litici

Lo studio clinico MTOPS [13] ha confrontato l'efficacia della combinazione di finasteride e doxazosina rispetto alle singole molecole e al placebo. Poiché in termini di efficacia lo studio dimostrava una minore progressione della malattia nei pazienti in trattamento con la combinazione, abbiamo cercato di calcolare il rapporto costo efficacia dell'eventuale adozione dei risultati dello studio dal punto di vista del SSN.

L'indicatore primario di efficacia dello studio era una variabile combinata costituita da aumento di almeno 4 punti dell'AUA-SS, da comparsa di ritenzione urinaria acuta, incontinenza urinaria, insufficienza renale o infezioni ricorrenti delle vie urinarie. I dati mostrano una maggiore efficacia della combinazione rispetto alle singole terapie, tuttavia, l'evento primario è quasi interamente spiegato dal mancato peggioramento della scala dei sintomi

TAVOLA 6.2.5. -1. Costi (EURO) del farmaco e della terapia chirurgica dello studio MTOPS

	Placebo	Doxazosina	Finasteride	Combinazione
N° pazienti	737	756	768	786
Numero eventi primari nei 4 anni di follow-up	122	73	78	42
Eventi primari per paziente nei 4 anni di follow-up	0,166	0,097	0,102	0,053
Costi totali farmaco 4 anni follow-up	-	1.079.568	1.536.000	2.694.408
Costi totali eventi chirurgici nei 4 anni di follow up	85.581	60.138	32.382	27.756
Costi totali per paziente nei 4 anni di follow-up	116	1.508	2.042	3.463

AUA e nessun dato è ancora disponibile per quel che riguarda l’impatto di questo intervento sulla qualità di vita del paziente [13].

I costi diretti considerati sono stati quelli del farmaco e degli interventi chirurgici, nonostante che la mancata standardizzazione dell’indicazione alle terapie invasive e la disomogeneità degli interventi considerati (TURP, chirurgia a cielo aperto, TUMT, etc.) renda quest’ultimo “outcome” oltre che secondario anche discutibile {TAVOLA 6.2.5. -1}. Il costo incrementale derivante dall’utilizzo per 4,5 anni della combinazione rispetto alla sola finasteride è pari a Euro 29.671 per evento primario evitato, mentre rispetto alla doxazosina è di Euro 46.376. Tali valori se consideriamo anche i costi degli interventi chirurgici si riducono di poco, rispettivamente a 29.529 e 45.350 euro {TAVOLA 6.2.5. -2}. La nostra analisi economica è una valutazione preliminare in quanto non abbiamo a disposizione i dati disaggregati del consumo di risorse e di efficacia. Per questo motivo non abbiamo effettuato l’attualizzazione dei risultati che comunque non avrebbero cambiato sostanzialmente l’analisi.

TAVOLA 6.2.5. - 2. Costi (Euro) incrementali per paziente nei 4 anni dello studio MTOPS

		Combinazione	
		vs Finasteride	vs Doxazosina
Costi incrementali	farmaci e chirurgia	1.421	1.956
	farmaci	1.428	2.000
eventi primari evitati		0,048	0,043
costo per evento primario evitato	farmaci e chirurgia	29.529	45.350
	farmaci	29.671	46.376

In conclusione i risultati di questa valutazione mostrano come il rapporto costo efficacia della combinazione sia comunque decisamente elevato se confrontato con i valori di accettabilità definiti a livello internazionale (p. es. un costo di \$30.000 per anno di vita salvato [15]). Quindi, tenendo conto dell'attuale prezzo dei farmaci, la terapia combinata pare non avere una compatibilità economica accettabile per il nostro SSN, se non per specifici pazienti selezionati, cioè quelli ad alto rischio di progressione. Qualora in futuro si rendessero disponibili i dati dell'impatto della combinazione 5ARI e α_1 -litici sulla qualità di vita dei pazienti, l'analisi dovrebbe essere rivista tenendo conto di questi risultati.

6.2.5.2. Bibliografia

1. 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.
2. 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, 477-483.
3. Cockrum PC, Finder SF, Ries AJ, Potyk RP. A pharmacoeconomic analysis of patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics*, 1997; 11, 550-565.
4. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC et al Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guide/Quick Ref Guide Clin* 1994 AHCPR Publication N 94-0582
5. 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, 1006-1024
6. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002; 288, 2981-97
7. Hillman AL, Schwartz JS, Willian MK, Peskin E, Roehrborn CG, Oesterling JE, Mason MF, Maurath CJ, Deverka PA, Padley RJ. The cost-effectiveness of terazosin and placebo in the treatment of moderate to severe benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1996; 47, 169-178
8. Lanes SF, Sulsky S, Walker AM et al A cost density analysis of benign prostatic hyperplasia *Clin Ther*, 1996; 18, 993-1004
9. 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.
10. Baladi JF, Menon D, Otten N. An economic evaluation of finasteride for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics*, 1996; 9, 443-454

11. Chirikos TN, Sanford E. Cost consequences of surveillance, medical management or surgery for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1996; 155, 1311-1316
12. Meseguer-Barros CM, Fidalgo-Garcia ML, Rubio CS. Cost-effectiveness analysis of the treatment of moderate benign prostatic hyperplasia. *Aten Prim*, 2000; 25, 546-551
13. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003; 18; 349: 2387-98.
14. Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, McConnell JD, Bain RP, Miller G, Crawford ED, Kaplan SA, Sihelnik SA, Brawer MK, Lepor H: Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials*, 2003; 24, 224-43.
15. Drummond MF, O'Brien J, Stoddart GL, Torrance W. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*. Il Pensiero Scientifico Editore Roma, 2000

6.3. Terapia chirurgica

6.3.1. Adenomectomia Prostatica a cielo aperto, Resezione Prostatica Transuretrale (TURP) e Incisione Cervico-Prostatica Transuretrale (TUIP).

6.3.1.1. Introduzione

Il trattamento chirurgico è stato per molti decenni l'unico approccio terapeutico efficace nella risoluzione dell'ostruzione cervico-uretrale da IPB.

L'adenomectomia prostatica a cielo aperto è stata progressivamente soppiantata dalla chirurgia transuretrale, grazie al progressivo affinamento delle tecniche di chirurgia endoscopica ed ai notevolissimi miglioramenti tecnologici apportati allo strumentario endoscopico.

L'enorme sviluppo della terapia medica ed il fiorire di numerose tecniche mininvasive alternative, hanno drasticamente ridotto il numero di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico convenzionale.

La terapia chirurgica, ed in particolare la resezione transuretrale (TURP), resta però il trattamento di riferimento con il quale si confrontano tutte le altre metodiche terapeutiche, anche se il numero di TURP per IPB è passato negli Stati Uniti da 253.000 nel 1987 a 145.000 nel 1994, con una riduzione del 43% [1].

La Adenomectomia Prostatica a cielo aperto può essere realizzata per via transvescicale o retropubica; esiste anche la possibilità di realizzare l'intervento per via perineale, anche se questa via d'accesso non è quasi mai utilizzata.

La TURP viene realizzata mediante l'utilizzo di un'ansa diatermica monopolare il cui spessore può essere variabile; negli ultimi anni è stato introdotto nella pratica clinica uno strumento che consente l'utilizzo di corrente bipolare.

La TUIP prevede l'utilizzo di un elettrodo monopolare a punta, che consenta l'incisione del tessuto cervicoprostatico.

6.3.1.2. Indicazioni

Le indicazioni alla terapia chirurgica sono determinate principalmente dalla presenza

delle seguenti condizioni patologiche legate alla ostruzione cervico-uretrale da IPB [2,3,4]:

- LUTS di entità media o severa resistenti alla terapia medica che abbiano un impatto sulla qualità di vita del paziente
- Ritenzione urinaria cronica refrattaria alla terapia medica
- Ritenzioni urinarie ricorrenti
- Insufficienza renale cronica
- Calcolosi vescicale
- Ematuria ricorrente refrattaria alla terapia medica
- Diverticolosi vescicale con complicanze di tipo settico
- Infezioni urinarie ricorrenti

La presenza di un cospicuo residuo postmizionale (RPM) può rappresentare una indicazione relativa alla disostruzione chirurgica, in particolare quando superi 1/3 della capacità vescicale globale.

6.3.1.3. Preparazione all'intervento

La profilassi antibiotica preoperatoria riduce sensibilmente il rischio di complicanze settiche intra e postoperatorie [2,3,4,5].

In uno studio prospettico non randomizzato [6] la chirurgia prostatica transuretrale dimostra di indurre uno stato di ipercoagulabilità confermato da un accorciamento del APTT ed un aumento della attività fibrinolitica, con significativa crescita dei livelli di D - dimeri nelle 24 ore. I risultati di questo lavoro confermano come anche i pazienti sottoposti a chirurgia prostatica transuretrale siano a rischio di trombosi venosa profonda (TVP), descritta in circa il 10% dei pazienti sottoposti a chirurgia prostatica. La profilassi antitrombotica preoperatoria non dimostra d'altra parte di aumentare il rischio di sanguinamento intraoperatorio.

La scelta dell'anestesia è dettata dalla tecnica chirurgica prescelta e dalle comorbidità del paziente; le tecniche transuretrali vengono realizzate nella grande maggioranza dei casi in anestesia locoregionale (epidurale, peridurale) [4]; il ricorso alla anestesia locoregionale riduce la morbilità della TURP, anche se non ne modifica in maniera sostanziale la mortalità ed i risultati [7]. Le tecniche a cielo aperto possono essere realizzate in anestesia locoregionale o generale, che di solito garantisce un miglior rilasciamento muscolare.

6.3.1.4. Scelta della tecnica chirurgica

La scelta della terapia chirurgica consiste fondamentalmente nel realizzare una terapia endoscopica transuretrale o chirurgica a cielo aperto; gli elementi che possono condizionare questa scelta sono legati essenzialmente alla esperienza dell'operatore, alle dimensioni della ghiandola prostatica ed a situazioni patologiche concomitanti (gravi stenosi uretrali, anchilosi delle anche ecc.).

La **Resezione prostatica transuretrale (TURP)** rappresenta la tecnica chirurgica di rife-

rimento, alla quale vengono rapportate tutte le altre metodiche chirurgiche [8]. L'intervento viene abitualmente effettuato mediante l'utilizzo di corrente monopolare, con l'impiego di liquidi di irrigazione a base di soluzioni non elettrolitiche.

Recentemente è stata introdotta la possibilità di utilizzare la corrente bipolare con risultati incoraggianti [9], anche se mancano attualmente studi controllati a proposito.

L'**Incisione prostatica transuretrale (TUIP)** prevede la realizzazione di una o due incisioni del tessuto cervicoprostatico. Dalla metanalisi di nove studi clinici prospettici randomizzati (RCT) [10] e dai dati forniti da altri tre RCTs [11,12,13] emerge che la TUIP dia risultati sovrapponibili alla TURP, in termini di miglioramento dei LUTS, per prostate di dimensioni comprese fra 20 e 30 ml; la TUIP presenta alcuni vantaggi come una minore incidenza di complicanze, di sanguinamento e di ricorso a trasfusioni, di eiaculazione retrograda, con minori tempi operatori e di ricovero. Gli svantaggi della TUIP sono rappresentati da una maggiore incidenza di reinterventi (9,3% TUIP vs 5,5% TURP) e dalla assenza di tessuto da sottoporre ad esame istologico. È opportuno quindi evitare di sottoporre a TUIP pazienti con ER sospetta e/o alterazioni del PSA.

L'**Adenomectomia prostatica a cielo aperto** può essere realizzata sia per via transvescicale che per via retropubica. La scelta della tecnica a cielo aperto è abitualmente legata alle dimensioni della ghiandola prostatica. Le Linee guida Europee e quelle della AUA concordano nel consigliare questa tecnica per prostate di volume superiore a 80 - 100 ml. La media delle dimensioni prostatiche nei pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto, nei lavori oggetto della presente revisione bibliografica, è pari a 80 ml [14-28]. I miglioramenti dei materiali e delle tecniche chirurgico-endoscopiche, hanno comportato che nella pratica corrente oggi possano essere eseguite in piena sicurezza TURP anche per ghiandole superiori a questi volumi, essendo le complicanze legate al tempo di resezione che dipende dall'esperienza e dalle abitudini dell'operatore. Per tale motivo la Commissione delle linee guida, valutate le votazioni e i pareri emersi alla Consensus Conference, ritiene che più che fissare un limite massimo di volume al di sopra del quale è preferibile effettuare una adenomectomia a cielo aperto, sia invece auspicabile fissare un cut off minimo; vale a dire che tale metodica non venga utilizzata, a favore della TURP, nelle prostate di volume inferiore a 40-50 ml. Questa affermazione si basa sul consenso in quanto non esistono evidenze scientifiche di accettabile livello che dimostrino la superiorità di una tecnica rispetto ad un'altra a secondo del volume ghiandolare.

6.3.1.5. Risultati

La maggior parte dei lavori scientifici consultati concordano nel valutare i risultati funzionali sulla base della variazioni dei punteggi sintomatologici e di esami strumentali semplici quali la flussimetria. Nel questionario riportato nell'**Appendice 9.8. (VEDI)**, che è parte integrante di queste linee guida, la maggior parte degli intervistati ha attribuito un ruolo prioritario alla valutazione pre e postoperatoria dei sintomi.

Dati meno univoci sono emersi circa la durata minima del follow up. Quasi tutti i lavori riportati in letteratura riferiscono un follow up minimo variabile fra 6 e 12 mesi. I partecipanti alla Consensus Conference si sono espressi in favore di un follow up di 3 - 6 mesi in oltre l' 85% dei casi (6 mesi 56,5%; 3 mesi 30,4 %); solo il 4,3 % dei partecipanti ha ritenuto

necessario prolungare il follow up oltre i 6 mesi e l'8,7% oltre i 12 mesi.

In 29 RCTs nei quali la TURP viene paragonata ad una serie di terapie meno invasive [29], questa metodica determina una **riduzione del punteggio sintomatologico** nel 70,6% dei casi; nel 58% dei casi inoltre questa riduzione è superiore al 70% del punteggio preoperatorio.

I RCTs che confrontano la TUIP alla TURP [10-13] confermano che, per prostate di volume compreso fra 20 e 30 ml, i risultati sono sovrapponibili nei due gruppi, con una riduzione del punteggio sintomatologico 12 mesi dopo il trattamento fra 63% e 85% per la TUIP e fra 63% e 88% per la TURP.

Gli studi randomizzati [16,19] e quelli non randomizzati [14,17,18], che si riferiscono alla terapia chirurgica a cielo aperto, riportano una riduzione dei punteggi sintomatologici variabile fra il 61,2% ed il 92,47%, con una media del 87,5% per gli studi randomizzati e del 81,5% per quelli non randomizzati [19].

Per quanto riguarda il **miglioramento del flusso urinario e la riduzione del RPM**, gli studi randomizzati sulla TURP [29] riportano un incremento del flusso medio pari al 125%, pari a 9,7 ml/sec in valore assoluto, con un valore medio di riduzione del RPM pari al 60,5%. Gli studi randomizzati che paragonano la TUIP alla TURP [10-13] riportano un incremento medio del flusso variabile fra il 97,4% ed il 122% per la TUIP (valore assoluto fra 7,55 e 9,3 ml/sec) ed il 109,14% ed il 155% per la TURP (valore assoluto fra 8,59 e 10,7 ml/sec).

In una metanalisi pubblicata nel 1997 [30] l'incremento di flusso medio dopo adenomectomia chirurgica era pari al 200% (valore assoluto medio 14,4 ml/sec); in tre lavori prospettici [14,16,17], di cui uno randomizzato vs prostatectomia con laser [16] viene riportato un incremento medio del flusso massimo pari a 20,4 ml/sec (valori compresi fra 18 e 23,4 ml/sec). In una metanalisi che raccoglie studi randomizzati e non randomizzati viene riportato un incremento medio del flusso massimo dopo prostatectomia chirurgica pari al 175,5% per i primi ed la 159,3% per i secondi [19]. Due studi prospettici riportano una riduzione media del RPM compresa fra 92 e 121 ml [14,17].

In riferimento alla **qualità di vita (QoL)**, gli stessi studi prospettici non randomizzati [14,19] riportano un significativo miglioramento dopo prostatectomia chirurgica. Uno studio prospettico non randomizzato [31] riferisce un miglioramento medio variabile fra il 34% ed il 62% dopo TURP. Il miglioramento della QoL appare strettamente correlato alla presenza di iperattività vescicale; in termini percentuali il miglioramento è infatti pari al 62% nei pazienti che sono passati da una condizione di vescica iperattiva a normoattiva dopo la TURP; al 55% nei pazienti che avevano una vescica normoattiva sia prima che dopo l'intervento, al 39% nei pazienti che avevano una vescica iperattiva sia prima che dopo l'intervento ed al 34% nei pazienti che sviluppavano una iperattività vescicale dopo TURP. La presenza, ed ancor più la comparsa, di iperattività vescicale rappresenta quindi l'elemento patologico che maggiormente condiziona la QoL dopo chirurgia. Un altro studio prospettico non randomizzato [32] rileva come il miglioramento della QoL dopo l'intervento sia correlato alla gravità dei sintomi preoperatori; infatti su 545 pazienti trattati chirurgicamente (60% TURP; 40% chirurgia a cielo aperto), riferivano un miglioramento della QoL dopo l'intervento il 56% dei pazienti con sintomatologia preoperatoria severa, il 52% con sintomatologia intermedia e nessuno con sintomatologia lieve. In quest'ultimo gruppo anzi il 18% riportava un peggioramento della sintomatologia dopo chirurgia.

6.3.1.6. Complicanze

6.3.1.6.1. INTRAOPERATORIE E POSTOPERATORIE PRECOCI

La mortalità intraoperatoria in corso di TURP si è drasticamente ridotta negli ultimi decenni ed è inferiore allo 0,25% in un'ampia casistica chirurgica [4,33-38]. Nessun decesso nelle prime 6 settimane dopo l'intervento è riportato nei 29 RCTs esaminati [29]. In uno studio retrospettivo condotto su 19.598 procedure chirurgiche (18.464 TURP e 1.134 prostatectomie chirurgiche) fra il 1980 ed il 1995, la mortalità entro 30 giorni dall'intervento è stata pari allo 0,51% per la TURP ed allo 0,62% per l'adenomectomia chirurgica [39]. In uno studio retrospettivo realizzato in Italia [22] viene riportata una mortalità perioperatoria dopo adenomectomia chirurgica pari allo 0,4%.

La complicanza più frequente in corso di TURP è quella emorragica. In uno studio retrospettivo multicentrico su oltre 3.800 TURP [4] il 2,5% dei pazienti hanno richiesto una trasfusione a causa del sanguinamento intraoperatorio; Horningher e coll. riportano un tasso di trasfusioni pari al 4,2% [38]. La percentuale di trasfusioni negli studi randomizzati sulla TURP sale fino al 8,6% [29]; se si esclude però uno studio che può essere considerato un *outliner*, avendo una percentuale di trasfusioni pari al 35% [40], la percentuale globale scende al 7,2%.

Negli studi randomizzati vs TURP, la TUIP ha dimostrato una incidenza di trasfusioni pari allo 0,9% [10].

L'incidenza di trasfusioni dopo chirurgia a cielo aperto varia, nella letteratura esaminata, fra il 3% ed il 18% [15,16,18,19,21]; i due RCTs che paragonano l'adenomectomia chirurgica alla TURP [21] o alla prostatectomia endoscopica con laser ad Olmio (HOLEP) [16], riportano un tasso di trasfusione per la tecnica a cielo aperto rispettivamente di 12,4% (contro 4,6% per la TURP) e di 13% (contro 0% per HOLEP).

Una complicanza intraoperatoria tipica della TURP è la cosiddetta sindrome da TUR; nella sua revisione retrospettiva Mebust riporta una incidenza pari al 2% [4]. L'incidenza di questa complicanza è riportata in tre dei 29 RCTs con valori pari rispettivamente al 3,4%, al 4,7% ed al 6,7%; anche in questo caso il valore più alto è da considerarsi come un *outliner*, provenendo dallo stesso lavoro che riportava il 35% di trasfusioni [40]. In un RCT che metteva a confronto due soluzioni per irrigazione (glicina 1,5% vs sorbitolo 2,7%-mannitolo 0,5%), la quantità media di liquido riassorbito era pari a 184 ml per la glicina ed a 88 ml per il sorbitolo; nei pazienti nei quali si verificava un riassorbimento di liquido superiore ai 500 ml i sintomi neurologici e cardiocircolatori erano però sovrapponibili nei due gruppi per incidenza e gravità [41]. Gli Autori attribuiscono all'effetto diuretico del sorbitolo-mannitolo un'azione protettiva sul riassorbimento di liquido in corso di TURP.

L'utilizzo di tecniche di resezione a bassa pressione riduce il riassorbimento di liquido e quindi il rischio di sindrome da TUR [42].

Dall'analisi retrospettiva realizzata da Mebust su oltre 3.800 TURP [4], emerge inoltre che due fattori incidono in maniera determinante sull'incidenza delle complicanze emorragiche e della sindrome da TUR: 1) il tempo di resezione e 2) le dimensioni della ghiandola prostatica. L'incidenza delle complicanze emorragiche varia infatti dallo 0,9% al 7,3% quando il tempo di resezione sia rispettivamente inferiore o superiore ai 90 minuti. Parimenti la sindrome da TUR si verifica nello 0,7% (< 90 min.) e nel 2% (> 90 min.) dei casi. Allo stesso modo

l'incidenza di emorragia intraoperatoria e di sindrome da TUR era del 10% e del 1,5% rispettivamente in caso di prostate superiori ai 45 gr., mentre era dello 0,9% e dello 0,8% rispettivamente per prostate inferiori ai 45 gr.

6.3.1.6.2. COMPLICANZE TARDIVE

Le principali complicanze tardive sono rappresentate dalla incontinenza urinaria, dalle stenosi uretrali secondarie, dalla sclerosi del collo vescicale e dalle condizioni patologiche che interferiscono con la normale attività sessuale.

L'**incontinenza urinaria** è certamente la più temibile delle complicanze a lungo termine della chirurgia prostatica. In grandi serie internazionali l'incontinenza dopo TURP è compresa fra lo 0,68% e l' 1,4% [2,3]; questa percentuale può crescere fino al 2% quando si consideri anche l'incontinenza da sforzo [3], espressione probabilmente di un danno marginale dello sfintere striato. L'incidenza è di solito inferiore dopo TUIP con tassi compresi fra lo 0,06% e l' 1,1% [2,8]. Dopo adenomectomia chirurgica l'incontinenza urinaria può arrivare fino al 10% dei casi [17,18]; in uno studio multicentrico realizzato in Italia l'incontinenza postoperatoria complicava fra lo 0,1% ed il 3% dei casi [22]. Esistono delle condizioni patologiche, come la miastenia gravis, nelle quali la chirurgia transuretrale espone ad un rischio di incontinenza postoperatoria maggiore rispetto alla chirurgia a cielo aperto [43].

Le **stenosi uretrali** e la **sclerosi del collo** vescicale sono complicanze relativamente frequenti della chirurgia prostatica. Gli studi randomizzati sulla TURP riportano una incidenza media di stenosi uretrali pari al 3,8% e di sclerosi del collo pari al 4% [29]. Dopo TUIP le stesse complicanze si manifestano nel 1,7% e nello 0,4% dei casi. Dopo chirurgia a cielo aperto in media circa il 2% presentano una stenosi uretrale ed il 2,5% una sclerosi del collo [15,17,18,19,22]; queste percentuali sembrano essere leggermente superiori nei pazienti più anziani (stenosi uretrali 3%; sclerosi del collo 4,1%) [25].

Le **disfunzioni sessuali** sono frequenti dopo chirurgia prostatica e si riferiscono in particolare alla eiaculazione retrograda ed alla disfunzione erettile. Queste complicanze verranno trattate in dettaglio nel Capitolo 7. dedicato alle disfunzioni sessuali secondarie alla terapia della IPB. (*VEDI 7.*)

6.3.1.7. Risultati a lungo termine

6.3.1.7.1. RITRATTAMENTI

La **necessità di reintervenire** nel tempo rappresenta un elemento di valutazione molto importante della efficacia di una metodica chirurgica. E' stato calcolato in un gruppo di 79 pazienti sottoposti a TURP per IPB e seguiti per almeno 8 anni, che la percentuale di reinterventi era pari ad 1,8% per ogni anno di follow - up [44]. In un ampio studio retrospettivo comprendente oltre 39.000 pazienti [36] la necessità di reintervenire dopo TURP variava fra il 2,3% ed il 4,3%, l' 8,9% ed il 9,7%, il 12% ed il 15,5%, ad un follow - up rispettivamente di 1, 5 e 8 anni. Negli studi randomizzati [29] la percentuale media di reintervento dopo TURP è pari al 2,6%, con un follow - up medio di 16 mesi.

Negli studi randomizzati di confronto fra TUIP e TURP [10-13] il tasso di reinterventi risulta superiore per la TUIP (9,3% vs 5,5%), anche se la differenza non è statisticamente

significativa.

Dopo adenomectomia chirurgica lo stesso studio retrospettivo precedentemente citato [36] riporta un tasso di reintervento variabile fra 1,8% e 4,5% ad un follow - up di 8 anni. In altro studio retrospettivo su oltre 1000 pazienti [45] il tasso di ritrattamento era pari al 3,3% contro il 6,3% per la TURP ad un follow - up di 8 anni. In uno studio retrospettivo di comparazione fra TURP (95% dei casi) ed adenomectomia chirurgica (5% dei casi) su oltre 8.000 pazienti, il rischio di reintervento era pari al 7,6% per la TURP ed al 2,1% per la chirurgia tradizionale [46]. In uno studio randomizzato vs HOLEP la prostatectomia chirurgica mostrava un tasso di reintervento del 8,3% contro il 10% per il laser [16]. Nell'altro studio prospettico randomizzato vs TURP su 365 pazienti [21], la prostatectomia chirurgica aveva un tasso di reinterventi del 3,1% contro il 13,1% per la TURP ad un follow - up variabile fra 7 ed 8 anni.

6.3.1.7.2. MORTALITÀ A LUNGO TERMINE

La mortalità a lungo termine è stata spesso chiamata in causa, in particolare per la terapia transuretrale. In uno studio retrospettivo di comparazione fra TURP e chirurgia a cielo aperto [47] la TURP ha mostrato una mortalità cruda del 17,5% contro il 13,5% della chirurgia tradizionale; questa differenza veniva completamente annullata dall'aggiustamento in funzione delle comorbidità. Gli studi precedentemente citati a proposito del tasso di reinterventi [36, 46], riportano un rischio di morte a 5 anni [36] ed a 8 anni [46] dall'intervento di 1,45 e 1,8 rispettivamente per la TURP, contro 1,1 per la chirurgia a cielo aperto.

Da una revisione sistematica di oltre 65.000 pazienti sottoposti a terapia chirurgica per IPB [48], il maggior rischio di morte dopo TURP sarebbe da attribuire ad una maggiore incidenza di complicanze respiratorie e di carcinomi prostatici e vescicali. Due lavori retrospettivi su circa 240 pazienti il primo [49] e su circa 600 pazienti il secondo [28] riportano rispettivamente una mortalità comparabile nei due gruppi (TURP vs chirurgia) ma con una maggiore incidenza di complicanze nel gruppo chirurgico [49], ed una mortalità superiore per la chirurgia (1,5%) rispetto alla endoscopia (0,37%) [28]. Nell'unico studio randomizzato di comparazione fra TURP e prostatectomia chirurgica [21], l'intervento chirurgico per IPB (endoscopico o a cielo aperto) era complicato da un tasso di infarto del miocardio del 6%, decisamente superiore a quello della popolazione generale nella stessa fascia di età (2,5%); la mortalità complessiva dopo TURP era del 14,4% contro l'8,5% della chirurgia a cielo aperto. Questa differenza non era però statisticamente significativa.

6.3.1.8. Sintesi e Raccomandazioni

- I* L'adenomectomia a cielo aperto e la TURP ottengono significativi miglioramenti soggettivi (questionari sintomatici) ed obiettivi (Qmax, RPM) che si mantengono nel tempo, con un accettabile rischio di complicanze a breve e lungo termine.
- I* La TUIP ottiene significativi miglioramenti soggettivi (questionari sintomatici) ed obiettivi (Qmax, RPM) nei pazienti con prostate di 20-30ml, con rischi di complicanze minori rispetto alla TURP e all'adenomectomia a cielo aperto, ma con tassi di reintervento lievemente più alti

- III L'adenomectomia a cielo aperto e la TURP ottengono significativi miglioramenti della qualità di vita nella maggior parte dei pazienti che presentano sintomi medio/severi
- IV Le complicanze intra e post operatorie precoci della TURP sono essenzialmente legate al tempo di resezione e alle dimensioni della ghiandola prostatica
- IV Non c'è differenza di incidenza di mortalità, né a breve né a lungo termine, tra gli interventi endoscopici e a cielo aperto

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 prostate del volume totale di 20-30ml

A

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

C

6.3.1.9. Bibliografia

1. Health Care Financing Administration, BESS Data, Washington, DC 1994
2. Mebust W.K. Transurethral surgery. Urology of Campbell, 7th ed - Walsh PC et al. - S. Louis, USAWB Saunders, 1998 pp 1527-1537
3. Nudell D.M., Cattolica E.V. Transurethral prostatectomy: update. Department of Urology, University of California, San Francisco. AUA update, 1999
4. Mebust W.K., Holtgreewe H.L., Cockett A.T.K., Peters P.C.. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 12 participating institutions evaluating 3885 patients. University of Kansas Medical Center, Kansas City. J. Urol 1989; 141:243-247
5. Scholtz M., Luftenegger W., Harmuth H., Wolf D. and Holti W. Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial. Departments of Urology, Pathology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna, Austria. BJU 1998; 81:827-829
6. Bell C.R., Murdock P.J., Pasi K.J., Morgan R.J. Department of Urology, The Katherine Dormandy Haemophilia Centre, London, UK. BJU Int 1999 Jun;83(9):984-9

7. Malhotra V. Transurethral resection of the prostate. Department of Anesthesiology, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York, USA. *Anesth Clin North America* 2000 Dec; 18(4) . 883-97
8. Holtgrewe H. L. Transurethral prostatectomy. Department of Urology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA, *Urol Clin of North Am* 1995; 22 (2): 357-368
9. Eaton A. C. and Francis R. N. The provision of transurethral prostatectomy on a day-case basis using bipolar Plasma kinetic technology. *BJU Int* 2002;89:534-537
10. Yang Q., Peters J., Donovan J.L., Wilt T.J., 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. Bristol Urological Institute, Southmead Hospital and Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, United Kingdom. *J Urol* 2001 May;165(5):1526-32
11. Orandi A. Transurethral resection versus transurethral incision of the prostate. University of Minnesota, Minneapolis. *Urol Clin North Am* 1990 Aug;17(3):601-12
12. Christensen M.M., Aagaard J., Madsen P.O. Transurethral resection versus transurethral incision of the prostate. A prospective randomized study. Veterans Administration Hospital, Madison, Wisconsin. *Urol Clin North Am* 1990 Aug;17(3):621-30
13. Tkocz M., Praisner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. Urological Department of Municipal Hospital E. Michalowski, Clinic of Urology, Silesian School of Medicine, Katowice, Poland. *Neurourol Urodyn* 2002;21(2):112-116
14. Gacci M., Bartoletti R., Figlioli S., Sarti E., Eisner B., Boddi V., Rizzo M. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study. Department of Urology, University of Florence, V. Masaccio No 102, 50132 Florence, Italy. *BJU Int* 2003 Feb;91(3):196-200
15. Serretta V., Morgia G., Fondacaro L., Curto G., Lo Bianco A., Pirritano D., Melloni D., Orestano F., Motta M., Pavone-Macaluso M.; 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. Institute of Urology, University of Palermo, Palermo, Italy. *Urology* 2002 Oct;60(4):623-7.
16. Kuntz R.M., Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. Urology Department, Auguste-Viktoria-Hospital, Berlin, Germany. *J Urol* 2002 Oct;168: 1465-9
17. 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. Division of Urology, Department of Surgical Sciences, L'Aquila University School of Medicine, L'Aquila, Italy. *J Urol* 2001 Jul;166(1):172-6
18. Moody J.A., Lingeman J.E. Holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: comparison to open prostatectomy. Clarian Health Partners, Methodist Hospital of Indiana, Indiana University, Indianapolis, Indiana, USA. *J Urol* 2001 Feb;165(2):459-62

19. 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? Division of Urology, Department of Surgery, L'Aquila University School of Medicine, L'Aquila, Italy. *Eur Urol* 2000;38: 7-17
20. Tubaro A., Montanari E. Management of symptomatic BPH in Italy: who is treated and how? Department of Urology, L'Aquila University School of Medicine, L'Aquila, Italy. *Eur Urol* 1999;36 Suppl 3:28-32
21. 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. Department of Urology, Meir General Hospital, Kfar Saba, Israel. *J Urol* 1999 Feb;161(2):491-3
22. Mearini E., Marzi M., Mearini L., Zucchi A., Porena M. Open prostatectomy in benign prostatic hyperplasia: 10-year experience in Italy. Urology Department, University of Perugia, Italy. *Eur Urol* 1998 Dec;34(6):480-5
23. Fowler J.E. Jr, Bigler S.A., Kolski J.M. Prostate cancer detection in candidates for open prostatectomy. Department of Pathology, University of Mississippi School of Medicine, Veterans Affairs Medical Center, Jackson, USA. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 1):2107-10
24. Egawa S., Uchida T., Koshihara K. Current and future trends in interventional therapy for benign prostatic hyperplasia in Japan. Department of Urology, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara, Japan. *J Urol* 1998 Jun;159(6):1958-60
25. Luttwak Z., Lask D., Abarbanel J., Manes A., Paz A., Mukamel E. Transvesical prostatectomy in elderly patients. Department of Urology, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel. *J Urol* 1997 Jun;157(6):2210-1
26. Lewis D.C., Burgess N.A., Hudd C., Matthews P.N. Open or transurethral surgery for the large prostate gland. Department of Urology, University Hospital of Wales, Cardiff. *Br J Urol* 1992 Jun;69(6):598-602
27. Teboul F., Ecochard R., Colin C., Matillon Y., Berger N. Descriptive analysis of a series of operations for prostatic adenomas in inhabitants of Lyon, France, in 1988. Urological College of Lyon. Centre d'Information Medicale, Hospices Civils de Lyon, Hotel-Dieu, France. *Eur Urol* 1991;20 Suppl 1:18-21
28. Lund B.L., 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(1):33-8
29. Madersbacher S. and Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? Department of Urology, University of Vienna, Austria *BJU International* 1999 February; 83.3
30. Bosch J. L.H.R. Urodynamic effects of various treatment modalities for benign prostatic hyperplasia Department of Urology, University of Rotterdam, The Netherlands *J. Urol.* 1997 December; 158. 2034-2044
31. van Venrooij G.E.P.M., van Melick H.H.E., Eckhardt M.D., Boon T.A. Correlations of urodynamic changes with changes in symptoms and well-being after transurethral resection of the prostate Department of Urology, University of Utrecht, The Netherlands *J. Urol.* 2002 August; 168. 605-609

32. Mozes B., Cohen Y.C., Olmer L., Shabtai E. Factors affecting change in quality of life after prostatectomy for benign prostatic hypertrophy: the impact of surgical techniques. Gertner Institute for Health Services Research, Chaim Sheba Medical Center, Tel Aviv, Israel. *J Urol* 1996 Jan;155(1):191-6
33. Holtgrewe H.L, Valk W.L. Factors influencing the mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: a study of 2015 cases. *J Urol* 1962; 87: 450-4
34. Melchior J., Valk W.L., Foret J.D., Mebust W.K. Transurethral prostatectomy: computerized analysis of 2,223 consecutive cases. *J Urol* 1974; 112: 634-42
35. Bruskwewitz R.C., Larsen E.H., Madsen P.O., Dorflinger T. 3 year followup of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate *J Urol* 1986; 136: 613-5
36. Roos N.P., Wennberg J.E., Malenka D.J., Fisher E.S., McPherson K., Andersen T.F., Cohen M.M., Ramsey E. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. Department of Community Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Canada. *N Engl J Med* 1989 Apr 27;320(17):1120-4
37. Doll H.A., Black N.A., McPherson K., Flood A.B., Williams G.B., Smith J.C. Mortality, morbidity and complications following transurethral resection of the prostate for benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1992; 147: 1566-73
38. Horninger W., Unterlechner H., Strasser H., Bartsch G. Transurethral prostatectomy: mortality and morbidity. *Prostate* 1996; 28: 195-200
39. Holman C.D., Wisniewski Z.S., Semmens J.B., Rouse I.L., Bass A.J. Mortality and prostate cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia. Centre for Health Services Research, Department of Public Health, The University of Western Australia, East Perth, Australia. *BJU Int* 1999 Jul;84(1):37-42
40. Soonawalla P.F., Pardanani D.S. Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate. A subjective and objective analysis. *BJU* 1992; 70:174-7
41. Inman R.D., Hussain Z., Elves A.W.S., Hallworth M.J., Jones P.W. and Coppinger S.W.V. A comparison of 1,5% glycine and 2,7% sorbitol-0,5% mannitol irrigants during transurethral prostate resection *J. Urol.* 2001 December;166: 2216-2220.
42. Reuter M., Reuter H. J. Prevention of irrigant absorption during TURP: continous low-pressure irrigation *Int Urol Nephrol* 1978; 10(4):293-300
43. Wise G.J., Gerstenfeld J.N., Brunner N., Grob D. Urinary incontinence following prostatectomy in patients with myasthenia gravis. *Br J Urol* 1982 Aug;54(4):369-71
44. Jensen K.M.E., Jorgensen J.B., 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;78:213-218
45. Semmens J.B., Wisniewski Z.S., Bass A.J., Holman C.D., Rouse I.L. Trends in repeat prostatectomy after surgery for benign prostate disease: application of record linkage to healthcare outcomes. Centre for Health Services Research, Department of Public Health, The University of Western Australia, Nedlands. *BJU Int* 1999 Dec;84(9):972-5
46. Sidney S., Quesenberry C.P. Jr, Sadler M.C., Cattolica E.V., Lydick E.G., Guess H.A. Reoperation and mortality after surgical treatment of benign prostatic hypertrophy in a large prepaid medical care program. Kaiser Permanente Medical Care Program, Division of Research, Oakland, CA 94611. *Med Care* 1992 Feb;30(2):117-25

47. Concato J., Horwitz R.I., Feinstein A.R., Elmore J.G., Schiff S.F. Problems of comorbidity in mortality after prostatectomy. Department of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn. JAMA 1992 Feb 26;267(8):1077-82
48. Hargreave T.B., Heynes C.F., Kendrick S.W., Whyte B., Clarke J.A. Mortality after transurethral and open prostatectomy in Scotland. Information and Statistics Division, National Health Service, Scotland Br J Urol 1996 Apr;77(4):547-53
49. Ibrahim A.I., el-Malik E., Ghali A.M., Murad N., Saad M.. Effect of age, comorbidity and type of surgery on perioperative complications and mortality of prostatectomy. College of Medicine, King Saud University, Abha Branch, Saudi Arabia. Br J Urol 1995 Sep;76(3):341-5

6.3.2. Vaporizzazione prostatica transuretrale (TUVAP)

La vaporizzazione transuretrale della prostata richiede l'utilizzo di un apposito elettrodo (rollerball) su di un comune resettore.

Come descritto da Kaplan [1], il rollerball viene messo sul resettore e, usando una tecnica simile alla TURP, l'elettrodo viene fatto scorrere sulla prostata utilizzando una corrente di taglio ad un'intensità decisamente superiore di quella utilizzata in una comune TURP. Ripetendo i passaggi, si assiste alla vaporizzazione del tessuto fino alla profondità desiderata in un tempo lievemente superiore a quello richiesto per una normale TURP.

Paragonata alla TURP, la TUVAP porta a risultati statisticamente sovrapponibili in termini di miglioramento dei symptom score, del flusso urinario e degli indici di qualità di vita [1,2,3]; il follow up però è sempre breve: solo nello studio di Hammadeh et al alcuni pazienti raggiungono i 5 anni di follow up (26 su 52) (*LIVELLO DI PROVA III*).

