

PSA TRA MITO E REALTA': COME ORIENTARSI?

ALBA

24 OTTOBRE 2015

IPB: la terapia medica e l'intervento chirurgico, l'approccio giusto per il paziente

La gestione della terapia farmacologica del paziente urologico: fatti e non parole

Francesco Varvello *MD, FEBU, FECSM*



S.C. Urologia
Ospedale "San Lazzaro"
Alba

DISCLOSURE

Eli Lilly

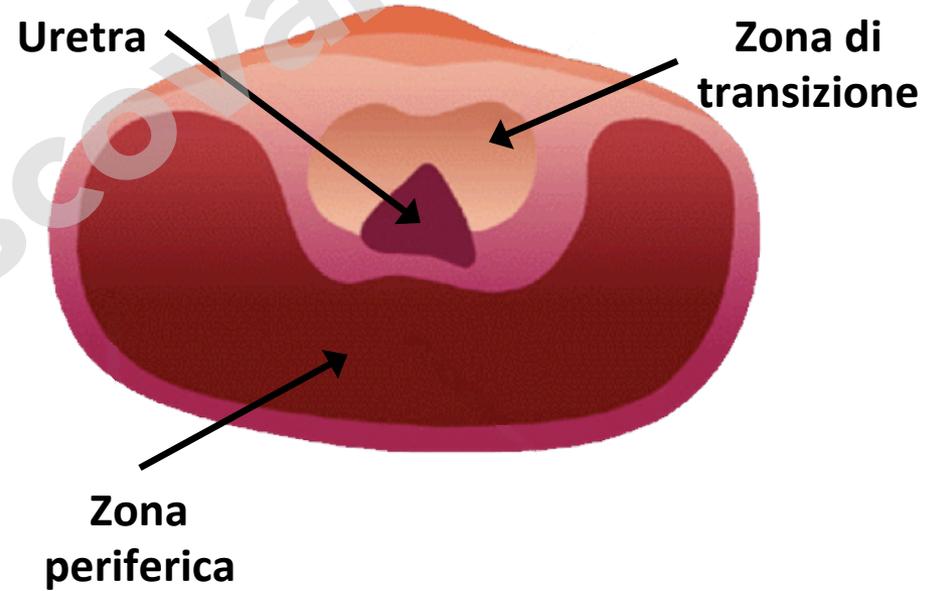
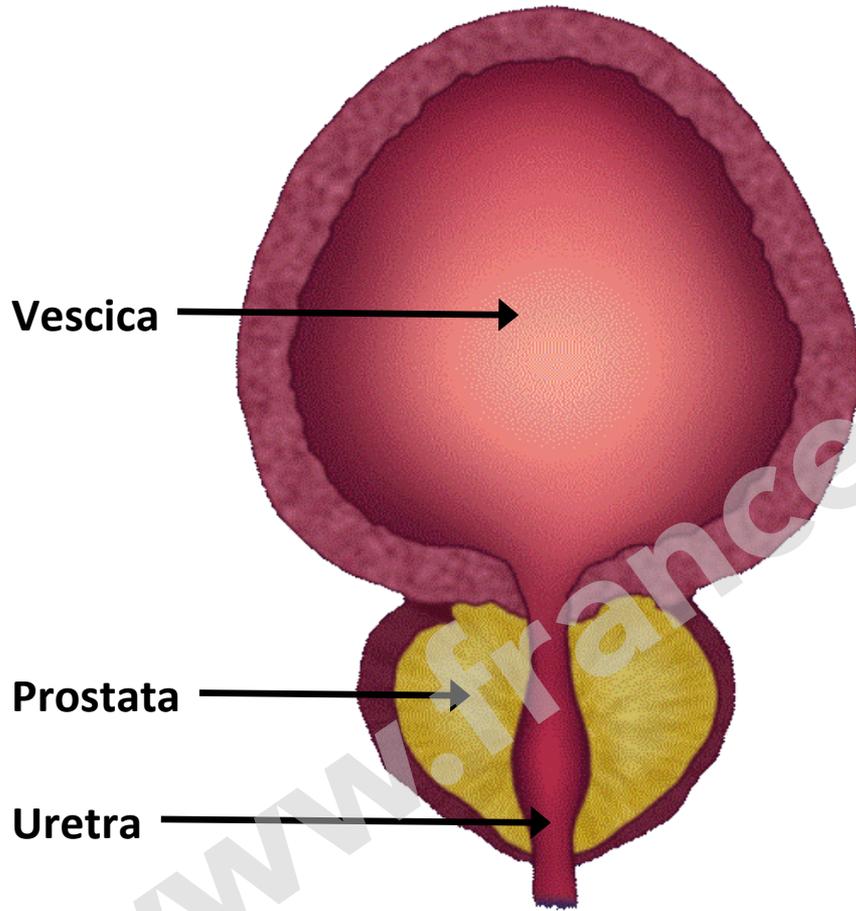
GSK