Come dimostrato da uno studio italiano, la percentuale di LUTS da riempimento, di ritenzione urinaria e di incontinenza appaiono superiori [2] (*LIVELLO DI PROVA III*).

Sono pertanto necessari studi comparativi a lungo termine per determinare se la TUVAP sia superiore o almeno equivalente alla TURP.

6.3.2.1. Sintesi e Raccomandazioni

III La TUVAP porta a risultati statisticamente sovrapponibili in termini di miglioramento dei symptom score, del flusso urinario e degli indici di qualità di vita rispetto alla TURP

III La TUVAP causa LUTS di riempimento, ritenzione urinaria ed incontinenza significativamente superiori rispetto alla TURP

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

D

6.3.2.2. Bibliografia

1. Kaplan SK, Te A.: Transurethral electrovaporization of the prostate: a novel method for treating men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 45:566, 1995
2. Gallucci M, Puppo P, Perachino M, Fortunato P, Muto G, Breda G, Mandressi A, Comeri G, Boccafoschi C, Francesca F, Guazzieri S, Pappagallo GL: Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *Eur Urol*. 33:359, 1998
3. Hammadeh MY, Madaan S, Hines J, Philp T: 5-year outcome of a prospective randomized trial to compare transurethral electrovaporization of the prostate and standard transurethral resection. *Urology* 61:1166-71, 2003

6.3.3. Resezione/enucleazione prostatica con laser ad Olmio

Il laser Holmium (2,140 nm) è utilizzato in Urologia per una varietà di applicazioni endourologiche nei tessuti molli e nei calcoli urinari. La prostatectomia con questa tecnica è relativamente recente, in quanto il primo caso trattato risale al 1995 [20].

L'onda del laser Ho:YAG è fortemente assorbita dall'acqua e la zona di tessuto coagulata è limitata a 3-4 mm, sufficienti per ottenere un'adeguata emostasi. Il picco di potenza raggiunto causa una intensa vaporizzazione del tessuto e un'efficiente incisione del tessuto prostatico [19-21].

6.3.3.1. Tecnica operatoria

Per questa tecnica la strumentazione richiede una fibra al quarzo 550 µ end-firing, un laser Ho:YAG da almeno 60-80W ed un resettore a flusso continuo.

I risultati ottenuti dall'iniziale esperienza con il laser ad Olmio nel trattamento dell'ipertrofia prostatica mediante ablazione sono stati incoraggianti. Successivamente diversi studi hanno riportato l'efficacia della resezione prostatica con laser ad Olmio (HoLRP) per l'ipertrofia prostatica [17-21].

L'affinamento della tecnica chirurgica unitamente all'introduzione del morcellatore meccanico hanno condotto ad una vera enucleazione anatomica della prostata (HoLEP) cui fa seguito la suzione e frantumazione dei tranci prostatici liberi in vescica per permettere l'eliminazione con il morcellatore [18-21].

Con la HoLEP si è potuto ridurre il tempo operatorio e trattare prostate di qualsiasi grandezza [2,6].

6.3.3.2. Risultati, complicanze, durata e limitazioni

Trattandosi di metodica recente, in letteratura possono essere reperiti solo relativamente pochi lavori.

Prendendo in considerazione gli studi con follow up di minimo 6 mesi che arruolino almeno 30 pazienti, sono stati reperiti 7 lavori: due del gruppo neozelandese di Gilling, uno del giapponese Matsuoka, uno di Kuntz su 120 pazienti randomizzati verso adenomectomia e follow up a 6 mesi, uno di Mottet e due di Vavassori [1,3,5,8,11,12,16].

Prendendo però in considerazione gli studi con risultati a medio termine, si reperiscono solo lavori sulla metodica HoLRP: quelli di Matsuoka e del gruppo di Gilling con follow up a due anni [8,11].

Nel lavoro retrospettivo di Matsuoka su 103 pazienti iniziali, solo 54 di loro avevano raggiunto un follow up di 12 mesi, e solo 11 pazienti un follow up di 3 anni [11]; cinque pazienti sono stati nuovamente operati 3 per ritenzione urinaria dopo rimozione del catetere e 2 per disuria a causa della contrattura del collo vescicale.

Nello studio di Gilling, a due anni erano valutabili 86 pazienti su 120 randomizzati HoLRP vs TURP: gli autori non hanno osservato significative differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il symptom score, il flusso massimo e le complicanze [8]. Questi dati sono confermati anche dal recente lavoro di Vavassori e da altri autori, pur con un follow up inferiore e/o su casistiche non controllate [1-3,5,6,9,12,13,16,17].

Alla luce di un numero così grande di pazienti persi al follow up in alcuni lavori e del follow up ancora breve appare prematura l'affermazione che il laser ad Olmio possa sostituire i trattamenti convenzionali dei LUTS/IPB.

L'HoLRP e la HoLEP sembrano pertanto ridurre i sintomi e migliorare significativamente il flusso urinario in pazienti selezionati, almeno a medio termine (*LIVELLO DI PROVA III-V*).

Tuttavia, le tecniche sono procedure chirurgiche che richiedono un'esperienza endoscopica significativa e non possono essere considerate facili da imparare [4] (*LIVELLO DI PROVA VI*).

Per la HoLEP inoltre non sembrano esservi limitazioni specifiche alla procedura; le dimensioni della prostata che può essere trattata dipendono dall'esperienza e dalla pazienza dell'urologo, come dimostrato da Kuntz nel suo lavoro prospettico randomizzato su 120 prostate di peso superiore ai 100 g con follow up di 6 mesi e dal lavoro di Gilling su 36 prostate con prostate di volume > di 100 ml [2,10]. (*LIVELLO DI PROVA III*).

Data la ridotta perdita ematica, possono essere trattati con sufficiente sicurezza pazienti in trattamento anticoagulante [1,2,5,6,8,12,16] (*LIVELLO DI PROVA III-V*).

6.3.3.3. Sintesi e raccomandazioni

III

In mani esperte i risultati dell'HoLEP (enucleazione laser ad Olmio) sembrano confrontarsi favorevolmente con quelli della prostatectomia a cielo aperto

III I miglioramenti del symptom score, della qualità di vita e del flusso, ottenuti con l'HoLEP sono ben confrontabili con quelli della TURP, ma mancano risultati a medio e lungo termine

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

B

6.3.3.4. Bibliografia

1. 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; Vol 18: 109-12
2. Kuntz RM, Lehrich K. : Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. *J Urol.* 2002 Oct;168:1465-9.
3. 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 Sep;60(3):449-53.
4. Tan AH, Gilling PJ. : Holmium laser prostatectomy: current techniques. *Urology.* 2002 Jul;60(1):152-6.
5. Das A, Kennett K, Fraundorfer M, Gilling P. : Holmium laser resection of the prostate (HoLRP): 2-year follow-up data. *Tech Urol.* 2001 Dec;7(4):252-5.
6. Moody JA, Lingeman JE. : Holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: comparison to open prostatectomy. *J Urol.* 2001 Feb;165(2):459-62.
7. Volpe MA, Fromer D, Kaplan SA. : Holmium and interstitial lasers for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a laser revival. *Curr Opin Urol.* 2001 Jan;11(1):43-8.
8. Gilling PJ, Kennett KM, Fraundorfer MR. : Holmium laser resection v transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 2 years of follow-up. *J Endourol.* 2000 Nov;14(9):757-60.
9. Chilton CP, Mundy IP, Wiseman O. : Results of holmium laser resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Endourol.* 2000 Aug;14(6):533-4.
10. 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 Aug;14(6):529-31.
11. Matsuoka K, Iida S, Tomiyasu K, Shimada A, Noda S. : Transurethral holmium laser resection of the prostate. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):515-8.
12. Gilling PJ, Mackey M, Cresswell M, Kennett K, Kabalin JN, Fraundorfer MR. : Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J Urol.* 1999 Nov;162(5):1640-4.
13. Djavan B, Madersbacher S, Klingler HC, Ghawidel K, Basharkhah A, Hruba S, Seitz C, Marberger M. : Outcome analysis of minimally invasive treatments for benign prostatic hyperplasia. *Tech Urol.* 1999 Mar;5(1):12-20

14. Bukala B, Denstedt JD. : Holmium: YAG laser resection of the prostate. J Endourol. 1999 Apr;13(3):215-8; discussion 218-9.
15. Bryan NP, Byrne L, Hastie KJ, Anderson JB, Moore KT, Chapple CR. : A pilot study for a randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of surgical treatments of the prostate. BJU Int. 1999 Feb;83(3):249-53.
16. Mottet N, Anidjar M, Bourdon O, Louis JF, Teillac P, Costa P, Le Duc A. : Randomized comparison of transurethral electroresection and holmium: YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Endourol. 1999 Mar;13(2):127-30.
17. Keoghane SR, Jones AJ: Re: Transurethral holmium laser resection of the prostate. J Urol. 2000 Oct; 164:1321-2
18. Le Duc A, Gilling PJ. : Holmium laser resection of the prostate. Eur Urol. 1999 Feb;35(2):155-60.
19. Gilling PJ, Kennett K, Das AK, Thompson D, Fraundorfer MR. : Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience. J Endourol. 1998 Oct;12(5):457-9.
20. Fraundorfer MR, Gilling PJ: Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. Eur Urol, 33:69, 1998
21. Kabalin JN, Gilling PJ, Fraundorfer MR. : Holmium:yttrium-aluminum-garnet laser prostatectomy. Mayo Clin Proc. 1998 Aug;73(8):792-7.
22. Matsuoka K, Iida S, Tomiyasu K, Shimada A, Suekane S, Noda S. : Holmium laser resection of the prostate. J Endourol. 1998 Jun;12(3):279-82.

6.3.4. Valutazioni economiche della Terapia Chirurgica

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 per le terapie chirurgiche la commissione non ritiene che vi siano evidenze economiche che possano supportare un tipo di intervento rispetto ad un altro.

Fatta questa considerazione, per completezza riportiamo i dati rilevati dalla ricerca della letteratura.

Due studi “storici” evidenziano come la TURP sia meno costosa rispetto alla chirurgia a cielo aperto [1,2]. Un solo lavoro ha confrontato la vaporizzazione prostatica transuretrale (TUVAP) rispetto alla TURP mostrando la stessa efficacia ma un minor costo legato ad una degenza più breve [3]. Un altro studio ha confrontato l’incisione prostatica transuretrale (TUIP) rispetto alla TURP rilevando un minor costo della prima che però è probabilmente sottostimato [4] Una pubblicazione riferisce che la resezione prostatica con laser ad olmio

(HoLRP) è meno costosa rispetto alla TURP [5].

Esistono infine altri lavori economici che considerano la rimozione precoce del catetere [6] o l'implementazione di un modello assistenziale integrato [7] ed è stato identificato un lavoro turco che non era una valutazione economica [8].

6.3.4.1. Bibliografia

1. Breda G, Xausa D, Gherardi L, Tamai A, Silvestre P, Giunta A. Rapporto costi-benefici tra resezione endoscopica (TURP) e chirurgia a cielo aperto (Millin) nell'ipertrofia della prostata. [Cost-benefit relationship between endoscopic resection (TURP) and open surgery (Millin) in prostatic hypertrophy]. Arch Ital Urol Nefrol Androl, 1990; 62, 329-332
2. Weis KA, Epstein RS, Huse DM, Deverka PA, Oster G. The costs of prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. Prostate, 1993; 22, 325-34.
3. Nathan MS, Wickham JEA. TVP: A cheaper and effective alternative to TURP. Minimally Invasive Ther Allied Technol, 1996; 5, 292-296
4. Ahlstrand C, Carlsson B, Jonsson B. An estimate of the life-time cost of surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia in Sweden. Scand J Urol Nephrol, 1996; 30, 37-43.
5. Fraundorfer MR, Gilling PJ, Kennett KM, Dunton NG. Holmium laser resection of the prostate is more cost effective than transurethral resection of the prostate: results of a randomized prospective study. Urology, 2001; 57, 454-458
6. Mueller EJ, Zeidman EJ, Desmond PM, Thompson IM, Optenberg SA, Wasson J. Reduction of length of stay and cost of transurethral resection of the prostate by early catheter removal. Br J Urol, 1996; 78, 893-896.
7. Chang PL, Huang ST, Wang TM et al Improvements in the efficiency of care after implementing a clinical care pathway for transurethral prostatectomy Br J Urol, 1998; 81, 394-97
8. Ilker Y, Tarcan T, Akdas A. Economics of different treatment options of benign prostatic hyperplasia in Turkey. Int Urol Nephrol, 1996; 28, 525-528.

6.4. Terapie Mininvasive

Dovrebbero essere considerate terapie mininvasive per il trattamento dell'iperplasia prostatica, le metodiche che non richiedono:

1. anestesia generale o locoregionale
2. ricovero ospedaliero > di 1 giorno

In relazione alle linee guida dell'American Urological Association, dell'European Urology Association e alla 5th International Consultation on BPH (Parigi, 2000) le terapie mininvasive attualmente valutabili sono:

- Laser
- Transurethral microwave thermotherapy (TUMT)
- Transurethral needle ablation (TUNA)
- Altri trattamenti (stents prostatici, transrectal high intensity focused ultrasound HIFU, water induced thermotherapy WIT, intraprostatic alcohol injection)

6.4.1. Laser

L'uso del laser nel trattamento dei LUTS/IPB è iniziato nel 1986, ma il suo utilizzo è stato sporadico sino all'inizio del 1990 [45] quando Shamberg et al. hanno utilizzato il laser Nd:YAG nella prostatectomia in 10 pazienti con IPB, con notevole miglioramento dei sintomi di svuotamento. Con lo sviluppo delle fibre ad angolo retto ed il miglioramento delle apparecchiature e delle tecniche sono stati pubblicati numerosi studi anche con follow up a medio-lungo termine.

La trattazione si focalizza sui tipi di laser più comunemente usati: fibre ad angolo retto (side-fire) e coagulazione laser interstiziale (ILC). La resezione con laser holmium (HoLRP) non è stata considerata dalla commissione un trattamento mininvasivo ed è quindi trattata nel capitolo della terapia chirurgica (*VEDI 6.3.3.*).

Gli effetti del laser, gli esiti, le complicanze, la durata e le limitazioni dei differenti metodi vengono discussi separatamente per ciascuno di essi.

6.4.1.1. Tipi di laser

Ci sono quattro tipi di laser che sono stati utilizzati per il trattamento della prostata: Nd:YAG, Holmium:YAG, KTP:YAG e a diodi.

L'energia può essere trasferita mediante fibra nuda, fibra ad angolo retto o fibra interstiziale.

L'uso del laser a contatto che utilizzava la fibra nuda è stato abbandonato. In aggiunta, i livelli di energia possono essere modificati per effettuare la coagulazione o la vaporizzazione. La differenza tra coagulazione e vaporizzazione è che la prima provoca poca vaporizzazione e dipende dai cambiamenti di temperatura per causare danno tissutale permanente; il tessuto viene a sfaldarsi progressivamente, con abbondante edema.

La vaporizzazione dipende dai cambiamenti di temperatura, >100°C, che causano una disidratazione dei tessuti [6,7,12,33]. Questo effetto diminuisce variamente approfondendosi nei tessuti, ed è causa di minore edema.

Il trattamento interstiziale consiste nell'inserimento della fibra nel tessuto prostatico, usando tecniche di coagulazione.

6.4.1.2. Fibre ad angolo retto

Nel 1991 viene descritta per la terapia dell'IPB la prostatectomia con laser sidefire Nd:YAG ecoguidata (TULIPTM) [43]. Negli anni successivi, la TULIPTM è stata abbandonata a vantaggio di una semplificazione della metodica, utilizzando un semplice sistema di laser side-fire Nd:Yag; questo consisteva in uno specchio placcato oro applicato all'estremità distale di una fibra laser flessibile (UrolaseTM) [9-11,23,25-27,31,35,36].

6.4.1.2.1. TECNICA DI INTERVENTO

La prostatectomia laser side-fire viene effettuata utilizzando il laser Nd:YAG a 1,064 nm ad alta energia (tipicamente compresa tra 40 e 80W). La fibra si adatta al cistoscopia standard e l'energia laser viene applicata per via transuretrale sotto controllo endoscopico. Tale procedura può essere effettuata con anestesia generale o locale, o a mezzo blocco periprostatico. Il tempo operatorio è approssimativamente 45 minuti. L'applicazione laser viene ripetuta sistematicamente sino a che tutto il tessuto prostatico ostruente non è stato coagulato.

6.4.1.2.2. RISULTATI, MORBILITÀ, DURATA, LIMITAZIONI

Molti studi hanno paragonato il laser side-fire alla TURP: se consideriamo gli studi randomizzati, i risultati sono pressochè simili in entrambi i gruppi, mostrando miglioramenti sovrapponibili riguardo al symptom score e al flusso, sebbene fossero superiori dopo TURP [4,5,14,17,19,24-27,31,32]. Questi studi hanno documentato come circa l'85% dei pazienti sottoposti a prostatectomia laser possano attendersi almeno il 50% di miglioramento sia del symptom score che del flusso (*LIVELLO DI PROVA III-IV*).

Per quanto riguarda la valutazione urodinamica complessa, diversi studi hanno dimostrato la capacità del laser side-fire nel produrre miglioramenti significativi dell'ostruzione vescicale; risultati di studi pressione flusso sono stati presentati da diversi autori [21,29,31,34,38,43]. Questi hanno evidenziato che dal 78.6 al 95% dei pazienti sottoposti a prostatectomia laser venivano disostruiti ad un follow up di 3-6 mesi (*LIVELLO DI PROVA V*).

Grazie all'eccellente emostasi prodotta dalla coagulazione a mezzo laser Nd:Yag, non è generalmente richiesta irrigazione vescicale e la perdita di sangue è statisticamente inferiore alla TURP; studi multicentrici sia americani che inglesi hanno documentato differenze significative nelle complicanze gravi legate al trattamento, asserendo che la prostatectomia laser sia

una procedura più sicura rispetto alla TURP [4,5,14,17,19,24-27,30,31,38]. Gli svantaggi sono un notevole aumento del tempo di cateterismo (fino a 120 giorni) e della percentuale di disuria postoperatoria (fino all'80%) [4,5,7,12,24,30,31,43] (*LIVELLO DI PROVA III*)

Nessun studio ha mai evidenziato la comparsa di impotenza o incontinenza. L'eiaculazione retrograda è stata riportata con un'incidenza fino al 22% [4,5,14,17,19,24-27,30,31,38] (*LIVELLO DI PROVA III*).

Per quanto riguarda la durata dell'efficacia clinica, questa può essere meglio giudicata sulla base degli studi con follow up a lungo termine. Kabalin ha pubblicato nel 1996 la sua esperienza di follow up a 3 anni, che però comprendeva solo 10 pazienti con tale follow up, contro 120 pazienti seguiti per 2 anni [45]. Il tasso di ritrattamento osservato dopo prostatectomia laser, approssimativamente il 2% per anno di follow up, sembrava paragonabile alla percentuale di reinterventi dopo TURP.

Sono stati però pubblicati studi con un follow up più esteso: uno studio italiano retrospettivo su 36 pazienti sottoposti a prostatectomia laser side-fire Nd:Yag [38] riporta come, a distanza di 5 anni, il 43,8% di loro era stato rioperato in quanto nuovamente ostruito; ulteriori studi riportano percentuali di trattamento superiori alla TURP oppure presentano un elevatissimo tasso di pazienti persi al follow up [8,16,17,18,20,22,24,31].

Questi dati suggeriscono pertanto cautela nelle indicazioni al trattamento laser, particolarmente in quei pazienti che potrebbero essere candidati alla TURP o alla TUIP; infatti, queste tecniche sembrano offrire migliori risultati a lungo termine e ed una efficacia paragonabile. (*LIVELLO DI PROVA II-V*)

I migliori risultati vengono ottenuti in ghiandole di peso inferiore ai 50-60 g. (*LIVELLO DI PROVA IV-V*)

6.4.1.3. Coagulazione laser interstiziale (ILC)

L'ILC nella cura dei LUTS/IPB era stata proposta nel 1991 da Hofstetter [39]. Lo scopo dell'ILC è quello di ottenere una riduzione di volume della ghiandola per diminuire l'ostruzione uretrale ed i sintomi. La necrosi coagulativa viene provocata all'interno dell'adenoma, risparmiando la superficie uretrale.

6.4.1.3.1. TECNICA OPERATORIA

Le fibre impiegate nell'ILC emettono radiazioni laser a bassa potenza [42]. Le fibre più comunemente usate sono ITT light guide TM, Dornier, Diffusor-Tip TM, Indigo. Per l'ILC vengono utilizzati il laser a diodi o Nd:YAG. L'ILC può essere effettuato usando l'accesso transuretrale, con anestesia locoregionale, locale o sistemica. La fibra laser viene introdotta con un cistoscopio nell'uretra. Il numero totale di applicazioni della fibra è dato dal volume e dalla conformazione della prostata.

6.4.1.3.2. RISULTATI, COMPLICANZE, DURATA, E LIMITAZIONI

Sono stati pubblicati numerosi studi comparativi tra ILC e TURP. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'ILC sui sintomi e sull'ostruzione. Tutti gli studi hanno riportato

notevoli miglioramenti sia del punteggio sintomatologico che del flusso massimo, del residuo urinario e del volume prostatico [1,2,3,32,33,35,40] (*LIVELLO DI PROVA III*)

Sono stati inoltre valutati i parametri urodinamici prima e dopo ILC. Gli studi pressione-flusso hanno dimostrato una riduzione significativa della pressione endovesicale, della pressione di apertura uretrale e della resistenza uretrale [2,33,42]. (*LIVELLO DI PROVA V*).

Tuttavia tale riduzione, come dimostrato da Mårtenson e de la Rosette che hanno eseguito prove urodinamiche avanzate in uno studio randomizzato su 14 pazienti sottoposti a TURP e 30 pazienti sottoposti a ILC, era inferiore a quella osservata dopo TURP: a 6 mesi infatti, i miglioramenti dell'URA nel gruppo ILC erano del 29% contro il 61% nel gruppo TURP [34]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

Altri studi prospettici randomizzati hanno paragonato i risultati raggiunti con ILC rispetto a quelli di altre tecniche laser e TURP. Muschter ha pubblicato uno studio su 97 pazienti con IPB gravemente sintomatica. 48 pazienti sottoposti a ILC sono stati confrontati con 49 pazienti sottoposti a TURP. Ad un follow up di 12 mesi, non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Tuttavia, quattro pazienti sottoposti a ILC (8,3%) sono stati successivamente sottoposti a TURP [33]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

Per quanto riguarda la morbilità, subito dopo ILC è presente un incremento dell'ostruzione accompagnato da ritenzione urinaria e LUTS da riempimento. Tali sintomi sono stati rilevati nel 5-15% dei pazienti nelle prime casistiche pubblicate; nei protocolli ad alta energia, la quasi totalità dei pazienti lamentava LUTS da riempimento che perduravano fino a 8-12 settimane.

Al fine di ridurre i LUTS da riempimento, il cateterismo post operatorio può raggiungere una media di 27 giorni; nel 70% dei casi il catetere viene rimosso entro 10 giorni. D'altra parte, sono stati riportati anche 102 giorni di cateterismo [1,2,3,32,33,35,40] (*LIVELLO DI PROVA III-V*).

Nessuno studio ha evidenziato impotenza o incontinenza persistente. L'eiaculazione retrograda è stata occasionalmente riferita con un'incidenza dal 0 all'11,9%. Le stenosi uretrali o del collo vescicale non sono comuni, 5%. La percentuale di ritrattamento è variabile fino al 15,4%, con un follow up massimo a 12 mesi [1,2,3,32,33,40]. (*LIVELLO DI PROVA III-V*).

Sono stati pubblicati due studi con follow up a lungo termine: il primo da Muschter et al, ed il secondo da Mårtenson et al: Muschter, in uno studio su 394 pazienti tra cui alcuni raggiungevano i 3 anni di follow up, ha riportato una percentuale di ritrattamento del 9,6% a un anno e del 3,1% per anno successivamente. (*LIVELLO DI PROVA V*)

Mårtenson, in uno studio randomizzato verso TURP, ha riportato una percentuale di ritrattamento del 20% (6 casi) per l'ILC ad un follow up di 2 anni, paragonato alla percentuale di ritrattamento del 7% (1 caso di uretrotomia) nei pazienti sottoposti a TURP [32,34]. (*LIVELLO DI PROVA III*).

6.4.1.4. Sintesi e raccomandazioni.

III Il trattamento laser (side fire e interstiziale) mostra miglioramenti statisticamente sovrapponibili alla TURP riguardo symptom score e flusso sebbene costantemente inferiori

- V Il laser side fire ottiene una disostruzione urodinamicamente dimostrabile a 3-6 mesi
- III Il laser interstiziale ottiene una disostruzione urodinamicamente dimostrabile a 6 mesi ma di entità inferiore alla TURP
- III Le perdite ematiche dopo trattamento laser (side fire e interstiziale) sono significativamente inferiori rispetto alla TURP
- III Tempo di cateterismo e incidenza di LUTS da riempimento dopo trattamento laser (side fire e interstiziale) sono significativamente superiori rispetto alla TURP
- III L'eiaculazione retrograda dopo trattamento laser (side fire e interstiziale) è significativamente inferiore rispetto alla TURP
- V La percentuale di ritrattamento dopo trattamento laser (side fire e interstiziale) è significativamente superiore rispetto alla TURP nel follow up a lungo termine

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

C

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

B

6.4.1.5. Bibliografia

1. 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 Apr;169(4):1411-6.
2. Hoffman RM, MacDonald R, Slaton JW, Wilt TJ.: Laser prostatectomy versus transurethral resection for treating benign prostatic obstruction: a systematic review. J Urol. 2003 Jan;169(1):210-5.
3. Corvin S, Schneede P, Siakavara E, Frimberger D, Zaak D, Siebels M, Reich O, Hofstetter A. : Interstitial laser coagulation combined with minimal transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Endourol. 2002 Aug;16(6):387-90.
4. 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: urodynamic effects. J Urol. 2002 Sep;168(3):1058-62.
5. 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 Aug;60(2):305-8.
6. Larson TR.: Rationale and assessment of minimally invasive approaches to benign prostatic hyperplasia therapy. Urology. 2002 Feb;59(2 Suppl 1):12-6.

7. Zlotta AR, Djavan B. : Minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia in the new millennium: long-term data. *Curr Opin Urol.* 2002 Jan;12(1):7-14.
8. Sengor F, Gurdal M, Tekin A, Yucebas E, Beysel M, Erdogan K. : Neodymium:YAG visual laser ablation of the prostate: 7 years of experience with 230 patients. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):184-7.
9. Muschter R, Gilling AP. : Lasers for median lobe hyperplasia. *Curr Urol Rep.* 2001 Aug;2(4):306-10.
10. Chacko KN, Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Brookes ST, Thorpe AC, Gujral S, Wright M, Kennedy LG, Neal DE. : Transurethral prostatic resection or laser therapy for men with acute urinary retention: the ClasP randomized trial. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):166-70; discussion 170-1.
11. Puppo P. : Long-term effects on BPH of medical and instrumental therapies. *Eur Urol.* 2001 Mar;39 Suppl 6:2-6.
12. Volpe MA, Fromer D, Kaplan SA. : Holmium and interstitial lasers for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a laser revival. *Curr Opin Urol.* 2001 Jan;11(1):43-8.
13. Wada S, Yoshimura R, Kyo M, Hase T, Masuda C, Watanabe Y, Ikemoto S, Kawashima H, Kishimoto T. : Comparative study of transurethral laser prostatectomy versus transurethral electroresection for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 2000 Oct;7(10):373-7.
14. Chahal R, Sundaram SK, Gogoi NK. : Assessment of voiding outcome, sexual function and quality of life two years following KTP/YAG hybrid laser prostatectomy. *Urol Int.* 2000;65(3):125-9.
15. Floratos DL, Sonke GS, Francisca EA, Kiemenev LA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. : Long-term follow up of laser treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction. *Urology.* 2000 Oct 1;56(4):604-9.
16. Bryan NP, Hastie KJ, Chapple CR. : Randomised prospective trial of contact laser prostatectomy (CLAP) versus visual laser coagulation of the prostate (VLAP) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. 2-year follow-up. *Eur Urol.* 2000 Sep;38(3):265-71.
17. Keoghane SR, Sullivan ME, Doll HA, Kourambas J, Cranston DW. : Five-year data from the Oxford Laser Prostatectomy Trial. *BJU Int.* 2000 Aug;86(3):227-8.
18. Gujral S, Abrams P, Donovan JL, Neal DE, Brookes ST, Chacko KN, Wright MJ, Timoney AG, Peters TJ. : A prospective randomized trial comparing transurethral resection of the prostate and laser therapy in men with chronic urinary retention: The CLasP study. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):59-64.
19. 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 Jun;37(6):695-701.
20. Floratos DL, de la Rosette JJ. : The value of urodynamics in laser prostatectomy. *Eur Urol.* 2000 May;37(5):509-16.
21. McAllister WJ, Absalom MJ, Mir K, Shivde S, Anson K, Kirby RS, Lawrence WT, Paterson PJ, Watson GM, Fowler CG. : Does endoscopic laser ablation of the prostate stand the test of time? Five-year results from a multicentre randomized controlled trial

- of endoscopic laser ablation against transurethral resection of the prostate. *BJU Int.* 2000 Mar;85(4):437-9.
22. Barba M, Leyh H, Hartung R. : New technologies in transurethral resection of the prostate. *Curr Opin Urol.* 2000 Jan;10(1):9-14.
 23. Keoghane SR, Lawrence KC, Gray AM, Doll HA, Hancock AM, Turner K, Sullivan ME, Dyar O, Cranston D.: A double-blind randomized controlled trial and economic evaluation of transurethral resection vs contact laser vaporization for benign prostatic enlargement: a 3-year follow-up. *BJU Int.* 2000 Jan;85(1):74-8.
 24. Shingleton WB, Terrell F, Renfro DL, Kolski JM, Fowler JE Jr. : A randomized prospective study of laser ablation of the prostate versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999 Dec;54(6):1017-21.
 25. Zorn BH, Bauer JJ, Ruiz HE, Thrasher JB. : Randomized trial of safety and efficacy of transurethral resection of the prostate using contact laser versus electrocautery. *Tech Urol.* 1999 Dec;5(4):198-201.
 26. Tuhkanen K, Heino A, Alaopas M. : Hybrid laser treatment compared with transurethral resection of the prostate for symptomatic bladder outlet obstruction caused by a large benign prostate: a prospective, randomized trial with a 6-month follow-up. *BJU Int.* 1999 Nov;84(7):805-9.
 27. Chin JL, McLoughlin RF, Downey DB. : Three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging of pelvic anatomy: potential for complications from minimally invasive procedures. *J Endourol.* 1999 Jul-Aug;13(6):451-9.
 28. Krautschick AW, Kohrmann KU, Henkel TO, Michel MS, Alken P. : Interstitial laser coagulation in benign prostatic hyperplasia: A critical evaluation after 2 years of follow-Up. *Urol Int.* 1999;62(2):76-80.
 29. Djavan B, Madersbacher S, Klingler HC, Ghawidel K, Basharkhah A, Hruba S, Seitz C, Marberger M. : Outcome analysis of minimally invasive treatments for benign prostatic hyperplasia. *Tech Urol.* 1999 Mar;5(1):12-20
 30. Bryan NP, Byrne L, Hastie KJ, Anderson JB, Moore KT, Chapple CR. : A pilot study for a randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of surgical treatments of the prostate. *BJU Int.* 1999 Feb;83(3):249-53.
 31. Tuhkanen K, Heino A, Ala-Opas M. : Contact laser prostatectomy compared to TURP in prostatic hyperplasia smaller than 40 ml. Six-month follow upwith complex urodynamic assessment. *Scand J Urol Nephrol.* 1999 Feb;33(1):31-4.
 32. Chertin B, Moriel EZ, Hadas-Halperin I, Abu-Arafah W, Lupa S, Zilberman M, Farkas A. : Laser prostatectomy. Long-term follow upof 303 patients. *Eur Urol.* 1999 Apr;35(4):285-8.
 33. Muschter R, Whitfield H: Interstitial Laser Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur. Urol.*, 35:147, 1999
 34. Mårtenson AC, de la Rosette JJMCH: Interstitial laser coagulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia using a diode laser system: results of an evolving technology. *Prost Cancer and Prost Dis* 2:148, 1999
 35. Muschter R, Whitfield H. : Interstitial laser therapy of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1999 Feb;35(2):147-54.

36. Costello AJ, Kabalin JN. : Side-firing Neodymium:YAG laser prostatectomy. *Eur Urol.* 1999 Feb;35(2):138-46.
37. Beerlage HP, Francisca EA, d'Ancona FC, Debruyne FM, De la Rosette JJ. : Urolase v ultraline fibers in laser prostatectomy: 3-year follow up of a randomized study. *J Endourol.* 1998 Dec;12(6):575-80.
38. Perachino M, Puppo P: Prostatectomia laser con metodica side-fire: risultati a distanza di 5 anni. *Acta Urol. Ital.*, 12 (Suppl. 1): 44, 1998
39. Mueller EJ : Contact laser vaporization of the prostate in patients on chronic anticoagulant therapy. *Tech Urol.* 1998 Sep;4(3):156-9.
40. Perlmutter AP, Muschter R. : Interstitial laser prostatectomy. *Mayo Clin Proc.* 1998 Sep;73(9):903-7.
41. Stein BS. : Neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser prostatectomy. *Mayo Clin Proc.* 1998 Aug;73(8):787-91.
42. te Slaa E, van Swol CF, Boon TA, Verdaasdonk RM, Doesburg WH, Debruyne FM, de la Rosette JJ. : Influence of decay of laser fibers during laser prostatectomy on clinical results. *J Endourol.* 1998 Jun;12(3):291-5.
43. Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, Scannapieco G: Transurethral Ultrasound-Guided Laser-Induced Prostatectomy: objective and subjective assessment of its efficacy for treating Benign Prostatic Hyperplasia. *J. Urol.*, 25:220, 1994
44. Te Slaa E, De Wildt MJAM, Rosier PFWM, Wijkstra H, Debruyne FMJ, De la Rosette JJMCH: Urodynamic assessment in the laser treatment of benign prostatic enlargement. *Br. J. Urol.*, 76:604, 1995
45. Kabalin JN, Bit G, Doll S: Neodymium:YAG Laser coagulation prostatectomy: 3 years of experience with 227 patients. *J. Urol.*, 155:181, 1996

6.4.2. Transurethral Microwave Thermotherapy (TUMT)

6.4.2.1. Introduzione

La termoterapia a microonde per via transuretrale è una metodica di ablazione del tessuto prostatico mediante calore condotto tramite un catetere transuretrale. Per effettuare la termoterapia transuretrale sono disponibili in commercio diversi generatori che lavorano con microonde di frequenza compresa fra 900 e 1300 MHz per raggiungere temperature intraprostatiche variabili tra i 70 e i 100 gradi. La capacità di penetrazione rispetto all'uretra varia tra i 6 e i 15 mm. La distinzione principale è tra i generatori con antenna monopolare e quelle bipolari, perchè negli ultimi è meno probabile che si verifichi il fenomeno del calore che si propaga lungo l'antenna con successive complicanze lungo l'uretra. (back heating). Inoltre negli ultimi anni si è cercato di aumentare la potenza di alcuni generatori per ottenere un maggiore effetto ablativo; questo significa che esistono generatori con diversi software e potenze pur essendo prodotti dalla stessa industria. In alcuni generatori il controllo della

temperatura intraprostatica real-time (feed back) ha permesso una ottimizzazione del trattamento. Non esistono dati di confronto tra i diversi generatori.

6.4.2.2 Selezione dei pazienti

A causa della molteplicità di apparecchiature e di software disponibili per la TUMT non esistono parametri sicuramente predittivi di efficacia da utilizzare nella selezione dei pazienti (LIVELLO DI PROVA III - IV)

Per i trattamenti ad alta energia i pazienti che ottengono i migliori risultati sono pazienti con prostate di grandi dimensioni e con ostruzione prostatica di media o severa entità, anche se in alcuni lavori questa correlazione non è stata confermata [1-3] (LIVELLO DI PROVA III)

I pazienti portatori di catetere vescicale per ritenzione di urina possono beneficiare del trattamento in circa il 70% dei casi [5] (LIVELLO DI PROVA V)

6.4.2.3. Iter diagnostico

Oltre al work-up di base per la diagnosi di iperplasia prostatica sono fortemente consigliabili l'uroflussometria e l'ecografia prostatica transrettale

L'uroflussometria permette una valutazione e selezione del paziente in quanto suggerisce la presenza di una iniziale, media o grave ostruzione (vedi selezione del paziente).

L'ecografia prostatica con sonda endorettale, oltre ad aiutare nella selezione del paziente, è obbligatoria in quanto prostate con volume inferiore ai 30 ml o con lunghezza prostatica <35 mm non possono essere trattate [1,5,6].

6.4.2.4. Risultati sui sintomi e qualità della vita

Negli studi comparativi randomizzati tra TURP e TUMT non vengono riportate differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli scores sintomatologici [2,8-13]. Ad un follow up medio di 2,5 anni la media del miglioramento dei sintomi è del 56% dopo TUMT e del 74% dopo TURP [2]. Inoltre se consideriamo i valori medi dell'IPSS [1], i risultati vengono riportati nella TAVOLA 6.4.2.-1.

TAVOLA 6.4.2. -1. Riduzione dei punteggi sintomatologici

IPSS	Pre	1 anno	2 anni	3 anni
TUMT	20	8	9	12
TURP	20	3	4	3

Malgrado la mancanza di significatività statistica, risulta evidente che i risultati sui sintomi non sono clinicamente paragonabili, soprattutto se si considera il long-term follow up. (LIVELLO DI PROVA III)

La metanalisi effettuata su una casistica di circa 2000 pazienti e pubblicata nelle linee guida dell'AUA evidenzia come la stima del miglioramento sintomatologico sia nettamente a favore della TURP. (LIVELLO DI PROVA III)

A questo bisogna aggiungere che anche quando non si rilevi una differenza statistica tra il gruppo TURP e il gruppo TUMT per i sintomi, la qualità di vita dei pazienti sottoposti a TUMT risulta peggiore in relazione ad una maggiore percezione della sintomatologia disurica [13] (LIVELLO DI PROVA III)

Gli studi comparativi randomizzati tra TUMT e sham Treatment (viene inserito il catetere antenna, ma il paziente non viene trattato) evidenziano un risultato migliore nei pazienti trattati ($p < 0.05$). La media dell'AUA symptom score diminuisce da 23 a 13 nei pazienti trattati e da 23 a 17.5 in quelli non trattati [5,11]. Purtroppo il massimo follow up è solo di 12 mesi. Se consideriamo come risultato soddisfacente un miglioramento del 50% dello score sintomatologico, questo risultato viene raggiunto al 6° mese di follow-up, rispettivamente nel 50% dei pazienti del gruppo TUMT e nel 19% dei pazienti del gruppo "sham" [11]. In uno studio comparativo randomizzato tra 2 diverse sessioni di trattamento (1ora vs 30 minuti) e un gruppo "sham", il risultato è superiore per i gruppi TUMT, ma non è statisticamente significativo [14]. Interessante è il fatto che i risultati, sotto il profilo sintomatologico, sono migliori nel gruppo di pazienti trattati per solo 30 minuti, rispetto al gruppo trattato per 1 ora. (Livello di Prova III)

Anche nel caso di una comparazione con alfa-litici, solo in uno studio, il risultato sintomatologico sembra essere superiore di circa il 35% nei pazienti trattati con TUMT ($p < 0.0005$) [6] (Livello di Prova III).

6.4.2.5. Risultati urodinamici

Negli studi randomizzati comparativi tra TUMT e TURP, la TURP fornisce in termini di media del flusso massimo un risultato nettamente superiore in termini di significatività statistica [1,2,8,9,12,13]. A 3 anni di follow up la media del flusso massimo tra pre e post trattamento migliora del 216% nel gruppo TURP rispetto al 29% del gruppo TUMT [1]. Un miglioramento del 29% corrisponde ad un miglioramento medio di circa 2,5 ml/s nei valori del flusso massimo; è difficile ritenere che un paziente possa percepire questa variazione come un sufficiente miglioramento clinico. Bisogna inoltre considerare che la variazione della media del flusso massimo (Q_{max}) nei pazienti trattati con TUMT non rimane costante nel tempo come si può capire dalla TAVOLA 6.4.2.-2 (LIVELLO DI PROVA III)

TAVOLA 6.4.2.-2. Media del Q_{max} pre e post TURP vs TUMT

Q_{max} ml/s	PRE	1 ANNO	2 ANNI	3 ANNI
TUMT	9,2	15,1	14,5	11,9
TURP	7,8	24,5	23,0	24,7

Lo studio urodinamico evidenzia che circa il 65% dei pazienti ostruiti prima della TURP presentano in seguito disostruzione vs il 34% dei pazienti sottoposti a TUMT [1,2], ma

bisogna specificare che in questi studi è stato introdotto un importante bias: solo il 67% dei pazienti trattati con TUMT risultava ostruito prima del trattamento contro il 78% dei pazienti sottoposti a TURP. Inoltre solo il 60% dei pazienti trattati è stato sottoposto ad esami urodinamico completo. Malgrado questo, tutti gli studi riportano una riduzione statisticamente significativa ($p < 0.001$) in tutti i parametri di ostruzione dei pazienti sottoposti a TUMT. (*LIVELLO DI PROVA III*). Nel 1996 uno studio single arm effettuato su 120 pazienti trattati con TUMT evidenziava una variazione della relazione della resistenza uretrale passiva lineare da 3.0 a 1.4 [15]. Gli stessi autori nel 2001 [1] presentavano una casistica di 59 pazienti trattati con TUMT e una variazione della relazione della resistenza uretrale passiva lineare da 3.0 a 2.0, che veniva comparato con il risultato di 43 pazienti sottoposti a TURP nei quali lo stesso parametro variava da 3 a 0.

In uno studio randomizzato di confronto tra TUMT e Sham Treatment i miglioramenti nella media del flusso massimo riportati a 6 mesi di follow up sono: da 7,7 ml/s a 10,7 ml/s per il gruppo trattato versus da 8,1 ml/s a 9,8 ml/s per il gruppo non trattato. Tra i 2 gruppi viene riportata una differenza statistica ($p < 0.05$) [11]. In altri studi viene riportata una differenza di circa il 50% nei risultati uroflussometrici dei 2 gruppi.[5,14]

Uno studio di confronto con gli a1 litici ha evidenziato una variazione della media del flusso massimo superiore del 22% ($p < 0.0005$) per il gruppo sottoposto a TUMT. Interessante è uno studio comparativo tra TUMT e TUIP, TURP e Laser interstiziale dove la TUIP presenta risultati uroflussometrici superiori al Laser e alla TUMT [12] (*LIVELLO DI PROVA III*)

6.4.2.6. Risultati ecografici

Alcuni studi riportano il riscontro mediante ecografia transrettale di cavitazioni della loggia prostatica in circa il 40% dei pazienti [2,3,11]

In uno studio randomizzato comparativo TUMT/TURP, la media del volume prostatico ha riportato una variazione del 51% nel gruppo TURP versus il 35% nel gruppo TUMT. È logico pensare che un volume estrapolato dalle dimensioni determinate ecograficamente con caliper posizionato ai limiti dell'organo, non sia da considerarsi significativo nello studio di metodiche che inducono cavitazioni dell'adenoma prostatico.

La valutazione del residuo post-minzionale per via ecografica nei pazienti sottoposti a TUMT è sicuramente importante, in relazione ai risultati che si evincono da alcuni studi dove non si verifica una variazione significativa del residuo tra prima e dopo il trattamento [1,8,11]. È vero che il gruppo dei pazienti TUMT presentano un residuo postmizionale esiguo di circa 30 ml prima del trattamento, ma proprio per questo sono necessarie due considerazioni:

1. si introduce un bias nei lavori randomizzati in quanto il residuo postmizionale dei pazienti TURP è circa il doppio
2. Il residuo post-TUMT rimane costante al follow up, mentre quello dei pazienti TURP si approssima al nullo.

Infine l'edema prostatico dovuto al trattamento potrebbe essere responsabile di una ritenzione cronica d'urina nel primo periodo post-trattamento, difficilmente valutabile clinicamente per la presenza di LUTS da riempimento.

6.4.2.7. Complicanze

La Food and Drug Administration, in relazione ai reports di alcune gravi complicanze, raccomanda il preciso riferimento ai criteri di selezione e alle procedure da seguire prima e durante il trattamento [7]

Negli studi randomizzati la percentuale di complicanze per la TUMT varia dal 2% al 40%, mentre per la TURP varia dal 17% al 27% [8-12]. In uno studio randomizzato comparativo con TURP e Interstitial laser coagulation la % di complicanze risulterebbe inferiore al laser: 47% vs 65% [12].

Le complicanze più frequenti risulterebbero essere:

- cateterizzazione post/trattamento (da 3 a 14 giorni) (18-23%)
- LUTS da riempimento (92 - 100%)

La ritenzione acuta di urina post-trattamento è presente in quasi tutti i pazienti per circa 2-3 giorni, dopo questo periodo circa il 20% dei pazienti necessita di un catetere vescicale a dimora per circa 2 settimane [8,9,11]. Vengono anche riportati casi sporadici di stenosi uretrali o sclerosi della loggia prostatica [10]

6.4.2.8 Attività sessuale

Nelle linee guida dell'AUA la metanalisi degli studi randomizzati controllati non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra l'incidenza del deficit erettivo dopo Prostatron 2.0 o 2.5 e TURP.

Nessuna differenza significativa è stata riportata anche nella metanalisi degli studi di confronto tra TUMT e sham treatment [11]. Allo stato attuale non esistono dati concreti relativi ai risultati del Targis o Prostalund. Nella metanalisi dei lavori single arm viene riportata una incidenza di deficit erettivi <3%. Una moderata riduzione della funzione erettiva è stata riportata nel 18,2% dei pazienti sottoposti a TUMT in uno studio prospettico non randomizzato di confronto tra TURP e altre 3 metodiche [16]. Nella TAVOLA 6.4.2.-3 vengono anche riportate le percentuali di perdita o alterazione dell'eiaculazione estratte dallo stesso studio. (LIVELLO DI PROVA IV)

TAVOLA 6.4.2.-3: % di decremento della funzione erettiva ed eiaculatoria dopo TURP e altre 3 tecniche minivasive

DECREMENTO	TURP	TUMT	ILC	TUNA
Erezione	26,5	18,2	18,4	20
Eiaculazione	48,6	28,1	21,6	24,3

Viene riportata una incidenza di eiaculazione retrograda pari al 22% dopo trattamento con Prostatron 2.5 [18], ma in pazienti sottoposti ad esame seminale prima e a 7 mesi di follow up dopo Prostatron non è stata riscontrata nessuna differenza per esame seminale e

morfologia degli spermatozoi [19].

6.4.2.9. Fallimenti

Viene definito fallimento la necessità di un secondo trattamento sia esso chirurgico o medico. La percentuale di fallimenti dopo TUMT è di circa il 20% ma va attentamente considerato il fatto che il follow up di questi lavori è breve. [1,2,9,11] (*LIVELLO DI PROVA III*)

La maggiore parte dei fallimenti, circa l'80%, sembra verificarsi nel primo anno di follow up [1,2].

Tuttavia nell'unico studio con 4 anni di follow up la percentuale di pazienti soddisfatti cala dal 62% al primo anno al 23% a 4 anni e la mediana di ritrattamento è di 45 mesi [20]. (*LIVELLO DI PROVA III*).

La percentuale di pazienti che ricorrono ad un secondo trattamento dopo TUMT deve essere comunque analizzata e corretta in comparazione con i risultati ottenuti nei pazienti sottoposti a TURP: 8/73 nel gruppo TURP (11%) vs 14/82 nel gruppo TUMT (17%) [1] Una stima approssimativa porterebbe a credere che la TUMT presenta solo il 6% di fallimenti superiore alla TURP, ma una riflessione merita il fatto che in circa il 50% dei casi di ritrattamento post TURP, questo era dovuto a complicanze o problemi non correlabili né all'intervento né all'iperplasia prostatica.

Inoltre la percentuale di ritrattamenti dopo TURP riferita in questo lavoro è superiore a quanto generalmente riferito in letteratura (*VEDI 6.3.1.7.1.*).

6.4.2.10. Follow Up

I pazienti sottoposti a termoterapia necessitano di un accurato e frequente controllo dopo il trattamento, in quanto le complicanze maggiori accadono nei primi tre mesi. Le linee guida europee raccomandano un controllo a 6 settimane, a 3 e 6 mesi e poi annualmente con visita, IPSS, uroflussometria, valutazione del residuo postminzionale [21]

6.4.2.11. Sintesi e raccomandazioni

III,IV A causa della molteplicità di apparecchiature e di software disponibili per la TUMT non esistono parametri sicuramente predittivi di efficacia da utilizzare nella selezione dei pazienti

III Per quanto riguarda gli score sintomatologici la TUMT è superiore al trattamento sham (solo se si considera come risultato il miglioramento dello score del 50%) e al trattamento con gli a1-litici

III Per quanto riguarda gli score sintomatologici e la qualità di vita la TURP è superiore alla TUMT

- III* I risultati urodinamici di comparazione tra TUMT e trattamento “sham” non sono conclusivi
- III* La TURP risulta superiore alla TUMT per quanto riguarda i parametri urodinamici
- III* Le complicanze più frequenti della TUMT sono il prolungato cateterismo post trattamento e i persistenti LUTS di riempimento
- III* Il trattamento TUMT non è esente da rischi per quanto concerne sia la funzione erettiva sia l'eiaculazione
- III* La percentuale di pazienti che richiedono un ritrattamento dopo TUMT è superiore alla TURP

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

B

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

E

La valutazione del residuo post minzionale 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

B

6.4.2.12. Bibliografia

1. Floratos DL, Kiemeny LA, Rossi C, Kortmann BB, Debruyne FM, de La Rosette JJ: Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol*, 2001; 165(5), 1533-8.
2. D'Ancona FC, Francisca 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(2), 259-64
3. Hallin A, Berlin T: Transurethral microwave thermotherapy of benign prostatic hyperplasia: do any pretreatment conditions predict the result?. *Eur Urol*, 1996;30(4),429-36
4. Berger AP, Niescher M, Spranger R, Steiner H, Bartsch G, Horninger W: Transurethral Microwave Thermotherapy (TUMT) with the Targis System((R)): A Single-Centre Study on 78 Patients with Acute Urinary Retention and Poor General Health. *Eur Urol*, 2003; 43(2),176-80
5. Albala DM, Fulmer BR, Turk TM, Koleski F, Andriole G, Davis BE, Eure GR, Kabalin JN, Lingeman JE, Nuzzarello J, Sundaram C: Office-based transurethral microwave thermotherapy using the TherMatrix TMx-2000. *J Endourol*, 2002; 16(1), 57-61

6. Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG, Remzi M, Fakhari M, Waldert M, Basharkhah A, Planz B, Harik M, Marberger M: Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. *Urology*, 2001: 57(1), 66-70.
7. FDA/Center for Devices and Radiological Health (CDRH) resources page. U.S. Food and Drug Administration Website. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P000043b.pdf>. Accessed January 15, 2003.
8. Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund J, Kroyer K, Ageheim H, Mattiasson: Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH—a randomized controlled multicenter study. *Urology*, 2002: 60(2),292-9
9. De La Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL, Kiemeny LA, Debruyne FM, Pilar Laguna M : Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int*,2003: 92(7), 713-8
10. Sall M, Bruskwewitz RC: Prostatic urethral strictures after transurethral microwave thermal therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1997: 50(6),983-5
11. Roehrborn CG, Preminger G, Newhall P, Denstedt J, Razvi H, Chin LJ, Perlmutter A, Barzell W, Whitmore W, Fritzs R, Sanders J, Sech S, Womack S: Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia with the Dornier Urowave: results of a randomized, double-blind, multicenter, sham-controlled trial. *Urology*, 1998: 51(1),19-28
12. Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC: Transurethral interstitial laser coagulation of the prostate and transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection or incision of the prostate: results of a randomized, controlled study in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2002: 90, 853-62
13. Francisca 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(5), 569-75
14. Brehmer M, Wiksell H, Kinn A: Sham treatment compared with 30 or 60 min of thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: a randomized study. *BJU Int*, 1999: 84(3), 292-6
15. de la Rosette JJ, de Wildt MJ, Hofner K, Carter SS, Debruyne FM, Tubaro :Pressure-flow study analyses in patients treated with high energy thermotherapy .*J Urol*, 1996 :156(4),1428-33
16. Arai Y,Aoki Y,Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y, Maekawa S,Ogura K: Impact of interventional Therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function a prospective study. *J Urol*, 2000: 164(4), 1206-11
17. Eliasson TU: Sexual function before and after transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol*,1996 :30(2),99-102
18. 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(2),181-5
19. Hallin A: Does transurethral microwave thermotherapy (TUMT) affect emission of semen? *Scand J Urol Nephrol*, 1998: 32(3),211-4

20. Hallin A, Berlin T: Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: clinical outcome after 4 years. J Urol 1998 : 159(2),459-64
21. Jean JMCH de la Rosette, Gerasimos Alivizatos, Stephan Madersbacher, Massimo Perachino, David Thomas, Francois Desgrandchamps, Michel De Wildt: EAU guidelines on BPH. Eur Urol 2001;40:256-263

6.4.3. Transurethral Needle Ablation (TUNA)

6.4.3.1. Introduzione

L'ablazione con aghi per via transuretrale richiede:

- 1) Un generatore che produce energia a bassa radiofrequenza (490 KHz). Questo è completamente automatizzato da un software che controlla real time la potenza, in funzione di parametri quali l'impedenza del tessuto prostatico e la temperatura uretrale. All'inizio del trattamento possono essere stabilite le temperature che si vogliono raggiungere, la durata del trattamento e se utilizzare un singolo o entrambi gli aghi.
- 2) Un catetere monouso, montato su un sistema meccanico riutilizzabile necessario per comandare la fuoriuscita di 2 aghi-elettrodo dalla punta del catetere. All'interno del catetere viene montata un ottica 0 gradi che permette di controllare perfettamente la zona di infissione degli aghi a livello dell'uretra prostatica. Gli aghi-elettrodo fuoriescono dalla punta del catetere con un angolo di 90 gradi. Gli aghi sono ricoperti in prossimità del catetere da guaine di teflon che hanno il preciso compito di proteggere la parete uretrale dal danno del calore. Inoltre la presenza di termocoppie alla punta del catetere e all'estremità delle guaine permette il monitoraggio della temperatura intraprostatica e dell'uretra. La lunghezza di fuoriuscita degli aghi viene decisa in funzione del diametro trasversale prostatico in modo tale che la punta dell'ago rimanga a circa 5 mm dalla capsula prostatica.
- 3) L'obiettivo del trattamento è produrre lesioni necrotiche di forma ovale all'interno del tessuto. La radiofrequenza non produce direttamente calore, ma provoca una eccitazione degli atomi e delle molecole, in modo tale che il calore venga prodotto all'interno del tessuto. La propagazione della radiofrequenza dipende dalla conduttanza del tessuto; in modo pratico se la potenza è tale che il tessuto in prossimità dell'ago subisce la carbonizzazione, la radiofrequenza non si propaga e non si otterrà la lesione ovoidale. Ecco perchè la potenza viene corretta in funzione dell'impedenza tessutale. Le temperature medie raggiunte all'interno del tessuto sono di circa 50 gradi con temperature di circa 70-80 gradi alla punta dell'ago.
- 4) Il paziente viene pre-trattato con benzodiazepine e FANS. Il Trattamento viene effettuato con il paziente in posizione litotomica (come se dovesse effettuare una cistoscopia) La durata media di ogni lesione è di 5 minuti, considerando una prostata di medie dimensioni sono necessarie 4 lesioni, 2 per ogni lobo, quindi il trattamento in totale richiede circa 20 minuti.

Negli ultimi 10 anni, il generatore TUNA e il catetere sono stati modificati più volte

dalla ditta produttrice, questo rende difficile un confronto tra i dati di diversi studi effettuati in epoche diverse.

6.4.3.2. Selezione dei pazienti

È intuitivo pensare che uno dei principali criteri di selezione è il peso o volume prostatico, in quanto prostate troppo grosse richiedono un numero elevato di lesioni e quindi i tempi di trattamento risulterebbero troppo lunghi per un paziente senza anestesia e in posizione litotomica. È stata da alcuni autori anche proposta una anestesia locale per via transperineale con buoni risultati sul dolore del paziente [1], ma spesso sono la posizione e il catetere TUNA nell'uretra le cause di fastidio per il paziente che deve subire un lungo trattamento. (*LIVELLO DI PROVA IV*)

In uno studio single arm i pazienti sintomatici che presentano un numero di Abrams Griffith vicino a 40 (zona equivoca per ostruzione) risultano essere i pazienti che presentano i migliori risultati sui sintomi e sulla qualità di vita [2]. Tuttavia questo dato non viene confermato negli studi randomizzati versus TURP [3,4]. Buoni risultati vengono anche riportati in pazienti portatori di catetere, ma usualmente richiedono un numero elevato di lesioni e un tempo di trattamento di circa 1 ora. [5], inoltre il dato non viene confermato da altri autori [3]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

In uno studio prospettico comparativo con la TURP in pazienti minimamente ostruiti vengono riportati risultati sui sintomi e sul flusso sovrapponibili [4]. L'assenza di anestesia e complicanze maggiori rende il trattamento TUNA metodica auspicabile in pazienti sintomatici, ma con una ostruzione in fase iniziale [5]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

Agli albori della metodica, una delle controindicazioni al trattamento TUNA era la presenza di lobo medio prostatico; attualmente, con la possibilità di utilizzare un solo ago attivo, questa controindicazione è decaduta.

6.4.3.3. Iter diagnostico

Oltre all'iter diagnostico standard per IPB, verrebbe raccomandato una ecografia prostatica transrettale per ottenere una precisa valutazione dei diametri prostatici. Le dimensioni prostatiche sono indispensabili ai fini della pianificazione del numero di lesioni necessarie e per decidere la lunghezza di "fuoriuscita" degli aghi. Una ecografia sovrapubica con determinazione precisa delle dimensioni prostatiche potrebbe considerarsi sufficiente.

6.4.3.4. Risultati sui sintomi e qualità della vita

Sono disponibili dati di trials comparativi con TURP o studi osservazionali single arm. La Food and Drug Administration non ha autorizzato studi randomizzati TUNA verso trattamento Sham [11]. Viene riportato un miglioramento statisticamente significativo degli scores sintomatologici già al primo mese di follow up ($p < 0.0001$) e nessuna differenza significativa nei riguardi dei pazienti sottoposti a TURP [3,8,10,11]. Il miglioramento, valutato con l'AUA Symptoms score, viene mantenuto nel primo anno anche se è nettamente superiore per i pazienti sottoposti a TURP ($p < 0,04$) [11]. A un anno di follow up il 78% dei pazienti sottoposti a TUNA presenta più del 50% di miglioramento dell'AUA symptom score contro

il 91% dei pazienti resecati [10,11]. Anche per quanto riguarda la qualità di vita i risultati TUNA/TURP sono sovrapponibili. La media dei valori dell'IPSS in pazienti TUNA, subisce un miglioramento medio da 20 a 7 al follow up annuale [2,8,10]. Tuttavia ad una analisi dei valori di IPSS a 2 anni di follow up la tendenza è ad un peggioramento: valori medi di 10 contro 7 a 12 mesi di follow up [2,10]. (LIVELLO DI PROVA III)

L'unico lavoro con un follow up di 5 anni evidenzia un mantenimento dei risultati sui sintomi nel tempo, ma questo è solo uno studio osservazionale multicentrico in cui è introdotto un importante bias: il numero di pazienti pre trattamento è del 30% superiore al numero dei pazienti controllati a 5 anni di follow-up. (LIVELLO DI PROVA V)

6.4.3.5. Risultati urodinamici

I valori medi del flusso massimo migliorano da circa 7 ml/sec a 15 ml/s al follow up annuale [3,4,8,11]. I gruppi TURP utilizzati per comparazione negli studi randomizzati hanno presentato un valore medio di 8.4 ml/s e di 20 ml/s rispettivamente prima e a distanza di 12 mesi [8,11]. La differenza statistica tra i 2 gruppi a 12 mesi di follow up è significativa. Un miglioramento superiore al 50% è stato ottenuto nel 62% dei pazienti TUNA e nel 82% dei pazienti TURP a distanza di un anno di follow up [11]. Tuttavia non vengono riportati in letteratura follow up più lunghi in studi randomizzati TUNA/TURP (max 18 Mesi). Negli studi single arm vengono riportati risultati contrastanti con un miglioramento dal 30% al 70% 2 anni dopo TUNA [9,10]. Al follow up medio di 63 mesi, la media del flusso massimo risulta incrementata da 8.6 ml/s to 12.1 ml/s ($p < 0.01$, t-test) e solo nel 24% dei pazienti si riscontra una variazione superiore al 50% rispetto al pre trattamento [9]. (LIVELLO DI PROVA III)

Un particolare commento meritano i risultati urodinamici: negli studi randomizzati la media della pressione detrusoriale al flusso massimo si riduce da 78.7 cm/H₂O a 37.2 cm/H₂O per il gruppo TURP vs una riduzione da 75.8 cm/H₂O a 54.9 cm/H₂O per il gruppo TUNA ($p = 0.036$) [3]. Se controlliamo il numero di Abrams-Griffith, nel primo gruppo la variazione è da 58.3 a 10.9, mentre nel secondo è da 61.2 a 37.2. Un numero di Abrams-Griffith di 40 corrisponde alla zona di ostruzione equivoca, quindi una interpretazione intuitiva dei dati porterebbe a credere che il TUNA non solo non disostruisce quanto la resezione, ma che i pazienti nella zona di ostruzione nel nomogramma di Griffith prima del TUNA, al controllo successivo si spostano al massimo nella zona equivoca e non nella zona di disostruzione. (LIVELLO DI PROVA III)

Questo dato viene confermato dagli studi single arm a più lungo follow up dove la pressione detrusoriale al flusso massimo diminuisce mediamente solo del 25% [2-10]. Un'analisi con curva pressione-flusso su 120 pazienti evidenzia come i pazienti sintomatici, ma minimamente ostruiti siano quelli che presentano i migliori risultati al follow up [2]. (LIVELLO DI PROVA V)

Uno studio prospettico comparativo tra TUNA e TURP in pazienti sintomatici ma con ostruzione iniziale, ha evidenziato risultati urodinamici superiori nel gruppo TURP, ma al follow up tutti i pazienti TUNA sono risultati disostruiti in relazione al nomogramma di Griffith [6]. (LIVELLO DI PROVA III)

Questo fa ipotizzare che la TUNA più che provocare ablazione tessutale, provochi necrosi coagulativa dei tessuti con distruzione dei recettori alfa con conseguente blocco per-

manente della loro attività. Ecco perchè l'azione disostruttiva è più evidente nei pazienti affetti da ostruzione in fase iniziale, in quanto la maggior parte di essi sembra essere affetto da ostruzione dinamica su base recettoriale piuttosto che da ostruzione statica dovuta all'iperplasia del tessuto prostatico [2,9] (*LIVELLO DI PROVA VI*)

6.4.3.6. Risultati ecografici

Le dimensioni prostatiche determinate mediante ecografia prostatica transrettale non vengono ridotte significativamente dal trattamento TUNA (mediamente 9%) [3,10].

La valutazione ecografica del residuo post-minzionale nei vari studi ha evidenziato una riduzione media da 75 ml a 40 ml ($p < 0.05$). La variazione media riportata è tra il 13 e l'80% [1-3,8-11].

È sorprendente come in uno studio randomizzato TUNA / TURP ad 1 anno di follow up i risultati siano da 101 +/- 10 ml a 73,2 +/- 11.4 ml per il TUNA e da 111.9 +/- 9,5 ml a 53,7 +/- 7.1 ml per la TURP [11]. La differenza tra i 2 gruppi sebbene abbia una significatività statistica ($p=0.0163$), non ha rilevanza clinica. (*LIVELLO DI PROVA III*)

In relazione a questi dati contrastanti il monitoraggio ecografico del residuo post minzionale è da ritenersi obsoleto. La valutazione ecografica del residuo potrebbe trovare una utilità pratica in quei pazienti che hanno presentato ritenzione acuta di urina e/o che hanno richiesto il posizionamento del catetere vescicale dopo TUNA, se effettuato nelle prime settimane post-trattamento. (*LIVELLO DI PROVA VI*)

6.4.3.7. PSA

Il PSA aumenta da 6 a 36 volte nelle prime 24 ore dopo il trattamento TUNA. Dopo 1 mese i valori ritornano a quelli usuali e rimangono stabili a 3 e 6 mesi. La media del PSA rimane costante al terzo e sesto anno di follow up (da 3.6 ng/ml pre a 3.3 ng/ml a 5 anni di follow-up) [9]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

6.4.3.7. Complicanze

Non vengono riportati casi di complicanze intraoperatorie. Se l'impedenza tissutale è troppo alta il generatore si blocca automaticamente e quindi è necessario riposizionare gli aghi, ma ciò accade raramente [2]. Circa il 22% dei pazienti riferisce dolore o fastidio durante il trattamento [8].

La macroematuria senza coaguli è la complicanza più frequente e oscilla tra il 30% e l'80% dei casi, ma non determina alterazioni dei valori di concentrazione dell'emoglobina nel sangue [7]. Rare sono le infezioni delle vie urinarie (7%) e le stenosi uretrali (< 1%); i LUTS da riempimento sono presenti solo nei primi 2-3 giorni dopo il trattamento [2,3,4] (*LIVELLO DI PROVA III*)

Dal 20 al 40% dei pazienti richiede il posizionamento di un catetere, in genere per un tempo non superiore ai 3-4 giorni [2,8] (*LIVELLO DI PROVA III*)

6.4.3.8. Attività sessuale

Nella maggior parte degli studi randomizzati versus TURP e negli studi osservazionali non vengono riportati nuovi casi di deficit erettivo correlabile al trattamento TUNA [2,3,10,11]. Nel gruppo di controllo sottoposto a resezione è stata riportata una incidenza di deficit erettivo del 12.7% [11]. Nel trial americano a 12 mesi di follow up vengono riportati 2 casi di impotenza post-TUNA (<2%) e, considerando lo score 0-6 per una valutazione delle erezioni, nessuna differenza statistica veniva riportata fra prima e dopo TUNA (score pre 2,7+/-2,2 vs 2,6 +/-2,3) [8]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

Arai in un trial comparativo non randomizzato con altre metodiche riporta un decremento della funzionalità erettiva nel 20% dei pazienti contro un 26%, 18,2% e 18,4% rispettivamente nei pazienti sottoposti a TURP, TUMT e Laser interstiziale [12]. (*LIVELLO DI PROVA V*)

Circa il 13% dei pazienti sottoposti a TUNA vs il 54% di quelli sottoposti a TURP riferiscono una riduzione della quantità dell'eiaculato, ma nessuno riferisce eiaculazione retrograda [11]. Quest'ultimo dato viene confermato dagli studi single arm [2,8,9]. (*LIVELLO DI PROVA III*)

Tuttavia 9 dei 31 pazienti (29%) trattati dal gruppo di Arai riferiscono di non avere eiaculazione o di aver subito un grande decremento nella quantità della stessa a 3 mesi di follow up dopo TUNA; un altro 35% riferisce una lieve riduzione [12].

Inoltre Roehrborn riporta che l'incidenza di eiaculazione retrograda o comunque assenza di eiaculazione è diversa a secondo che venga evidenziata mediante un questionario fornito al paziente oppure venga rilevata direttamente: 14 casi (16.5%) vs 1 caso (< 1%) [11].

6.4.3.9. Fallimenti

A 5 anni di follow up il 23.3% dei pazienti sottoposti a TUNA hanno richiesto un'ulteriore terapia: 7% a 1 litici, 4% ritrattamenti TUNA, circa il 13% TURP. Circa il 60% dei fallimenti avviene nei primi tre anni di follow up [9]. Il 13% dei pazienti trattati con TUNA va incontro a TURP già nel primo anno di follow up [10] (*LIVELLO DI PROVA V*)

Nel confronto con altre metodiche è stato evidenziato che a 2 anni di follow up il 4% dei pazienti sottoposti a TURP richiede un ritrattamento al 23,5% dopo TUVAP, 26,7% dopo VLAP, 15% dopo HIFU e 20% dopo TUNA.[7] (*LIVELLO DI PROVA V*)

6.4.3.10. Follow Up

In tutti gli studi effettuati i pazienti sono stati controllati a distanza di un mese, 3 mesi, 6 mesi e poi 1 volta all'anno [3,8]. In relazione alla sicurezza della metodica non è necessario controllare i pazienti così assiduamente. Il paziente può essere controllato nelle prime settimane se si verificano complicanze. In seguito è sufficiente un controllo a 6 mesi e ogni anno [9]. Il controllo deve essere effettuato soprattutto valutando i sintomi e il residuo post-minzionale ecografico che potrebbe evidenziare una ritenzione cronica d'urina paucisintomatica.

Quindi dopo TUNA i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita nelle prime settimane solo se si verificano complicanze maggiori (ritenzione di urina); il controllo a sei mesi

dovrebbe comprendere la visita e la valutazione del residuo postminzionale. Successivamente vista e uroflussometria possono essere eseguite annualmente; la valutazione del residuo postminzionale dovrebbe essere prevista se al controllo a sei mesi esso è risultato >30-40 ml

6.4.3.11. Sintesi e raccomandazioni

- III Non esistono parametri sicuramente predittivi di efficacia da utilizzare nella selezione dei pazienti candidabili a TUNA
- III I risultati della TUNA sui sintomi sono sovrapponibili a quelli della TURP nel corso dei primi mesi; a un anno il miglioramento post TURP è superiore; mancano dati certi relativi ai risultati a lungo termine
- III La TURP risulta superiore alla TUNA per quanto riguarda i parametri urodinamici
- III La cateterizzazione dopo TUNA è necessaria nel 20-40% dei pazienti
- III La complicanza più frequente della TUNA è la macroematuria
- III L'incidenza di deficit erettivo dopo TUNA è inferiore al 2%
- III Resta da determinare la reale incidenza dell'eiaculazione retrograda dopo TUNA che comunque è inferiore rispetto alla TURP
- V La percentuale di pazienti che richiedono un ritrattamento dopo TUNA è superiore alla TURP

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

B

6.4.3.12. Bibliografia

1. Issa MM, Perez-Brayfield M, Petros JA, Anastasia K, Labadia AJ, Miller LE: A prospective study of transperineal prostatic block for transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: the Emory University Experience. J Urol, 1999; 162(5),1636-9
2. Campo B, Bergamaschi F, Corrada P, Ordesi G: Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: a clinical and urodynamic evaluation. Urology, 1997; 49(6),847-50
3. Roehrborn CG, Burkhard FC, Bruskewitz RC, Issa MM, Perez-Marrero R, Naslund MJ, Shumaker BP: 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(1),92-7

4. 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(2),103-7
5. Meyer J: Use of transurethral needle ablation of the prostate for acute urinary retention. *J Urol* 2002; 168(3),1107
6. 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
7. 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(6),695-701
8. Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz RC, Naslund MJ, Oesterling JE, Perez-Marrero R, Shumaker BP, Narayan P: Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective, multicenter U.S. study. *Urology* 1998 :51(3),415-21
9. 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(1), 89-93
10. Steele GS, Sleep DJ: Transurethral needle ablation of the prostate: a urodynamic based study with 2-year followup. *J Urol* 1997:158(5),1834-8
11. Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, Naslund MJ, Perez-Marrero R, Shumaker BP, Oesterling JE: 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(5),1588-93
12. Arai Y,Aoki Y,Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y, Maekawa S,Ogura K: Impact of interventional Therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function a prospective study. *J Urol,* 2000: 164(4), 1206-11

6.4.4. Altri trattamenti

6.4.4.1. Stent prostatici

Esistono diversi tipi di stent prostatici; la distinzione tra stent temporanei e stent definitivi è la più semplice. Gli stents temporanei sono ausili che vengono usualmente utilizzati dopo altri trattamenti e in sostituzione dei cateteri vescicali, perciò non è possibile una loro valutazione come terapia mininvasiva.

Il posizionamento degli stent può essere effettuato senza anestesia, ma la maggior parte dei pazienti richiede una sedazione o l’anestesia spinale; usualmente viene proposto a pazienti ad alto rischio operatorio [2,4]. (*LIVELLO DI PROVA V*)

Una delle controindicazioni relative è la presenza di lobo medio molto protrudente in

vescica per l'alto numero di dislocazioni e incrostazioni riportate in questi casi [2].

Le complicanze più frequenti sono la disuria persistente per 2-3 settimane e in <10% dei casi il malposizionamento o la dislocazione dello stent [1,2,4] (*LIVELLO DI PROVA V*) Circa il 95% dei pazienti sottoposti a posizionamento di stent perchè portatori di catetere vescicale riesce a mingere spontaneamente [4]. (*LIVELLO DI PROVA V*)

Per i pazienti non portatori di catetere il miglioramento medio degli score sintomatologici a 24 mesi è circa del 90% ($p < 0.001$) [3,4]. Un altro lavoro riporta una riduzione dell'AUA symptom score del 60% (da 20,3 a 8,2, $p < 0.001$) nei primi 3 mesi di follow up e senza sostanziali cambiamenti nei pazienti che hanno raggiunto i 7 anni [1]. (*LIVELLO DI PROVA IV*)

La media dei valori di flusso massimo passa da 9.1 ± 0.5 ml/s a 13.1 ± 0.7 ml/s ($p < 0.001$) a 24 mesi di follow up[3]. (*LIVELLO DI PROVA IV*). Questo risultato viene confermato da altri studi, dove la variazione media risulta essere circa il 55% [2,4]. La media del residuo postmizionale varia da 115 a 35 ml a circa 2 anni di follow up [2-4]. Va tuttavia sottolineato che questi risultati non derivano da studi comparativi, anche non randomizzati, e che il follow up medio è troppo breve per confermare la durabilità dei risultati.

Non esistono dati concreti relativi all'attività sessuale, anche se viene riportato il mantenimento della eiaculazione se lo stent viene posizionato con l'estremità prossimale a circa 5 mm dal collo vescicale [4]. (*LIVELLO DI PROVA V*)

Nella valutazione dei risultati va considerato che circa il 23% dei pazienti subisce la rimozione dello stent nell'arco di 7 anni [5] (*LIVELLO DI PROVA V*); la causa più frequente è la crescita iperplastica del tessuto all'interno dello stent che si verifica nel 28% dei casi nel primo anno e che, nel 50% regredisce spontaneamente [2,4]. Nel 15% dei casi di ostruzione da iperplasia il paziente può essere sottoposto a resezione endoscopica con successo [2].

6.4.4.2. Transrectal High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Il trattamento con ultrasuoni focalizzati per via transrettale è stato introdotto nel 1992. Attualmente non sono disponibili dati da studi comparativi randomizzati e in letteratura sono presenti solo 4 lavori che si riferiscono all'esperienza di due gruppi. Il trattamento è usualmente ben tollerato, ma richiede una pesante sedazione.

L'IPSS si riduce in media da 15.8 ± 5.9 a 6.9 ± 4.4 a 3 mesi e 7.2 ± 5 a 6 mesi [7,8]. Questo miglioramento viene mantenuto in alcuni pazienti a 4 anni di follow up [6]. Il flusso massimo aumenta da circa 9 ml/s a 12.3 ml/s (+30%) dopo 12 mesi e gradualmente declina a 10.2 ml/s (+12%) dopo 4 anni [6-8]. Sotto il profilo urodinamico l'unico lavoro pubblicato evidenzia come circa l'80% dei pazienti ostruiti prima del trattamento rimane ostruito o cade nella zona equivoca del nomogramma Abrams-Griffith dopo il trattamento [8].

Le complicanze riportate sono soprattutto la ritenzione d'urina che dura da 3 a 6 giorni dopo HIFU e l'emospermia che può durare nell'80% dei casi per un tempo > 1 mese [6,8,12]. Non esistono dati relativi all'interferenza dell'HIFU con l'attività sessuale. Il fallimento medio a 4 anni è del 44%; questo dato si riferisce solo ai pazienti sottoposti a TURP e non considera quelli che richiedono altre forme di terapia. L'intervallo medio tra HIFU e TURP è di circa 2 anni; l'intervallo libero da ritrattamento è più lungo nei pazienti con documentata ostruzione in fase iniziale ($p=0.03$). (*LIVELLO DI PROVA V*)

6.4.4.3. Water Induced Thermotherapy (WIT)

La WIT è una procedura ambulatoriale che richiede una anestesia topica uretrale. Il catetere di 18 Fr è costruito con 2 palloncini, il primo per mantenere la posizione, il secondo per effettuare il trattamento. All'interno di quest'ultimo, che può essere gonfiato fino ad ottenere una dimensione di 50 Fr, viene fatta passare acqua calda a 60°C per 45 minuti [9]. Il diametro del palloncino sembra essere il maggior fattore responsabile della profondità della necrosi ottenuta (estensione dalla parete uretrale in senso laterale) ($p = 0.024$) [11].

Nel 45% dei casi è necessaria la cateterizzazione per 1 settimana, ma in circa il 25% dei pazienti il catetere deve essere mantenuto per più di un mese [9]. I pazienti portatori di catetere rimangono liberi da esso, dopo 1 mese, nel 90% dei casi [10].

Viene riportato un miglioramento medio degli score sintomatologici del 50% a 1 anno di follow up [9-11]. La qualità della vita è significativamente migliorata ($p < 0.01$) con un incremento del 50% nel 71,6% dei pazienti [9]. Il flusso massimo ad un anno aumenta del 70% ($p < 0,01$); il residuo post-minzionale si riduce del 60% [9-11].

Le complicanze più frequenti sono: l'11% disuria irritativa persistente per più di un mese, macroematuria nel 22% dei casi, infezione delle vie urinarie confermata da urinocoltura nel 32% dei casi [9]. L'attività sessuale, sia erezione sia eiaculazione non sembra mostrare differenze [9]. (LIVELLO DI PROVA V)

6.4.4.4. Alcoolizzazione intraprostatica e altre metodiche

L'alcoolizzazione intraprostatica è una metodica sperimentale di cui non sono disponibili dati se non su abstract.

Sono in fase di sperimentazione nuovi generatori per radiofrequenza per via transuretrale o transperineale.

Tutte queste metodiche in quanto sperimentali sono utilizzabili solo previa autorizzazione di un comitato etico, solo nell'ambito di trials clinici e previo esteso consenso informato.

6.4.4.5. Sintesi e raccomandazioni

- V La maggioranza dei pazienti portatori di catetere vescicale minge spontaneamente dopo il posizionamento di stent prostatico
- IV Punteggi sintomatologici, flusso e residuo post minzionale migliorano dopo posizionamento di stent prostatico ma questo dato non deriva da studi comparativi e controllati.
- V Un quarto degli stent prostatici deve essere rimossi nell'arco di 7 anni
- V La percentuale di fallimento dopo HIFU è elevata e clinicamente inaccettabile
- V La maggioranza dei pazienti portatori di catetere vescicale minge spontaneamente dopo WIT

VI Le casistiche relative alla WIT sono ancora troppo limitate per trarre delle conclusioni cliniche

VI L'alcolizzazione intraprostatica è una metodica sperimentale

Gli stent prostatici sono proponibili solo a pazienti ad alto rischio operatorio, cateterizzati o sintomatici ed ostruiti

C

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

D

La WIT è proponibile a pazienti ad alto rischio operatorio, cateterizzati o sintomatici ed ostruiti

C

6.4.4.6. Bibliografia

1. 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(3),216-23
2. Gesenberg A, Sintermann R: Management of benign prostatic hyperplasia in high risk patients: long-term experience with the Memotherm stent. *J Urol*, 1998;160(1),72-6
3. 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(3),353-62
4. Guazzoni G, Bergamaschi F, Montorsi F, Consonni P, Galli L, Matozzo V, Rigatti P: Prostatic UroLume Wallstent for benign prostatic hyperplasia patients at poor operative risk: clinical, uroflowmetric and ultrasonographic patterns. *J Urol*, 1993 :150(5 Pt 2),1641-6
5. Shah DK, Kapoor R, Badlani GH: Experience with urethral stent explantation. *J Urol* 2003 :169(4),1398-400
6. 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(6),687-94
7. Sanghvi NT, Foster RS, Bihrlé R, Casey R, Uchida T, Phillips MH, Syrus J, Zaitsev AV, Marich KW, Fry FJ : Noninvasive surgery of prostate tissue by high intensity focused ultrasound: an updated report. *Eur J Ultrasound* 1999;9(1),19-29
8. *Eur Urol* 1996;30(4):437-45 The urodynamic impact of transrectal high-intensity focused ultrasound on bladder outflow obstruction. Madersbacher S, Klingler CH, Schatzl G, Schmidbauer CP, Marberger M.
9. Muschter R, Schorsch I, Danielli L, Russel C, Timoney A, Yachia D, Jolkowsky E, Matalon G, Roder T, Nordling J: Transurethral water-induced thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2000;164(5),1565-69

10. Breda G, Isgro A: Treatment of benign prostatic hyperplasia with water-induced thermotherapy: experience of a single institution. *J Endourol* 2002 ;16(2),123-6
11. Corica FA, Cheng L, Ramnani D, Pacelli A, Weaver A, Corica AP, Corica AG, Larson TR, O'Toole K, Bostwick DG: Transurethral hot-water balloon thermoablation for benign prostatic hyperplasia: patient tolerance and pathologic findings. *Urology* 2000 ;56(1),76-80
12. 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(6),695-701

6.4.5. Valutazioni economiche sulle Terapie Mininvasive

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 per le terapie mininvasive la commissione non ritiene che vi siano evidenze economiche che possano supportare un tipo di intervento rispetto ad un altro o nei confronti delle terapie chirurgiche.