Menarini

Pfizer

Recordati

Anatomia della prostata



L' IPB ha origine nella zona di transizione

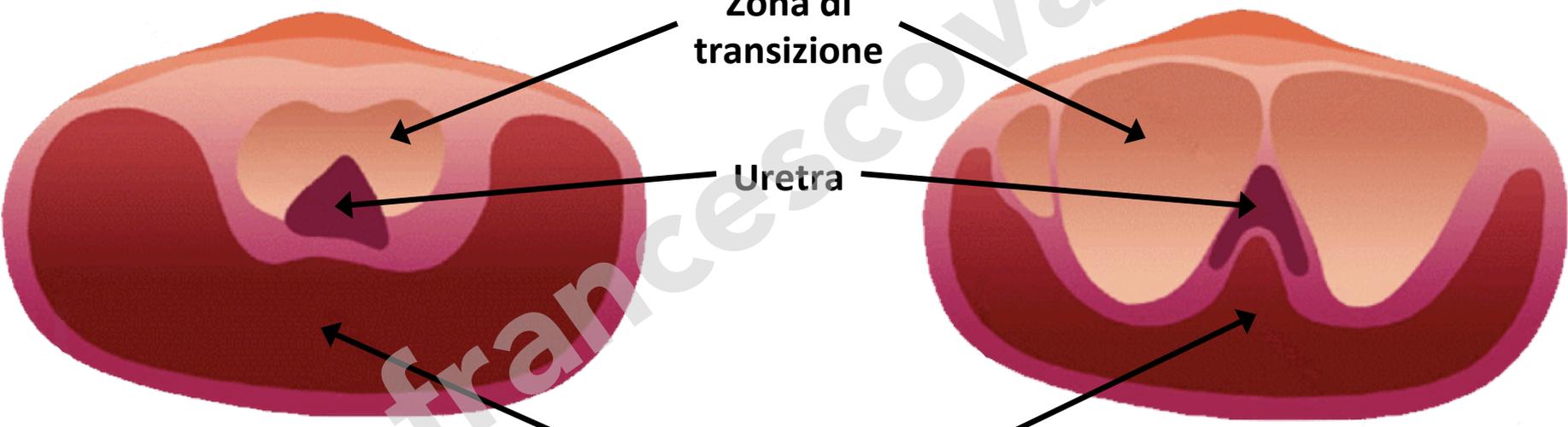
Normale

IPB

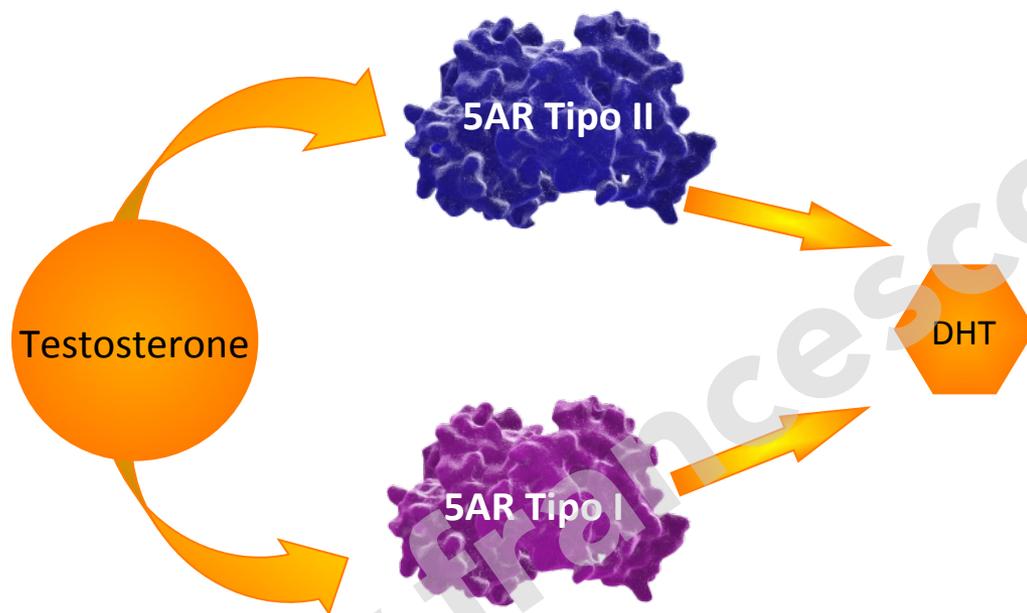
Zona di
transizione

Uretra

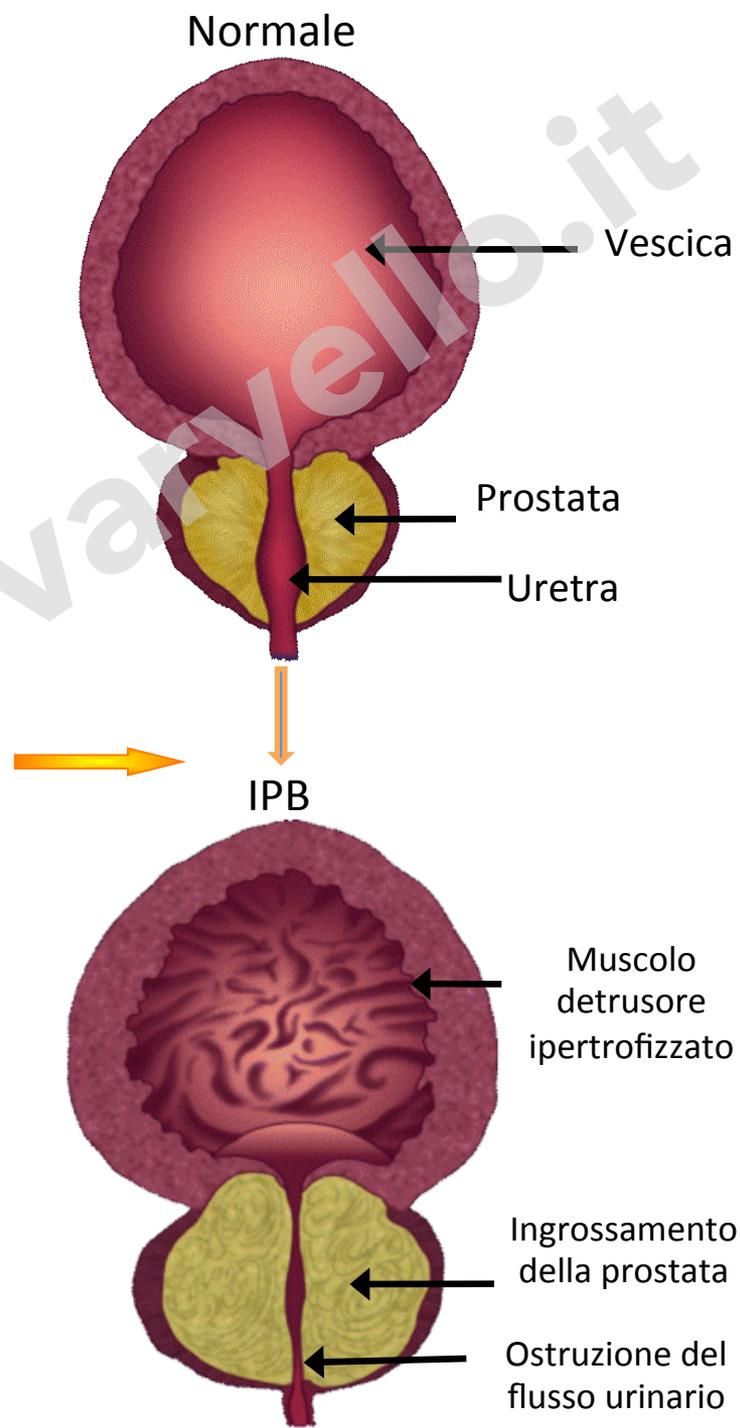
Zona
periferica

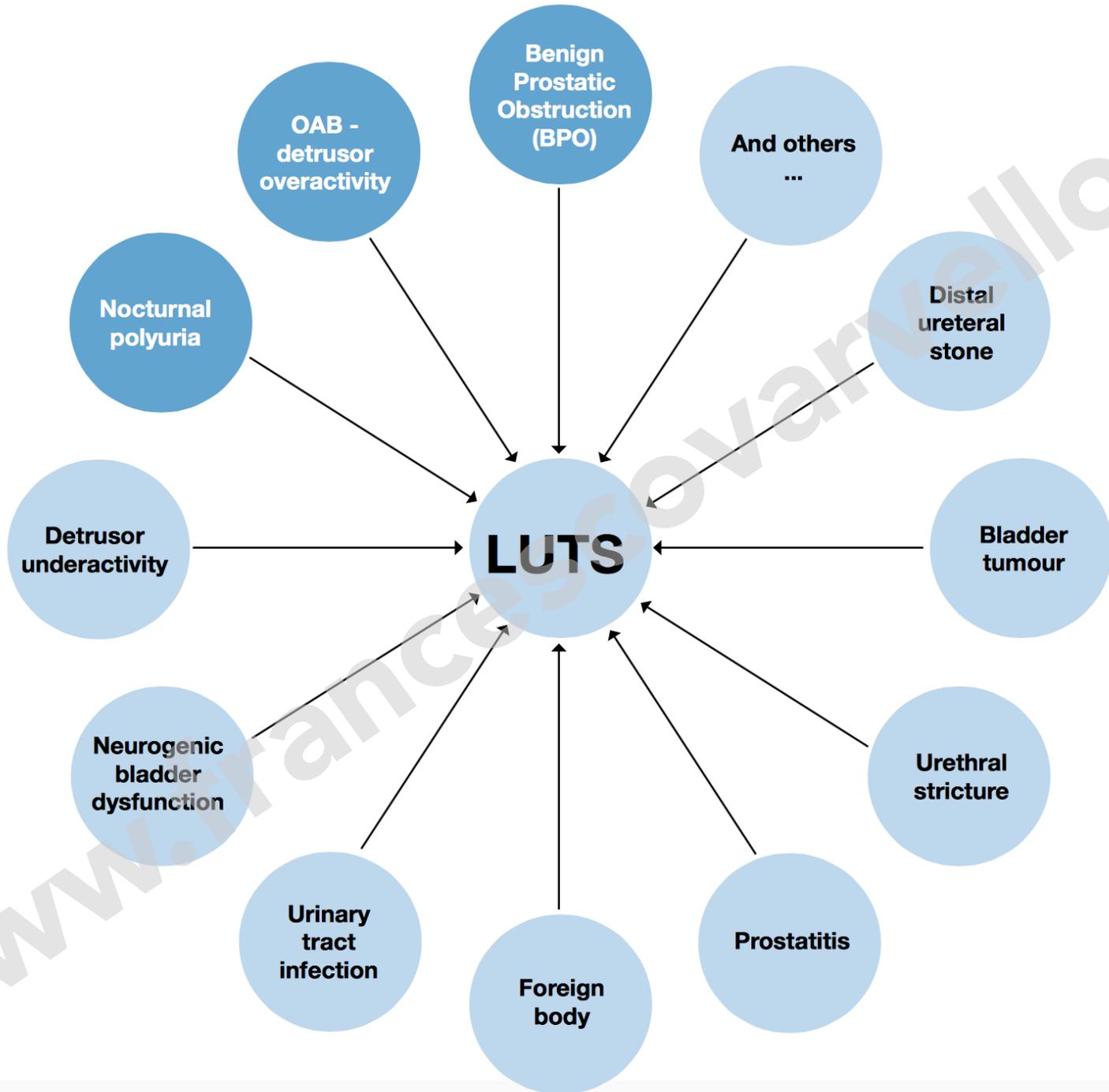


Iperplasia Prostatica Benigna



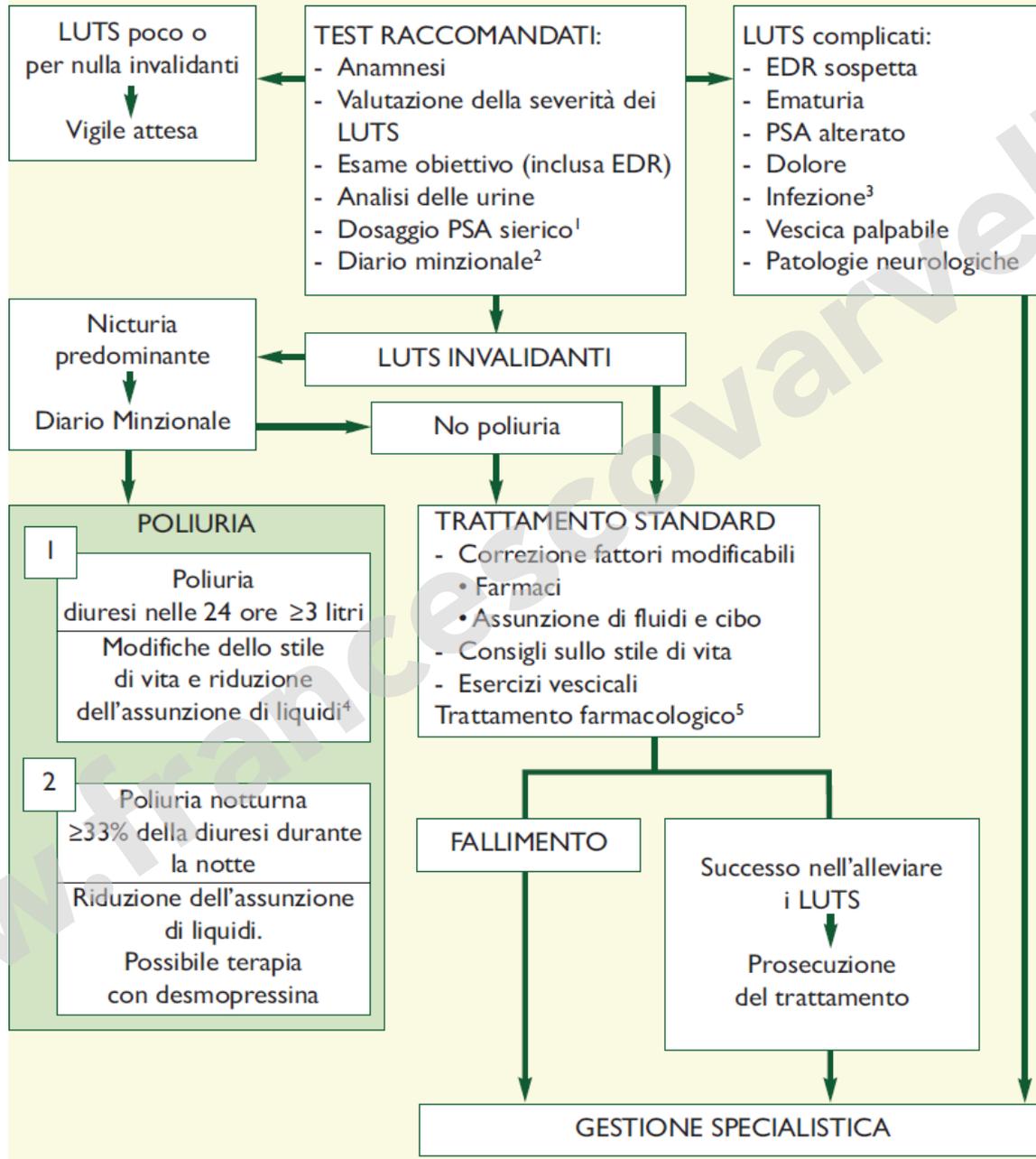
5AR = 5 α -reduttasi; DHT = diidrotestosterone





www.francescovarvallo.it

GESTIONE DI BASE DEI LUTS NEGLI UOMINI



ANAMNESI

- ✓ *natura e durata dei sintomi genitourinari riferiti*
- ✓ *abituale quantità di liquidi assunti dal paziente durante la giornata*
- ✓ *stato di salute generale e valutazione della funzione sessuale;*
- ✓ *precedenti interventi chirurgici (in particolare quelli interessanti l'apparato genitourinario);*
- ✓ *terapie farmacologiche in atto;*
- ✓ *patologie concomitanti che possano complicare il trattamento dei LUTS (diabete, patologie neurologiche, patologie cardiovascolari, immobilità, patologie psichiatriche)*
- ✓ *abitudini intestinali*

Sintomi



◀ Hesitation before beginning to urinate



▲ Weak urinary stream



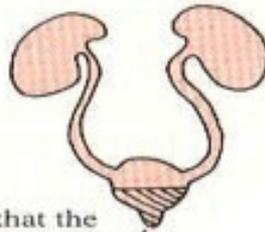
▶ Frequent urination, especially at night

OSTRUTTIVI

IRRITATIVI



◀ Interruptions in the urinary stream



▶ A feeling that the bladder is still full after urinating



▲ An urgent need to urinate

Sintomi

Fase di riempimento

- ✓ Pollachiuria
- ✓ Nicturia
- ✓ Urgenza minzionale

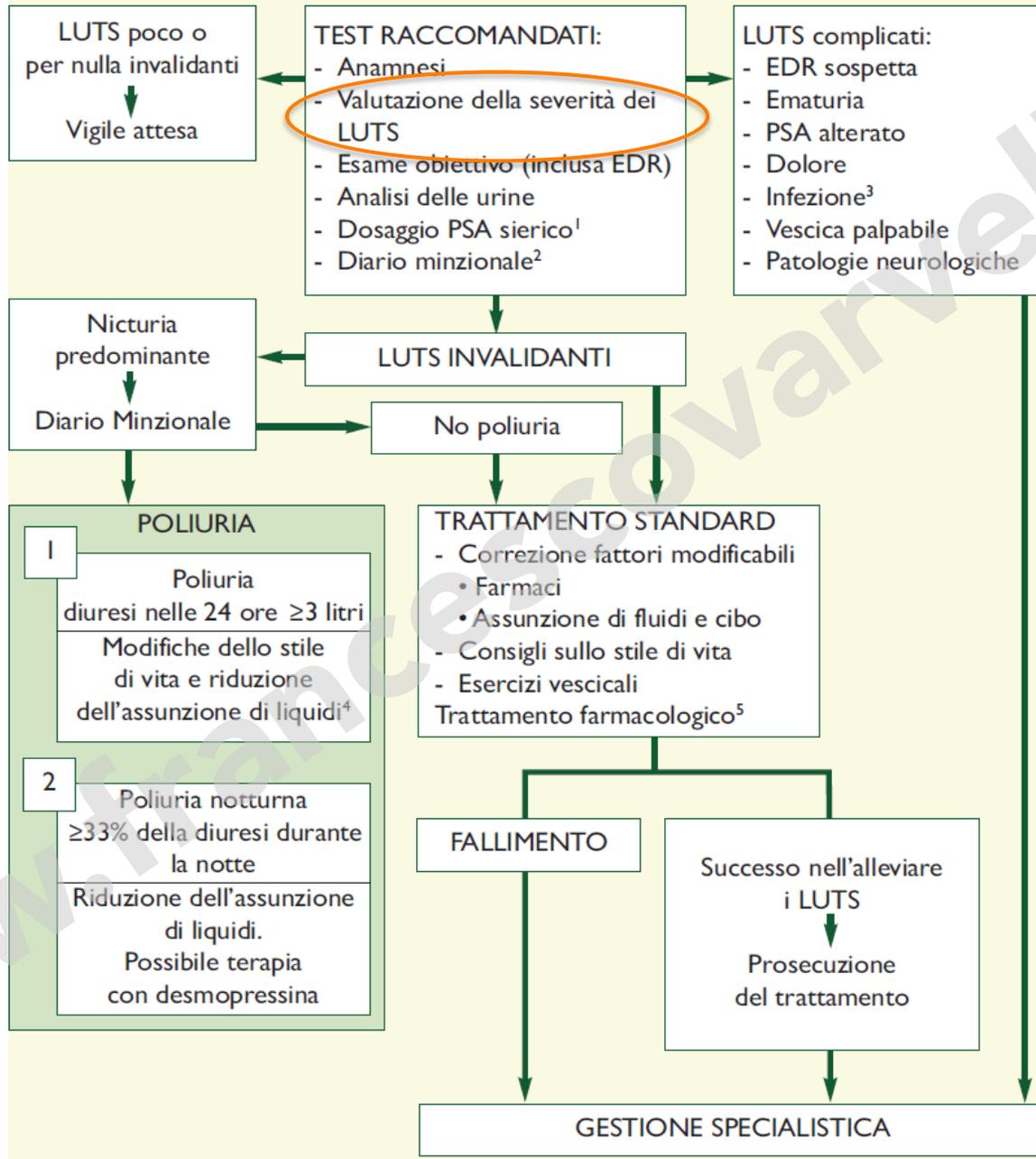
Post minzionali

- ✓ Sgocciolamento
- ✓ Sensazione di incompleto vuotamento

Fase di svuotamento

- ✓ Difficoltà ad iniziare la minzione
- ✓ Intermittenza di emissione del flusso
- ✓ Flusso urinario debole
- ✓ Sforzo nella minzione
- ✓ Minzione in due tempi

GESTIONE DI BASE DEI LUTS NEGLI UOMINI



I QUESTIONARI VALIDATI

Tabella 4. Elenco dei questionari validati in lingua italiana dal sito dell'istituto MAPI (<http://www.mapi-institute.com/questionnaires-and-translation/ourcatalog/138-specific-questionnaires-urology>)

Nome del questionario	Autore/i	Lingua originale
Benign Prostatic Hyperpalsia (UROLIFE)	SANOFI-AVENTIS	Francese
Benign Prostatic Hypertrophy Impact Index (BPHII)	Michael Barry	English USA
Bladder Control Self-Assessment Questionnaire (BCSQ)	European OAB Faculty	English UK
Incontinence QoL Questionnaire (I-QOL)	COAT, D. Patrick, HRA, PC	English USA
Incontinence Questionnaire, Short Form (ICIQ-SF)	Dr. Avery	English UK
Incontinence questionnaire: Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms (ICIQ-FLUTS)	Kerry Avery and the ICIQ group	English UK
International Consultation on Incontinence Questionnaire – Male Lower Urinary Tract Symptoms - Long form (ICIQ-MLUTS)	Nikki Gardner	English UK
International Prostate Symptom Score (I-PSS)	M. Barry, P. Boyle	English USA
King's Health Questionnaire (KHQ)	C. Kelleher, L. Cardozo	English UK
NIH - Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH - CPSI)	Mark Litwin	English USA
OverActive Bladder Assessment Tool (OAB-at)	Medtap International	English USA
OverActive Bladder Questionnaire (OABq)	Medtap International	English USA
OverActive Bladder Questionnaire-Short Form (OAB-SF)	Medtap International	English USA
Patient Perception of Bladder Condition (PPBC)	C. Koyné	English USA
Urge-Urogenital Distress Inventory (UUDI)	Dr. Lubeck	English USA