Fatta questa considerazione, per completezza riportiamo i dati rilevati dalla ricerca della letteratura.

Tre lavori considerano la TUMT (transurethral microwave thermotherapy), di cui uno, pubblicato 3 volte [1-3], è una modellizzazione e due sono prospettici [4-5]. Secondo tali studi la TUMT sarebbe meno costosa della TURP. In termini di efficacia, uno studio rileva che la TURP riduce maggiormente i sintomi [4], mentre nell'altro non si osservano differenze [5]. Nell'unica analisi costi utilità la TUMT ha un costo per QALYs rispetto alla terapia medica pari a 38.664 \$ [1-3]. C'è da sottolineare tuttavia che in questo lavoro le utilità sono state calcolate su un campione di soli 13 pazienti.

Per quanto riguarda le metodiche che utilizzano il laser sono presenti 6 studi [5-10], ma due lavori [7,10] prendono in considerazione tecniche oggi non utilizzate. N.B.: per i trattamenti con laser ad olmio si rimanda al capitolo 6.3.3. (*VEDI*). Quasi tutti gli studi hanno mostrato come le metodiche con il laser risultino più costose rispetto alla TURP, tuttavia tutti i lavori rilevano che il laser sarebbe meno costoso se la degenza dopo quest'ultimo trattamento fosse di 1-2 giorni. Uno studio, viceversa, mostrerebbe che la terapia con laser Nd:YAG è meno costosa della TURP [9].

Dalla ricerca della letteratura non sono stati rilevati lavori economici che considerino la TUNA (transurethral needle ablation) mentre ne è emerso uno sulla dilatazione prostatica con palloncino, tecnica chirurgica ormai abbandonata [11].

Infine è stato identificato un lavoro che non è una valutazione economica [12].

6.4.5.1. Bibliografia

1. Ackerman SJ, Rein AL, Blute M, Beusterien K, Sullivan EM, Tanio CP, Manyak -MJ, Strauss MJ. Cost effectiveness of microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: Part I - Methods. *Urology*, 2000: 56, 972-980
2. Blute M, Ackerman SJ, Rein AL, Beusterien K, Sullivan EM, Tanio C-P, Strauss MJ, Manyak MJ. Cost effectiveness of microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: part II—results. *Urology*, 2000: 56, 981-987.
3. Manyak MJ, Ackerman SJ, Blute ML, Rein AL, Buesterien K, Sullivan E-M, Tanio CP, Strauss MJ. Cost effectiveness of treatment for benign prostatic hyperplasia: an economic model for comparison of medical, minimally invasive, and surgical therapy. *J Endourol*, 2002: 16, 1-56
4. Walden M, Acosta S, Carlsson P, Pettersson S, Dahlstrand C. A cost-effectiveness analysis of transurethral resection of the prostate and transurethral microwave thermotherapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: two-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol*, 1998: 32, 204-210
5. Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. Cost-effectiveness of new treatments for benign prostatic hyperplasia: results of a randomized trial comparing the short-term cost-effectiveness of transurethral interstitial laser coagulation of the prostate, transurethral microwave thermotherapy and standard transurethral resection or incision of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*, 2002: 36, 286-295.
6. Keoghane SR, Lawrence KC, Gray AM, Doll HA, Hancock AM, Turner K, Sullivan ME, Dyar O, Cranston D. A double-blind randomized controlled trial and economic evaluation of transurethral resection vs contact laser vaporization for benign prostatic enlargement: a 3-year follow-up. *BJU Int*, 2000: 85, 74-78.
7. Jackson T, Street A, Costello A, Crowe H. Cost-effectiveness of laser ablation of the prostate: Premature evaluation. *Int J Technol Assess Health Care*, 1995: 11, 595-610
8. Keoghane SR, Lawrence KC, Gray AM, Chappel DB, Hancock AM, Cranston DW. The Oxford Laser Prostate Trial: economic issues surrounding contact laser prostatectomy. *Br J Urol*, 1996: 77, 386-390
9. Kabalin JN, Butler ED. Costs of minimally invasive laser surgery compared with transurethral electrocautery resection of the prostate. *West J Med*, 1995: 162, 426-429.
10. Dixon CM, Theune C Evaluating the cost of lasers for the treatment of benign prostatic hyperplasia *J Endourol*, 1995: 9, 189-93
11. Bisonni RS, Lawler FH, Holtgrave DR. Transurethral prostatectomy versus transurethral dilatation of the prostatic urethra for benign prostatic hyperplasia: a cost-utility analysis. *Fam Pract Res J*, 1993: 13, 25-36
12. Baltussen RM, Wielink G, Stoevelaar HJ, Van der Wilt GJ, Severens J-L, Ament AJ. The economic impact of introducing transurethral microwave thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a scenario analysis. *World J Urol*, 1998: 16, 142-147

7. LUTS/IPB e sessualità

7.1. Influenza di LUTS/IPB sulla sessualità

Le disfunzioni sessuali possono interessare uno o più dei vari aspetti che caratterizzano la sessualità umana:

- a) funzione pulsionale (libido / desiderio / eccitazione)
- b) funzione erettiva (ottenimento / mantenimento)
- c) funzione orgasmico/eiaculatoria (anorgasmia / dolore eiaculatorio / aneiaculazione / riduzione dell'eiaculato)
- d) soddisfazione / insoddisfazione nei riguardi della propria funzione sessuale

7.1.1. Attività sessuale ed età

LUTS/IPB e le disfunzioni sessuali (DS) aumentano entrambi in relazione all'età.

Il Massachusetts Male Aging Study, condotto su 1.290 maschi del circondario di Boston, ha dimostrato che più della metà dei maschi fra i 40 ed i 70 anni ha un qualche grado di disfunzione erettile (DE) ed il 34.8% la manifesta da moderata a severa. [1]

Uno studio italiano, condotto da Medici di Medicina Generale, prese in esame 2.010 soggetti rappresentativi della popolazione italiana. Dimostrò che la DE era presente nel 15.7%, tra 50 e 59 anni, nel 26.8 % tra 60 e 70 e nel 48.3% oltre i 70 anni. [2]

L'attività sessuale tende a diminuire con l'età, parallelamente all'aumento delle disfunzioni sessuali (DS). Ipertensione, diabete, dislipidemia, cardiopatia, neuropatia, ictus, vasculopatie periferiche, lesioni midollari e chirurgia/radioterapia pelvica, la cui prevalenza aumenta con l'età, sono altresì associate con disfunzioni sessuali (DS). [1,2]

La maggioranza dei maschi rimane sessualmente attiva anche dopo i 70 anni [3,4] e la sessualità rimane una componente fondamentale della qualità della vita (Qol) percepita da questi soggetti. Ne consegue che la proporzione dei pazienti che non è soddisfatta dalla propria vita sessuale aumenta in relazione all'età. Il Cologne Male Survey [3] dimostrò che un'attività sessuale almeno settimanale era presente nel 66.1% dei soggetti con età 60-69 anni, e nel 41.5% tra 70 e 80 anni. L'insoddisfazione nei confronti della loro attività sessuale era presente tra il 31.3 ed il 44% in tutti i gruppi di età esaminata. Ciò dimostra che l'interesse a mantenere una funzione sessuale non diminuisce con l'età. [3]

L'insoddisfazione, correlata all'età, nei confronti della propria funzione sessuale, può essere attribuita, almeno in parte, ai disturbi del basso apparato urinario (LUTS) associati all'iperplasia prostatica benigna (IPB). Anch'essi sono correlati all'età.

7.1.2. Sistemi di valutazione della funzione sessuale

Per una valutazione corretta della funzione sessuale sarebbe fondamentale studiare tutti gli aspetti della sessualità, in maniera disgiunta l'uno dall'altro. Tutti i sistemi obiettivi di valutazione della funzione sessuale maschile tendono a concentrarsi prevalentemente o esclusivamente sulla DE, spesso trascurando gli altri aspetti.

Sono necessari strumenti obiettivi ed attendibili di valutazione e misurazione nei riguardi di tutti gli aspetti della funzione sessuale. Ciò è fondamentale se si vuole identificare, valutare e trattare un ampio spettro di problemi sessuali correlati ai LUTS. Molti degli strumenti di autovalutazione sino ad ora approntati hanno adeguate proprietà psicometriche, consistenza interna, riproducibilità e validità discriminante. Purtroppo nessuno di essi è ideale per una valutazione dettagliata, multidimensionale di tutti gli aspetti della funzione sessuale maschile. Molti non hanno domande sulla funzione pulsionale, orgasmico/eiaculatoria o sulla soddisfazione e si concentrano prevalentemente sulla funzione erettiva. [5]

- IIEF (International Index of Erectile function) [6]: è composto da 15 domande: 6 sull'erezione, 1 sull'eiaculazione, 1 su orgasmo, 4 sulla soddisfazione correlata alla sessualità e 2 sul desiderio. E' disponibile anche una versione abbreviata, SHIM (Sexual Health Inventory for Men), di sole 5 domande incentrate sull'erezione. [7] E' considerato il "gold standard" per la valutazione della DE ma consente solo una valutazione superficiale degli altri domini, non fornisce informazioni sull'eziologia della DE, sulla relazione con la partner o la funzione sessuale della partner. [5]
- DAN-PSS (Danish Prostatic Symptom Score) [8]: Oltre alle 12 domande sulla sintomatologia urinaria, una versione modificata include 6 domande sulla funzione sessuale (2 su erezione, 4 su funzione eiaculatoria). Manca di informazioni su funzione orgasmica, libido, desiderio e soddisfazione sessuale.
- Urolife Scale [9]: Comprende 20 domande (9 nella versione ridotta) per valutare vari aspetti fisici, mentali e sociali degli uomini con LUTS/BPH. E' limitato per il fatto di avere solo 3 domande rivolte alla funzione sessuale (erezione, libido/desiderio e soddisfazione sessuale).
- ICSsex (International Continence Society sex) [10]: E' una parte di un questionario più grande e consiste di 4 domande (2 su funzione erettile, 2 su funzione eiaculatoria). Non esplora altri domini della funzione sessuale.
- BMSFI (Brief Male Sexual Function Inventory) [11]: E' un questionario con 11 domande relative ad eccitazione, erezione, eiaculazione e soddisfazione complessiva. Consente una valutazione incompleta della funzione orgasmica ed eiaculatoria.

La relazione tra LUTS/IPB e DS è stata considerata per molto tempo solo come il risultato della loro associazione, indipendente, con l'età avanzata.

La correlazione tra gravità dei LUTS e gravità delle DS sottolinea, invece, una relazione causa-effetto.

E' sicuramente difficile dimostrare che esiste una associazione causale tra LUTS/IPB e disfunzioni sessuali. E' altrettanto difficile dimostrare attraverso quali meccanismi fisiopatologici LUTS/IPB possano interferire con i diversi aspetti della sessualità.

D'altra parte è importante stabilire se esista realmente una relazione, che non sia puramente casuale, tra LUTS/IPB e DS.

Ciò è importante per vari motivi:

- informazioni addizionali o fattori di rischio per LUTS/IPB o DS potrebbero essere importanti per lo screening dei pazienti
- il numero di soggetti affetti da LUTS/IPB o DS è molto alto ed in aumento in tutti i paesi occidentali, in maniera correlata all'aumento dell'età media della popolazione
- tutti gli aspetti della funzione sessuale possono essere correlati con LUTS/IPB
- le terapie (mediche e chirurgiche) per LUTS/IPB possono interferire con la funzione sessuale. [12]

L'analisi dei lavori scientifici valutati dimostra che vi sono numerosi fattori di errore che possono interferire con una corretta valutazione di questi elementi:

- 1) metodi di valutazione diversi (questionari/intervista) impediscono un confronto corretto tra i diversi studi
- 2) analisi parziale di solo alcuni tra i vari aspetti della sessualità maschile
- 3) più aspetti della funzione sessuale sono accorpati in una valutazione comune
- 4) campionamento non corretto della popolazione studiata
- 5) la valutazione della sessualità è raramente l'end point primario degli studi: frequentemente è un fattore secondario di valutazione
- 6) altri "fattori" di disfunzione sessuale (età / comorbidità causa di DS / terapie concomitanti causa di DS)

7.1.3. Influenza dei LUTS/IPB sulla funzione sessuale

Tra gli studi condotti sino ad ora, Green, valutando 427 maschi tra 55 e 70 anni, identificati tra le liste dei pazienti di 11 Medici di Medicina Generale in Inghilterra, concluse che il volume prostatico ed il flusso urinario non dimostravano alcuna correlazione con la DE e che l'unica associazione era dovuta semplicemente al legame con l'età. Lo studio era inficiato dalla mancanza di qualsiasi mezzo di rilevazione della sintomatologia urinaria e dall'aver un'unica domanda sulla funzione erettile. [13]

Liefeld valutò 670 pazienti con IPB (età >50 anni) in uno studio longitudinale e multicentrico i cui end points primari erano stabilire la prevalenza dei problemi sessuali prima della terapia per IPB, documentare i cambiamenti nella funzione sessuale dopo differenti terapie ed identificare i fattori che codeterminassero la funzione sessuale prima e dopo le terapie. L'84% del campione era sessualmente attivo e l'età era l'elemento predittivo più importante di disfunzione sessuale prima della terapia. I sintomi irritativi raddoppiavano la probabilità di DS. Le comorbidità urologiche o i calcoli vescicali erano fortemente associati con la DE. La constatazione che il gruppo dell'attesa vigile dimostrava nella stessa maniera sia miglioramenti sia peggioramenti, faceva concludere gli autori che il legame tra IPB e disturbi della funzione sessuale è puramente di tipo psicologico. [14]

OLMSTED COUNTY STUDY [15-18]. Questo vasto studio osservazionale dimostrò, durante il follow-up, che non esiste alcuna associazione tra frequenza dell'eiaculazione e LUTS, Q_{max} o volume prostatico.

ICS-BPH STUDY [19]. Lo studio esaminò due diversi campioni: 423 selezionati tra tutti i maschi al di sopra dei 40 anni di una piccola comunità in Inghilterra e 1271 pazienti (affetti da LUTS) seguiti da reparti ospedalieri urologici di 12 differenti nazioni. La DE era egualmente rappresentata in entrambe i gruppi mentre le disfunzioni eiaculatorie e l'interferenza dei LUTS sulla vita sessuale era molto più comune tra la popolazione ospedaliera. Anche nelle classi di età più avanzate l'interferenza dei LUTS sulla vita sessuale veniva percepita come disturbante. In entrambi i campioni venne dimostrata una identica relazione tra intensità dei LUTS e disfunzioni sessuali. Nel gruppo di comunità vennero riscontrati odd ratio maggiori tra sintomi di svuotamento e DE, mentre nel gruppo ospedaliero l'associazione più forte venne notata tra tutti i sintomi sessuali ed i LUTS correlati al riempimento, soprattutto l'incontinenza. Non venne confermata alcuna associazione significativa tra flusso urinario e funzione sessuale.

COLOGNE MALE SURVEY [3]. Uno studio tedesco interessante 4.489 uomini tra 30 ed 80 anni, dimostrò una prevalenza di LUTS statisticamente significativa ($p < 0.0001$) nel 72.2% dei soggetti con DE ($n=853$) vs 37.7% tra coloro che erano esenti da DE ($n=3582$). Tra chi aveva LUTS, l'odd ratio (OR) corretto per età di sviluppare disfunzione erettile, era di 2.11 (superiore rispetto all'ipertensione = 1.58).

KRIMPEN STUDY [20]. Uno studio longitudinale, in due fasi, tra la popolazione di un comune dell'interland di Rotterdam, valutò 1688 soggetti, stabilendo una chiara relazione tra LUTS e DE. I maschi con maggior punteggio IPSS riferivano più frequentemente la DE e sentivano che la "loro vita era alterata dalla sintomatologia urinaria". Il flusso urinario ed il volume prostatico, d'altra parte, non avevano una correlazione significativa con la DE né con la disfunzione eiaculatoria (DEi).

EDEM [21]. Lo studio EDEM (Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina), coinvolse 2476 spagnoli (25-70 anni) che compilarono un questionario autosomministrato. La DE (IIEF) era correlata fortemente all'età. Fra i fattori significativamente associati al rischio di sviluppare DE vi erano le malattie prostatiche. Vi era una chiara correlazione tra la gravità dei sintomi (IPSS) e la DE. Gli odd ratio, aggiustati per età per il rischio relativo di DE, salirono da 2.39 per sintomi moderati a 6.47 per sintomi gravi.

STUDIO QUIBUS [22]. Lo studio QUIBUS (Quality of life Investigated in BPH patients with Urinary Symptoms) è uno dei pochi studi epidemiologici italiani su LUTS e qualità della vita. Si tratta di uno studio longitudinale, osservazionale, il cui scopo era la valutazione di sintomi, Qol e delle correlazioni con caratteristiche demografiche, sociali e cliniche dell'IPB, in un consistente campione di pazienti italiani. Arruolò 1.033 pazienti affetti da LUTS/IPB, con età media 65 +/- 8 anni, valutati tramite il questionario ICS-sex che fu compilato completamente da 877 soggetti. Più di metà dei pazienti riferì una interferenza notevole da parte dei sintomi urinari sulla loro vita sessuale. Disfunzione erettile (58,2 %) ed eiaculatoria (55,6%) vennero ritenute disturbanti rispettivamente dal 48,3 e dal 33,4 % dei pazienti. Il punteggio ICS-sex fu associato in maniera significativa con tutte le misure sintomatologiche e di Qol impiegate (IPSS e ICS-BPH). L'incontinenza urinaria fu il sintomo più frequentemente associato con le DS. L'odd ratio per incontinenza era di 1,36 per l'influenza sulla vita sessuale, 1,37 per la disfunzione erettile, 1,91 per le alterazioni

dell'eiaculazione, 1,91 per il dolore eiaculatorio.

ALF-ONE STUDY [23]. Lo studio valutò le caratteristiche iniziali di 1274 pazienti con LUTS che furono arruolati da urologi e medici di medicina generale in Europa (Francia, Danimarca, Olanda, Svizzera, Inghilterra) per uno studio aperto onde valutare l'impatto di alfuzosina 10 mg/die sulla funzione sessuale. I questionari utilizzati furono IPSS e DAN-PSSsex. 927 pazienti (73%), con età media 67,5 anni (36-92) erano sessualmente attivi e risposero correttamente. La DE fu fortemente correlata con severità dei LUTS anche dopo stratificazione per classi di età. I soggetti con LUTS gravi avevano una probabilità doppia di avere DE rispetto a chi aveva LUTS lievi. La DE era considerata disturbante in maniera proporzionale alla gravità dei LUTS. Le alterazioni del volume dell'eiaculato erano correlate alla severità dei sintomi urinari anche quando i soggetti erano stratificati per classi d'età. La probabilità di avere un'alterazione dell'eiaculato era doppia nei pazienti con LUTS gravi rispetto a quelli con LUTS lievi. Anche in questo caso le alterazioni eiaculatorie erano considerate disturbanti parallelamente alla gravità dei LUTS. Il dolore eiaculatorio era correlato solamente con la gravità dei LUTS (5 volte superiore nei soggetti con sintomi gravi rispetto a coloro che avevano sintomi lievi) ed era considerato il sintomo sessuale più disturbante da quasi tutti i pazienti.

UrEpik STUDY [24]. Si tratta di uno studio multinazionale (Inghilterra, Olanda, Francia e Corea) volto a valutare l'associazione tra LUTS e funzione sessuale, che utilizzò i questionari IPSS e BMFSI sottoposti a campioni stratificati e randomizzati, rappresentativi della popolazione maschile tra 40 e 70 anni. 4800 uomini parteciparono allo studio con percentuali di risposta variabili: 77% (Olanda), 65% (Corea), 42% (Inghilterra) e 21% (Francia). La probabilità di avere un basso interesse sessuale o DE, aggiustato per età e paese, aumentò parallelamente al peggioramento dei LUTS ed indipendentemente dalle comorbidità associate alla DS.

STUDIO SALVADOR (BAHIA) [25]. Si tratta di uno studio prospettico su 428 soggetti selezionati casualmente tra la popolazione tra i 40 ed i 70 anni di Salvador (Bahia), in Brasile e seguiti per 3 anni. Dimostrò una relazione significativa tra IPB e rischio di DE.

MTOPS [26-27]. Il trial MTOPS, sponsorizzato dal National Institute of Health USA, incluse come elementi secondari di valutazione la relazione tra funzione sessuale e gravità dei LUTS in più di 3000 uomini. L'analisi dei dati di base confermò una forte associazione tra AUA-SI (gravità dei sintomi urinari) ed i vari aspetti della funzione sessuale: libido, funzione erettile, funzione eiaculatoria, valutazione del problema e soddisfazione complessiva per la vita sessuale ($p < 0.001$ per ogni dominio). Tale stretta relazione venne verificata anche per Qmax ($p < 0.001$). Anche la durata dei LUTS era fortemente correlata con funzione erettile, valutazione del problema e soddisfazione globale per la vita sessuale ($p < 0.01$). I pazienti erano caratterizzati molto bene dal punto di vista clinico e le comorbidità DE-correlate (età, condizioni della partner, ipertensione, dislipidemia e diabete) furono controllate con analisi multivariata.

MSAM-7 [4]. Il più recente e vasto studio sino ad ora condotto fu disegnato per investigare e chiarire la natura delle relazioni intercorrenti tra LUTS/IPB e funzione sessuale, su scala internazionale ed in maniera più rigorosa. Esso incluse la valutazione di tutti i differenti aspetti della funzione sessuale, in particolare la disfunzione eiaculatoria (DEi) e l'impatto dei LUTS/IPB sulla Qol. Un questionario fu inviato per posta ad un totale di 34.800 uomini tra 50 e 80 anni, rappresentativi della popolazione di sette paesi (USA, Inghilterra, Francia, Germania, Italia, Spagna, Olanda). Furono usati IPSS, DAN-PSS-sex e IIEF, valutando, nella

popolazione studiata, la frequenza dei rapporti sessuali, l'incidenza della DE, di DEi, il grado del desiderio e la soddisfazione globale. La prevalenza dei LUTS e il loro effetto sull'attività sessuale fu determinata dopo controllo per altri fattori potenzialmente confondenti (comorbidità ed età). Venne anche controllato l'impatto dei LUTS su Qol e benessere globale.

Vennero compilati e restituiti 14.254 questionari e 12.815 furono ritenuti valutabili. La prevalenza dei LUTS (59% lievi, 31% moderati-gravi) era correlata all'età: 22% tra 50 e 59 anni, 45.3% tra 70 e 80 anni ($p < 0.001$). La frequenza dell'attività sessuale diminuiva in maniera significativa in relazione ad età e gravità dei LUTS: 6.4 episodi/mese se LUTS lievi/moderati versus 3.4 se LUTS gravi ($p < 0.001$). La DE, presente nel 48.7% del campione globale, aumentava progressivamente e in maniera significativa con l'età ($p < 0.001$) e con la gravità dei LUTS: lievi, moderati e gravi rispettivamente 43%, 65.8% e 82.5% ($p < 0.001$). Questa correlazione era evidente in maniera indipendente rispetto alle comorbidità ed era chiara in ciascuna fascia d'età. La DE era considerata disturbante dal 77.6% degli uomini affetti: l'entità del disagio risultava inversamente correlata con l'età ma crescente con la gravità dei LUTS, all'interno di ciascuna fascia di età. I problemi eiaculatori vennero valutati tra coloro che erano in grado di raggiungere l'erezione. La DEi (46% riduzione, 5% assenza, 7% eiaculazione dolorosa) aumentava progressivamente con l'età ($p < 0.001$) e con la severità dei LUTS ($p < 0.001$): LUTS lievi, moderati e gravi rispettivamente 41.8%, 61.4% e 76%, in maniera indipendente dalle comorbidità associate. La DEi era considerata disturbante proporzionalmente alla gravità dei LUTS ma non era correlata all'età. Il dolore eiaculatorio presentava un identico incremento correlato all'età ($p < 0.001$) ed alla gravità dei LUTS (lievi, moderati e gravi: 5.2%, 61.4% e 76%) ($p < 0.001$) ed era disturbante per l'88.3% di coloro che ne erano affetti. Il disagio legato al dolore eiaculatorio non è apparso correlato con l'età né con la gravità dei LUTS. La soddisfazione nei rapporti sessuali, il desiderio e la soddisfazione sessuale complessiva diminuivano in relazione all'età ed alla gravità dei LUTS ed erano evidenti in ogni classe di età. L'analisi multivariata ha dimostrato odd ratio molto elevati per la relazione tra gravità dei LUTS e anomalie dell'erezione (7.67), anomalie dell'eiaculazione (6.25) ed eiaculazione dolorosa (16.18). L'analisi della covarianza, tenendo conto di età e comorbidità, dimostrò che la gravità dei LUTS era un predittore significativo di tutti i punteggi nei domini dell'IIIEF. Le patologie concomitanti ed i fattori relativi allo stile di vita (fumo, alcol) sono risultati anch'essi predittivi dell'insorgenza di DE, ma in misura inferiore rispetto ai LUTS.

Lo studio MSAM-7 ha dimostrato in maniera inequivocabile che anche nelle classi d'età più avanzate è conservata un'attività sessuale e che i LUTS/IPB sono un importante fattore di rischio per le DS in maniera indipendente da comorbidità ed età. La DEi si verifica parallelamente ed in proporzione simile alla DE, viene considerata notevolmente disturbante e per alcuni può comportare dolore. Malgrado la numerosità del campione e l'impiego di procedure di ponderazione per stimare le caratteristiche demografiche della popolazione in ciascuno dei paesi partecipanti, è possibile che gli effetti potenziali di un bias di selezione non siano stati eliminati completamente. Altra limitazione è legata all'utilizzo di questionari autosomministrati che possono comportare un bias di risposta. Poiché MSAM-7 è uno studio trasversale, è opportuno essere cauti nel trarre conclusioni riguardanti il nesso di causalità. Non si può essere certi che i LUTS aumentino direttamente o indirettamente le probabilità di insorgenza dei problemi sessuali. E' possibile che entrambi i disturbi dipendano da un terzo fattore comune non ancora identificato.

I sintomi urinari e le disfunzioni sessuali ad essi correlate hanno un impatto sulla qualità della vita delle partners, sulle attività giornaliere e sulle relazioni familiari. Uno studio venne condotto in Israele, intervistando un campione randomizzato di partners (n=215) di pazienti con età superiore a 50 anni, affetti da LUTS/IPB e seguiti presso 4 centri di medicina generale. Un terzo (n=76) delle donne intervistate dichiarò che i LUTS del loro partner erano un problema ed il 27% di queste (n=20) lo considerò “molto disturbante”. Il 37% (n= 71) riferì di avere problemi sessuali come conseguenza dei disturbi del loro partner. Venne riscontrata una totale corrispondenza nel giudizio degli effetti dei sintomi urinari sulle relazioni sessuali tra femmine e maschi. [28] Ciò costituisce una motivazione a valutare, sempre e completamente, la funzione sessuale nel paziente con LUTS/IPB.

Un'altra dimostrazione della relazione esistente tra LUTS/IPB e disfunzioni sessuali deriva dall'evidenza che la terapia della DE migliora la sintomatologia urinaria. Uno studio condotto su 112 soggetti affetti da DE e trattati con sildenafil “on demand”, dimostrò un miglioramento nei punteggi IPSS e QoL dopo la terapia. Il miglioramento era significativamente correlato con il punteggio IIEF ottenuto dopo il trattamento. Tra l'altro i soggetti che lamentavano LUTS raggiungevano erezioni migliori dopo terapia con sildenafil in maniera simile ai soggetti che ne erano esenti. Un punteggio IPSS più basso era predittivo di un più alto IIEF dopo terapia. [29]

7.1.3.1. Conclusioni

I lavori esaminati supportano la necessità di valutare tutti gli aspetti della funzione sessuale, sia nei trials clinici sia nella pratica clinica, prima di decidere tra differenti opzioni terapeutiche. Soprattutto i pazienti con LUTS moderati-gravi dovrebbero essere interrogati sempre ed in maniera esauriente sia sulla funzione erettile sia su quella eiaculatoria. La disponibilità di terapie efficaci e non invasive per la DE può aiutare i pazienti a discutere con il proprio medico i problemi connessi alla funzione sessuale in maniera più aperta.

La Fifth International Consultation on BPH ha stabilito che “la valutazione della funzione sessuale dovrebbe essere una parte integrale nella valutazione dell'IPB”.

7.2 Influenza delle terapie per IPB sulla sessualità

Il desiderio di una vita sessuale soddisfacente negli uomini più anziani, l'aumento dei LUTS correlato con l'età e l'evidenza che correla la gravità dei LUTS con le disfunzioni sessuali indicherebbero la necessità di un'attenta scelta delle terapie in questi soggetti.

I trials randomizzati e controllati sono generalmente il mezzo migliore per determinare un nesso di causalità. Alcuni di essi utilizzano un gruppo placebo oppure un trattamento standard come mezzo di confronto. Il placebo è un elemento determinante nella valutazione di un trattamento farmacologico. L'effetto placebo, infatti, è rilevante e può interessare tra il 25 ed il 50% dei pazienti coinvolti negli studi CRT su LUTS/IPB.

L'effetto placebo tende a diminuire con il tempo, ma può durare molti anni ed è indipendente dall'età. [30] L'entità dell'effetto placebo è direttamente correlata alla gravità dei sintomi. [31]

Tra i soggetti arruolati nei CRT, anche coloro che assumono placebo sperimentano effetti collaterali o eventi avversi, a volte in percentuale del tutto simile a coloro che assumono il farmaco sperimentato. Si tratta dell'effetto nocebo, che è di particolare rilievo per quanto attiene alla funzione sessuale.

Gli effetti placebo e nocebo sulla DE, in pazienti trattati con beta-bloccanti, sono stati dimostrati in un interessante studio sperimentale italiano. [32] 96 pazienti (52 ± 7 anni) con una malattia cardiovascolare (ipertensione, angina) di recente diagnosi e con funzione erettile normale, entrarono in uno studio in 2 fasi, a cross-over singolo. Durante la prima fase i pazienti ricevettero atenololo e furono randomizzati in 3 gruppi: (A) 32 pz. non erano a conoscenza del farmaco che assumevano; (B) 32 pz. furono informati del farmaco che assumevano ma non degli effetti collaterali e (C) 32 vennero informati anche degli effetti collaterali potenziali. Dopo 3 mesi di terapia l'incidenza di DE, valutata tramite IIEF, fu rispettivamente (A) 3.1%, (B) 15.6% e (C) 31.2% ($p < 0.01$). Tutti i pazienti con DE entrarono in una seconda fase dello studio (doppio cieco, controllata vs placebo, a cross-over singolo) e furono randomizzati a ricevere sildenafil 50 mg o placebo. Entrambe i trattamenti furono ugualmente efficaci in tutti i pazienti tranne uno. Venne, perciò, dimostrato che la DE correlata ai beta-bloccanti ha genesi psicologica (effetto nocebo), è più frequente in chi conosce questo effetto collaterale e viene risolta dal placebo.

I lavori scientifici valutati presentano numerosi fattori di errore che possono interferire sulla corretta valutazione degli effetti delle terapie mediche sulla sessualità:

1. metodi di valutazione diversi (questionari/intervista) impediscono un confronto corretto tra i diversi studi
2. analisi parziale di solo alcuni tra i vari aspetti della sessualità maschile
3. più aspetti della funzione sessuale sono accorpati in una valutazione comune
4. la valutazione della sessualità è raramente l'endpoint primario degli studi: frequentemente è un fattore secondario di valutazione (evento avverso)
5. altri "fattori" di disfunzione sessuale (età / comorbidità causa di DS / terapie concomitanti causa di DS) possono interferire sulla risposta farmacologica

Gli effetti positivi delle terapie sui sintomi, sulla Qol e sulla progressione della malattia debbono essere accompagnati da una buona tollerabilità ed un positivo rapporto tra rischi e benefici. Sicuramente la maggior gravità della sintomatologia renderà accettabili gli eventi avversi possibili in seguito a terapia. Tutto ciò è particolarmente vero per quanto attiene alla funzione sessuale che è alterata in maniera proporzionale all'entità della sintomatologia e riveste una notevole rilevanza anche per i pazienti più anziani. (VEDI 7.1.1. e 7.1.2.)

E' altresì fondamentale capire quale sia il reale impatto dei farmaci sulla sessualità e quanto possa interferire l'effetto nocebo.

7.2.1 Terapie mediche

7.2.1.1. α_1 -litici

Gli α -bloccanti rilassano i recettori α_1 -adrenergici del collo vescicale e dell'uretra prostatica. In genere essi non causano alterazioni della funzione libidica né di quella erettiva.

Anomalie della funzione eiaculatoria (eiaculazione retrograda, riduzione o assenza dell'eiaculazione) sono state associate alla terapia con gli antagonisti dei recettori adrenergici α_1 , ma è necessario sottolineare che sono ancora poco sviluppati i mezzi obiettivi di valutazione della funzione eiaculatoria e pertanto il suo impatto sulla qualità di vita e sulla funzione sessuale è ancora largamente inesplorato.

I recettori adrenergici α_1A sono predominanti, oltre che nel collo vescicale, nel deferente e nelle vescicole seminali e sono responsabili per il loro tono. [33-36]

La riduzione del volume dell'eiaculato provocata dagli α -litici superselettivi α_1A potrebbe essere correlata anche con una loro azione sulle vescicole seminali che concorrono alla produzione del liquido seminale per un 35-80%.

Il blocco di questi recettori α_1 provoca il rilassamento della muscolatura liscia e può indurre alterazioni eiaculatorie nei pazienti trattati.

7.2.1.1.1. TERAZOSINA

Ha scarsi effetti su funzione sessuale, libido o eiaculazione. [37, 38]

7.2.1.1.2. DOXAZOSINA

Ha scarsi effetti sulla funzione sessuale. [26, 39]

7.2.1.1.3 .ALFUZOSINA

Ha scarsi effetti sulla libido, funzione sessuale o eiaculazione. [40, 41]

Un'analisi venne eseguita su 3 studi, in doppio cieco, randomizzati tra alfuzosina 10 mg/die (n=473) e placebo (n=482), della durata di 3 mesi, seguiti da un periodo di estensione "aperta" fino a 24 mesi. Gli effetti collaterali sulla sessualità furono rari (disfunzione erettile 1.5% - disfunzione eiaculatoria 0.6%) e non aumentarono dopo un periodo di 9 mesi di terapia. [42, 43]

7.2.1.1.4. TAMSULOSIN

Svariati trials clinici randomizzati, con tamsulosin 0,4 mg/die versus placebo, hanno dimostrato percentuale di DEi variabile tra 4,5-6% (negli studi Europei) e 11% (negli studi eseguiti negli Stati Uniti) versus 0.0-0.4-1% per il braccio con placebo. [44-46] L'abbandono dello studio a causa dell'eiaculazione anomala si verificò in 3/381 (0.8%) pazienti nello studio di Höfner [44] ed in 0/254 (0.0%) tra i 15 (6%) soggetti che avevano riferito l'evento avverso nello studio di Lepor. [45]

Durante la fase di prosecuzione a lungo termine, "in aperto", con tamsulosin 0.4 mg /die usato per 4 anni in 516 pazienti con LUTS/IPB le anomalie eiaculatorie si verificarono nel 4.9% dei pazienti (25/515) e 1/515 (0.2%) interruppe la terapia a causa della disfunzione eiaculatoria. [47, 48]

Uno studio osservazionale "aperto" su 12484 pazienti trattati con tamsulosin riferì eiaculazione retrograda nello 0.3% dei pazienti. [49]

Uno studio comparativo, randomizzato, in doppio cieco, per 14 settimane tra tamsulosin 0.4mg /die (n=132) e alfuzosin 2.5mg 3 volte al dì (n=124) dimostrò eiaculazione anomala solo in 1 paziente del braccio tamsulosin versus 0 in quello alfuzosina. [40]

L'estensione "aperta", a lungo termine, di alcuni studi controllati di fase III riferirebbero che l'eiaculazione anomala, dopo terapia con tamsulosin 0.4 mg/die, tende ad aumentare nel lungo periodo di tempo (10% dopo 53 settimane e 30% dopo 64.5 settimane). [45, 50]

Una recente metanalisi (Tamsulosin Cochrane Review) [51] prese in considerazione trials che randomizzassero tamsulosin e placebo, oppure altri farmaci per IPB o intervento chirurgico e che avessero consistenza interna, validità degli strumenti di misurazione e durata di almeno 1 mese. Vennero inclusi nella metanalisi 14 studi comprendenti 3418 soggetti con età media 64 anni (range 45-85 anni); 2486 di essi furono sottoposti a terapia con tamsulosin con dosaggio variabile tra 0.2-0.4-0.8 mg. Abbiamo estrapolato dalla metanalisi solamente i dati che si riferiscono al dosaggio da 0.4 mg, attualmente utilizzato in Italia. L'abbandono degli studi per eventi avversi fu valutato da 4 studi (che utilizzarono tamsulosin 0.4 mg) e fu simile per il braccio tamsulosin versus il braccio placebo. In confronto ad alfuzosin i soggetti randomizzati a tamsulosin abbandonarono più frequentemente lo studio anche se la differenza non fu statisticamente significativa. [40] La disfunzione eiaculatoria fu direttamente correlata al dosaggio farmacologico impiegato e si verificò nel 6% di tutti i pazienti che utilizzarono tamsulosin 0.4 mg (18% con 0.8mg e 0% con 0.2 mg). L'incidenza di eventi avversi nei confronti di alfuzosina non fu statisticamente significativa, mentre l'incidenza di disfunzione eiaculatoria fu significativamente maggiore rispetto al braccio che usò Permixon.

7.2.1.1.5. CONCLUSIONI

I dati evidenziano che non vi è differenza rispetto al placebo per quanto riguarda la disfunzione erettile e si riscontra una bassa incidenza di disfunzione eiaculatoria con tutti gli α -bloccanti. 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. È necessario comunque ribadire che sono ancora poco sviluppati i mezzi obiettivi di valutazione della funzione eiaculatoria.

La disfunzione eiaculatoria è totalmente e rapidamente reversibile alla sospensione del farmaco.

In alcuni studi è stata segnalata un'incidenza statisticamente significativa di disfunzione eiaculatoria con tamsulosin (6%), ma ciò non comporta l'abbandono della terapia nei confronti del placebo o di altri alfa1-bloccanti.

Alcuni dati fanno pensare ad un effetto positivo da parte degli a-bloccanti sugli altri aspetti della sessualità. Un trial clinico controllato e randomizzato, tra 12 settimane di terapia con tamsulosin 0.4 mg/die (n=381) o placebo (n=193) dimostrò un miglioramento del punteggio della funzione sessuale con il tamsulosin che era significativo nei confronti del peggioramento verificatosi tra i soggetti che ricevettero il placebo.

Anche lo studio comparativo tra tamsulosin e alfuzosin [40] dimostrò un miglioramento della funzione sessuale globale significativo in maniera simile per entrambe i farmaci.

Un'analisi integrata su 2 studi di 13 settimane, in doppio cieco, con doxazosina (1-8 mg) randomizzata nei confronti del placebo ed interessante 1475 pazienti dimostrò un miglioramento significativo della funzione sessuale tra coloro che avevano riferito una disfunzione all'inizio dello studio. [52]

Questo effetto positivo degli a-bloccanti può essere correlato al miglioramento della sintomatologia urinaria e della QoL globale. Ne consegue un miglior atteggiamento "psicologico" nei confronti della sessualità. Vi può essere, oltre a ciò, anche un effetto farmacologico diretto, facilitante il rilassamento delle fibrocellule muscolari lisce dei corpi cavernosi e, di conseguenza, il meccanismo erettivo.

7.2.1.2. Inibitori della 5- α -reduttasi

7.2.1.2.1. FINASTERIDE

La Finasteride è un inibitore dell'isoenzima di tipo II della 5- α -reduttasi, che blocca la conversione del testosterone in 5 α -diidrotestosterone (DHT), attivo biologicamente a livello delle cellule bersaglio. Durante la terapia i livelli di DHT sierico ed intraprostatico diminuiscono significativamente mentre quelli di testosterone non variano. La libido non dovrebbe cambiare mentre l'atrofia ghiandolare dovrebbe comportare una minore secrezione di liquido seminale e, conseguentemente, un minor volume dell'eiaculato.

Il meccanismo patogenetico della disfunzione erettile correlata all'uso della finasteride potrebbe implicare la riduzione della nitrossidosintetasi e dell'ossido nitrico all'interno dei corpi cavernosi come conseguenza della riduzione del DHT sierico.

Nei lavori più rilevanti l'incidenza di disfunzione erettile o diminuzione della libido con finasteride è lievemente maggiore rispetto al placebo e si mantiene al di sotto del 10%.

PLESS (Proscar(r) Long-term Efficacy and Safety Study). Il Proscar Long-term Efficacy and Safety Study, fu uno studio di lunga durata (4 anni) che randomizzò, in doppio cieco, la terapia con finasteride 5 mg (n=1524) versus placebo (n=1516) in 3040 uomini con età media 64 anni (45-78 anni). Durante il 1° anno di terapia gli effetti collaterali coinvolgenti la sessualità si verificarono nel 15% dei soggetti in terapia con finasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. Disfunzione erettile (8,1% vs 3,7% per il placebo), diminuzione del volume dell'eiaculato (3,7% vs 0,8%) e alterazioni della libido (6,4% vs 3,4) risultarono statisticamente significative (p<0.001) mentre meno rilevanti si rivelarono la disfunzione eiaculatoria, la ginecomastia o la mastodinia, presenti in percentuali <1%. Durante i rima-

nenti 3 anni di studio, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità fu del 7% per entrambe i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; d'altra parte solo la diminuzione del volume dell'eiaculato fu maggiore nel braccio finasteride (1.5 vs 0.5; $p=0.003$). Gli eventi avversi segnalati furono prevalentemente di intensità lieve-moderata sia per il farmaco, sia per il placebo. Quelli definiti severi furono il 3.6% per la finasteride versus 2.4% per il placebo. Gli eventi avversi sulla sessualità furono del tutto sovrapponibili sia tra i soggetti con una storia di disfunzioni sessuali sia tra chi ne era esente. Solo 57 (4%) nel gruppo finasteride e 32 (2%) nel gruppo placebo abbandonarono lo studio per questi effetti collaterali e la maggior parte lo fece nella fase iniziale. Fra coloro che riferirono un evento avverso correlato alla sessualità, 12% dei pazienti con finasteride e 19% con placebo riscontrarono la scomparsa dell'evento avverso pur continuando la terapia. Tra chi abbandonò lo studio avendo in quel momento un evento avverso riguardante la sessualità, questo scomparve dopo l'abbandono dello studio nel 50% per il braccio finasteride e nel 41% per il placebo. [53-56]

Queste constatazioni confermerebbero il ruolo dell'effetto "nocebo" nella comparsa degli effetti collaterali dei farmaci sulla funzione sessuale.

PHASE III NORTH AMERICAN AND INTERNATIONAL BPH TRIALS. Questo studio originariamente arruolò 1657 soggetti randomizzati, in doppio cieco, a finasteride 1-5 mg o placebo per 1 anno. Tutti i pazienti che completarono lo studio furono invitati a partecipare ad una estensione "aperta" con finasteride 5mg per altri 5 anni. Solo 0-0.6% dei pazienti abbandonò lo studio durante ogni anno a causa degli effetti indesiderati sulla sessualità. Già durante il primo anno di randomizzazione gli eventi avversi con finasteride 5 mg furono percentualmente limitati e di poco superiori rispetto al placebo (libido 3.8% vs 2.3% - disfunzione erettile 4.8% vs 1.8% - disfunzione eiaculatoria 3.1% vs 1.1% - disfunzione orgasmica 0.5% vs 0.2%). Nei successivi 5 anni essi rapidamente diminuirono ed al 6° anno scesero a livelli estremamente bassi (libido 0.7% - disfunzione erettile 0.4% - disfunzione eiaculatoria 0.4% - disfunzione orgasmica 0%). [57]

STUDIO PCPT. Il Prostate Cancer Prevention Trial, disegnato per valutare l'influenza della finasteride sullo sviluppo del carcinoma della prostata, coinvolse 18882 uomini con età superiore a 55 anni, prostata non sospetta per tumore, assenza di LUTS di notevole entità e di condizioni coesistenti clinicamente significative, che furono randomizzati a terapia con finasteride 5 mg/die oppure placebo, per 7 anni. Il tasso annuo di sospensione temporanea del trattamento fu più alto durante il primo anno (finasteride 10.0% vs placebo 6.3%) e diminuì rapidamente. Al 5° anno fu praticamente sovrapponibile tra i due gruppi (finasteride 3.6% vs placebo 3.4%). Gli effetti collaterali della finasteride rappresentarono la ragione principale per la sospensione (finasteride 1722/9423 = 18.3% vs placebo 931/9457 = 9.8%). Gli effetti collaterali a carico della sessualità furono molto frequenti in tutti i soggetti, come sarebbe stato naturale attendersi in soggetti in questa fascia d'età, seguiti per almeno 7 anni con ripetute domande riguardo questi sintomi. Essi furono significativamente più frequenti ($p<0.001$) nel gruppo finasteride rispetto al placebo. La differenza percentuale rispetto al placebo (Δ), per ognuno degli elementi valutati, fu consistente per quanto riguarda la riduzione del volume dell'eiaculato (Δ 13.1%) mentre fu solo di 5.9 punti percentuali per quanto riguarda la disfunzione erettile, 5.8 per la perdita/riduzione della libido e 1.7 per la ginecomastia. [58] I dati di questo studio sono particolarmente interessanti perché consentono di evidenziare gli effetti della finasteride rispetto al placebo su un largo arco temporale, in soggetti sani esenti da LUTS di grave entità. Viene confermato che un effetto sui vari aspetti

della funzione sessuale è realmente correlato al farmaco ma ciò è vero solamente per una quota estremamente limitata di soggetti. L'effetto "nocebo" potrebbe essere, inoltre, rilevante nella comparsa di eventi avversi sulla sessualità. L'utilizzo a lungo termine del farmaco non incrementa significativamente il numero di soggetti che dimostrano gli effetti indesiderati.

7.2.1.2.2. DUTASTERIDE

Andriole esaminò i dati derivati da quattro grandi trials clinici randomizzati, in doppio cieco. Tre di essi somministravano ai pazienti placebo (n=2158) o dutasteride (n=2167) per 2 anni e furono sottoposti ad un'analisi comune. [59] La maggioranza dei pazienti (89% versus 94% per il placebo) non riferì alcun evento avverso correlato alla funzione sessuale. Gli eventi avversi riguardanti la sessualità (DE, diminuzione della libido, disfunzione eiaculatoria e ginecomastia) e correlati alla terapia furono lievemente più frequenti nel gruppo dutasteride. La comparsa della maggioranza degli eventi avversi si verificò durante il primo anno di trattamento, quando fu statisticamente maggiore rispetto al placebo durante i primi 6 mesi (DE 4,7% vs 1.7%; Diminuzione della libido 3% vs 1.4%; Alterazioni eiaculatorie 1.4% vs 0.5%). Successivamente non vi fu nessuna differenza significativa tra dutasteride e placebo. Solo la ginecomastia (0.5% vs 0.2% a 6 mesi) continuò ad avere un'incidenza significativa a 2 anni (0.6% vs 0.1%). Gli eventi avversi comportarono una sospensione dello studio per un numero di pazienti molto limitato e quasi uguale nel gruppo dutasteride rispetto al gruppo placebo.

Il quarto studio confrontò dutasteride (n=813) versus finasteride (n=817), somministrati per 1 anno. L'incidenza di eventi avversi sulla funzione sessuale e correlati alla terapia fu identica tra i 2 farmaci. Gli effetti collaterali che si verificarono con un'incidenza maggiore del 2% furono la DE (dutasteride 7% vs finasteride 8%) e la diminuzione della libido (dutasteride 5% vs finasteride 6%), peraltro senza alcuna significatività statistica tra i due farmaci. [60]

7.2.1.1.3. TERAPIA COMBINATA (5ARI + α_1 -litici)

Lepor riferì su uno studio in doppio cieco di 1 anno (VETERANS AFFAIR) su 1229 soggetti tra i 45 e gli 80 anni, divisi tra 4 bracci: placebo, terazosina, finasteride o terapia di combinazione. In questo studio la diminuzione della libido e le anomalie eiaculatorie furono lievemente più frequenti nei gruppi contenenti finasteride (rispettivamente 5% e 2%) rispetto al gruppo terazosina (3% e 0.3%) ed al placebo (1% ed 1%). [37,38]

Lo studio PREDICT (Prospective Randomized Doxazosin and Combination Trial), prospettico, in doppio cieco, della durata di 52 settimane, randomizzò 1095 uomini tra 50 ed 80 anni a ricevere doxazosin (1-8mg/die) versus finasteride (5 mg/die) versus associazione dei due farmaci versus placebo. Gli effetti collaterali furono in genere lievi o moderati e l'abbandono dello studio per questo motivo fu simile tra i vari bracci (doxazosin 11.6% - finasteride 13.6% - doxa + finast 12.6% - placebo 11.9%). Tutti gli effetti collaterali sulla funzione sessuale non furono statisticamente differenti tra i vari bracci di trattamento e nei confronti del placebo eccetto la disfunzione erettile che si verificò nel 10.5% dei soggetti trattati con terapia di combinazione vs 5.8% (doxazosin) vs 4.9% (finasteride) e 3.3% (placebo) ($p < 0.05$ vs placebo, finasteride e doxazosin). [39]

Lo studio ALFIN, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, prevedeva 3 bracci con un totale di 1051 pazienti: alfuzosin 5 mg 2 volte al dì (n=358), finasteride 5 mg/die (n=344) o la terapia di combinazione (n=349). L'incidenza globale di

eventi avversi e la percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento in seguito ad eventi avversi è risultata simile nei 3 gruppi. Disfunzione erettile e disfunzione eiaculatoria sono risultati più frequenti con finasteride (6.7% e 1.5%) e con terapia di associazione (7.4% e 0.9%) che non con alfuzosina (2.2% e 0%). [42]

I risultati di questi trials dimostrano che l'abbandono per effetti collaterali è simile per α -bloccanti, finasteride e terapia di combinazione.

Lo studio MTOPS è un trial in doppio cieco, a lungo periodo di tempo (follow-up medio 4,5 anni) che ha coinvolto 3407 pazienti randomizzati a ricevere placebo, doxazosina, finasteride o terapia di associazione tra i due farmaci. Tra tutti i soggetti che assumevano una terapia attiva la percentuale di abbandono fu 27% per la doxazosina, 24% per la finasteride e 18% per la terapia di combinazione. Nella maggior parte dei casi di abbandono dello studio, ciò avvenne a causa degli eventi avversi. Nel braccio doxazosina non vi fu differenza significativa rispetto al placebo per alcuno dei differenti aspetti della sessualità, mentre ciò accadde per la finasteride. La terapia di combinazione tra α -bloccante Doxazosina (4-8 mg/die) e inibitori della 5- α -reduttasi (Finasteride 5mg/die), anche se condotta per un lungo periodo di tempo (4-6 anni), provocò effetti collaterali sulla sessualità simili a quelli della monoterapia. Unica eccezione fu la disfunzione eiaculatoria, significativamente aumentata con la terapia di combinazione { TAVOLA 7.2.1.3 - 1 } [26].

Uno studio di piccole dimensioni randomizzò 327 pazienti ad assumere in doppio cieco terapia di combinazione: dutasteride 0.5mg/die e tamsulosin 0.4 mg /die per 36 settimane (A) oppure la stessa terapia di combinazione per 24 settimane seguite dalla sola dutasteride per 12 settimane (B). Gli effetti collaterali furono gli stessi attesi per l'uso dei farmaci assunti singolarmente rispetto al trattamento combinato e non vi fu alcuna evidenza di interazione sinergica. La disfunzione eiaculatoria si verificò nel 9%(A) vs 8% (B), diminuzione della libido (5% vs 6%), DE (5% vs 4%). [60]

TAVOLA 7.2.1.-1. Studio MTOPS [26]

	Placebo	Doxazosina	Finasteride	Combinazione
Tot. n° persone/anno	3489	3652	3600	3832
Disfunz. erettile	3.32	3.56	4.53*	5.11*
Diminuz. libido	1.40	1.56	2.36*	2.51*
Disfunz. eiaculatoria	0.83	1.10	1.78*	3.05*

Tassi per 100 persone-anno di follow-up.

*p<0.05 in confronto al gruppo placebo

7.2.2. Terapie chirurgiche

Il desiderio di una vita sessuale soddisfacente anche negli anziani, l'aumento dei LUTS correlato con l'età e l'evidenza che correla la gravità dei LUTS con le disfunzioni sessuali, indicherebbero la necessità di un'attenta scelta delle terapie chirurgiche in questi soggetti.

Per quanto riguarda gli effetti delle terapie alternative sulla sessualità si rimanda al capitolo 5.4. (VEDI)

I dati che riguardano la chirurgia a cielo aperto frequentemente derivano da lavori eseguiti molti anni fa in paesi occidentali oppure da lavori contemporanei eseguiti in paesi in via di sviluppo. Ciò può introdurre un elemento di errore legato a sistemi sanitari con differenti caratteristiche.

Non vi sono peraltro studi di confronto versus TURP, che rappresenta la tecnica disostruttiva maggiormente praticata nei paesi occidentali.

7.2.2.1. TURP

E' stato riferito, nel passato, che la TURP provoca frequentemente disfunzioni sessuali (3/4 eiaculazione retrograda e 13% disfunzione erettile).[61] E' probabile che ciò sia un errore causato da errori di misurazione, definizioni inesatte di disfunzione erettile ed errore nella valutazione della situazione basale.

Valutando comparativamente attesa vigile versus TURP, e con un follow-up di 3 anni, non venne dimostrato un incremento della disfunzione erettile fra i pazienti trattati, che si verificò, invece, nel 20% di quelli non trattati. [62]

Soderdahl valutò obiettivamente la funzione erettile, prima e dopo la TURP, tramite il monitoraggio delle erezioni peniene notturne con Rigiscan(r). Non venne riscontrata alcuna differenza significativa per quanto riguarda la tumescenza, il numero e la durata degli eventi erettili notturni dopo l'intervento. Il 28% dei pazienti riferì una diminuzione della funzione sessuale. Una attenta intervista dei pazienti rivelò che 2 su 3 confondevano la disfunzione eiaculatoria con la disfunzione erettile. [63] Questa evidenza può spiegare, almeno in parte, l'alta incidenza di disfunzione erettile segnalata dai più antichi lavori e la necessità di criteri di valutazione oggettivi tramite questionari validati ed affidabili.

Uno studio prospettico randomizzato (Laser ad Olmio: n=61 versus TURP: n=59) con un follow-up di 12 mesi non dimostrò alcuna differenza significativa per quanto riguarda la funzione erettile (peggiorata 8,3% vs 10,6%; migliorata 20,1% vs 19,1 %) o l'eiaculazione retrograda (96% vs 86%). [64]

Arai, in uno studio prospettico Giapponese su 204 maschi (52-84 anni) con LUTS/IPB, sottoposti a TURP (n=65) e 3 forme di terapie alternative (TUMT, ILC, TUNA) non riscontrò associazione significativa tra la DE ed ognuno dei 4 trattamenti. L'eiaculazione retrograda fu più frequente tra i pazienti sottoposti a TURP e venne percepita come elemento di notevole impatto sulla vita sessuale. [65] Gli Autori conclusero che un adeguato counseling pre e postoperatorio, rivolto soprattutto alla disfunzione eiaculatoria, dovrebbe essere parte integrante del trattamento del paziente sottoposto sia a TURP sia a terapie alternative. D'altra parte l'eiaculazione retrograda può avere un impatto diverso sulla qualità della funzione

sessuale a seconda delle differenze di tipo socio-culturale della popolazione interessata.

Uno studio prospettico osservazionale eseguito in 13 Ospedali Olandesi su 670 pazienti (età = 50 anni), con LUTS/IPB, dimostrò tra i 207 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, e con adeguato follow-up, una sostanziale stazionarietà di tutti gli aspetti della sessualità e una maggior percentuale che riferiva un miglioramento (10-14%) rispetto a coloro che segnalavano un peggioramento (5-7%). I risultati della terapia chirurgica furono migliori rispetto a quelli conseguiti dall'attesa vigile. La definizione "generica" di "terapia chirurgica", senza una precisa definizione della tecnica impiegata, costituisce una limitazione di questo studio. [66]

Un recente trial multicentrico incluse 340 pazienti con LUTS (età media 66-67 anni), stratificati per grado di ostruzione, e randomizzati a TURP (n=117) vs Laser non a contatto (n=117) vs attesa vigile (n=106) e seguiti sino a 7,5 mesi. La funzione eiaculatoria fu significativamente peggiore, rispetto alla situazione di partenza, egualmente in tutti i tre gruppi. L'eiaculazione retrograda fu significativamente maggiore dopo resezione transuretrale. La TURP, invece, produsse un significativo miglioramento della funzione erettile (+ 15%, p=0.012) e del dolore eiaculatorio (- 19%, p=0.0064) in confronto a chi non praticava alcuna terapia relativamente sia al Laser sia al trattamento conservativo. Questi risultati furono sopportati dal fatto che nuovi casi sia di DE, sia di dolore eiaculatorio, si verificarono meno frequentemente dopo TURP.

La TURP, da un lato è associata con riduzione dell'eiaculazione in proporzione simile alla terapia Laser, dall'altro migliora in maniera significativa la funzione erettile ed il dolore eiaculatorio. Sarebbe opportuno prendere in considerazione la TURP piuttosto che le terapie alternative nei confronti di soggetti anziani che vogliono mantenere o migliorare la loro funzione sessuale. [67,68]

7.2.2.2. TUVAP

Due lavori prospettici randomizzati tra TUVAP e TURP, pubblicati nel '99, e con follow-up a 6 [69] e 17 mesi [70], dimostrarono risultati discordanti per quanto riguarda la eiaculazione retrograda (TUVAP 12,5% [69] - 65% [70] - TURP 70,5% [69] - 32% [70]). D'altra parte vi fu piena concordanza nel non segnalare alterazioni della funzione sessuale.

Uno studio multicentrico, prospettico e randomizzato tra TURP (n=108) e TUVAP (n=106) non dimostrò alcuna differenza statisticamente significativa tra i due trattamenti (al follow-up a 6 mesi), per quanto riguarda DE ed eiaculazione retrograda. [71]

Un altro lungo studio, prospettico, randomizzato e con follow a 5 anni giunse alle stesse conclusioni. [72-74]

Un studio prospettico, randomizzato tra TUVAP e terapia Laser dimostrò rispettivamente disfunzione erettile (soggetti con buona funzione erettile preoperatoria) in 4/53 vs 0/49 (p=0,04) ed eiaculazione retrograda in 57 vs 16 pazienti (p= <0,001) [75].

7.2.2.3. Chirurgia a cielo aperto

Una metanalisi di studi più antichi, basata sulla valutazione di un totale di 3304 maschi sottoposti ad adenomectomia, TURP e TUIP dimostrò che la disfunzione erettile comparve

prostoperatoriamente rispettivamente nel 15.6%, 13.6% e 4.6%. Il riscontro di ejaculazione retrograda fu molto più frequente: 65-81% dopo chirurgia a cielo aperto, 70% dopo TURP e 39% dopo TUIP. [76]

In Marocco vennero valutati retrospettivamente 1280 pazienti (41-100 anni) con LUTS/IPB, sottoposti ad adenomectomia transvescicale (n= 549), TURP (n=668) e cervicotomia (n=63). L'ejaculazione retrograda si verificò rispettivamente nel 100%, 80% e 4%. [77]

Gli effetti della chirurgia a cielo aperto sulla sintomatologia urinaria, le disfunzioni sessuali e la qualità della vita in pazienti con LUTS/IPB vennero valutati da uno studio italiano su 60 soggetti (età media 68 anni, +/- 8,2) con IPB > 60 ml, sottoposti ad adenomectomia transvescicale. Dopo l'intervento non vi fu alcuna differenza nei punteggi di valutazione della funzione sessuale (IIEF: funzione erettile, funzione orgasmica e soddisfazione per il rapporto sessuale). D'altra parte vi fu un significativo miglioramento per il desiderio e la soddisfazione complessiva. L'ejaculazione retrograda non influenzò la qualità dell'orgasmo. [78]

7.3. Sintesi e Raccomandazioni

- III Il rischio di DE presenta una relazione lineare con i LUTS ed è correlato con la gravità degli stessi ed inoltre è maggiore nei confronti di fumo, malattie respiratorie e cardiache
- III Il grado di soddisfazione sessuale è correlato con LUTS e volume prostatico
- III La disfunzione eiaculatoria (riduzione e dolore) e la libido sono correlati con i LUTS
- III Le disfunzioni sessuali sono correlate con il flusso massimo e con la durata dei LUTS
- III La valutazione dell'impatto della terapia medica per LUTS/IPB sulla sessualità risente di influenze da parte di età, comorbidità e terapie concomitanti
- VI La valutazione dell'impatto della terapia medica per LUTS/IPB sulla sessualità risente dell'effetto placebo e nocebo
- I Gli α_1 -litici in misura diversa sono associati ad alterazioni della funzione eiaculatoria
- I Tamsulosin presenta la maggior percentuale di ejaculazione retrograda che, valutata con i mezzi obiettivi che oggi abbiamo a disposizione, non sembra essere clinicamente significativa
- I Il trattamento dei LUTS/IPB con α_1 -litici comporta anche un miglioramento della funzione sessuale globale
- I Gli inibitori della 5- α -reduttasi sono associati ad alterazioni della libido e della funzione erettile ed eiaculatoria, prevalenti nel primo anno di trattamento, che non sembrano però clinicamente significative

III La disfunzione eiaculatoria è frequentemente associata alle terapie chirurgiche per LUTS/IPB (in percentuale significativamente minore per la TUIP)

III La disfunzione erettile è raramente associata alle terapie chirurgiche per LUTS/IPB, che possono avere anzi un effetto migliorativo sulla stessa

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

A

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

B

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

A

7.4. Bibliografia

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, Mc Kinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994; 151, 54-61
2. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabrò A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Lavezzari M, Turchi P, Sessa A, Mirone V, on behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile. *Eur Urol*, 2000; 37, 43-49
3. 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, 305-311
4. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7) *Eur Urol*, 2003; 44, 637-649
5. Rosen R. Looking beyond erectile dysfunction: the need for multi-dimensional assessment of sexual dysfunction. *Eur Urol*, 2003;suppl 2, 9-12
6. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 1997; 49, 822-830
7. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky L, Pena BM. Development and evaluation of an abridged 5-item version of the International Index of Erectile Function as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1999; 11, 319-326
8. Meyhoff HH, Hald T, Nordling J, Andersen JT, Bilde T, Walter S. A new patient weighted symptom score system (DAN-PSS-1). Clinical assessment of indications and outcomes of transurethral prostatectomy for uncomplicated benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol*, 1993; 27, 493-499
9. Lukacs B, Le Plege A, Mc Carthy C et al. Construction and validation of a BPH specific health related quality of life scale (with specific attention to sexuality), for medical outcomes research studies. In: Cockett ATK, Khoury S, Aso Y et al., editors. Proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia, Paris, 1993. Jersey, Channel Islands: Scientific Communication International Ltd, 1994: 139-143
10. Donovan J, Abrams P, Kay H, Peters T, Reynard J, Kondo A: the ICS-"BPH" Study Group. ICS-"BPH" study: the psychometric validity and reliability of the ICS male questionnaire. *Br J Urol*, 1996; 77, 554-562
11. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology*, 1995; 46, 697-706
12. Mc Vary KT. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: an emerging link. *BJU Int*, 2003;92, 822-823
13. Green JSA, Holden STR, Bose P, St George DP and Bowsher WG. An investigation into the relationship between prostate size, peak urinary flow rate and male erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2001; 13, 322-325

14. Liefeld HHJ, Stoevelaar HJ and Mc Donnell J. Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2002: 89, 208-213
15. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ and Lieber MM. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol*, 1998: 160, 85-89
16. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA and Lieber MM. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Holsted County Study of urinary symptoms and health status. *J Urol*, 1999: 162, 1301-1306
17. 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, 277-284
18. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Rohe DE, Girman CJ, Roberts RO and Lieber MM. Frequency of sexual activity and prostatic Health: fact or fairy tale?. *Urology*, 2003: 61, 438-453
19. Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI, Abrams P, Dabhoiwala NF, Osawa D and Tong Lin A. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. *J Clin epidemiol*, 1998: 51, 677-685
20. Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FPMJ, Bernsen RMD, Prins A, Thomas S and Bosch JLRH. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older dutch men: a community-based study. *JAGS*, 2001: 49, 436-442
21. 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, 569-574
22. Tubaro A, Polito M, Giamboni L, Famulari C, Gange E, Ostardo E. Sexual function in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol*, 2001: 40 (suppl 1), 19-22
23. Vallancien G, Emberton M, Harving N and Moorselaar RJA for the ALF-ONE Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 european men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol*, 2003: 169, 2257-2261
24. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, Fourcade R, Kiemeny L, Lees C and the UrEpik Study Group. The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpik study. *BJU Int*, 2003: 92, 719-725
25. Moreira ED Jr, Lisboa Lobo CF, Diamant A, Nicolosi A and Glasser DB. Incidence of rectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology*, 2003: 61, 431-436
26. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL et al. for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *NEJM*, 2003: 349, 2385-2396
27. 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), ACP 1.32

28. Shvartzman P, Borkan JM, Stoliar L, Peleg A, Nakar S, Nir G and Tabenkin H. Second-hand prostatism: effects of prostatic symptoms on spouses' quality of life, daily routines and family relationships. *Fam Pract*, 2001: 18, 610-613
29. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB and Hambury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int*, 2002: 90, 836-839
30. Nickel JC. Placebo therapy of benign prostatic hyperplasia: a 25-month study. Canadian PROSPECT Study Group. *Br J Urol*, 1998: 81, 383-387
31. Moyad MA. The placebo effect and randomized trials: analysis of conventional medicine. *Urol Clin N Am*, 2002: 29, 125-133
32. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GMC: Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J*, 2003: 24, 1928 - 1932
33. Furukawa K, Rosario DJ, Smith DJ, Chapple CR, Uchiyama T, Chess-Williams R. Alpha 1 A-adrenoceptor-mediated contractile responses of the human vas deferens. *Br J Pharmacol*, 1995: 116, 1605-1610
34. Walden PD, Durkin MM, Lepor H et al. Localization of mRNA and receptor subtype binding sites for the alpha 1A-adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *J Urol*, 1997: 157, 1032-1038
35. Moriyama N, Nasu K, Takeuchi T et al. Quantification and distribution of alpha1-adrenoceptor subtype mRNAs in human vas deferens: comparison with those of epididymal and pelvic portions. *Br J Pharmacol*, 1997: 122, 1009-1014
36. Silva MA, Megale A, Avellar MC, Porto CS. Expression and pharmacological characterization of alpha 1-adrenoceptors in rat seminal vesicle. *Eur J Pharmacol*, 1999: 381, 141-149]
37. Lepor H, Williford WO, Barry MJ 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, 533-539
38. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C and Jones K for the Veteran Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The impact of medical therapy on bother due to symptoms quality of life and global outcome, and factors predicting response. *J Urol*, 1998: 160, 1358-1367
39. Kirby RS, Roherborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M and Grossman EB for the PREDICT Study Investigators. *Urology*, 2003: 61, 119-126
40. Buzelin JM, Fonteyne E, Konturri M et al. 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
41. Debruyne FMJ, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WPJ, Delauche-Cavallier MC, Mc Carthy C, Geffriaud-Ricouard C. Sustained-release Alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1998: 34, 169-175

42. Roehrborn CG, van Kerrebroek P and 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 Intern*, 2003; 92, 257-261
43. 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, 306-313
44. Höfner K, Claes H, De Reijke TM et al. 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, 335-341
45. Lepor H for the Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1998; 51, 892-900
46. 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, 1701-1706
47. 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, 609-620
48. Schulman CC, Lock TMTW, Buzelin IM et al. Long term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2001; 166, 1358-1363
49. Mann RD, Biswas P, Freemantle S et al. The pharmacovigilance of tamsulosin: event data on 12484 patients. *BJU Intern*, 2000; 85, 446-450
50. Lepor H for the Tamsulosin Investigator Group. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. *Urology*, 1998; 51, 901-906
51. 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
52. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C and 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 Intern*, 2001; 87, 192-200
53. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgreve HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM and Waldstreicher J for the Finasteride Long-term Efficacy and Safety Study Group. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 1998; 338, 557-563

54. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox C, Anderson R, Kandzari S, Herlihy R, Kornitzer G, Brown BT, Holtgrewe HL, Taylor A, Wang D, Waldstreicher J for the PLESS Study Group. *Eur Urol*, 2000: 37, 528-536
55. Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, Rigby OF, Sullivan M, Bracken RB, Fusilier HA, Kozlowsky D, Kantor SD, Johnson EL, Wang DZ and Waldstreicher J for the PLESS Study Group. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1999: 54, 670-678
56. Wessels H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, Herlihy R, Fitch W, Labasky R, Auerbach S, Parra R, Rajfer J, Culbertson J, Lee M, Bach MA and Waldstreicher J 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, 579-584
57. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, Elhilali M, Geller J, Imperato-McGinley J, Andriole GL, Bruskewitz RC, Walsh PC, Bartsch G, Nacey JN, Shah S, Pappas F, Ko A, Cook T, Stoner E and Waldstreicher J, for the Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with Finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2003: 61, 791-796
58. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Scott Lucia M, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes D, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA. The influence of Finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003: 349, 215-224
59. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K and 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, 434-441
60. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor Dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2003: 44, 82-88
61. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol*, 1989: 141, 243-247
62. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia: The Veteran Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med*, 1995: 332, 75-79
63. Soderdahl DW, Knight RW and Hansberry KL. Erectile dysfunction following transurethral resection of the prostate. *J Urol*, 1996: 156, 1354-1360
64. Gilling PJ, Mackey M, Cresswell M, Kennett K, Kabalin JN and Fraundorfer MR. Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J Urol*, 1999: 162, 1640-1644
65. Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuta Y, Maekawa S and Ogura K. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. *J Urol*, 2000: 164, 1206-1211

66. Liefeld HHJ, Stoevelaar HJ and Mc Donnell J. Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2002: 89, 208-213
67. Donovan JL, Peters TJ, Neal DE, Brookes ST, Gujral S, Chacko KN, Wright M, Kennedy LG and Abrams P. 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
68. 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, 1059-1064
69. Netto NR Jr, De Lima ML, Lucena R, Lavoura NS, Cortado PL, Netto MR. Is transurethral vaporization a remake of transurethral resection of the prostate? *J Endourol*, 1999: 13, 591-594
70. Erdagi U, Akman RY, Sargin SY, Yazicioglu A. Transurethral electrovaporization of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Arch Ital Urol Androl*, 1999: 71, 125-130
71. Mcallister WJ, Karim O, Plail RO, Samra DR, Steggall MJ, Yang Q and Fowler CG. Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than conventional transurethral resection of the prostate? *BJU Intern*, 2003: 91, 211-214
72. Hammadeh MY, 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, 188-192
73. Hammadeh MY, Madaan S, Singh M and Philp T. A 3-year follow-up of a prospective randomized trial comparing transurethral electrovaporization of the prostate with standard transurethral prostatectomy. *BJU Intern*, 2000: 86, 648-651
74. Hammadeh MY, Madaan S, Hines J and Philp T. 5-year outcome of a prospective randomized trial to compare transurethral electrovaporization of the prostate and standard transurethral resection. *Urology*, 2003: 61, 1166-1171
75. Abdel-Khalek M, El-Hammady S and Ibrahim El-H. A 4-year follow-up of randomized prospective study comparing transurethral electrovaporization of the prostate with neodymium:YAG laser therapy for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Intern*, 2003: 91, 801-805
76. Roehrborn CG. Standard surgical interventions: TURP/TUIP/OPSU. In: Kirby R, Mc Connell J, Fitzpatrick J et al, editors. *Textbook of benign prostatic hyperplasia*. Oxford: ISIS Medical Media, 1996, 341-378
77. Nouri M, Elkhadir K, el Fassi J, Koutani A, Ibn Attia A, Hachimi M, Lakrissa A. Benign prostatic hypertrophy: clinical and therapeutic aspects. Review of 1280 cases. *Ann Urol*, 1999: 33, 243-251
78. Gacci M, Bartoletti R, Figlioli S, Sarti E, Eisner B, Boddi V and Rizzo M. 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

**8. Struttura
organizzativo-gestionale
dell'assistenza al
paziente con IPB**

8.1. Come trasferire nella pratica clinica le raccomandazioni relative all'ipertrofia prostatica benigna

Compito di una linea guida clinico-organizzativa non è quello di definire standard o requisiti di accreditamento (strutturale, tecnologico, impiantistico, di tipologie quali-quantitative di attività da erogare): pertanto in questo capitolo ci si limiterà a fornire alcuni indirizzi operativi che contribuiscano ad evitare, sul piano metodologico e organizzativo, alcuni errori e ad enunciare alcuni principi che supportino la fase di **decision making organizzativo**.

Una premessa è d'obbligo: preso atto delle indicazioni in ordine a:

- * EFFECTIVENESS (..funziona nella pratica clinica?),
- * DISPONIBILITA' (...raggiunge i potenziali beneficiari?),
- * EFFICIENZA(... è costo-efficace?),

delle singole attività, questa sezione si pone l'obiettivo di fornire indirizzi metodologici per supportare strategie di "policy", cercando di non orientarle alla mera riduzione della spesa (o del costo complessivo delle prestazioni), quanto piuttosto ad un corretto equilibrio fra costi e benefici apportati alla popolazione di riferimento.

Lo scopo di chi si cimenta con la definizione di raccomandazioni o linee guida è raramente confinato al "mettere in ordine" la letteratura esistente (secondo il livello delle prove di efficacia). L'obiettivo è sovente più ambizioso: migliorare l'appropriatezza e l'efficacia delle scelte effettuate nella prassi clinico-assistenziale quotidiana. Questo è confermato anche nella previsione delle ricadute organizzative che derivano dall'applicazione di una linea guida e dalla sua implementazione.

Una volta che le "raccomandazioni" siano state messe a punto, con una corretta metodologia, che fare?

Il tema del cambiamento, ovvero di come le raccomandazioni (basate sulle prove di efficacia) possano essere trasferite nella pratica (implementazione), è oggetto di un ampio dibattito nella letteratura scientifica. Un dibattito che sottolinea le difficoltà fin qui registrate e che evidenzia, a fronte di un'aumentata/eccessiva, produzione di linee-guida (non sempre di buona qualità) la mancata corrispondenza di un analogo incremento di processi di implementazione ed un effetto sulla prassi quotidiana spesso insignificante.

Non è scopo di queste brevi note dare conto dei molteplici aspetti del processo di implementazione: ci si limiterà quindi a sottolineare alcuni passaggi fondamentali allorché ci si accinge a misurare il proprio agire con quanto raccomandato dalle linee guida.

Ovviamente, implementazione e organizzazione delle attività sono elementi inscindibilmente legati proprio per la loro strettissima correlazione alle contingenze locali.

8.1.1. Passaggi per l'implementazione locale delle linee guida

8.1.1.1. Costituzione di un gruppo multidisciplinare

La multidisciplinarietà rappresenta uno dei requisiti essenziali allorché si valuta la qualità di una linea guida; in modo analogo essa costituisce un passo di fondamentale importanza allorché ci si accinge al processo di implementazione. Non è ipotizzabile operare “cambiamenti” significativi nel percorso diagnostico-assistenziale affrontandolo in termini monospecialistici. E' opportuno che la multidisciplinarietà non comprenda solo i professionisti clinici ma sia estesa a quelli operanti nella Direzione Sanitaria, a rappresentanti dei pazienti e a tutte quelle professionalità coinvolte nel processo diagnostico -terapeutico- assistenziale.

8.1.1.2. Lettura “raccomandazione per raccomandazione”

Una delle principali difficoltà nel processo di implementazione dipende dalla “completezza e complessità” che caratterizza, solitamente, una linea guida. La lettura d'insieme della stessa porta sovente a definire strumenti di implementazione generali, qualche volta generici, quali: audit and feedback, formazione, opinion leader... senza entrare nello specifico del proprio contesto. Si propone quindi una lettura che analizzi la singola raccomandazione seguendo una serie di quesiti sotto riportati.

8.1.1.3. Quanto siamo distanti dalla sua attuazione ?

Il gruppo multidisciplinare dovrebbe valutare quanto la prassi attuale, nello specifico contesto, risulta distante da quanto raccomandato. Per tale valutazione è necessario disporre di:

- **dati quantitativi:** che siano, per quanto possibile, desunti dai dati correnti (quelli già raccolti routinariamente). In loro assenza è necessario valutare la possibilità di definire specifici indicatori ed effettuare una rilevazione ad hoc. Nel caso che la prassi attuale risulti distante dalla raccomandazione, questi dati potranno essere utilizzati come “linea di base” nel processo di valutazione.
- **dati qualitativi:** che possono essere riferiti sia ai professionisti interessati da quella raccomandazione che agli utenti. Si tratta di rilevare l'opinione dei professionisti rispetto alla prassi e ai possibili cambiamenti da definire.

E' importante che questo processo di valutazione della “rilevanza” della singola raccomandazione nel proprio contesto sia effettuato, dal gruppo multidisciplinare, esplicitando i criteri adottati.

8.1.1.4. Quali sono i fattori di ostacolo per l'attuazione della raccomandazione ?

Se quanto raccomandato è assai vicino alla prassi, non è necessario avviare un processo di implementazione; in caso contrario il gruppo multidisciplinare deve necessariamente analizzare i possibili motivi che rendono difficoltosa l'attuazione della raccomandazione.

Accade sovente che allorché ci si accinga a formulare un piano di implementazione emergano due principali linee di indirizzo: la necessità di formazione dei professionisti (tema solitamente ben accettato dalle Direzioni Sanitarie) e quella di un aumento delle risorse (tema spesso rivendicato dai professionisti clinici).

Se si analizzano i fattori che possono costituire le barriere al processo di implementazione della singola raccomandazione si possono analizzare cinque principali aree:

- fattori **motivazionali**: i professionisti possono “non essere convinti” dell'opportunità di adottare la raccomandazione. E' necessario distinguere i veri fattori motivazionali da quelli derivanti da difficoltà organizzative o gestionali. Devono essere analizzati anche i fattori motivazionali che possono spingere i pazienti a non adottare la raccomandazione
- fattori **attitudinali**: i professionisti, pur essendo convinti della validità della raccomandazione, non hanno, al momento, le sufficienti competenze professionali per la sua attuazione.
- fattori **clinici**: esistono, nello specifico contesto, caratteristiche della popolazione (o di un suo sottogruppo) che rendono difficile l'attuazione della raccomandazione così come formulata.
- fattori **organizzativi**: l'attuale organizzazione del lavoro rende difficile la praticabilità della raccomandazione. E' necessario ricordare che sovente l'attuazione di una raccomandazione rappresenta una “perturbazione” nel sistema (per sua natura tendente alla stabilità interna) e richiede modifiche organizzative.
- fattori **gestionali**: esistono dei “vincoli” strutturali che rendono difficile l'implementazione della raccomandazione. Si tratta in generale di elementi legislativi, amministrativi o relativi alle risorse.