✓ L'uso dei questionari è condiviso da tutte le linee guida sulla ipertrofia prostatica

✓ Alcuni questionari valutano anche l'impatto dei LUTS sulla qualità di vita del paziente

Questionario IPSS

Nel corso dell'ultimo mese, quante volte ...	Mai	Meno di 1 volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre	PUNTEGGIO	
1. ... ha avuto la sensazione che la vescica non fosse del tutto svuotata, dopo aver urinato?	0	1	2	3	4	5		
2. ... ha dovuto urinare una seconda volta in meno di due ore?	0	1	2	3	4	5		
3. ...le è capitato durante la minzione che il getto si interrompesse e poi ricominciasse?	0	1	2	3	4	5		
4. ...ha avuto difficoltà a trattenere le urine?	0	1	2	3	4	5		
5. ...ha avuto un getto debole durante la minzione?	0	1	2	3	4	5		
6. ...ha dovuto esercitare una pressione o sforzarsi per iniziare a urinare?	0	1	2	3	4	5		
7. Nel corso dell'ultimo mese, quante volte ha dovuto alzarsi di notte per urinare?	Mai	Una volta	Due volte	3 volte	4 volte	5 volte o più		
							TOTALE	
8. QUALITÀ DELLA VITA DOVUTA AI SINTOMI URINARI								
Come si sentirebbe se i sintomi che ha adesso durante la minzione non dovessero più scomparire?								
Molto bene	Bene	Abbastanza bene	Né bene né male		Abbastanza male	Male	Molto male	
0	1	2	3		4	5	6	

PUNTEGGIO TOTALE IPSS

0-7

Sintomatologia lieve

8-19

Sintomatologia moderata

20-35

Sintomatologia intensa

Recommendation	LE	GR
A validated symptom score questionnaire with QoL question(s) should be used for the routine assessment of male LUTS in all patients and should be applied for re-evaluation of LUTS during treatment.	3	B

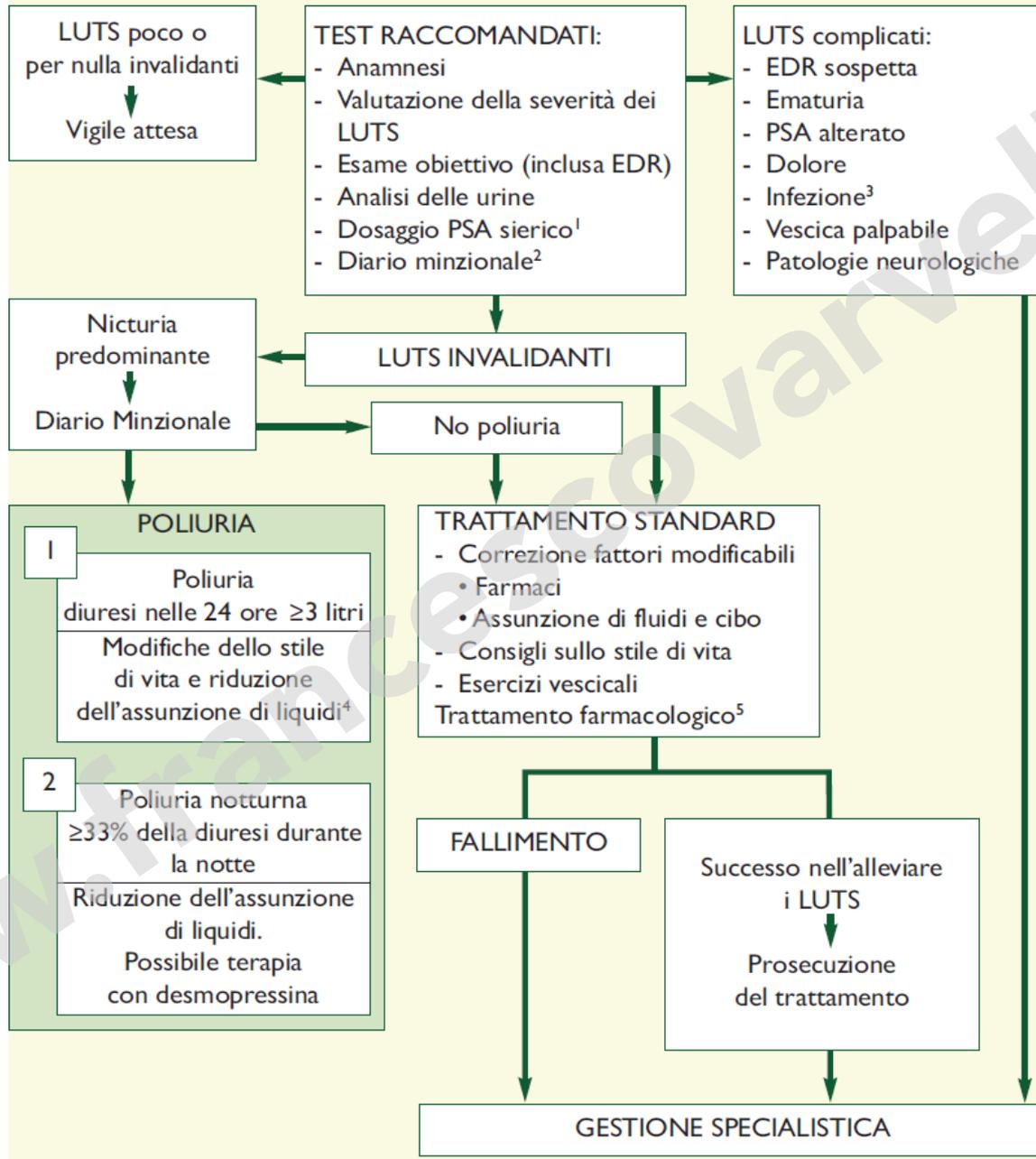
ESAME OBIETTIVO

Un esame obiettivo mirato dovrebbe essere eseguito per valutare:

- a. la **regione soprapubica** al fine di escludere una distensione vescicale.
- b. la **funzione motoria e sensitiva** della regione perineale e degli arti inferiori.
- c. Il **pene**, al fine di escludere la presenza di epispadia, stenosi del meato uretrale, fimosi

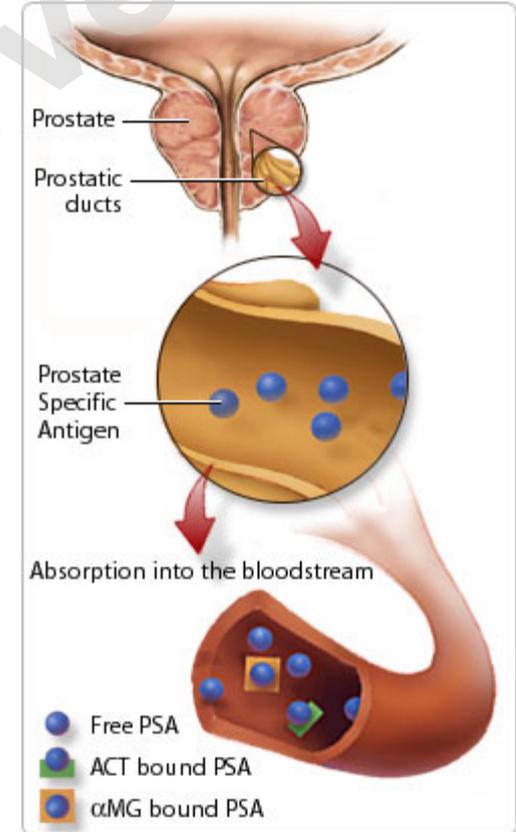
Un'**esplorazione digito-rettale** dovrebbe essere sempre eseguita per valutare il tono dello sfintere anale e la ghiandola prostatica per una **stima approssimativa delle dimensioni**, della consistenza, della forma ed eventuali anomalie indicative di carcinoma prostatico.

GESTIONE DI BASE DEI LUTS NEGLI UOMINI



PSA

- ***Proteasi prodotta dalle cellule epiteliali della prostata***
- ***Le cellule dello strato luminale della prostata sono vere e proprie cellule esocrine: producono la maggior quota di PSA che viene secreto nel lume ghiandolare***
- ***Il DHT stimola la proliferazione delle cellule esocrine luminali e la crescita della quota epiteliale della ghiandola prostatica***



PSA

predice volume prostatico >40 cc

>1.6 ng/ml 50s

>2 ng/ml 60s

>2.3 ng/ml 70s

DIARIO MINZIONALE

- Il diario minzionale consiste nella registrazione degli orari delle minzioni e dei volumi vuotati durante il giorno e la notte.
- Il diario minzionale è particolarmente utile quando **la nicturia è il sintomo predominante**
- Per ciascuna minzione viene registrato l'orario ed il volume vuotato nell'arco di più giornate (almeno 3) ed aiuterà a differenziare i casi di **poliuria notturna** o di eccessivo **introito di liquidi** che sono molto frequenti nel soggetto anziano.

DIARIO MINZIONALE



UroBladderDiary



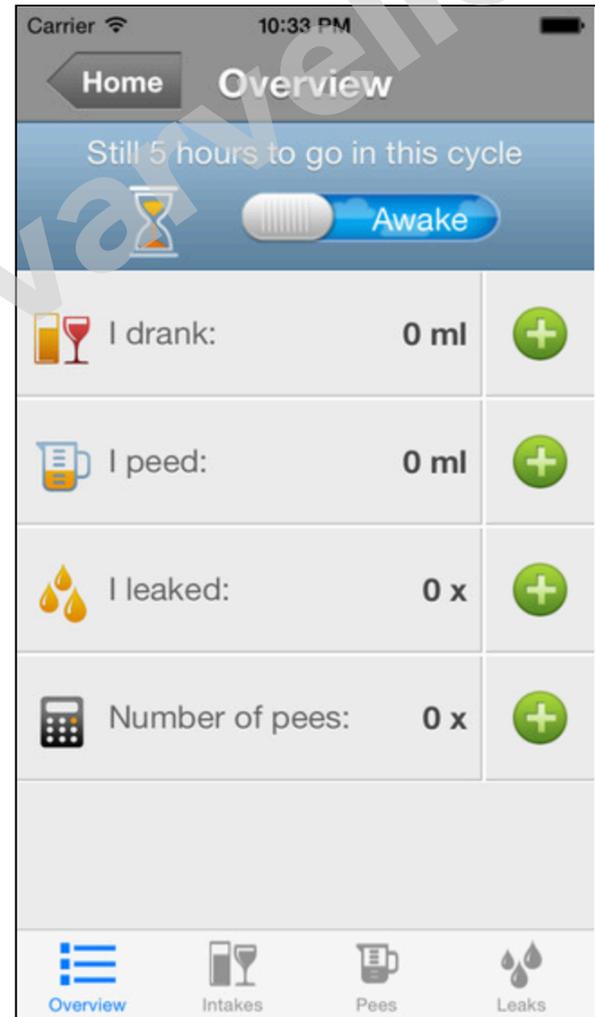
Bladder Pal 2



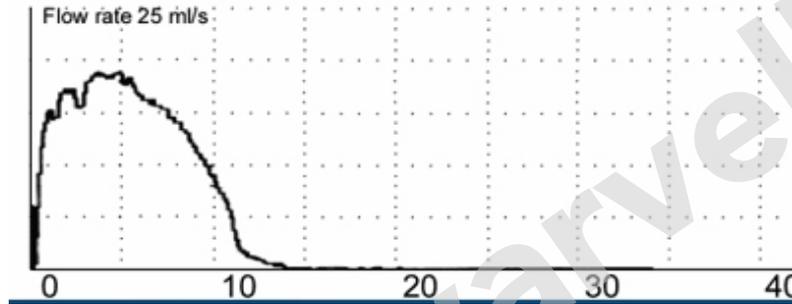
iP Voiding Diary



Volume Diary



UROFLUSSIMETRIA



Correlazione sintomi – riscontri oggettivi

Monitoraggio risultati di un trattamento



VALUTAZIONE DEL RPM

- Determinazione mediante: ecografia sovrapubica
bladder scan
cateterismo
- Limite: **variabilità delle misurazioni**
- **Non esiste** attualmente un **consenso**, nelle varie linee guida, circa i **valori soglia** per individuare volumi di ristagno clinicamente significativi

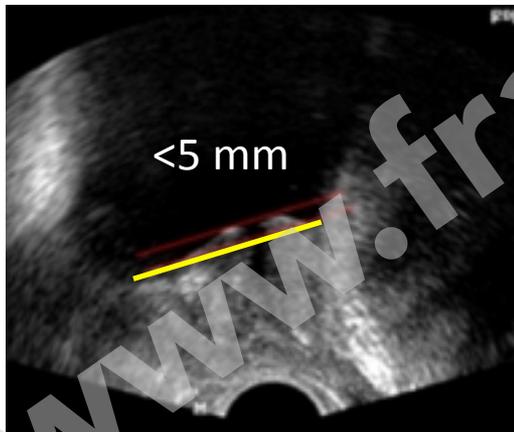
Recommendation	LE	GR
Measurement of post-void residual in male LUTS should be a routine part of the assessment.	3	B

VALUTAZIONE DIMENSIONI DELLA PROSTATA

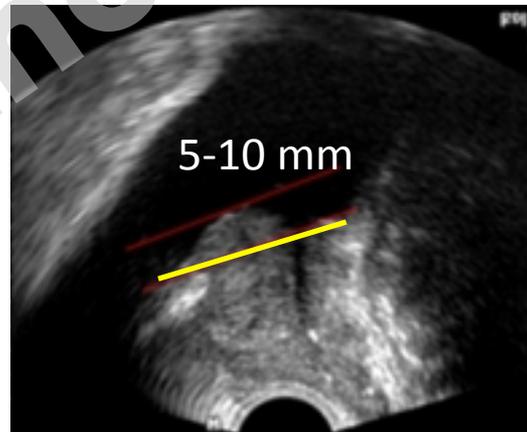
Ecografia **sovrapubica** o **transrettale**

Valutazione di

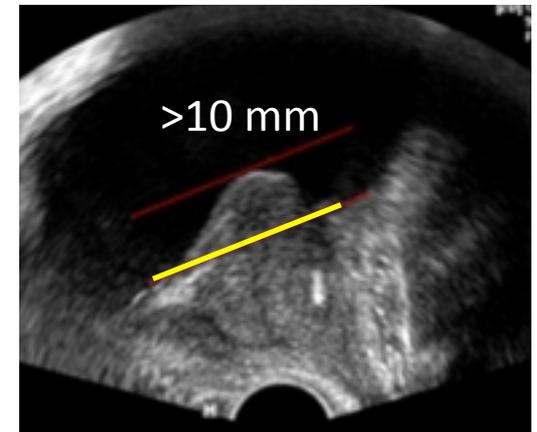
- volume totale della ghiandola
- volume dell'adenoma
- **protrusione all'interno del lume vescicale**



Grado 1



Grado 2



Grado 3

ALTRE VALUTAZIONI ECOGRAFICHE

Spessore della parete vescicale

Presenza di:

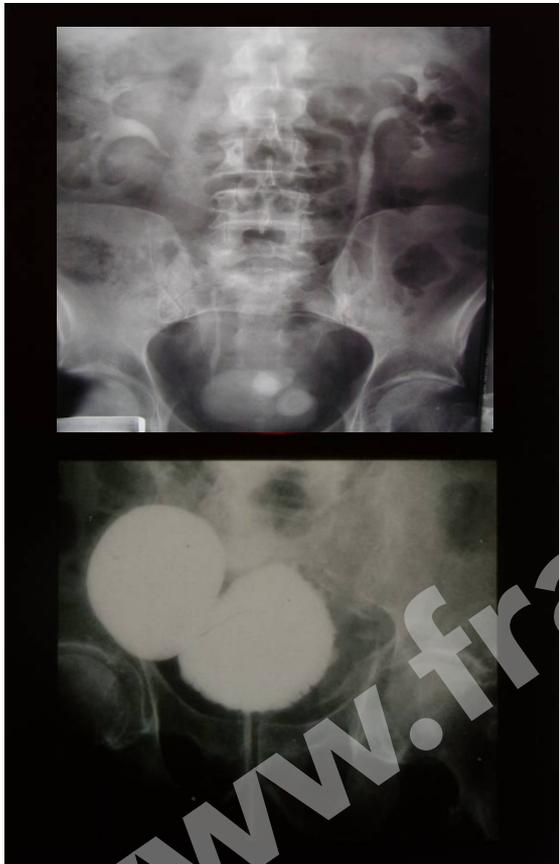
- calcoli vescicali
- diverticoli vescicali
- neoplasie vescicali
- idronefrosi
- malformazioni/neoplasie/calcoli renali

CISTOMANOMETRIA E STUDIO PRESSIONE-FLUSSO

Raccomandati prima di intraprendere terapie invasive in uomini con:

- Età <50 anni o >80 anni
- Pazienti che non urinano più di 150 ml/atto minzionale
- Residuo post minzionale >300 ml
- Sospetta patologia neurologica
- Fallimento di precedenti terapie chirurgiche

IMAGING DELL'ALTO TRATTO URINARIO



Indicato nei pazienti che presentano uno o più dei seguenti segni e sintomi:

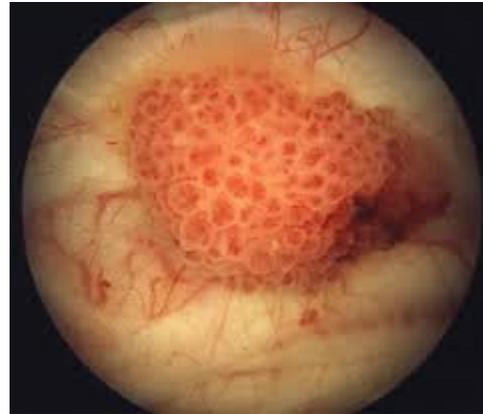
- *anamnesi positiva per infezione in atto dell'alto apparato urinario*
- *ematuria*
- *storia o sospetto di urolitiasi*
- *insufficienza renale*
- *recente insorgenza di enuresi notturna.*

ENDOSCOPIA DEL BASSO TRATTO URINARIO



Se sospetto di:

- Stenosi uretrale
- Malattia del collo vescicale
- Neoplasia vescicale



Oggi

- Fastidio
- Interferenze con le attività quotidiane e il sonno
- Disfunzione sessuale
- Preoccupazione
- Impatto sulla salute fisica e mentale
- Impatto sulle relazioni personali