La stessa tassonomia può essere utilizzata per analizzare gli eventuali “fattori favorenti” esistenti nel proprio contesto, ponendo attenzione ad evitare atteggiamenti tautologici (il fattore favorente non deve essere definito semplicemente come il contrario del fattore di ostacolo!).

8.1.1.5. Quali sono le azioni e gli strumenti per superare i fattori di ostacolo?

Dall'analisi così condotta, per la singola raccomandazione, sui fattori di ostacolo (e su quelli favorenti) si potrà comprendere come la formazione possa risultare un'azione tesa a rimuovere i fattori attitudinali ma non abbia alcuna funzione rispetto agli altri (salvo, in parte, quelli motivazionali, se si ipotizza un intervento di counselling).

Emerge con chiarezza l'importanza che nel gruppo multidisciplinare vi siano professio-

nisti delle Direzioni Sanitarie che hanno specifiche competenze per quanto riguarda i fattori gestionali e, in parte, per quelli organizzativi.

Per i diversi fattori di ostacolo è necessario individuare le azioni e gli strumenti necessari alla rimozione del singolo fattore di ostacolo. Analogamente si potranno individuare le azioni e gli strumenti che possano agire in modo sinergico (di potenziamento) ai fattori favorenti.

8.1.1.6. La definizione del piano di implementazione

Una lettura complessiva delle diverse raccomandazioni prescelte, dell'analisi degli specifici fattori di ostacolo e delle azioni e strumenti identificati porterà a definire il proprio piano di implementazione. Si verificherà come alcune azioni e strumenti di implementazione individuati risponderanno a diversi fattori di ostacolo ed a più raccomandazioni.

Il gruppo multidisciplinare potrà, a questo punto, definire i tempi del processo di implementazione sulla base delle risorse e dei tempi necessari per la singola raccomandazione.

8.1.1.7. Il processo di valutazione

Il processo di valutazione può essere relativo a tre aree: adozione della raccomandazione, impatto delle strategie di implementazione ed esiti (oltre ad un'eventuale valutazione economica).

Per quanto riguarda gli esiti, deve essere osservato che nel caso di adozione di linee guida basate su prove di efficacia e di buona qualità, non sempre è necessario (o possibile) misurare gli esiti nel proprio contesto. Se gli studi che stanno alla base della raccomandazione sono "forti" (per cui la raccomandazione è stata assunta quale gold standard) e non sembrano esservi problemi di riproducibilità nel proprio contesto, ci si può esimere dal valutare gli esiti.

E', viceversa, indispensabile definire gli indicatori (pochi, misurabili e facilmente rilevabili) per definire quanto gli strumenti identificati per la rimozione dei fattori di ostacolo siano stati adottati e, in relazione a tale dato, il tasso di adozione della raccomandazione.

8.1.2. Implementazione delle Linee Guida: accorgimenti legati alla contingenza locale

Con questi presupposti e seguendo questo iter, il gruppo multidisciplinare, precedentemente citato, può disporre di tutti gli elementi per analizzare in chiave locale la rispondenza agli indirizzi della linea guida e, grazie ad una composizione fortemente rappresentativa dell'intero processo clinico- organizzativo-gestionale, implementarne le indicazioni.

Occorre, tuttavia adottare alcuni accorgimenti ulteriori, che una corretta metodologia di implementazione introduce, ma non sistematizza in quanto fortemente correlati alla contingenza locale e, comunque, meritevoli di attenzione.

8.1.2.1. Linguaggio comune

È del tutto evidente che un linguaggio comune, esige, preliminarmente, basi formative comuni: pertanto, il gruppo di lavoro dovrà condividere le competenze di base in modo esteso e coerente con il ruolo esercitato da ciascuno nella “linea produttiva” di prestazioni ed attività relative all’IPB.

8.1.2.2. Obiettivo del gruppo

Un altro punto fermo preliminare deve essere l’esplicitazione e la chiara comprensione di quale sia l’obiettivo del gruppo : di solito, infatti, si tende ad oscillare in modo inconsapevole fra la riscrittura in sede locale della linea guida di riferimento e la formulazione di protocolli, laddove, viceversa, occorrerebbe avere ben presente che l’obiettivo prioritario è quello di mettere a punto percorsi diagnostico- terapeutici strutturati (ovvero, risultati degli adattamenti di linee guida alle situazioni locali, con le loro specifiche caratteristiche gestionali ed organizzative).

8.1.2.3. Rapporti con i cittadini

Un altro punto di forza nel percorso di implementazione in sede locale di linee guida è quello di lasciare una traccia divulgativa e periodicamente aggiornata del lavoro svolto, avendo cura di far sì che lo sforzo sia finalizzato anche ad assicurare un costante empowerment del cittadino ed una sua crescente partecipazione alle decisioni “diagnostiche” e terapeutiche: è esperienza comune che una buona comunicazione, un programma ben presidiato di iniziative mirate di educazione alla salute, ottiene risultati straordinariamente più efficaci rispetto ad iniziative isolate e circoscritte all’ambulatorio o al professionista di riferimento. Una comunicazione orientata a colmare il gap informativo fra struttura sanitaria-operatori della sanità e paziente, costituisce uno dei presupposti del consolidamento dell’assetto organizzativo gestionale con cui si intende dare risposta ad un bisogno sanitario. L’utilizzo di opuscoli informativi può essere di ausilio ma risulta scarsamente efficace se non accompagnato da un momento in cui il medico raccoglie le opinioni del paziente e gli propone l’intervento che meglio contempera l’efficacia con la sua sostenibilità (da intendersi come la disponibilità del paziente a sottoporsi puntualmente alle indicazioni ricevute). Occorre, quindi, evitare di commettere l’errore di ritenere che il processo clinico-assistenziale, nella sua continuità e nei suoi items possa essere oggetto di autoapprendimento, sia da parte dei colleghi che dei cittadini.

8.1.2.4. Grado di specializzazione delle strutture: il caso del “Centro per l’I.P.B.”

Occorre sforzarsi di non considerare risolto il problema della puntuale applicazione delle linee guida, creando sovrastrutture organizzative (ambulatori o centri dedicati): nella maggior parte dei casi l’elemento di maggiore criticità è il processo clinico, che non viene adeguatamente presidiato nei suoi input e negli output che produce. Lo sviluppo delle competenze specialistiche o super- specialistiche, infatti, non è di per sé un valore se crea colli di bottiglia,

se rallenta un iter diagnostico-terapeutico per componenti rilevanti della popolazione target, se perpetua la sottrazione di ruolo e di funzione alla medicina generale nella gestione delle patologie croniche. “Gerarchizzare” l’offerta sanitaria costituisce, infatti, un presupposto ineludibile della semplificazione dei percorsi e del miglioramento dell’accessibilità alle prestazioni, a condizione che non si commetta l’errore di specializzare improduttivamente l’approccio alla patologia di base.

8.1.2.5. I tempi d’attesa

Nella definizione degli assetti organizzativo-gestionali, il tema della definizione della “struttura dell’offerta” in base al fabbisogno espresso dalla popolazione di riferimento merita una riflessione. Una prima considerazione riguarda il tema dei tempi d’attesa, ed in particolare se essi debbano essere lo strumento (o il criterio ispiratore) delle scelte aziendali. Recentemente, a fronte di un pressante richiamo a contenerne l’allungamento, si è andato diffondendo il convincimento che essi rappresentino un indicatore di efficienza dell’organizzazione sanitaria e che i giudizi negativi che quotidianamente il sistema sanitario incassa sarebbero molto più contenuti se la capacità di risposta fosse caratterizzata da una maggiore solerzia. La consistenza dell’attesa nel giudizio dei fruitori dei servizi ha, purtroppo, superato valori ben più importanti quali l’efficacia e l’appropriatezza delle prestazioni effettuate, che non sono estranee al “fattore tempo”, ma mantengono con esso un legame virtuoso solo in quanto esso rappresenta uno dei presupposti per poterle definire tali.

E’ tautologico affermare che una prestazione inefficace ed inappropriata ottenuta in tempi brevissimi, non contribuisce a modificare in alcun modo lo stato di salute del paziente, aumenta immotivatamente i costi, favorisce la deriva cui oggi assistiamo. Non è ancora così consolidata la consapevolezza che una gestione esclusivamente orientata dai tempi di attesa spesso non produce gli effetti auspicati: le attese frequentemente sono prive di correlazioni dirette con l’offerta complessiva di prestazioni ed è esperienza comune riscontrare un miglioramento delle attese pur a fronte di riduzioni d’offerta, o, viceversa, incrementi consistenti dell’attesa nonostante un aumento costante delle prestazioni fornite all’utenza.

Da qui l’invito a stimolare riflessioni costruttive e positive con i programmatori della sanità (gli Enti Locali), i professionisti, le associazioni che rappresentano i cittadini, richiamando, nell’erogazione dei servizi, i valori dell’affidabilità, della competenza e di un’equa accessibilità alle prestazioni, non derogando da una sistematica valutazione dell’appropriatezza prescrittiva e degli indici di consumo rapportati ad un riferimento epidemiologico locale o allargato, allo scopo di commisurare adeguatamente l’offerta e di evitare una deregulation indotta da fattori contingenti o pressioni prive di una correlazione stretta con l’esigenza di dare una risposta efficace ad una domanda di salute.

8.1.2.6. Il valore dell’interdisciplinarietà

Nell’organizzazione di un percorso diagnostico-terapeutico per l’IPB, i clinici coinvolti possono essere molteplici (Medico di Medicina Generale, Urologo, Radiologo, Geriatra, Andrologo,...) ed il loro ruolo può presentare aree di confine sovrapposte, soprattutto nell’ambito diagnostico e nella scelta terapeutica di natura farmacologica. Solitamente questo rappresenta un ostacolo nella messa a punto di un processo assistenziale di presa in carico e di

gestione del caso efficace, perché le cosiddette “aree di grigio” non presidiate sono notoriamente direttamente proporzionali al numero dei leader di processo.

Questa condizione si manifesta in modo ancor più critico nella gestione del paziente affetto da una patologia cronica, perché quell’integrazione sequenziale di persone, materiali e metodi e tecnologie che connota un’organizzazione process oriented si diluisce in una dimensione temporale che, nella fase acuta della malattia, quasi sempre utilizza il fattore tempo come collante delle diverse professionalità. Reingegnerizzare un percorso diagnostico terapeutico in cui molte sono le competenze professionali disponibili, significa prioritariamente affermare le singole responsabilità in una prospettiva di risultato che costituisca l’input dell’atto o della responsabilità successiva. In sintesi: la capacità operativa dell’organizzazione si misura non più nell’esaltazione della singola efficienza specialistica, ma in una logica di team che sfrutta anche le sovrapposizioni di competenze e coordina efficacemente le diverse specializzazioni.

Le organizzazioni frammentate e fortemente gerarchizzate sono notoriamente più costose di quelle in cui la prevalenza dell’obiettivo sulla funzione induce la necessità di un forte coordinamento e l’individuazione di un case manager non necessariamente sovraordinato per prevalenza di ruolo o di competenza, ma in grado governare l’intero processo assistenziale e di valutarne efficacia ed impatto..

8.1.2.7. ...e, infine,...i costi

Un accenno finale al tema dei costi, oggi percepito in chiave fortemente critica, per motivi non sempre sovrapponibili, sia dalle Aziende Sanitarie sia dai professionisti.

E’ ricorrente, in questi tempi, la domanda sull’opportunità e sull’eticità di considerare il costo delle prestazioni, delle attività, dei trattamenti la discriminante fondamentale per operare delle scelte. Certamente nei contesti organizzativi caratterizzati da elevati ed incrementali costi di produzione e da risorse tendenzialmente insufficienti a supportarne lo sviluppo, l’imperativo percepito diventa quello di produrre al minor costo possibile. In realtà, in questa sbrigativa interpretazione dell’obiettivo a cui tendere sta il vero bias che “tormenta” i sistemi sanitari ed i loro operatori. Si dimentica troppo spesso, infatti, di puntualizzare che la finalizzazione al minor costo produttivo si giustifica (a maggior ragione in sanità) laddove vengano salvaguardati altri valori: la qualità e l’appropriatezza, innanzitutto. E poi, in un sistema universalistico e solidale: l’equa ed omogenea fruibilità dei servizi, la presa in carico del paziente, la continuità di cura, la tempestività nella risposta (intesa come la capacità del sistema di mobilitarsi coerentemente con la gravità del caso clinico e non, come comunemente si tende ad interpretarla, come una velocità di risposta comunque crescente, indipendentemente dall’appropriatezza della domanda o dal rispetto delle evidenze cliniche e scientifiche).

Fatta questa premessa, si apre una doverosa riflessione su quale peso attribuire al **fattore costo** nell’operare decisioni in sanità.

Questa sezione organizzativo-gestionale non ha ovviamente la pretesa di essere esaustiva su di un tema la cui bibliografia ha, ormai, dimensioni illimitate. Un’affermazione è, tuttavia, d’obbligo: salvaguardati i valori citati della qualità, dell’appropriatezza, dell’efficacia intrinseci al singolo atto medico (o alla scelta di un trattamento) ed a quelli dell’accessibilità, della presa in carico, della continuità, della tempestività, della “processualità” intrinseci all’organizzazione, la scelta deve sempre cadere su quell’approccio diagnostico, sul quel trattamento, su quel modello organizzativo che si dimostri più costo-efficace (efficiente) degli altri, più in

grado di raggiungere la popolazione target (disponibilità) e che sotto il profilo clinico-organizzativo non rappresenti una sovrastruttura teorica inapplicabile nella pratica clinica (*effectiveness*).

Da qui l'esigenza di effettuare scelte adeguatamente e sistematicamente supportate da analisi epidemiologiche e di contesto mirate (*technology assessment*), funzionali all'obiettivo di non perpetuare schemi operativi obsoleti e cristallizzati, ma nemmeno di inseguire acriticamente evoluzioni tanto stimolanti sul piano tecnologico, farmacologico, organizzativo quanto meritevoli di un costante riferimento a prove di maggiore efficacia rispetto agli standard precedenti, prima della loro introduzione nella pratica clinica.

8.2. Note bibliografiche

Una introduzione al tema della implementazione delle linee guida e una bibliografia selezionata sono disponibili, gratuitamente all'indirizzo http://www.mja.com.au/public/issues/180_06_150304/suppl_contents_150304, in:

- National Institute of Clinical Studies Adopting Best Evidence in Practice. Is evidence-based implementation of evidence-based care possible? Medical Journal of Australia (Supplement) 15 March 2004
- Grimshaw JM, Eccles MP: Selecting, presenting and delivering clinical guidelines: are there any "magic bullets"? Med J Aust 2004; 180 (6 Suppl): S50-S51.
- Eccles MP, Grimshaw JM: What drives change? Barriers to and incentives for achieving evidence-based practice Med J Aust 2004; 180 (6 Suppl): S52-S54.
- Grol R., Wensing M.: What drives change? Barriers to and incentives for achieving evidence-based practice. Med J Aust. 2004;180(6 Suppl):S57-60.

Altre letture consigliate sono:

- Ballini L, Liberati A: Linee guida e raccomandazioni per la pratica clinica. Metodologia per l'adozione locale. Il Pensiero Scientifico Editore 2004 (in press).
- Hammer M, Champy J: Ripensare l'Azienda: un manifesto per la rivoluzione manageriale. Sperling & Kupfer Editori

9. Appendici

9.1. Commissione della Linea Guida

9.1.1. Commissione

Spatafora Sebastiano	Coordinatore Urologo	U.O. Urologia, Dpt Chir. 1°, ASMN, v.le Risorgimento, 80; 42100 Reggio Emilia	sebastiano.spatafora@auro.it
Bardari Franco	Urologo	Divisione di Urologia dell'Ospedale S.G. Bosco P.zza Donatori di Sangue, 3, 10145 Torino. Tel.011-2402235 Fax 011-2402257	bardus@tin.it
Bergamaschi Franco	Urologo	U.O. Urologia, Azienda Ospedaliera Melegnano, via Pardini,1; Vizzolo Pradabissi (MI)	fburo1963@libero.it
Casarico Antonio	Urologo	U.O. Urologia E.O. Ospedali Galliera Mura delle Cappuccine 14 - 16128 - Genova	antonio.casarico2@tin.it antonio.casarico@fastwebnet.it
Cecchi Massimo	Urologo	U.O. Urologia, Ospedale Unico della Versilia, via Aurelia, 335; Lido di Camaiore (LU)	massimo.cecchi@auro.it
Conti Giario	Urologo	Azienda Ospedaliera S.Anna - Ospedale S.Anna - U.O. di Urologia e Andrologia - Via Napoleone 60 - 22100 Como	giario.conti@auro.it
Gozzi Gino	Radiologo	Direttore Radiologia Ospedale Ospedale S.Anna - Via Napoleone 60 - 22100 Como	radiologia.como@hsacom.org
Leone Gabriele	Urologo	U.O. di Urologia, Ospedale Civile di Zona, Contrada S. Domenico, Civitanova Marche (MC)	gbleone@yahoo.it
Mazzi Giorgio	Dir. Sanitario	Direttore Sanitario, Azienda AUSL Modena, v. S. Giovanni del Cantone, 23; 41100 Modena	g.mazzi@ausl.mo.it
Niro Ciro	MMG	via M. Tondi, 44 - 71016 San Severo (FG) tel. 0882/ 332324 - 335712 Fax 0882/377218. Dpt Urologia AIMEF	ciro.niro@aliceposta.it
Pappagallo Giovanni Luigi	Epidemiologo	Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia Oncologica Ufficio di Epidemiologia e Sperimentazioni Cliniche Ospedale P.F. Calvi, Largo S. Giorgio, 230033 Noale (VE)	glpapp@tin.it
Perachino Massimo	Urologo	U.O.A. Urologia Ospedale Santo Spirito, ASL 21 Casale Monferrato, Viale Giolitti 3 15033 Casale Monferrato (AL)	maxper@panet.it
Sanseverino Roberto	Urologo	U.O. Urologia, Ospedale Umberto 1°, AUSL Salerno 1, via Iodice; 84014 Nocera Inferiore (SA)	roberto.sanseverino@auro.it

Tavoni Francesca	Geriatra	UO Geriatria Salsi, Az S.Orsola-Malpighi, via Albertoni 15 40110 Bologna franca.tavoni@orsola-malpighi.med.unibo.it	franca.tavoni@orsola-malpighi.med.unibo.it
------------------	----------	---	--

9.1.2. Collaboratori

Baroncini Dante	Metodologo	CeVEAS Vliale Muratori 201, 41100 Modena	d.baroncini@ausl.mo.it
Bassi Chiara	Documentarista	CeVEAS Vliale Muratori 201, 41100 Modena	
Brunetti Massimo	Economista	CeVEAS Viale Muratori 201, 41100 Modena	m.brunetti@ausl.mo.it
Campitelli Antonio	Urologo	U.O. Urologia, Ospedale Umberto 1°, AUSL Salerno 1, via Iodice; 84014 Nocera Inferiore (SA) antonio.campitelli@tin.it	antonio.campitelli@tin.it
Capponi Giacomo	Urologo	U.O. Urologia E.O. Ospedali Galliera Mura delle Cappuccine 14 - 16128 - Genova	
Caraceni Enrico	Urologo	U.O. di Urologia, Ospedale Civile di Zona, Contrada S. Domenico, Civitanova Marche (MC)	
Costa Nunzio	MMG	Dpt.Urologia AIMEF- via IV Novembre,4 - 71048 Stornarella (Fg) ncosta@libero.it	ncosta@libero.it
D'Errico Giovanni	MMG	Dipart.Urologia AIMEF- via Fiorello La Guardia,58/D - 71100 FOGGIA	giovanniderrico@tin.it
De Sio Marco	Urologo	U.O. Urologia, Ospedale Umberto 1°, AUSL Salerno 1, via Iodice; 84014 Nocera Inferiore (SA)	marcdesio@tin.it
Peroni Roberto	Radiologo	Radiologia Ospedale Ospedale S.Anna - Via Napoleone 60 - 22100 Como	radiologia.como@hsacomio.org
Salsi Afro	Geriatra	UO Geriatria Salsi, Az S.Orsola-Malpighi, via Albertoni 15 40110 Bologna	afrosalsi@orsola-malpighi.med.unibo.it
Summonti Daniele	Urologo	U.O. Urologia, Ospedale Unico della Versilia, via Aurelia, 335; Lido di Camaiore (LU)	summont@tin.it
Toma Maurizio	Geriatra	UO Geriatria Salsi, Az S.Orsola-Malpighi, via Albertoni 15 40110 Bologna	

9.1.3. Revisori

Pescatori Edoardo	Urologo	Membro del Scientific Board of the International Society of Sexual and Impotence Research; Coordinatore del Sexual Awareness Event of the European Society for Sexual Medicine;	Membro della Commissione Scientifica della Società Italiana di Andrologia Cap. 7 LUTS/IPB e sessualità
-------------------	---------	--	--

Pesce Francesco	Urologo	Presidente della Società Italiana di Urodinamica	Cap.4.2 Definizione di LUTS e acronimi ICS Cap.5.10 Urodinamica
Puppo Paolo	Urologo	Past President di AURO.it Editor in chief di www.uroweb.org, sito ufficiale della European Association of Urology	Cap.6.2 Terapia Medica
Trombetta Carlo	Urologo	Past President della Società Italiana di Ecografia Urologica, Nefrologica e Andrologica; Past President of the European Society of Urological Imaging	Cap.5.7 Residuo Postminzionale Cap.5.8 Valutazione del volume prostatico Cap.5.9 Imaging
Tubaro Andrea	Urologo	Chairman of the Research Office of the European Association of Urology Co-president del Comitato per la Standardizzazione degli Studi per Immagine e Membro dell'Education Committee dell'International Continence Society Membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Urodinamica Membro del Comitato Scientifico della Società Italiana di Endourologia	Cap.6.4 Terapie Mininvasive
Vavassori Ivano	Urologo	Riconosciuto "opinion leader" del trattamento dell'IPB con Laser ad Olmio Cap 6.3.3 Resezione prostatica con Laser ad Olmio	Cap 6.3.3 Resezione prostatica con Laser ad Olmio

9.2. Protocollo delle review

1) Definizione dei Quesiti

- a) Per ogni ricerca bibliografica si definisce il “Quesito della Ricerca”
- b) Per ogni Quesito della Ricerca si definiscono le sue “Sfaccettature” secondo l’algoritmo:
 - i) Popolazione
 - ii) Intervento
 - iii) Risultato
 - iv) Disegno dello Studio

2) Ricerca Sistemática e tempistica della sua effettuazione

- a) La Ricerca Strutturata della Letteratura inizia dopo la costituzione della Commissione (4.4.03). La dead line della prima ricerca è fissata al 31.5.03. L’ultimo updating della ricerca è fissato al 30.9.03
- b) La ricerca strutturata della letteratura prende in considerazione i lavori pubblicati dopo il 1.6.1998, ma si valuteranno anche i “milestone papers” pubblicati in data antecedente
- c) In base alle “sfaccettature”, per ogni Quesito della Ricerca si definiscono le Parole Chiave e le loro combinazioni
- d) La Ricerca strutturata della Letteratura è effettuata sul Database MEDLINE usando il Motore di Ricerca PubMed. Non è ritenuto necessario valutare altri database a pagamento, non disponibili per tutti i membri della commissione. Viceversa per le ricerche di articoli incentrati su argomenti economici sono utilizzati i database specifici
- e) Sono valutati lavori in lingua inglese o almeno con abstract in inglese
- f) Non è ritenuto necessario valutare: Index medicus, Excerpta, la Letteratura Grigia, i Registri delle Ricerche e i dati delle Case Farmaceutiche
- g) In considerazione della velocità dell’inserimento dei lavori su Medline, non è ritenuto necessario monitorare gli indici delle riviste scientifiche
- h) In considerazione della scarsa qualità dei disegni degli studi presentati ai congressi, si ritiene non necessario valutare i proceeding dei convegni, ma per completezza membri della commissione hanno monitorato le sessioni tenute al Congresso EAU 2003 e parteciperanno alle sedute del Congresso AUA 2003.

3) Selezione dei Lavori

- a) Seguendo l’algoritmo delle sfaccettature si definiscono a priori i criteri di inclusione/esclusione dei lavori pubblicati per ogni quesito della ricerca
- b) Si selezionano solo i lavori che soddisfanno tutti i criteri di inclusione
- c) Tutti i tipi di lavori sono valutati privilegiando, quando possibile, quelli “gerarchicamente” più elevati. Per alcuni quesiti si fissano cut off di qualità al di sotto dei quali gli articoli non sono presi in considerazione.
- d) Linee Guide e Review pubblicate in precedenza, sono valutate come fonte di milestone papers e spunti di discussione. Nessuna affermazione fatta è presa in considerazione se non derivante da una review sistematica.

e) Al termine del processo di selezione si compilerà il Diagramma di Selezione secondo il seguente schema:

- i) N° di stdi potenzialmente rilevanti
- ii) N° di studi esclusi (non corrispondevano ai criteri di inclusione)
- iii) N° di studi raccolti per valutazione approfondita
- iv) N° di lavori esclusi dopo aver letto il lavoro (con spiegazione)
- v) N° di lavori inclusi nella review sistematica
- vi) N° di lavori inclusi nel testo ma non nella (eventuale) metanalisi
- vii) N° di lavori inclusi nella (eventuale) metanalisi

4) Quality Assessment

- a) Di ogni lavoro sono valutate la validità interna ed esterna e la presenza di bias
- b) Non si procede ad un quality assessment “strutturato”, ma ogni commissario farà il proprio quality assessment e si rivolgerà agli esperti della valutazione della qualità metodologica dei lavori in caso di dubbi valutativi.
- c) Ad ogni articolo valutato si definirà il livello di prova di efficacia

5) Estrazione dei Dati

- a) Per ogni quesito della ricerca si definisce un “form” per la estrazione dei dati che tengono, in linea di massima, in considerazione le seguenti voci:
 - i) Informazioni Generali
 - (1) Data dell'estrazione dei dati
 - (2) Titolo, autori, giornale, dettagli della pubblicazione o altra caratteristica che identifica lo studio
 - (3) Identificazione del reviewer
 - (4) Note
 - ii) Informazioni Specifiche
 - iii) Caratteristiche dello studio
 - (1) Riverifica dell'eleggibilità dello studio
 - (2) Caratteristiche della popolazione e setting di cura
 - (3) Qualità metodologica dello studio
 - (4) Interventi
 - (5) Outcomes
 - (6) Note
 - iv) Misurazione degli outcome e dei risultati
 - (1) Lunghezza del follow-up
 - (2) Drop-outs
 - (3) Dati persi
 - (4) Dati discreti (eventi, numeri totali, p-value)
 - (5) Dati continui (media, DS, numeri, p-value)
 - (6) Misura degli effetti
 - (7) Note

6) Sintesi dei Dati

- a) La sintesi dei dati è effettuata tra lavori di uguale Livello di Evidenza
- b) Per sintetizzare i dati (esecuzione delle metanalisi, costruzione di grafici, etc..) si fa riferimento alla pubblicazione: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews, 2nd edition

9.3. Quesiti scientifici delle review,

Titolo	Scopo	Quesito
Percezione della sintomatologia	Sensibilizzazione del MMG alla bassa percentuale di pazienti che si rivolgono al medico per i LUTS	quali pazienti dobbiamo screenare per l'IPB? Tutti sopra una certa età o solo chi si presenta dal medico lamentando LUTS?
Evoluzione della morbosità e fattori di rischio	Definire se è possibile e utile valutare l'evoluitività? Quando e per chi? E' utile valutare i fattori di rischio ?	L'IPB è una malattia evolutiva ? Esistono dei fattori di rischio di evoluitività ?
Anamnesi	Definire il ruolo dell'anamnesi	Cosa valutare nell'anamnesi ?
Valutazione dei sintomi	Definire il ruolo dei sintomi	Come e quali sintomi valutare ?
Esame obiettivo - ER	Definire il ruolo dell'esame obiettivo - ER	Cosa è utile valutare nell'esame obiettivo ?
Esame urine	Definire il ruolo dell'esame delle urine	E' utile l'esame delle urine ?
Creatininemia	Definire il ruolo della creatininemia	E' utile il dosaggio della creatininemia ?

sfaccettature dei quesiti, parole chiave

Popolazione: pazienti con LUTS riferibili a IPB			Parole chiave
Sfaccettature			
Intervento	Risultati	Disegno dello studio	
non applicabile	non applicabile	studi trasversali, studi randomizzati	LUTS, prevalence, diagnosis, epidemiology, medical treatment, BPH, humans
Follow-up clinico e/o strumentale	Definizione dei fattori di evolutività (Qmax, RPM, RAU, UTI, Insufficienza renale, Volume, Sintomi, PSA o altro)	studi trasversali, studi randomizzati	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, progressive disease, risk factors
Raccolta dell'anamnesi	efficacia	tutti	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, LUTS (ed esteso), age
Scores sintomatologici e intervista	efficacia	tutti	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, LUTS (ed esteso), IPSS, Quality of Life, Nocturia, Frequency
Esame obiettivo e ER	efficacia	tutti	DRE, BPH, AUR and BPH BPH and Prostate Cancer
Esame delle urine	efficacia	tutti	Urine and BPH Hematuria and BPH Urinary Citology Dipstick and Urine Bacteriuria and BPH
Creatininemia	efficacia	tutti	Renal failure and BPH AUR, Creatininemia and BPH Hydronephrosis and BPH

Titolo	Scopo	Quesito
PSA	Quando dosare il PSA nel paziente con LUTS riferibili a IPB	E' utile dosare il PSA nel paziente con LUTS ? In che fascia di età ?
Residuo post-minzionale	Quando e come valutare il PVR - Quando considerarlo patologico.	IL PVR è sempre indicato nella valutazione dei pazienti con LUTS ? Qual è la metodica più efficace ?
Valutazione del volume prostatico	Quando e come valutare il volume prostatico	Quando è indicata la valutazione del volume prostatico nei pazienti con LUTS ?
Ecografia addominale	Qual è il ruolo dell'ecografia addominale nel paziente con LUTS riferibili a IPB ?	Quando è indicata l'ecografia addominale nei pazienti con LUTS ?
Ecografia Prostatica transrettale	Qual è il ruolo dell'ecografia transrettale nel paziente con LUTS riferibili a IPB ?	Quando è indicata la TRUS nei pazienti con LUTS riferibili a IPB ?
Esami contrastografici	Qual è il ruolo degli esami contrastografici nel paziente con LUTS riferibili a IPB ?	Quando sono indicati gli esami contrastografici nei pazienti con LUTS ?
Diario Minzionale	Qual è il ruolo del diario minzionale nel paziente con LUTS riferibili a IPB	Quando è indicato il diario minzionale nei pazienti con LUTS riferibili a IPB
Flussometria	Qual è il ruolo della flussometria nel paziente con LUTS riferibili a IPB	Quando è indicata la flussometria nei pazienti con LUTS riferibili a IPB
Studio pressione-flusso	Qual è il ruolo dello studio pressione-flusso nel paziente con LUTS riferibili a IPB	Quando è indicato lo studio pressione-flusso nei pazienti con LUTS riferibili a IPB

**Popolazione: pazienti con LUTS riferibili a IPB
Sfaccettature**

**Parole
chiave**

Intervento	Risultati	Disegno dello studio	
Dosaggio del PSA (totale)	efficacia della metodica	Tutti gli studi	PSA and BPH, PSA and LUTS
Ecografia transaddominale e cateterismo	efficienza delle metodiche	Tutti gli studi	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, postvoiding residual volume.
Ecografia addominale, ecografia transrettale, DRE	efficeinza delle metodiche	Tutti gli studi	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, prostatic volume
Ecografia addominale	efficienza delle metodiche	Tutti gli studi	Ultrasonography, ultrasound, BPH
Ecografia prostatica transrettale	Indirizzare la scelta terapeutica	Tutti gli studi	Benign Proastatic Hyperplasia, BPH, TRUS
Urografia, uretrocistografia	efficienza delle metodiche	Tutti gli studi	Urography, intravenous pielography, BPH
Diario minzionale	efficacia della metodica	Tutti gli studi	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, voiding charts, frequency-volume charts
Uroflussometria	efficacia della metodica	Tutti gli studi	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, flowmetry, flow max, uroflowmetry, bladder outlet obstruction, urodynamics
Studio pressione-flusso	efficacia della metodica	Tutti gli studi	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, urodynamics, pressure-flow study

Titolo	Scopo	Quesito
Endoscopia	Qual è il ruolo dell'endoscopia nel paziente con LUTS riferibili a IPB	Quando è indicata l'endoscopia nei pazienti con LUTS riferibili a IPB
Vigile attesa	Qual è il ruolo della vigile attesa nel paziente con LUTS riferibili a IPB	Quando è indicata la vigile attesa nei pazienti con LUTS riferibili a IPB quali controlli nel tempo
Terapia medica	Definire il ruolo della terapia medica nei pazienti con LUTS riferibili a IPB	<ol style="list-style-type: none"> 1) quali terapie sono efficaci 2) Ci sono differenze di efficacia fra i farmaci ? 3) Ci sono differenze di effetti collaterali 4) Ci sono differenze di indicazioni 5) Utilità della terapia profilattica 6) Utilità della terapia combinata
		quali controlli nel tempo
Terapia chirurgica	Definire il ruolo della terapia chirurgica nei pazienti con LUTS riferibili a IPB	<ol style="list-style-type: none"> 1) quali terapie sono efficaci 2) Ci sono differenze di efficacia fra le terapie? 3) Ci sono differenze di effetti collaterali 4) Ci sono differenze di indicazioni
		quali controlli nel tempo
Terapie alternative	Definire il ruolo delle terapie alternative nei pazienti con LUTS riferibili a IPB	<ol style="list-style-type: none"> 1) quali terapie sono efficaci 2) Ci sono differenze di efficacia fra le terapie? 3) Ci sono differenze di effetti collaterali 4) Ci sono differenze di indicazioni

Popolazione: pazienti con LUTS riferibili a IPB

Sfaccettature

Parole chiave

Intervento	Risultati	Disegno dello studio	
Cistoscopia rigida e flessibile	efficacia della metodica	Tutti gli studi	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, diagnosis, cystoscopy
Vigile attesa	efficacia terapeutica	livello 1-4	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, watchful waiting
controlli di follow-up	idem	idem	+ follow-up
Alfa litici - Inibitori 5-alfa-reduttasi - - Fitoderivati - altre terapie	Efficacia terapeutica (dati oggettivi: Q-max, Sintomi, RPM, Ritenzione acuta, UTI, Volume prostatico, necessità di intervento)	livello 1-3 (studi RCT o prospettici - sempre vs placebo)	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, alfa-blockers, 5-alfa-reductase inhibitors (e acronimi), phitotherapy, hormonal therapy, tamsulosin, terazosin, alfuzosin, doxazosin, finasteride, dutasteride, serenoa repens, pygeum africanum, cactus flower extractes, pumpkin seeds, pollen extractes, urtica dioica, hypoxis rooperii, acetate cyproterone, goserelin, leuprolide, triptoreline, buserelin
controlli di follow-up	idem	idem	+ follow-up
adenomectomia prostatica transvescicale, TUR-P, TUI-P	Efficacia terapeutica (dati oggettivi: Q-max, Sintomi, RPM, Ritenzione acuta, UTI)	livello 1-4, (possibilmente limitandosi ai livelli 1-3)	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, TURP (ed espanso), TUIP (ed espanso), open prostatectomy
controlli di follow-up	“”””	“”””	+ follow-up
Laser, TUMT, TUNA, TUVAP, altro	Efficacia terapeutica (dati oggettivi: Q-max, Sintomi, RPM, Ritenzione acuta, UTI)	livello 1-4, (possibilmente limitandosi ai livelli 1-3)	Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, Laser (e sottogruppi), TUMT, TUNA, TUVAP, HIFU, WIT, prostatic stents (e espansi)

Titolo

Scopo

Quesito

Terapie alternative

quali controlli nel tempo

IPB e sessualità

Definire se l'IPB influenza la sessualità e se ciò interferisce con le decisioni diagnostiche e terapeutiche

L'IPB influenza la sessualità ?

L'influenza dell'IPB sulla sessualità modifica le decisioni di tipo diagnostico ?

L'influenza dell'IPB sulla sessualità modifica le decisioni di tipo terapeutico ?

Definire se le terapie per IPB influenzano la sessualità e se ciò interferisce con le decisioni diagnostiche o terapeutiche

Le terapie mediche per IPB influenzano la sessualità ?

Popolazione: pazienti con LUTS riferibili a IPB

Sfaccettature

Parole chiave

Intervento	Risultati	Disegno dello studio	
controlli di follow-up	idem	idem	idem+ follow-up
IPB o LUTS correlati all'IPB	Alterazioni dell'attività sessuale maschile (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	livello 1-4	BPH (ed esteso), LUTS suggestive of BPH, sexuality, sexual function, sexual dysfunction, sexual side effects, erectile dysfunction, erection, orgasm, orgasmic disorders, ejaculation, sexual desire, sexual arousal, libido
Influenza sulla sessualità da parte di IPB e LUTS correlati all'IPB	Modificazioni delle decisioni di tipo diagnostico	livello 1-5	Diagnosis, decision making, BPH (ed esteso), LUTS suggestive of BPH, sexuality, sexual function, sexual dysfunction, sexual side effects, erectile dysfunction, erection, orgasm, orgasmic disorders, ejaculation, sexual desire, sexual arousal, libido
Influenza sulla sessualità da parte di IPB e LUTS correlati all'IPB	Modificazioni delle decisioni di tipo terapeutico	livello 1-5	Therapy, decision making, BPH (ed esteso), LUTS suggestive of BPH, sexuality, sexual function, sexual dysfunction, sexual side effects, erectile dysfunction, erection, orgasm, orgasmic disorders, ejaculation, sexual desire, sexual arousal, libido
Terapie mediche per IPB	Alterazioni dell'attività sessuale maschile (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	livello 1-4	Medical therapy, alpha blockers, finasteride, BPH (ed esteso), LUTS suggestive of BPH, sexuality, sexual function, sexual dysfunction, sexual side effects, erectile dysfunction, erection, orgasm, orgasmic disorders, ejaculation, sexual desire, sexual arousal, libido

Titolo

Scopo

Quesito

IPB e sessualità

Definire se le terapie per IPB influenzano la sessualità e se ciò interferisce con le decisioni diagnostiche o terapeutiche

L'influenza delle terapie mediche per IPB sulla sessualità interferisce sulle scelte terapeutiche ?

Le terapie chirurgiche per IPB influenzano la sessualità ?

L'influenza delle terapie chirurgiche per IPB sulla sessualità interferisce sulle scelte terapeutiche ?

Costi Economici

Identificare e valutare da un punto di vista metodologico l'analisi dei costi e le valutazioni economiche relative all'IPB

La metodologia di analisi

Popolazione: pazienti con LUTS riferibili a IPB

Sfaccettature

Parole chiave

Intervento	Risultati	Disegno dello studio	
Terapie mediche per IPB	Alterazioni dell'attività sessuale maschile (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione) e interferenza sulle scelte terapeutiche	livello 1-5	Medical therapy, alpha blockers, finasteride, decision making, BPH (ed esteso), LUTS suggestrive of BPH, sexuality, sexual function, sexual dysfunction, sexual side effects, erectile dysfunction, erection, orgasm, orgasmic disorders, ejaculation, sexual desire, sexual arousal, libido
Terapie chirurgiche per IPB	Alterazioni dell'attività sessuale maschile (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	livello 1-4	Surgical therapy, BPH (ed esteso), LUTS suggestrive of BPH, sexuality, sexual function, sexual dysfunction, sexual side effects, erectile dysfunction, erection, orgasm, orgasmic disorders, ejaculation, sexual desire, sexual arousal, libido
Terapie chirurgiche per IPB	Alterazioni dell'attività sessuale maschile (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione) e interferenza sulle scelte terapeutiche	livello 1-5	Surgical therapy, decision making, BPH (ed esteso), LUTS suggestrive of BPH, sexuality, sexual function, sexual dysfunction, sexual side effects, erectile dysfunction, erection, orgasm, orgasmic disorders, ejaculation, sexual desire, sexual arousal, libido

della letteratura per questo capitolo segue parametri a sé stanti ed è specificata nel testo

9.4. Diagramma di selezione dei lavori scientifici

Quesito scientifico	Lavori rilevati	Estratti	Eliminati con motivo	Valutati	
Epidemiologia/ percezione della sintomatologia	468	140	102	38	
Evoluzione dell'IPB	120	84	58	26	
Diagnosi	Anamnesi, Sintomi, Es. Obiettivo, Es. Urine, Creatinemia	674	177	125	52
	PSA	415	21	9	12
	RPM, volume prostatico	353	27	10	17
	Ecografia addominale, esami contrastografici	341	60	41	19
	Urodinamica	347	120	24	96
	Endoscopia	179	14	8	6
Terapia	T. Medica (no alfalitici)	576	112	50	62
	Alfalitici	109	109	68	41
	TURP	1400	278	235	43
	Chirurgia a cielo aperto	232	73	31	42
	Terapie mininvasive	393	111	64	47
	Terapie Laser	127	127	44	83
IPB e sessualità		184	41	11	30
Valutazione economica dell'IPB		522	104	79	25
TOTALE	6440	1598	959	639	

9.5. Extraction form

a. Percezione dei Sintomi

Identificazione	Rivista			
	Anno			
	Volume			
	Prima pagina			
	Ultima pagina			
	Primo Autore			
Disegno dello studio	Tipologia	<input type="checkbox"/> ecologico		
		<input type="checkbox"/> trasversale		
		<input type="checkbox"/> caso-controllo		
		<input type="checkbox"/> di coorte		
		Osservazioni metodologiche		
Pazienti oggetto di osservazione				
Prevalenza	Dato grezzo ()			
	Correlazione tra prevalenza e:	età	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()	
		zona geografica	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()	
		altro	()	
		altro	()	
Consultazione del medico	Dato grezzo ()			
Motivo per consultazione	severità sintomi	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()		
		tipologia sintomi	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()	
		età	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()	
		liv. socio-cultur.	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()	
		altro	()	
	Motivo per non consultazione	“normalità”	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()	
			sfiducia terapie	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()
			paura terapie	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()
			altro	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()
			altro	()
	Influenza sulla QOL	Corrispondenza con questionari	<input type="checkbox"/> I-PSS QOL	
			<input type="checkbox"/> SF36	
			<input type="checkbox"/> Euro-QOL	
			<input type="checkbox"/> altro ()	
			Fattori correlati	età
severità dei sintomi	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si ()			
altro	()			
altro	()			
Esito	<input type="checkbox"/> utilizzato <input type="checkbox"/> non utilizzato ()			
LPE (CEVEAS)	<input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI ()			
Note:				

b. Evoluzione IPB, Fattori di Progressione, Residuo Post-Minzionale, Imaging, Urodinamica

DATI GENERICI	1	2	3
AUTORE			
TITOLO			
RIVISTA			
ANNO PUBBL.			
ACCETT.			
NON ACCETT.			
DISEGNO STUDIO			
SCOPO			
DESCRIZIONE			
N. PAZ. INCLUSI			
TIPO POPOLAZIONE			
STUDIO STATISTICO			
QUALITA'			
SUFF.			
BUONO			
OTTIMO			
OUTCOMES			
INDICAZIONI			
METHOD. DIAGN.			
NOTE			
GRADING			
LIVELLI EFFICACIA			
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI			

c. Anamnesi, Valutazione Dei Sintomi, Esame Obiettivo, Esame Urine, Creatininemia

<i>Autore</i>	<i>titolo</i>	<i>rivista</i>	<i>anno</i>	<i>N° casi</i>	<i>età</i>	<i>Tipologia di studio</i>	<i>LdE</i>

d. PSA

AUTORE			
RIVISTA			
ANNO			
TIPO DI STUDIO			
NR. PAZIENTI			
FOLLOWUP			
TIPOLOGIA INTERVENTO			
GRADING			

e. Uretrocistoscopia

Autore	Rivista	Tipologia	Estensione dello Studio	Paz.	Scopo	Metodo	Risultati

f. Terapia Medica

1. α -1 litici

Lavoro		
Alfuzosina (n)		
Doxazosina (n)		
Tamsulosin (n)		
Terazosina (n)		
Placebo (n)		
Follow up (m)		
Delta IPSS		
Delta Qmax		
Significatività statistica		
% Dropouts Braccio attivo		
% Dropouts Braccio Placebo		
% eventi avversi Braccio Attivo		
%eventi avversi Braccio Placebo		
Accettato S/N		
Commenti		

2. 5ARI, Mepartricina, Fitoterapici, Altro

Lavoro		
Finasteride (n)		
Dutasteride (n)		
Mepartricina (n)		
Serenoa R.(n)		
Fitoterapico(n)		
Altro.....(n)		
Placebo (n)		
Follow up (m)		
Delta IPSS		
Delta Qmax		
Significatività statistica		
% Dropouts Braccio attivo		
% Dropouts Braccio Placebo		
% eventi avversi Braccio Attivo		
%eventi avversi Braccio Placebo		
Accettato S/N		
Commenti		

g. Terapie Chirurgiche

DATI GENERICI

AUTORE

TITOLO

RIVISTA

ANNO PUBBLICAZIONE

DISEGNO STUDIO

SCOPO

DESCRIZIONE

N° PAZIENTI

TIPO POPOLAZIONE

STUDIO STATISTICO

QUALITA'

SUFFICIENTE

BUONO

OTTIMO

OUTCOMES

INDICAZIONI

METODO DIAGNOSTICO

NOTE

GRADING

LIVELLI EFFICACIA

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

h. Terapie Minivasive

Lavoro

Livello di Prova

Tipo di studio

Gruppi

F. Up

Macchina

Symptom score

QoV

UFG

Urodinamica

RPM

ER

ECO TR

Complicanze

Sessualita'

Insuccessi

Cosa e' meglio fare

Costi

Osservazioni

Conclusioni

i. IPB e Sessualità

////////////////////	Lavoro:	Lavoro:	Lavoro:
Disegno*/caratteristiche dello Studio**			
Livello Prova Efficacia***			
Commento §			
Durata studio			
N° paz. Arruolati / valutabili			
Età			
Caratteristiche dei paz.			
Symptom score/comorbidità			
Metodo valutazione sessualità			
Libido /Desiderio/ Eccitazione			
Funzione erettile			
Funzione orgasmica			
Eiaculazione ridotta/assente			
Eiaculazione dolorosa			
Qol			
Valutazione finale			

Legenda:

Disegno dello studio *: 1 - Trial controllato; 2 - Studio caso-controllo; 3 - Studio di Coorte; 4 - Report/serie di casi; 5 - Review; 6 - Metanalisi; 7 - Data base o controllo; 8 - Lettera; 9 - Opinione; 10 - Panel di esperti

Caratteristiche dello studio **: A - Prospettico; B - Retrospectivo; C - Cieco (Provider); D - Cieco (paziente); E - Cieco valutatore del risultato); F - Randomizzato; G - Placebo; H - Sham; I - Multicentrico; L - Monocentrico; M - Cross-over

Livello Prove di Efficacia ***: 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 da studi 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 comitati di esperti (linee guida o consensus conference)

Commento§: a - nuovi dati, mai pubblicati; b - aggiornamento di dati già pubblicati con > FU, analisi più completa o rinnovata

j. Terapia Medica e Sessualità

////////////////////	Lavoro:	Lavoro:
Disegno*/caratteristiche dello Studio**		
Livello Prova Efficacia***		
Commento§		
Durata studio		
N° paz. Arruolati / valutabili		
Età		
Caratteristiche dei paz.		
Symptom score/comorbidità		
Metodo valutazione sessualità		
Placebo (P) - n° paz		
Farmaco (A) - n° paz / dose		
Farmaco (B) - n° paz/ dose		
Farmaco (C) - n° paz / dose		
Libido /Desiderio/ Eccitazione		
Funzione erettile		
Funzione orgasmica		
Eiaculazione ridotta/assente		
Eiaculazione dolorosa		
Qol		
Valutazione finale		

Legenda:

Disegno dello studio*: 1 - Trial controllato; 2 - Studio caso-controllo; 3 - Studio di Coorte; 4 - Report/serie di casi; 5 - Review; 6 - Metanalisi; 7 - Data base o controllo; 8 - Lettera; 9 - Opinione; 10 - Panel di esperti

Caratteristiche dello studio:** A - Prospettivo; B - Retrospektivo; C - Cieco (Provider); D - Cieco (paziente); E - Cieco valutatore del risultato; F - Randomizzato; G - Placebo; H - Sham; I - Multicentrico; L - Monocentrico; M - Cross-over

Livello Prove di Efficacia*:** 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 da studi 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 comitati di esperti (linee guida o consensus conference)

Commento§: a - nuovi dati, mai pubblicati; b - aggiornamento di dati già pubblicati con > FU, analisi più completa o rinnovata

k. Terapia Chirurgica e Sessualità

////////////////////	Lavoro:	Lavoro:
Disegno*/caratteristiche dello Studio**		
Livello Prova Efficacia***		
Commento§		
Durata studio		
N° paz. Arruolati / valutabili		
Età		
Caratteristiche dei paz.		
Symptom score/comorbidità		
Metodo valutazione sessualità		
Watchful waiting (P) - n° paz		
Sham (S) - n° paz		
Terapia Chir (X) - n° paz		
Terapia Chir (Y) - n° paz		
Terapia Chir (W) - n° paz		
Terapia Chir (Z) - n° paz		
Libido /Desiderio/ Eccitazione		
Funzione erettile		
Funzione orgasmica		
Eiaculazione ridotta/assente		
Eiaculazione dolorosa		
Qol		
Valutazione finale		

Legenda:

Disegno dello studio *: 1 - Trial controllato; 2 - Studio caso-controllo; 3 - Studio di Coorte; 4 - Report/serie di casi; 5 - Review; 6 - Metanalisi; 7 - Data base o controllo; 8 - Lettera; 9 - Opinione; 10 - Panel di esperti

Caratteristiche dello studio**: A - Prospettico; B - Retrospektivo; C - Cieco (Provider); D - Cieco (paziente); E - Cieco valutatore del risultato); F - Randomizzato; G - Placebo; H - Sham; I - Multicentrico; L - Monocentrico; M - Cross-over

Livello Prove di Efficacia ***: 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 da studi 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 comitati di esperti (linee guida o consensus conference)

Commento §: a - nuovi dati, mai pubblicati; b - aggiornamento di dati già pubblicati con > FU, analisi più completa o rinnovata

I. Valutazioni Economiche: Terapia medica / Terapia Chirurgica

Studio		
Anno		
Nazione		
Alternative		
Tipo analisi economico		
Disegno studio economico		
Follow Up		
Prospettiva		
Metodo raccolta dati di efficacia		
Metodo raccolta risorse		
Risultati		
finanziatore studio		
Note		

9.6. Fasi della valutazione economica

Per disegnare e/o leggere criticamente una valutazione economica si devono seguire diverse fasi.

I. Definizione del quesito dello studio e scelta dell'alternativa di confronto. La chiarezza del quesito deve essere una condizione da cui partire cercando di porre una relazione fra una “esposizione” e un esito di interesse. Nella scelta del trattamento di confronto la soluzione ottimale è quella di utilizzare il trattamento maggiormente in uso nella pratica clinica corrente. Nel caso in cui non siano disponibili studi clinici che confrontano direttamente più alternative, si dovranno utilizzare, laddove possibile, revisioni sistematiche e/o metanalisi.

II. Definizione dei dati di efficacia. Dovrebbe essere usato almeno uno studio clinico randomizzato e controllato (RCTs), che rifletta possibilmente la pratica clinica corrente (i cosiddetti studi pragmatici). Quando sono disponibili diversi studi è auspicabile l'utilizzo di revisioni sistematiche e metanalisi che presentano una maggiore generalizzabilità dei risultati rispetto ai singoli RCTs. L'uso di end point forti (anni di vita) è preferibile a quelli surrogati (es. colesterolemia).

III. Scelta della tecnica di valutazione economica. Se l'efficacia è misurabile solo con end-point clinici, la scelta ricadrà sulla analisi costo-efficacia (ACE), o in caso di pari efficacia, sulla analisi di minimizzazione dei costi (AMC). Solo nel caso in cui vi siano stime sulle utilità dei pazienti (qualità di vita) potremo pensare di usare la analisi costi utilità (ACU). Quasi tutte le linee guida sconsigliano l'utilizzo delle analisi costi-benefici per le problematiche relative alla monetizzazione dei risultati clinici.

IV. Scelta del disegno della valutazione economica. Lo studio potrà essere disegnato in modo retrospettivo sulla base di dati contenuti in database amministrativi o cartelle cliniche, o prospettico raccogliendo i dati da RCT o da cartelle cliniche. Sarà, inoltre, possibile disegnare una modellizzazione, in cui vengono riassunti in un albero decisionale i dati epidemiologici di base, l'efficacia degli interventi e i costi. Sarebbe auspicabile l'uso di dati efficacia derivati da metanalisi e revisioni sistematiche.

V. Scelta del punto di vista e delle risorse considerate. Dal punto di vista del terzo pagante (es. servizio sanitario nazionale) vengono presi in considerazione solo i costi diretti, sanitari e non sanitari, mentre quelli indiretti vengono considerati solo dal punto di vista del paziente e della società. La soluzione ottimale è quella che adotta un punto di vista allargato, differenziando i risultati fra quelli del terzo pagante e della società.

VI. Attualizzazione dei costi e dei benefici. A causa della preferenza degli individui di posticipare eventi negativi e anticipare quelli positivi è necessario tener conto della diversa distribuzione temporale degli eventi (risorse o benefici). Quindi, nel caso in cui la valutazione economica presenti un orizzonte temporale superiore all'anno, dovranno-

no essere attualizzati sia i costi, che i benefici. Il tasso di attualizzazione scelto è in generale del 5% annuo e viene fatto variare nella analisi di sensibilità.

VII. Calcolo dei risultati e dell'analisi di sensibilità. Una volta raccolti i dati di efficacia e di costo è possibile calcolare i risultati del lavoro. Se abbiamo usato l'analisi costi efficacia potremo confrontare i risultati del nostro studio solo con quelli di altri lavori che hanno tuttavia usato lo stesso parametro per esprimere l'efficacia (es. costo per anno di vita salvato). Nella analisi di minimizzazione dei costi il confronto sarà soltanto sulle risorse considerate nello studio. Il confronto fra patologie diverse potrebbe in teoria essere fatto attraverso le league tables, che confrontano risultati di diversi interventi attraverso il costo per QALY guadagnato. Numerose sono le critiche alla costruzione di queste classifiche fra cui la diversità dei contesti organizzativi, le alternative scelte nei diversi studi, i costi e i benefici considerati, i metodi per stimare le utilità e il tasso di sconto.

Al fine di valutare la robustezza dei risultati della valutazione economica, devono essere fatti variare i parametri usati per il calcolo dei costi e dell'efficacia attraverso un'analisi di sensibilità. Lo studio sarà definito "robusto" se le sue conclusioni non vengono sostanzialmente modificate da tali variazioni.

9.7. Elenco dei questionari pervenuti

1. ANDREOLI GIOVANNI BATTISTA	DIR.SAN.
2. CAMPARI MICHELE	DIR.SAN.
3. CANNALIRE VINCENZO	DIR.SAN.
4. DELLA PORTA DOMENICO	DIR.SAN.
5. FORTE CLAUDIO	DIR.SAN.
6. FUMAGALLI ANNA LISA	DIR.SAN.
7. GEMMA	DIR.SAN.
8. GIORDANO ALFONSO	DIR.SAN.
9. MANGHI IVA	DIR.SAN.
10. MERONI PATRIZIA	DIR.SAN.
11. NELLI MAURO	DIR.SAN.
12. RAIOLA VINCENZO	DIR.SAN.
13. RUBERA PAOLO	DIR.SAN.
14. SINACCIO CAROLA	DIR.SAN.
15. ARIANO L.	GERIATRA
16. BARBIERI MICHELANGELO	GERIATRA
17. BENVENUTO A.	GERIATRA
18. BERTI VANDA	GERIATRA
19. BONDI MARCO	GERIATRA
20. CURIALE VITO	GERIATRA
21. DE MICHELI ENRICO	GERIATRA
22. FODERARO SALVATORE	GERIATRA
23. GALASSI ANTONIO	GERIATRA
24. GHIRELLI LOREDANA	GERIATRA
25. GUELI CRISTINA	GERIATRA
26. MARETTI SANDRO	GERIATRA
27. PELLEGRINO	GERIATRA
28. PRATI SERGIO	GERIATRA
29. RENZULLO M.	GERIATRA
30. TRUSCELLI FRANCESCO	GERIATRA
31. ZANASI M.D.	GERIATRA
32. ABATESCIANNI MICHELE	M.M.G.
33. ALIPRANDI MAURIZIO	M.M.G.
34. ANDREOLI CLAUDIO	M.M.G.
35. ANTENUCCI FABRIZIO	M.M.G.
36. BALLATORI GIANFRANCO	M.M.G.
37. BASSI TIZIANO	M.M.G.
38. BONIN CLAUDIO	M.M.G.
39. BONNICELLI LUCIANO	M.M.G.
40. BORDONI FRANCO	M.M.G.
41. BORELLI NUNZIO	M.M.G.
42. BUCCI VINCENZO	M.M.G.
43. CATULLO ANGELA	M.M.G.

44.	CONTI MAURO	M.M.G.
45.	COSTA NUNZIO	M.M.G.
46.	CRESTA PIERLUIGI	M.M.G.
47.	CRETELLA LUIGI	M.M.G.
48.	D'AUTILIA NICOLINO	M.M.G.
49.	D'ERRACO GIOVANNI B.	M.M.G.
50.	DONATI CLAUDIO	M.M.G.
51.	FAUSTINA LEO	M.M.G.
52.	FERRENTINO ROSARIO	M.M.G.
53.	FINI ILO MARCO	M.M.G.
54.	FRANCESCHI PIER LORENZO	M.M.G.
55.	FUSETTI TURATE ALDO	M.M.G.
56.	GIANFREDA PIETRO	M.M.G.
57.	GIARRETTA PASQUALE	M.M.G.
58.	GIUDICI LUIGI	M.M.G.
59.	GRITTI ALDO	M.M.G.
60.	IANNANTUONI LEONIDA	M.M.G.
61.	IELUZZI M.LUIGIA	M.M.G.
62.	IUSO ANTONIO	M.M.G.
63.	LOCATELLI P. ANGELO	M.M.G.
64.	LURASCHI DANIELE	M.M.G.
65.	MARTINI MAURO	M.M.G.
66.	MARULLI CARLO	M.M.G.
67.	MARZANO FORTUNATA	M.M.G.
68.	MAZZEO ERNESTO	M.M.G.
69.	MAZZI WAINER	M.M.G.
70.	MIGLIOLI LORENA	M.M.G.
71.	MILUZIO ANTONIO	M.M.G.
72.	MORELLI LUCIA	M.M.G.
73.	PALATELLA ANTONIO	M.M.G.
74.	PARDINI MASSIMO	M.M.G.
75.	PARDINI MAURO	M.M.G.
76.	PIANCONE CATALDO	M.M.G.
77.	PRESUNTO NICOLA VINCENZO	M.M.G.
78.	RACANO SANSEVERO MARIA	M.M.G.
79.	SANTONICOLA VINCENZO	M.M.G.
80.	SCARLATO ANNA M.	M.M.G.
81.	TINTERRI VERA	M.M.G.
82.	TOLUE VENERANDA	M.M.G.
83.	TONDELLI MAURIZIO	M.M.G.
84.	VOLONTE' SANTINA	M.M.G.
85.	ZAMBARDI LUIGI	M.M.G.
86.	ANTICO ETTORE	RADIOLOGO
87.	ARIANO GIOVANNI	RADIOLOGO
88.	CANDELARI ROBERTO	RADIOLOGO
89.	CANTALUPI ROBERTO	RADIOLOGO
90.	CAVALIERE GAETANO	RADIOLOGO
91.	GOZZI GINO	RADIOLOGO
92.	GUICCIARDI LORENZO	RADIOLOGO
93.	MARCHETTI MAURO	RADIOLOGO
94.	OSTINELLI CHIARA	RADIOLOGO
95.	PARODI MARCO	RADIOLOGO

96.	PATTACINI PIERPAOLO	RADIOLOGO
97.	DALLA ROVERE SERGIO	RADIOLOGO
98.	ABATE FRANCESCO	UROLOGO
99.	ACRI GIOVANNI FRANCESCO	UROLOGO
100.	ANDREI FRANCESCO	UROLOGO
101.	ANGRISANI RENATO	UROLOGO
102.	ANNOSCIA SCIPIO	UROLOGO
103.	BAIO ALFONSO	UROLOGO
104.	BARELA ANTONIO	UROLOGO
105.	BARNABA D.	UROLOGO
106.	BARRA SABATO	UROLOGO
107.	BEGANI ANDREA	UROLOGO
108.	BELMONTE PIETRO	UROLOGO
109.	BENECCHI LUIGI	UROLOGO
110.	BORELLI CORRADO	UROLOGO
111.	BORRONI GIORGIO	UROLOGO
112.	BOZZO WALTER	UROLOGO
113.	BRETTONI ANDREA	UROLOGO
114.	BUONO GIROLAMO	UROLOGO
115.	CALVI PAOLO	UROLOGO
116.	CAMPITELLI ANTONIO	UROLOGO
117.	CAMPO BIAGIO	UROLOGO
118.	CANALE MAURO	UROLOGO
119.	CAPONERA MAURO	UROLOGO
120.	CAPPA FRANCESCO SAVERIO	UROLOGO
121.	CAPPONI GIACOMO	UROLOGO
122.	CARUSO GIACOMO MARIO	UROLOGO
123.	CARUSO NICOLA	UROLOGO
124.	CASADEI ROMANO ITALICO	UROLOGO
125.	CASARICO ANTONIO	UROLOGO
126.	CASCONE SALVATORE	UROLOGO
127.	CASOLARI ENRICO	UROLOGO
128.	CASU MARILENA	UROLOGO
129.	CATANZANI ANTONIO	UROLOGO
130.	CAVAZZANA ANDREA	UROLOGO
131.	COMI LEOPOLDO	UROLOGO
132.	CONTALDO GIUSEPPE	UROLOGO
133.	CONTI GIAN FRANCO	UROLOGO
134.	CORETO ANDREA	UROLOGO
135.	CORRADA PIERO	UROLOGO
136.	CRETAROLA EMIDIO	UROLOGO
137.	D'ASCENZO ROBERTO	UROLOGO
138.	D'ELIA GIANLUCA	UROLOGO
139.	D'URSO LEONARDO	UROLOGO
140.	DAL MASO ATTILIO	UROLOGO
141.	DE GIROLAMO CLEMENTE	UROLOGO
142.	DE GRANDE GAETANO	UROLOGO
143.	DE RUBERTIS GIOVANNI	UROLOGO
144.	DEL BOCA CARLO	UROLOGO
145.	DEL SALVATORE ETTORE	UROLOGO
146.	DESIO MARCO	UROLOGO
147.	DUBLINO MARCO	UROLOGO

148.	DUVIA ROBERTO	UROLOGO
149.	DI CEGLIE FRANCO	UROLOGO
150.	DI FLUMERI GIANFRANCO	UROLOGO
151.	DI LALLO ALESSANDRA	UROLOGO
152.	DI MEGLIO GIOVANNI	UROLOGO
153.	DI SILVERIO ALESSANDRO	UROLOGO
154.	ESPOSITO CARMINE	UROLOGO
155.	EL TAMINI ASIM	UROLOGO
156.	FERDINANDO MARINO	UROLOGO
157.	FERRARESE PAOLO	UROLOGO
158.	FILONI ANTONIO	UROLOGO
159.	FINI MASSIMO	UROLOGO
160.	FRANCESCA FRANCESCO	UROLOGO
161.	FRANCH PAOLA	UROLOGO
162.	FRATTINI ANTONIO	UROLOGO
163.	FRIGOLA MAURO	UROLOGO
164.	FURGONI PAOLO	UROLOGO
165.	GARZILLI CRESCENZO	UROLOGO
166.	GAVIOLI MIRKO	UROLOGO
167.	GIANNEO ERNESTO	UROLOGO
168.	GIANNONE CARLO	UROLOGO
169.	GIANNONE VINCENZO	UROLOGO
170.	GROSSI FRANCESCO SAVERIO	UROLOGO
171.	GUAITOLI PAOLO	UROLOGO
172.	HIND AHMAD	UROLOGO
173.	IANNELLI FRANCESCO	UROLOGO
174.	IANNI ANTONIO	UROLOGO
175.	INTICCA OLIVIER	UROLOGO
176.	INTROINI CARLO	UROLOGO
177.	INVERNIZZI SERGIO	UROLOGO
178.	LANCINI VANESSA	UROLOGO
179.	LANDI GIUSEPPE	UROLOGO
180.	LARCHER PIERO	UROLOGO
181.	LA ROCCA L.	UROLOGO
182.	LA ROSA MICHELE	UROLOGO
183.	LA ROSA PASQUALE	UROLOGO
184.	LEGGERO ROSSANO	UROLOGO
185.	LEIDI GIANNI LORENZO	UROLOGO
186.	LENTINI MASSIMO	UROLOGO
187.	LILLAZ BEATRICE	UROLOGO
188.	LO BIANCO ANTONIO	UROLOGO
189.	LONGO ANTONIO	UROLOGO
190.	LOPEZ GERARDO	UROLOGO
191.	LOTRECCHIANO GIUSEPPE	UROLOGO
192.	LUNARDINI LUCA	UROLOGO
193.	LUPPI GIORGIO	UROLOGO
194.	LUSENTI CARLO	UROLOGO
195.	MAHLKNECHT ALOIS	UROLOGO
196.	MANDRESSI ALBERTO	UROLOGO
197.	MANZI ANTONIO	UROLOGO
198.	MARCONI FABRIZIO	UROLOGO
199.	MARRONARO ANGELO	UROLOGO

200.	MARTINENGO CARLO	UROLOGO
201.	MAUCERI GIUSEPPE	UROLOGO
202.	MENSI MARIO	UROLOGO
203.	MILELLA DOMENICO	UROLOGO
204.	MONICA BRUNO	UROLOGO
205.	MONTANARI FRANCESCO	UROLOGO
206.	MORA ANDREA	UROLOGO
207.	MORANA FELICE	UROLOGO
208.	MUSCILLO MICHELE	UROLOGO
209.	MUTO GIOVANNI	UROLOGO
210.	NAPOLI MATTEO	UROLOGO
211.	NESPOLI ROBERTA	UROLOGO
212.	NICOLOSI DARIO	UROLOGO
213.	NIGRO GIUSEPPE	UROLOGO
214.	NOBILE CARMELO	UROLOGO
215.	ODDI NAZZARENO	UROLOGO
216.	ORDESI GIORGIO	UROLOGO
217.	PAMPALONI SILVIA	UROLOGO
218.	PAPPALETTERA F. SAVERIO	UROLOGO
219.	PARIANO DARIO	UROLOGO
220.	PARZIANI SILVESTRO	UROLOGO
221.	PAULESU ANTONELLO	UROLOGO
222.	PELLEGRINO ANTONIO	UROLOGO
223.	PERRECA CARMINE	UROLOGO
224.	PERRONE NINO	UROLOGO
225.	PEZZETTA VALDI	UROLOGO
226.	PIGNATARI GIOVANNI	UROLOGO
227.	PIZZOL LUCA	UROLOGO
228.	PLAINO FRANCESCA	UROLOGO
229.	PONTI FRANCO	UROLOGO
230.	PORRO PAOLO	UROLOGO
231.	POZZI EMILIO	UROLOGO
232.	POZZOLI GIANLUIGI	UROLOGO
233.	POZZON GIAN LUIGI	UROLOGO
234.	PREMOSELLI PIETRO	UROLOGO
235.	RADIA GIANPIERO	UROLOGO
236.	RAGUSO G.M.	UROLOGO
237.	REALFONSO TOMMASO	UROLOGO
238.	RICCIOTTI GIUSEPPE	UROLOGO
239.	ROSSI CRISTINA	UROLOGO
240.	ROSSI CESOLARI ROBERTO	UROLOGO
241.	ROTONDO SALVATORE	UROLOGO
242.	SALLUSTIO G.	UROLOGO
243.	SALVIA GIUSEPPE	UROLOGO
244.	SANSEVERINO ROBERTO	UROLOGO
245.	SANTAGATI CARLO	UROLOGO
246.	SANTORO PASQUALE	UROLOGO
247.	SBARBERI LUCIO	UROLOGO
248.	SCALICI GIUSEPPE	UROLOGO
249.	SCIALPI PIETRO	UROLOGO
250.	SEPE GIUSEPPE	UROLOGO
251.	SEPICH CARLO ALBERTO	UROLOGO

252.	SEREN PIERMARCO	UROLOGO
253.	SEVERINI GIUSEPPE	UROLOGO
254.	SOCCIO MATTEO	UROLOGO
255.	STANCATI SALVATORE	UROLOGO
256.	SUMMONTI DANIELE	UROLOGO
257.	TAGLIAFERRI ANTONIO	UROLOGO
258.	TAMAI ALDO	UROLOGO
259.	TANASI SEBASTIANO	UROLOGO
260.	TUCCI GIACOMO	UROLOGO
261.	TURRI FRANCESCO P.	UROLOGO
262.	TUFANO ANTONIO	UROLOGO
263.	UBERTI EUGENIO	UROLOGO
264.	VAGLIANI GIAN FRANCO	UROLOGO
265.	VALTORTA ADELIO	UROLOGO
266.	VAVASSORI IVANO	UROLOGO
267.	VICINI DAVIDE	UROLOGO
268.	VIGANO' PAOLO	UROLOGO
269.	VOCATURO VITTTORIO	UROLOGO
270.	ZANITZER LIVIO	UROLOGO
271.	ZANON MARCO	UROLOGO
272.	ZUCCONELLI RENZO	UROLOGO
9	ANONIMI	DIR.SAN
34	ANONIMI	GERIATRI
156	ANONIMI	M.M.G.
20	ANONIMI	RADIOLOGI
26	ANONIMI	UROLOGI .

517 TOTALE

N.B. Alcune firme in calce ai questionari sono risultate illeggibili, pertanto queste schede sono state incluse tra quelle anonime, ci scusiamo con coloro che per questo motivo non sono stati citati.

9.8. Risultati del Questionario

Come leggere i risultati del questionario

		GRUPPI ZONE CAMPIONE											
		UROLOGI		UROL		GER		RAD		MMG		DIR SAN	
		201		75		51		32		195		23	
		N %S		N %S		N %S		N %S		N %S		N %S	
domanda 1													
risposta 1		100	75	50	66	25	50	16	50	150	77	20	91
risposta 2		100	25	25	33	25	50	16	50	45	23	3	9

Per ogni colonna sono segnati in calce i numeri totali dei questionari pervenuti divisi per categorie (VEDI sotto).

Per ogni domanda, in ciascuna colonna di categoria, il primo numero si riferisce al numero di quanti hanno dato quella specifica risposta, il secondo alla percentuale corrispondente al totale di quanti hanno dato quella specifica risposta; non necessariamente tutti hanno risposto a tutte le domande.

NB: nella prima colonna (urologi) il primo numero corrisponde al totale di quanti hanno risposto alla specifica domanda, mentre le percentuali indicano la proporzione a ciascuna risposta.

Il questionario è stato spedito per posta a tutti gli urologi. Al contrario degli urologi, per quanto riguarda la raccolta delle opinioni delle altre **categorie di specialisti**, è stata fatta una campionatura standard nelle sedi dei membri della commissione in 12 AUSL italiane (Torino, Alessandria, Genova, Como, Milano, Reggio Emilia, Modena, Bologna, Versilia, Civitanova M., Salerno e Foggia). (VEDI 3.7.)

È stato raccolto un numero congruo di risposte: in totale 517. Gli urologi che hanno compilato il questionario sono stati 201 (126 inviati per posta o compilati al congresso nazionale AURO.it più 75 raccolti nelle “zone campione”), mentre nelle AUSL a campionatura standard sono state raccolte 391 schede. (VEDI TAVOLA 3.7. - 1)

L'elenco completo di chi ha risposto al questionario è riportato nella **APPENDICE 9.7**.

Nell'esaminare i dati sono state stratificate le risposte per gruppi omogenei di specialisti:

- gruppo urologi totale, (questionari postali + zone campione)

- gruppo urologi “zone campione”,

- direttori sanitari,

- geriatri,

- medici di medicina generale

- radiologi.

	GRUPPI ZONE CAMPIONE														
	UROLOGI		UROL		GER		RAD		MMG		DIR SAN				
	201		75		51		32		195		23				
N		%S		N		%S		N		%S		N		%S	
1															
Ritieni che l'IPB vada ricercata															
Solo nei pazienti sintomatici	199	65,33	43	58,11	17	34,69	8	29,63	53	27,46	3	30,00			
In tutti i maschi con età superiore a anni	199	34,67	31	41,89	32	65,31	19	70,37	140	72,54	7	70,00			
Scelte indicate: 70=2 - 65=4 - 60=45 - 55=35 - 50=158 - 45=18 - 40=15 - 38=2 - 30=2															
2															
Ritieni che l'IPB sia una malattia evolutiva ?															
Si	200	91,00	66	89,19	35	72,92	20	76,92	180	93,75	10	100,00			
No	200	9,00	8	10,81	13	27,08	6	23,08	12	6,25	0	0,00			
D3															
Ritieni esistano dei fattori di rischio di progressione ?															
No	196	12,24	8	10,81	5	10,42	5	21,74	23	12,04	1	10,00			
Si	196	87,76	66	89,19	43	89,58	18	78,26	168	87,96	9	90,00			
Si (specificare, è consentita la multiscelta)															
i) PSA	52	25,87	25	33,33	25	50,00	7	22,58	75	38,46	4	18,18			
ii) Volume	78	38,81	27	36,00	25	50,00	6	19,35	86	44,10	4	18,18			
iii) Flusso	94	46,77	25	33,33	9	18,00	5	16,13	61	31,28	4	18,18			
iv) Residuo postmizionale	106	52,74	35	46,67	23	46,00	3	9,68	87	44,62	3	13,64			
v) Sintomi	87	43,28	28	37,33	15	30,00	5	16,13	66	33,85	3	13,64			
vi) Età	76	37,81	29	38,67	20	40,00	10	32,26	103	52,82	6	27,27			
vii) Razza	33	16,42	14	18,67	2	4,00	1	3,23	19	9,74	0	0,00			
D4															
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicato il dosaggio della creatinemia:															
a) Sempre	200	31,00	16	21,62	21	43,75	3	13,04	80	41,24	2	22,22			
b) Mai	200	1,00	2	2,70	0	0,00	0	0,00	9	4,64	0	0,00			
c) Solo nel sospetto di interes. alte vie urinarie	200	65,50	55	74,32	27	56,25	20	86,96	102	52,58	7	77,78			
Altro	200	2,50	1	1,35	0	0,00	0	0,00	3	1,55	0	0,00			
D5															
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicato un esame completo delle urine:															
a) Sempre	199	89,45	63	85,14	47	94,00	15	62,50	173	89,18	7	77,78			
b) Mai	199	1,01	0	0,00	2	4,00	2	8,33	3	1,55	0	0,00			
c) Solo in casi particolari	199	7,04	8	10,81	0	0,00	7	29,17	8	4,12	2	22,22			
d) No, faccio un dipstick	199	2,51	3	4,05	1	2,00	0	0,00	10	5,15	0	0,00			
D6															
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicata l'esplorazione rettale:															
a) Sempre	200	99,50	73	98,65	46	92,00	25	96,15	171	88,60	8	88,89			
b) Mai	200	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	2,07	0	0,00			
c) A volte			1	1,35	4	8,00	1	3,85	18	9,33	1	11,11			
D7															
In un paziente con LUTS e IPB come valuti abitualmente i sintomi?															
a) Intervista	206	84,95	68	88,31	49	98,00	18	85,71	185	94,87	6	100,00			
b) Questionario compilato dal paziente	206	7,77	4	5,19	0	0,00	0	0,00	5	2,56	0	0,00			
c) Questionario compilato dal medico	206	7,28	5	6,49	1	2,00	3	14,29	5	2,56	0	0,00			

	GRUPPI ZONE CAMPIONE											
	UROLOGI		UFROL		GER		RAD		MMG		DIR SAN	
	201	75	51	51	51	32	195	23				
	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S
D8												
Pensi che l'uso routinario di un questionario come l'IPSS score sia auspicabile ?												
Si	199	70,35	51	69,86	27	65,85	13	76,47	120	68,18	3	60,00
No	199	29,65	22	30,14	14	34,15	4	23,53	56	31,82	2	40,00
D9												
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicato il dosaggio del PSA:												
a) Sempre	201	44,28	37	50,00	24	48,00	18	72,00	75	38,27	3	42,86
b) Mai	201	1,00	0	0,00	0	0,00	1	4,00	5	2,55	0	0,00
c) Solo sotto gli 80 anni	201	4,48	4	5,41	3	6,00	0	0,00	7	3,57	0	0,00
d) Solo sopra i 40/45 anni	201	13,93	10	13,51	3	6,00	4	16,00	51	26,02	2	28,57
e) Tra i 40/45 e gli 80 anni	201	36,32	23	31,08	20	40,00	2	8,00	58	29,59	2	28,57
D10												
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicato valutare il residuo postminzionale:												
a) Sempre	201	84,58	65	87,84	38	77,55	19	70,37	143	72,59	6	75,00
b) Mai	201	1,00	0	0,00	0	0,00	1	3,70	2	1,02	0	0,00
c) Solo in previsione di terapia medica	201	7,46	4	5,41	8	16,33	0	0,00	18	9,14	1	12,50
d) Solo in previsione di terapia chirurgica	201	6,97	5	6,76	3	6,12	7	25,93	34	17,26	1	12,50
D11												
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicata l'ecografia renale:												
a) Sempre	206	43,69	31	41,33	6	12,24	12	38,71	58	29,59	2	25,00
b) Mai	206	1,46	1	1,33	0	0,00	2	6,45	3	1,53	0	0,00
c) Solo in pazienti con ritenzione e/o sospetto interessamento alte vie	206	46,60	36	48,00	42	85,71	16	51,61	119	60,71	6	75,00
d) Solo in previsione di terapia medica	206	0,97	1	1,33	1	2,04	0	0,00	3	1,53	0	0,00
e) Solo in previsione di terapia chirurgica	206	7,28	6	8,00	0	0,00	1	3,23	13	6,63	0	0,00
D12												
12) In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicata l'ecografia pelvica:												
a) Sempre	200	75,00	51	68,92	33	73,33	26	83,87	129	67,89	4	57,14
b) Mai	200	8,00	6	8,11	3	6,67	2	6,45	25	13,16	1	14,29
c) Solo in previsione di terapia medica	200	3,00	2	2,70	3	6,67	1	3,23	12	6,32	0	0,00
d) Solo in previsione di terapia chirurgica	200	14,00	15	20,27	6	13,33	2	6,45	24	12,63	2	28,57
D13												
In un paziente con LUTS e IPB, e in assenza di dubbio clinico di neoplasia prostatica, ritieni indicata l'ecografia transrettale:												
a) Sempre	202	21,29	19	25,33	26	50,98	11	36,67	89	45,41	2	25,00
b) Mai	202	32,67	19	25,33	4	7,84	5	16,67	29	14,80	1	12,50
c) Solo in previsione di terapia medica	202	1,49	1	1,33	4	7,84	2	6,67	14	7,14	0	0,00
d) Solo in previsione di terapia chirurgica	202	33,66	22	29,33	12	23,53	9	30,00	49	25,00	3	37,50
e) Solo in previsione di terapia mininvasiva	202	10,89	14	18,67	5	9,80	3	10,00	15	7,65	2	25,00
D14												
Quale ritieni sia il metodo più efficiente per valutare il volume prostatico?												
a) L'esplorazione rettale	204	2,45	1	1,32	7	14,29	1	3,23	23	11,56	2	22,22
b) L'ecografia sovrapubica	204	15,20	8	10,53	4	8,16	7	22,58	26	13,07	1	11,11
c) L'ecografia transrettale	204	82,35	67	88,16	38	77,55	23	74,19	150	75,38	6	66,67