Domani

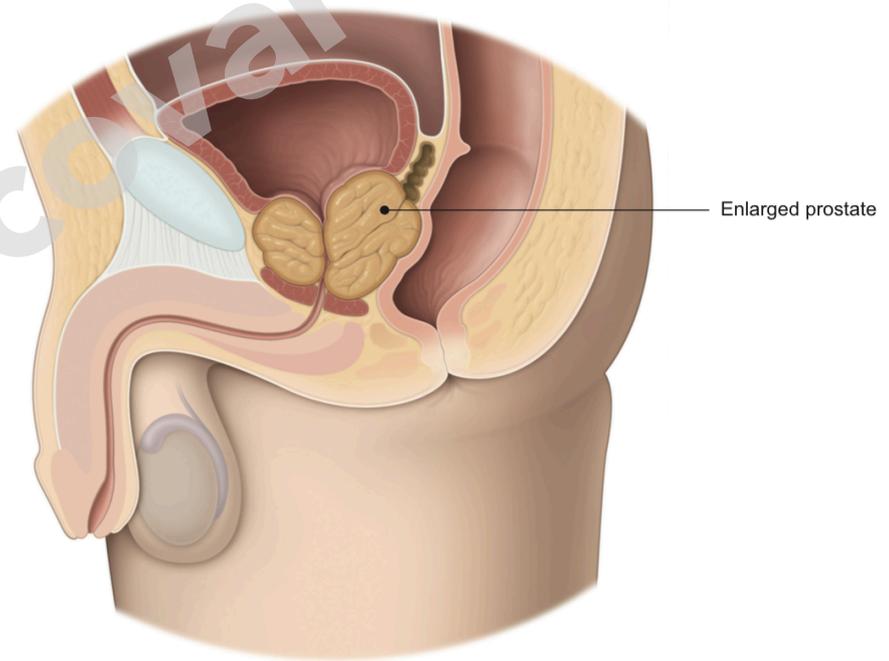
- Potenziale progressione dell' IPB
- Impatto sulla qualità di vita a causa del peggioramento dei sintomi
- AUR
- Necessità di intervento chirurgico

OBIETTIVI DELLA TERAPIA MEDICA

- Riduzione dei sintomi
 - >> miglioramento qualità di vita
- Riduzione dell'ostruzione cervico-uretrale
 - >> prevenzione complicanze
- Rallentamento della progressione di malattia
 - >> prevenzione complicanze
 - >> riduzione necessità di terapia chirurgica

TERAPIA MEDICA

- Alfa litici
- Inibitori 5alfa-reduttasi
- Anticolinergici
- β 3-agonisti
- Inibitori PDE5
- Desmopressina
- Fitoterapici

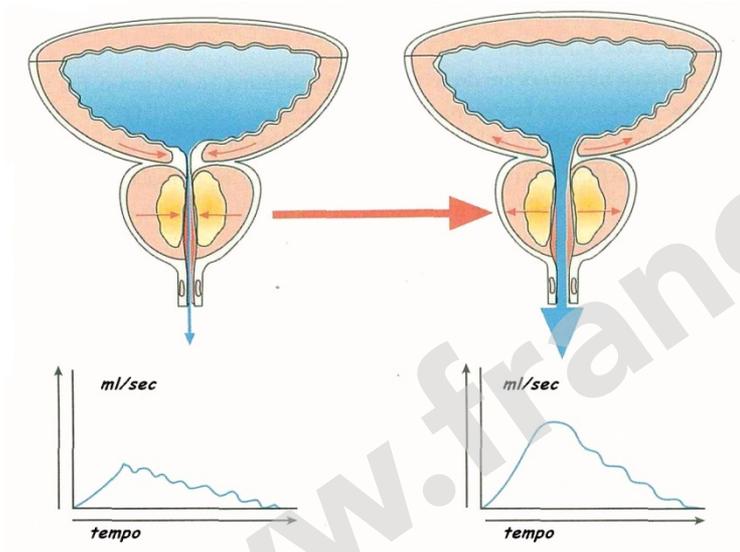


CONSIGLI DIETETICI E COMPORAMENTALI

- Educazione, rassicurazione, monitoraggio periodico
- Riduzione/variazione orario introito dei liquidi
- Riduzione di sostanze diuretiche/irritanti: caffè, alcool, ...
- Tecniche di minzione con rilassamento, svuotamento in 2 tempi
- Tecniche di distrazione
- Rieducazione vescicale
- Trattamento della stipsi

ALFA LITICI

Riducono l'ipertono della muscolatura liscia intraprostatica e endouretrale

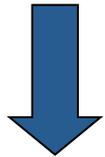


Recettori

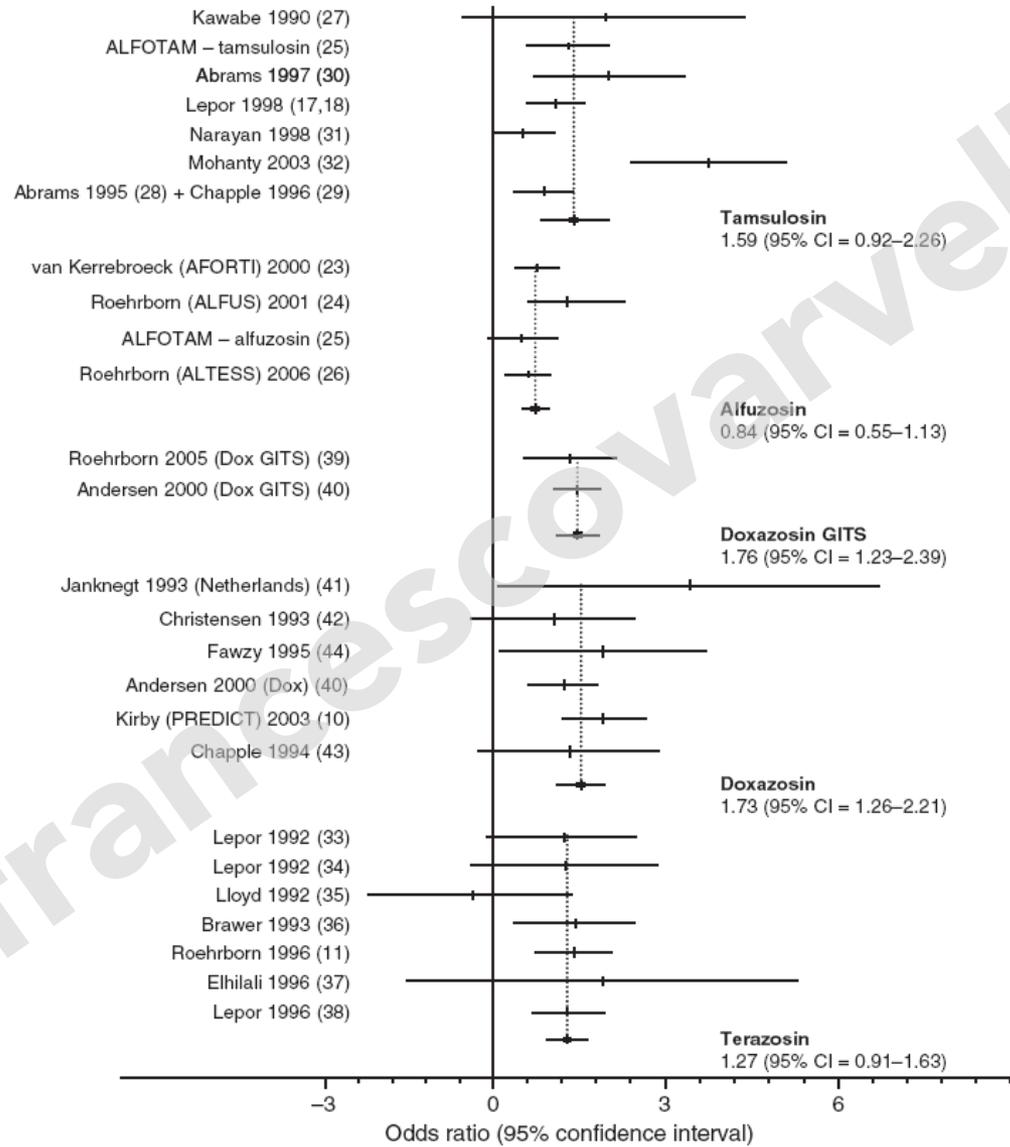
- Uretra
- Collo vescicale
- Capsula prostatica
- Stroma prostatico

ALFA LITICI

- rapido e significativo miglioramento dei sintomi (del 20 - 50%)
- aumento del Qmax del 20 - 30%
- i dati a lungo termine, benché limitati, sembrano mostrare che i benefici di tale classe di farmaci siano duraturi nel tempo



Qmax

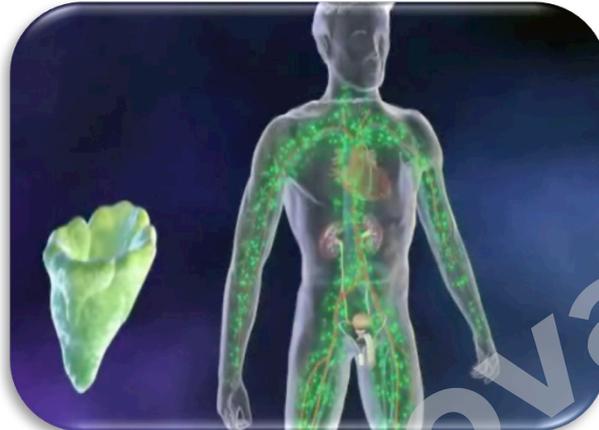




α_{1A}

Principale sottotipo espresso
nella prostata.