	GRUPPI ZONE CAMPIONE											
	UROLOGI		UROL		GER		RAD		MMG		DIR SAN	
	201		75		51		32		195		23	
	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S
D15												
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicata l'urografia e.v.:												
a) Sempre	202	0,50	0	0,00	0	0,00	1	3,13	9	4,50	0	0,00
b) Mai	202	42,08	21	27,63	14	27,45	14	43,75	35	17,50	3	37,50
c) Solo nel dubbio di interessamento delle alte vie	202	50,50	46	60,53	29	56,86	13	40,63	131	65,50	5	62,50
d) Solo in previsione di terapia chirurgica	202	6,93	9	11,84	8	15,69	4	12,50	25	12,50	0	0,00
D16												
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicata l'uroflussometria:												
a) Sempre	203	76,35	55	73,33	17	35,42	14	58,33	112	58,95	3	42,86
b) Mai	203	4,93	1	1,33	5	10,42	2	8,33	20	10,53	0	0,00
c) Solo in previsione di terapia medica	203	9,36	11	14,67	6	12,50	1	4,17	22	11,58	3	42,86
d) Solo in previsione di terapia chirurgica	203	9,36	8	10,67	20	41,67	7	29,17	36	18,95	1	14,29
D17												
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicato lo studio pressione/flusso:												
a) Sempre	205	3,41	3	4,11	4	9,09	1	6,67	33	17,84	1	20,00
b) Mai	205	5,37	4	5,48	2	4,55	2	13,33	25	13,51	1	20,00
c) Solo in previsione di terapia chirurgica	205	4,88	2	2,74	3	6,82	1	6,67	17	9,19	0	0,00
d) Solo in caso di pat. associate (neurologiche, diabete etc.)												
e/o nel sospetto di ostruzione ad alto flusso	205	60,00	43	58,90	14	31,82	6	40,00	50	27,03	1	20,00
e) c + d	205	26,34	21	28,77	21	47,73	5	33,33	60	32,43	2	40,00
D18												
In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicata la valutazione endoscopica:												
a) Sempre	204	0,49	0	0,00	1	2,13	0	0,00	13	6,74	0	0,00
b) Mai	204	10,29	6	7,89	2	4,26	5	22,73	37	19,17	2	28,57
c) Solo in previsione di terapia chirurgica	204	6,86	10	13,16	4	8,51	5	22,73	24	12,44	1	14,29
d) Solo nel sospetto di pat. associate del basso app. urinario	204	82,35	60	78,95	40	85,11	12	54,55	119	61,66	4	57,14
D19												
In un paziente con LUTS e IPB qual è il parametro principale che ti fa decidere l'inizio di una terapia medica?												
a) Gravità dei sintomi	202	86,14	68	90,67	38	76,00	7	77,78	161	78,92	4	57,14
b) Preferenza del paziente	202	4,46	5	6,67	2	4,00	1	11,11	5	2,45	0	0,00
c) Presenza di fattori di rischio di evoluzione	202	9,41	2	2,67	10	20,00	1	11,11	38	18,63	3	42,86
D20												
Nella tua pratica clinica qual è la terapia medica che utilizzi più frequentemente in un paziente con LUTS e IPB ?												
a) Alfa-litici	211	71,56	58	75,32	13	26,00	3	60,00	120	58,25	2	66,67
b) Finasteride	211	2,37	1	1,30	12	24,00	1	20,00	22	10,68	0	0,00
c) Estratti vegetali o mepartricina	211	2,37	1	1,30	0	0,00	0	0,00	7	3,40	0	0,00
d) Alfa litici + finasteride	211	23,70	17	22,08	25	50,00	1	20,00	57	27,67	1	33,33
D22												
Per scegliere fra le differenti molecole di alfa-litico tieni conto:												
a) Delle eventuali differenze di efficacia clinica	203	25,62	21	28,00	4	8,00	2	50,00	61	30,50	0	0,00
b) Delle eventuali differenze di effetti collaterali	203	62,56	46	61,33	44	88,00	2	50,00	115	57,50	2	100,00
c) Nessuno dei due	203	11,82	8	10,67	2	4,00	0	0,00	24	12,00	0	0,00
D23												
Dopo il primo controllo, qual è secondo te la frequenza ideale del follow-up del paziente in terapia medica?												
a) Ogni tre mesi	197	11,17	12	16,67	5	10,64	0	0,00	26	13,61	2	40,00
b) Ogni sei mesi	197	61,93	46	63,89	28	59,57	6	66,67	111	58,12	3	60,00

	GRUPPI ZONE CAMPIONE											
	UROLOGI		UROL		GER		RAD		MMG		DIR SAN	
	201		75		51		32		195		23	
	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S
D23												
Dopo il primo controllo, qual è secondo te la frequenza ideale del follow-up del paziente in terapia medica?												
a) Ogni tre mesi	197	11,17	12	16,67	5	10,64	0	0,00	26	13,61	2	40,00
b) Ogni sei mesi	197	61,93	46	63,89	28	59,57	6	66,67	111	58,12	3	60,00
c) Ogni 12 mesi	197	26,90	14	19,44	14	29,79	3	33,33	54	28,27	0	0,00
D24												
Utilizzi un cut-off di volume prostatico totale per scegliere fra TURP e adenomecctomia a cielo aperto?												
a) No	197	12,69	6	8,33	6	42,86	1	25,00	30	35,71	0	0,00
b) 30 ml	197	2,03	2	2,78	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
c) 40 ml	197	16,24	10	13,89	2	14,29	0	0,00	15	17,86	0	0,00
d) 60 ml	197	46,70	36	50,00	5	35,71	3	75,00	31	36,90	1	100,00
e) 80 ml	197	22,34	18	25,00	1	7,14	0	0,00	8	9,52	0	0,00
D25												
Per quanto tempo ritieni consigliabile fare controlli di follow-up nel paziente sottoposto a terapia chirurgica?												
a) 3 mesi	199	13,57	13	18,06	3	11,11	2	33,33	14	11,20	1	33,33
b) 6 mesi	199	23,62	18	25,00	10	37,04	3	50,00	49	39,20	2	66,67
c) 12 mesi	199	41,21	30	41,67	5	18,52	1	16,67	36	28,80	0	0,00
d) oltre 12 mesi	199	21,61	11	15,28	9	33,33	0	0,00	26	20,80	0	0,00
D26												
Nel follow-up dai più importanza:												
a) Ai sintomi	203	71,92	60	80,00	22	66,67	2	33,33	79	59,40	2	50,00
b) Agli esami strumentali	203	28,08	15	20,00	11	33,33	4	66,67	54	40,60	2	50,00
D27												
Ritieni che le terapie alternative possano essere indicate:												
a) Solo in pazienti selezionati	193	92,23	66	91,67	31	88,57	9	81,82	85	56,29	4	80,00
b) In tutti i pazienti affetti da LUTS e IPB	193	2,07	2	2,78	1	2,86	2	18,18	16	10,60	1	20,00
c) In nessun paziente	193	5,70	4	5,56	3	8,57	0	0,00	50	33,11	0	0,00
D28												
Ritieni che, nell'attuale situazione italiana, i trattamenti alternativi possano nella pratica clinica trovare uno spazio ?												
a) Si	194	26,29	22	30,56	16	50,00	8	72,73	36	26,09	4	80,00
b) Si, ma in meno del 5% dei casi	194	43,81	28	38,89	6	18,75	3	27,27	29	21,01	0	0,00
c) Si, ma solo per i trattamenti dove è provato che si possano eseguire ambulatoriamente	194	21,65	16	22,22	6	18,75	0	0,00	31	22,46	1	20,00
d) No	194	8,25	6	8,33	4	12,50	0	0,00	42	30,43	0	0,00
D29												
Ritieni che le tecniche alternative debbano essere effettuate solo in centri specializzati ?												
Si	190	56,84	38	53,52	23	65,71	10	83,33	97	71,32	5	100,00
No	190	43,16	33	46,48	12	34,29	2	16,67	39	28,68	0	0,00
D30												
Comprepresti un laser ad Olmio in quanto lo ritieni una valida alternativa alla chirurgia tradizionale ?												
a) Si	196	26,02	18	25,35	0	0,00	2	50,00	10	8,26	0	0,00
b) No	196	44,39	31	43,66	2	8,70	1	25,00	52	42,98	2	33,33
c) Non so	196	29,59	22	30,99	21	91,30	1	25,00	59	48,76	4	66,67
D31												

	GRUPPI ZONE CAMPIONE														
	UROLOGI		UROL		GER		RAD		MMG		DIR SAN				
	201		75		51		32		195		23				
N		%S		N		%S		N		%S		N		%S	
D31															
Ritieni che l'IPB interferisca negativamente sulla sessualità maschile?															
a) Si	200	52,00	32	42,67	36	80,00	8	47,06	119	63,64	8	88,89			
b) No	200	44,50	41	54,67	4	8,89	5	29,41	48	25,67	0	0,00			
c) Non so	200	3,50	2	2,67	5	11,11	4	23,53	20	10,70	1	11,11			
D32															
Ritieni che la possibile influenza delle diverse terapie mediche sulla sessualità debba interferire con le scelte terapeutiche?															
a) Si	198	50,00	38	51,35	36	75,00	10	55,56	135	72,58	5	62,50			
b) No	198	2,02	2	2,70	3	6,25	0	0,00	9	4,84	0	0,00			
c) Solo nei "giovani"	198	22,22	17	22,97	3	6,25	3	16,67	22	11,83	2	25,00			
d) Solo negli "anziani"	198	1,01	1	1,35	1	2,08	0	0,00	0	0,00	0	0,00			
e) Solo in alcuni pazienti, indipendentemente dall'età	198	24,75	16	21,62	5	10,42	5	27,78	20	10,75	1	12,50			
D33															
Ritieni che la possibile influenza delle diverse terapie chirurgiche sulla sessualità debba interferire con le scelte terapeutiche?															
a) Si	198	37,88	33	45,21	32	66,67	10	58,82	110	60,44	5	62,50			
b) No	198	13,13	8	10,96	3	6,25	4	23,53	7	3,85	0	0,00			
c) Solo nei "giovani"	198	26,77	19	26,03	3	6,25	1	5,88	35	19,23	2	25,00			
d) Solo negli "anziani"	198	1,52	1	1,37	0	0,00	0	0,00	2	1,10	0	0,00			
e) Solo in alcuni pazienti, indipendentemente dall'età	198	20,71	12	16,44	10	20,83	2	11,76	28	15,38	1	12,50			
D34															
Il desiderio di evitare complicità sessuali è una valida indicazione alle terapie alternative ?															
Si	193	54,92	47	64,38	35	77,78	13	68,42	121	72,02	6	100,00			
No	193	45,08	26	35,62	10	22,22	6	31,58	47	27,98	0	0,00			
D35															
Ritieni utile che i medici della Direzione Sanitaria debbano partecipare abitualmente a eventi formazione sul tema dell'IPB?															
Si	196	51,02	35	48,61	16	41,03	13	68,42	120	77,42	10	47,62			
No	196	48,98	37	51,39	23	58,97	6	31,58	35	22,58	11	52,38			
D36															
Per la diagnosi e la terapia dell'IPB, ritieni utile che le Aziende promulgino propri (è consentita la scelta multipla):															
a) Protocolli	243	18,11	20	21,05	11	17,46	3	10,71	38	17,92	5	15,63			
b) Percorsi diagnostici strutturati	243	30,45	27	28,42	20	31,75	15	53,57	62	29,25	17	53,13			
c) Linee Guida	243	27,57	31	32,63	25	39,68	10	35,71	82	38,68	8	25,00			
d) Nessuno degli strumenti precedenti	243	23,87	17	17,89	7	11,11	0	0,00	30	14,15	2	6,25			
D37															
Ritieni utile che a livello Aziendale sia costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare sul tema dell'IPB?															
Si	194	45,88	31	44,29	37	78,72	18	90,00	123	75,46	18	81,82			
No	194	54,12	39	55,71	10	21,28	2	10,00	40	24,54	4	18,18			
D38															
Ritieni utile che a livello Aziendale siano messi a punto strumenti di informazione rivolti all'utenza sul tema dell'IPB?															
Si	195	89,23	64	90,14	46	95,83	22	95,65	134	83,23	21	95,45			
No	195	10,77	7	9,86	2	4,17	1	4,35	27	16,77	1	4,55			
D39															
Ritieni utile per la gestione del percorso diagnostico terapeutico dell'IPB la creazione di un ambulatorio specialistico dedicato?															
Si	196	52,04	37	51,39	38	79,17	15	75,00	115	70,55	13	59,09			
No	196	47,96	35	48,61	10	20,83	5	25,00	48	29,45	9	40,91			

	GRUPPI ZONE CAMPIONE											
	UROLOGI		UROL		GER		RAD		MMG		DIR SAN	
	201		75		51		32		195		23	
	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S	N	%S
D39												
Ritieni utile per la gestione del percorso diagnostico terapeutico dell'IPB la creazione di un ambulatorio specialistico dedicato?												
Si	196	52,04	37	51,39	38	79,17	15	75,00	115	70,55	13	59,09
No	196	47,96	35	48,61	10	20,83	5	25,00	48	29,45	9	40,91
D40												
Ritieni che i tempi di attesa di visite ed esami costituiscano un valido indicatore della efficienza del percorso diagnos.-terapeutico?												
a) Si, sempre	191	41,88	32	45,71	16	34,78	3	15,00	88	55,70	1	4,76
b) Si, non considerando la prima visita e se esiste un percorso diagnostico terapeutico strutturato per l'IPB	191	31,41	18	25,71	13	28,26	11	55,00	44	27,85	16	76,19
c) No	191	26,70	20	28,57	17	36,96	6	30,00	26	16,46	4	19,05
D41												
Ritieni che le prestazioni ambulatoriali di ecografia renale debbano essere effettuate da:												
a) Radiologi	201	15,92	14	18,42	10	20,00	13	46,43	22	12,57	0	0,00
b) Urologi	201	15,42	13	17,11	5	10,00	1	3,57	24	13,71	4	18,18
c) Entrambi	201	33,33	27	35,53	5	10,00	7	25,00	79	45,14	3	13,64
d) Tutti i "cultori della materia"	201	35,32	22	28,95	30	60,00	7	25,00	50	28,57	15	68,18
D42												
Quale ritieni sia il ruolo del costo nel determinare la scelta tra la chirurgia tradizionale e le terapie alternative?												
a) un elemento di primaria importanza	192	7,81	7	10,14	1	2,44	1	6,25	11	7,43	1	4,55
b) uno dei principali criteri di scelta	192	18,75	16	23,19	7	17,07	5	31,25	17	11,49	4	18,18
c) uno dei tanti criteri	192	37,50	28	40,58	22	53,66	6	37,50	71	47,97	13	59,09
d) l'ultimo elemento da prendere in considerazione	192	15,10	10	14,49	9	21,95	1	6,25	32	21,62	2	9,09
e) non esistono parametri condivisi per valutare questi costi nelle varie realtà locali	192	20,83	8	11,59	2	4,88	3	18,75	17	11,49	2	9,09
D43												
Quale ritieni sia il ruolo del costo del farmaco nel determinare la scelta dello stesso?												
a) un elemento di primaria importanza	196	7,14	7	9,59	1	2,08	1	6,25	8	4,88	2	9,09
b) uno dei principali criteri di scelta	196	27,04	22	30,14	8	16,67	5	31,25	35	21,34	4	18,18
c) uno dei tanti criteri	196	48,98	33	45,21	27	56,25	7	43,75	75	45,73	13	59,09
d) l'ultimo elemento da prendere in considerazione	196	16,84	11	15,07	12	25,00	3	18,75	46	28,05	3	13,64
D44												
Per definire una strategia di politica sanitaria nell'ambito dell'IPB a livello Aziendale, ritieni utile un sistema di monitoraggio della prescrizione farmaci da parte del MMG?												
Si	189	70,37	47	67,14	33	70,21	15	93,75	87	53,37	21	95,45
No	189	29,63	23	32,86	14	29,79	1	6,25	76	46,63	1	4,55
D45												
Nel caso esista un sistema di monitoraggio della prescrizione farmaci da parte del MMG, ritieni che la conoscenza dei dati possa modificare												
a) le strategie cliniche	247	19,84	19	19,79	12	20,00	1	4,55	44	20,56	11	32,35
b) le strategie organizzative	247	22,27	21	21,88	19	31,67	7	31,82	47	21,96	13	38,24
c) le strategie gestionali	247	37,25	35	36,46	22	36,67	11	50,00	68	31,78	10	29,41
d) non modifica nulla	247	20,65	21	21,88	7	11,67	3	13,64	55	25,70	0	0,00

Per ogni opzione terapeutica indica, dando una gradazione di importanza con il voto da 0 al massimo delle scelte possibili (9), quali sono, secondo te, i principali fattori di scelta:

Finasteride	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		N°
Gravità LUTS	108	16	10	6	6	14	10	7	5	1		183
Volume	84	6	4	15	2	5	10	15	10	33		183
PSA	129	7	4	10	9	4	5	2	5	9		183
Flusso urinario	109	12	11	10	7	9	12	5	4	4		183
Rapidità di azione	109	23	18	6	9	5	5	4	4	0		183
Tollerabilità	90	7	11	16	10	11	10	7	9	12		183
Età	97	4	10	12	9	10	10	9	12	11		183
Attività sessuale cons.	111	11	9	15	6	7	2	6	5	11		183
Prevenz. progress.	90	9	2	14	5	10	9	17	14	15		183
Alfa-litici												
Gravità LUTS	65	6	7	17	11	2	4	11	16	43		183
Volume	135	12	9	6	5	5	5	2	1	2		183
PSA	123	9	9	10	4	6	9	4	4	7		183
Flusso urinario	74	2	5	18	5	5	6	17	17	33		183
Rapidità di azione	69	5	5	18	7	4	10	11	16	38		183
Tollerabilità	92	6	10	7	7	12	21	15	7	5		183
Età	99	6	6	10	4	9	9	16	16	9		183
Attività sessuale cons.	92	6	6	14	2	9	14	10	16	15		183
Prevenz. progress.	127	9	7	9	5	9	9	4	4	2		183
Fin+Alfa												
Gravità LUTS	84	6	12	7	2	6	7	12	11	34		183
Volume	85	4	10	11	4	5	12	15	15	23		183
PSA	120	9	5	11	7	9	5	5	6	6		183
Flusso urinario	92	4	10	11	5	7	6	10	17	21		183
Rapidità di azione	92	6	11	7	4	9	11	10	12	21		183
Tollerabilità	95	7	12	5	9	20	12	10	7	6		183
Età	104	7	12	7	5	9	11	11	10	6		183
Attività sessuale cons.	102	14	14	11	6	9	7	5	9	7		183
Prevenz. progress.	97	4	5	15	5	7	16	10	14	11		183
Fitoderivati												
Gravità LUTS	133	9	6	7	4	9	11	2	0	2		183
Volume	135	6	11	5	4	6	9	6	0	1		183
PSA	129	7	11	6	7	9	5	5	4	0		183
Flusso urinario	123	10	7	11	9	5	7	5	4	2		183
Rapidità di azione	124	11	9	11	9	7	6	6	0	0		183
Tollerabilità	111	1	4	6	6	6	6	2	15	26		183
Età	125	4	5	5	6	6	5	9	7	11		183
Attività sessuale cons.	117	2	7	6	4	2	4	5	12	23		183
Prevenz. progress.	138	9	5	7	9	4	6	1	4	1		183

G
r
u
p
p
o

U
r
o
l
o
g
i

Per ogni opzione terapeutica indica, *dando una gradazione di importanza con il voto da 0 al massimo delle scelte possibili (9)*, quali sono, secondo te, i principali fattori di scelta:

Finasteride	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N°
Gravita LUTS	248	21	16	9	11	17	11	12	6	7	358
Volume	213	3	5	30	6	6	10	25	22	38	358
PSA	271	13	11	11	7	8	10	10	9	8	358
Flusso Urinario	248	22	15	9	11	21	12	12	5	3	358
Rapidita di azione	276	15	22	17	8	6	8	0	3	3	358
Tollerabilita	221	12	21	15	5	18	18	20	15	13	358
Eta	247	8	10	10	7	20	18	17	11	10	358
Att.Sessuale	255	14	23	18	20	9	3	6	6	4	358
Prevenz. Prog	229	7	18	8	12	11	9	21	20	23	358
Alfa Litici											
Gravita LUTS	204	7	13	24	11	4	6	16	33	40	358
Volume	254	13	26	12	12	14	9	8	8	2	358
PSA	268	12	16	16	8	7	5	8	10	8	358
Flusso Urinario	206	8	9	19	4	9	9	18	38	38	358
Rapidita di azione	204	8	12	19	9	6	12	24	28	36	358
Tollerabilita	225	6	17	13	11	23	25	22	7	9	358
Eta	249	5	12	11	8	18	18	17	11	9	358
Att.Sessuale	220	7	16	20	9	11	22	14	20	19	358
Prevenz. Prog	255	24	16	11	10	14	8	10	4	6	358
Fin+Alfa											
Gravita LUTS	225	4	12	27	4	4	5	19	25	33	358
Volume	231	7	6	21	7	4	13	29	23	17	358
PSA	280	11	11	10	12	12	9	6	4	3	358
Flusso Urinario	232	10	13	17	2	7	5	22	30	20	358
Rapidita di azione	235	6	14	19	7	5	15	21	21	15	358
Tollerabilita	239	12	20	12	7	21	23	19	1	4	358
Eta	257	7	9	10	6	27	15	14	10	3	358
Att.Sessuale	255	13	20	15	12	11	15	11	6	0	358
Prevenz. Prog	243	7	16	12	8	10	6	15	19	22	358
Fitoderivati											
Gravita LUTS	282	14	10	12	7	6	6	11	8	2	358
Volume	285	16	10	14	6	7	7	9	4	0	358
PSA	299	14	7	10	4	5	7	2	7	3	358
Flusso Urinario	278	24	22	8	2	9	7	5	3	0	358
Rapidita di azione	287	15	20	7	11	8	7	2	0	1	358
Tollerabilita	267	5	3	18	1	2	3	16	12	31	358
Eta	285	7	8	12	2	4	10	15	8	7	358
Att.Sessuale	276	9	15	13	2	3	9	10	7	14	358
Prevenz. Prog	297	15	20	3	5	7	5	3	3	0	358

G
r
u
p
p
o

Z
o
n
e

C
a
m
p
i
o
n
e

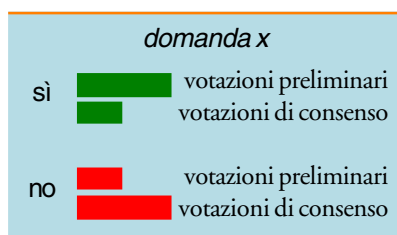
9.9. Risultati della Consensus Conference

come leggere le diapositive

Alle domande si sono svolte due votazioni successive, una PRELIMINARE ed una di CONSENSO. Tra le due sono stati esposti i dati della letteratura. Quindi su ogni diapositiva per ogni risposta ci sono due colonnine orizzontali: quella più in alto corrisponde alla votazione preliminare quella più in basso alla votazione di consenso.

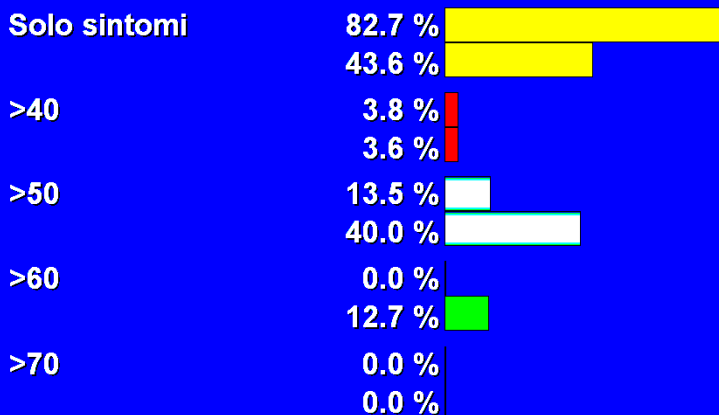
NB: ai quesiti 10 e 11 è stata effettuata solo la votazione di consenso

esempio

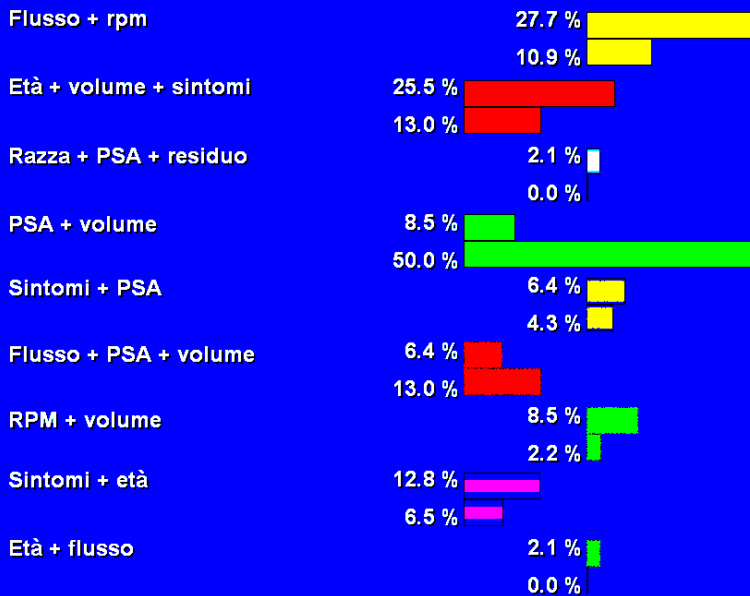


1

Ritieni che l'IPB vada ricercata:

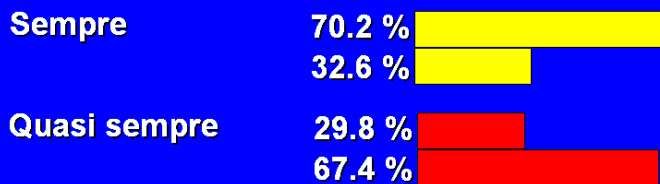


2 Ritieni esistano dei fattori di rischio di progressione ?



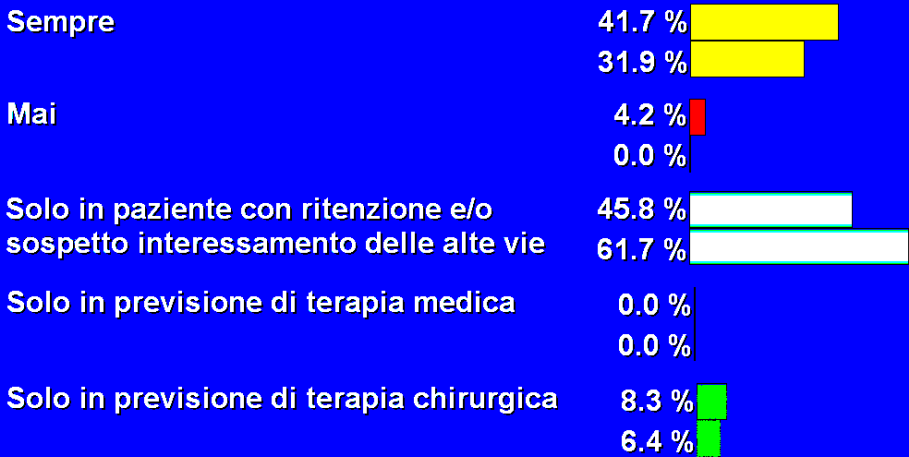
3

In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicato il dosaggio del PSA:



4

In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicata l'ecografia renale:



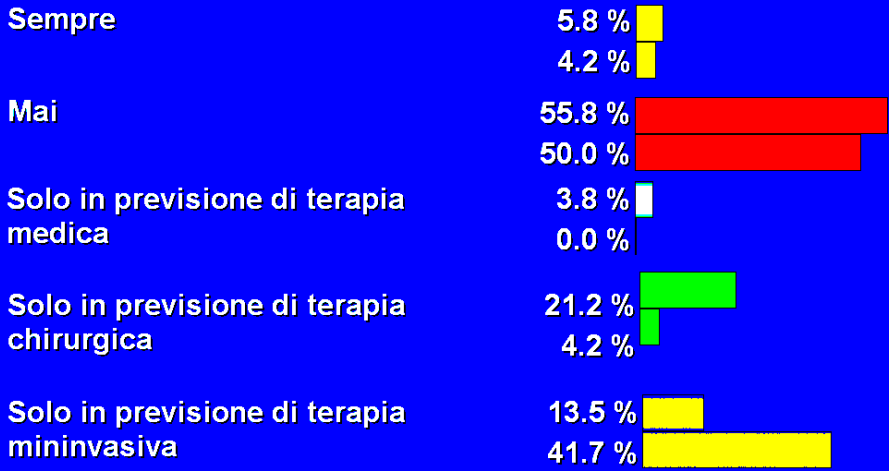
5

Quale ritieni sia il metodo più efficiente per valutare il volume prostatico?



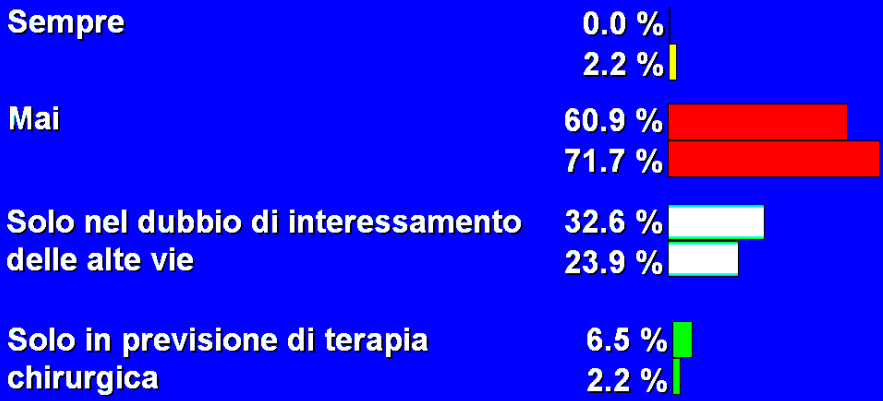
6

In un paziente con LUTS e IPB, e in assenza di dubbio clinico di neoplasia prostatica, ritieni indicata l'ecografia transrettale:



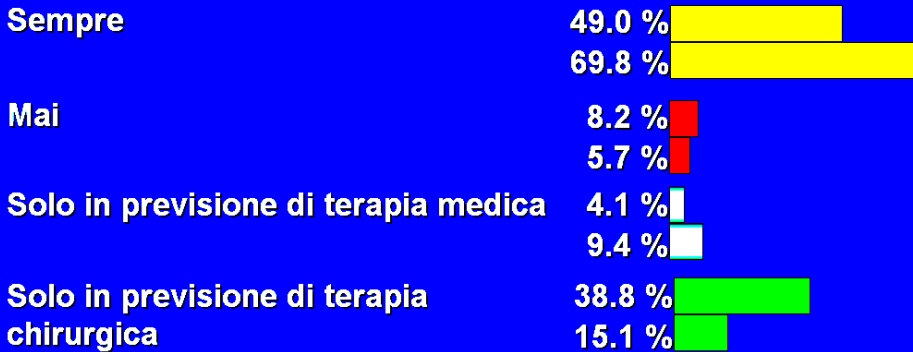
7

In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicata l'urografia e.v.:



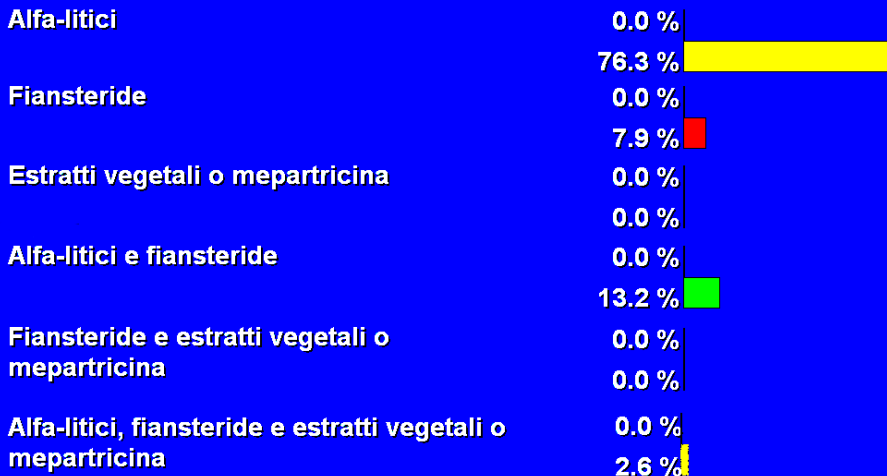
8

In un paziente con LUTS e IPB ritieni indicata l'uroflussometria:



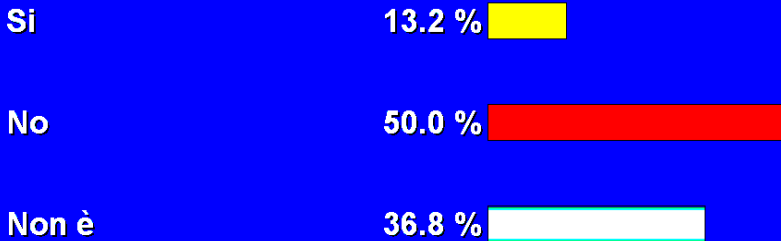
9

Nella tua pratica clinica qual è la terapia medica che utilizzi più frequentemente in un paziente con LUTS e IPB ?



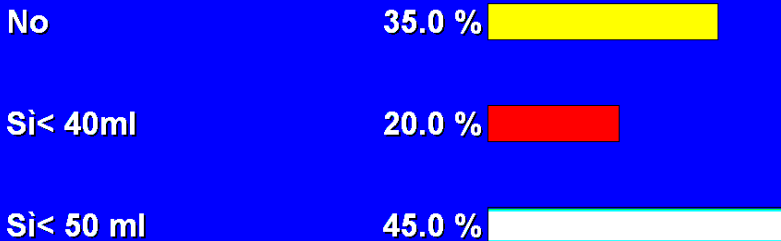
10

M-TOPS è convincente in merito all'uso della terapia combinata?



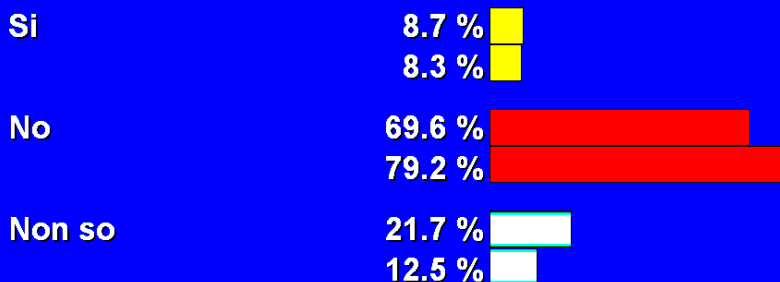
11

Ritenete giusto dare un cut off sotto il quale non è consigliabile eseguire una Adenomectomia a cielo aperto?



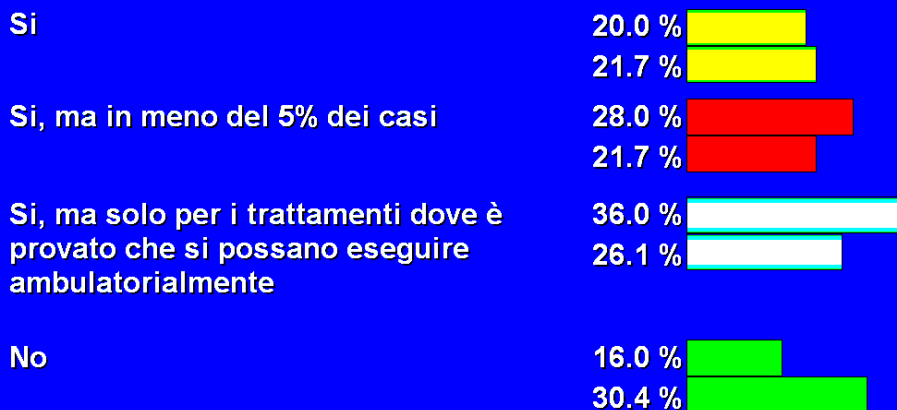
12

Compreresti un laser ad Olmio in quanto lo ritieni una valida alternativa alla chirurgia tradizionale ?



13

Ritieni che, nell'attuale situazione italiana, i trattamenti alternativi possano nella pratica clinica trovare uno spazio ?



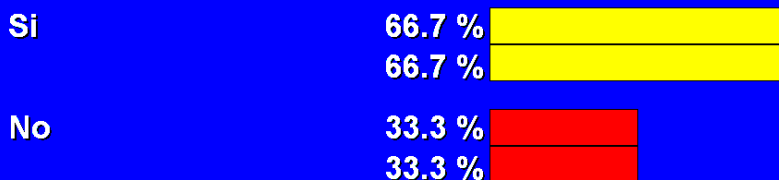
14

Ritieni che la possibile influenza delle diverse terapie mediche sulla sessualità debba interferire con le scelte terapeutiche?

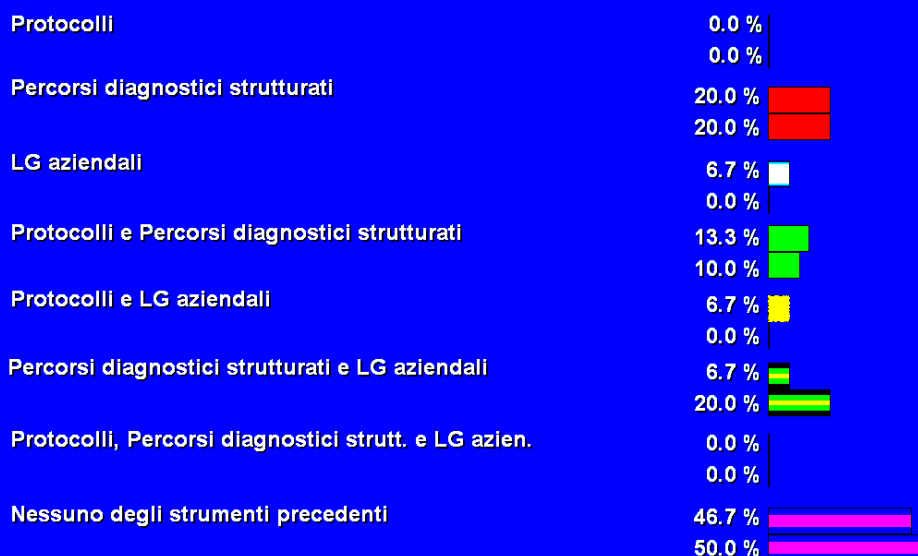


15

Ritieni utile che i medici della Direzione Sanitaria debbano partecipare abitualmente a eventi formazione sul tema dell'IPB?

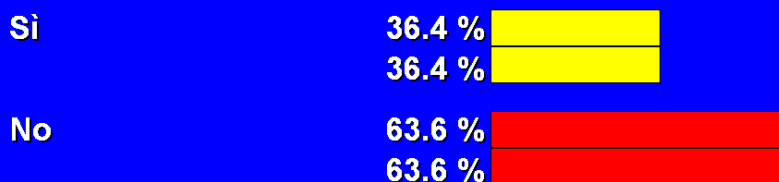


16 *Per la diagnosi e la terapia dell'IPB, ritieni utile che le Aziende promulgino propri:*



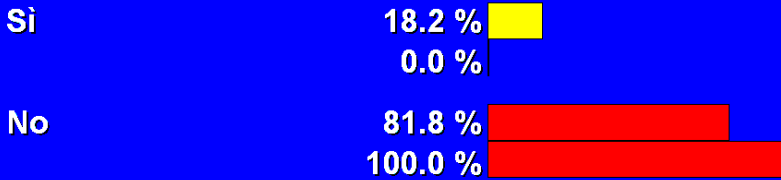
17

Ritieni utile che a livello Aziendale sia costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare sul tema dell'IPB?



18

Ritieni utile per la gestione del percorso diagnostico terapeutico dell'IPB la creazione di un ambulatorio specialistico dedicato?



19

Per quanto tempo ritieni consigliabile fare controlli di follow up nel paziente sottoposto a terapia chirurgica