Regola la contrazione della
muscolatura liscia, collo
vescicale, uretra, vescicole
seminali e vasi deferenti.



α_{1B}

Principale sottotipo espresso
nei vasi sanguigni.

Regola la contrazione dei vasi
arteriosi in risposta alla
redistribuzione del flusso
sanguigno in posizione
ortostatica.

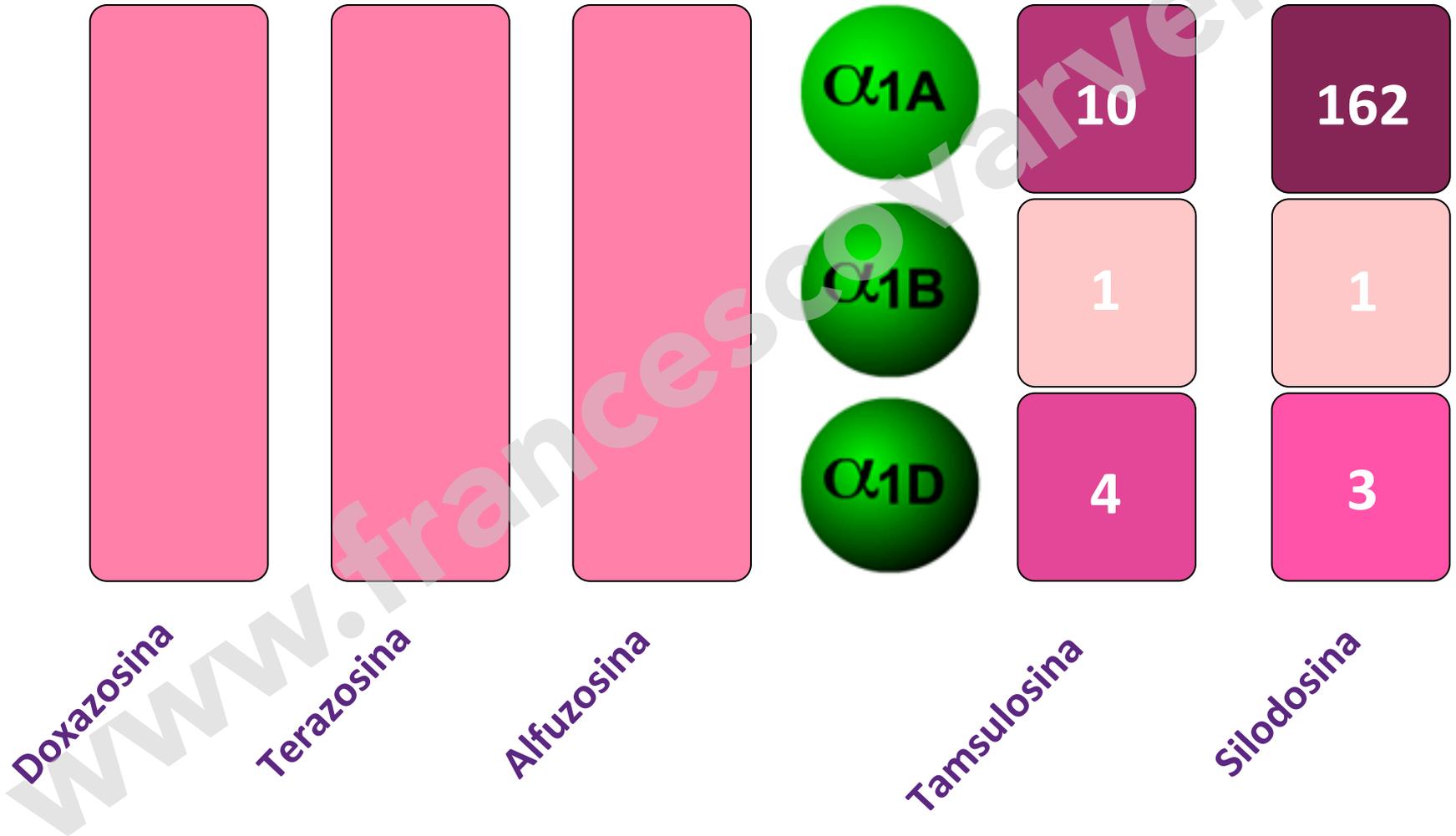


α_{1D}

Principale sottotipo espresso
nella vescica, midollo spinale e
mucose nasali.

Si pensa sia coinvolto nei
sintomi vescicali e secrezioni
nasali.

AFFINITA' RECETTORIALE



ASTENIA

VERTIGINI

**IPOENSIONE
ORTOSTATICA**

SINCOPE

**ALTERAZIONI
EIAACULAZIONE**

MENO COMUNI

EFFETTI COLLATERALI DA VASODILATAZIONE

Terazosina
Doxazosina

... titolazione

Alfuzosina
Tamsulosina



Silodosina



www.francescovarvello.it

**Soprattutto pazienti con comorbidità
cardiovascolare e/o trattati con farmaci
vasoattivi possono essere suscettibili agli effetti
vasodilatatori degli α -litici**

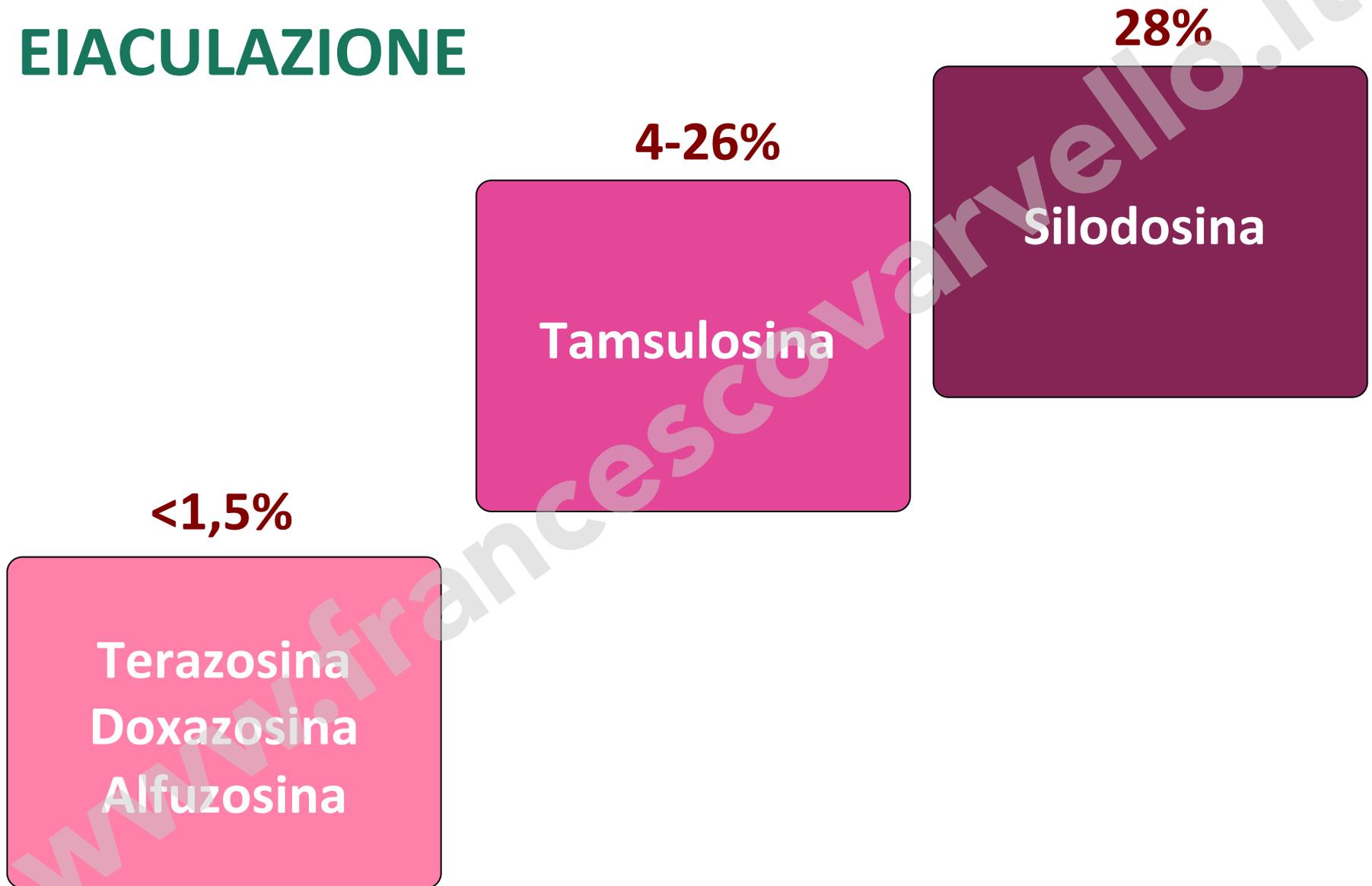
Barendrecht MM, et al. *BJU Int* 2005 Jun; 95 Suppl. 4:19-28.

**La disfunzione
eiaculatoria causata
dalla silodosina è un
deficit della fase di
emissione e non una
eiaculazione
retrograda.**

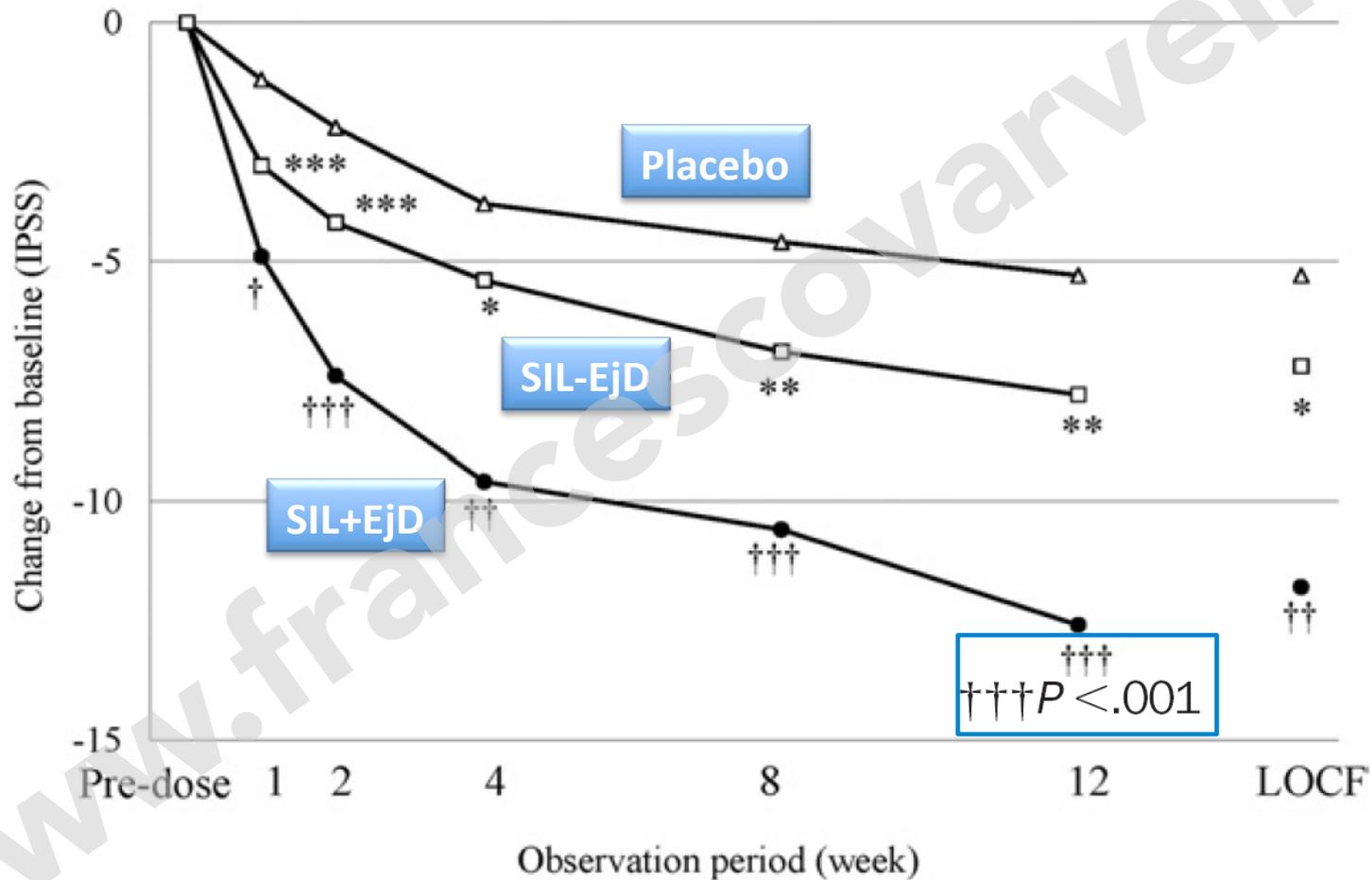
Kobayashi K, et al. *Int J Impot Res.* 2009 Sep-Oct;21(5):306-10.

**ALTERAZIONI
EACULAZIONE**

ALTERAZIONI EIACULAZIONE



Efficacia di silodosina in pazienti che presentano alterazione dell'eiaculazione



MENO COMUNI

diarrea

sete

cefalea

faringite

tinnito

congestione nasale

incontinenza urinaria

ipercolesterolemia

**Complica gli
interventi per
cataratta e li rendi
tecnicamente più
difficili.**

**Gli α -litici devono
essere sospesi prima
di interventi per
cataratta.**

IFIS

**Intraoperative
Floppy
Iris
Syndrome**

Guidelines on the Treatment of Non-neurogenic Male LUTS

M. Oelke (chairman), A. Bachmann, A. Descazeaud,
M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, J. N'Dow,
J. Nordling, J.J. de la Rosette

EAU
European
Association
of Urology

© European Association of Urology 2011

3.1.6 *Recommendations*

	LE	GR
α -blockers should be offered to men with moderate to severe LUTS.	1a	A

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 18, 2003

VOL. 349 NO. 25

The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride,
and Combination Therapy on the Clinical Progression
of Benign Prostatic Hyperplasia

John D. McConnell, M.D., Claus G. Roehrborn, M.D., Oliver M. Bautista, Ph.D., Gerald L. Andriole, Jr., M.D., Christopher M. Dixon, M.D., John W. Kusek, Ph.D., Herbert Lepor, M.D., Kevin T. McVary, M.D., Leroy M. Nyberg, Jr., M.D., Ph.D., Harry S. Clarke, M.D., Ph.D., E. David Crawford, M.D., Ananias Diokno, M.D., John P. Foley, M.D., Harris E. Foster, M.D., Stephen C. Jacobs, M.D., Steven A. Kaplan, M.D., Karl J. Kreder, M.D., Michael M. Lieber, M.D., M. Scott Lucia, M.D., Gary J. Miller, M.D., Ph.D.,* Mani Menon, M.D., Douglas F. Milam, M.D., Joe W. Ramsdell, M.D., Noah S. Schenkman, M.D., Kevin M. Slawin, M.D., and Joseph A. Smith, M.D., for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTPoS) Research Group†

ABSTRACT

BACKGROUND

Benign prostatic hyperplasia is commonly treated with alpha-adrenergic-receptor antagonists (alpha-blockers) or 5 α -reductase inhibitors. The long-term effect of these drugs, singly or combined, on the risk of clinical progression is unknown.

METHODS

We conducted a long-term, double-blind trial (mean follow-up, 4.5 years) involving 3047 men to compare the effects of placebo, doxazosin, finasteride, and combination therapy on measures of the clinical progression of benign prostatic hyperplasia.

RESULTS

The risk of overall clinical progression—defined as an increase above base line of at least 4 points in the American Urological Association symptom score, acute urinary retention, urinary incontinence, renal insufficiency, or recurrent urinary tract infection—was significantly reduced by doxazosin (39 percent risk reduction, $P<0.001$) and finasteride (34 percent risk reduction, $P=0.002$), as compared with placebo. The reduction in risk associated with combination therapy (66 percent for the comparison with placebo, $P<0.001$) was significantly greater than that associated with doxazosin ($P<0.001$) or finasteride ($P<0.001$) alone. The risks of acute urinary retention and the need for invasive therapy were significantly reduced by combination therapy ($P<0.001$) and finasteride ($P<0.001$) but not by doxazosin. Doxazosin ($P<0.001$), finasteride ($P=0.001$), and combination therapy ($P<0.001$) each resulted in significant improvement in symptom scores, with combination therapy being superior to both doxazosin ($P=0.006$) and finasteride ($P<0.001$) alone.

CONCLUSIONS

Long-term combination therapy with doxazosin and finasteride was safe and reduced the risk of overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia significantly more than did treatment with either drug alone. Combination therapy and finasteride alone reduced the long-term risk of acute urinary retention and the need for invasive therapy.

From the University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (J.D.M., C.G.R.); George Washington University, Rockville, Md. (C.M.B.); Washington University, St. Louis (G.L.); New York University, New York (C.M.D., H.L.); National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Md. (J.W.K., L.M.H.); Northwestern University, Chicago (G.T.M.); Emory University, Atlanta (H.S.C.); University of Colorado Health Sciences Center, Denver (E.D.C., M.S.L., G.J.M.); William Beaumont Hospital, Royal Oak, Mich. (A.D.); Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Texas (J.P.F.); Yale University, New Haven, Conn. (H.E.F.); University of Maryland, Baltimore (S.C.); New York Presbyterian Hospital, New York (S.A.K.); University of Iowa, Iowa City (K.J.K.); Mayo Clinic, Rochester, Minn. (M.M.L.); Henry Ford Hospital, Detroit (M.M.); Vanderbilt University, Nashville (D.F.M.); University of California at San Diego, La Jolla (J.W.R.); Walter Reed Army Medical Center, Washington, D.C. (W.S.S.); and Baylor College of Medicine, Houston (K.M.S.). Address reprint requests to Dr. Roehrborn at the University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd., JB-130, Dallas, TX 75390-9110, or at claus.roehrborn@utsouthwestern.edu.

*Dr. Miller is deceased.

†Study participants are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2003;349:2387-98.

Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society.

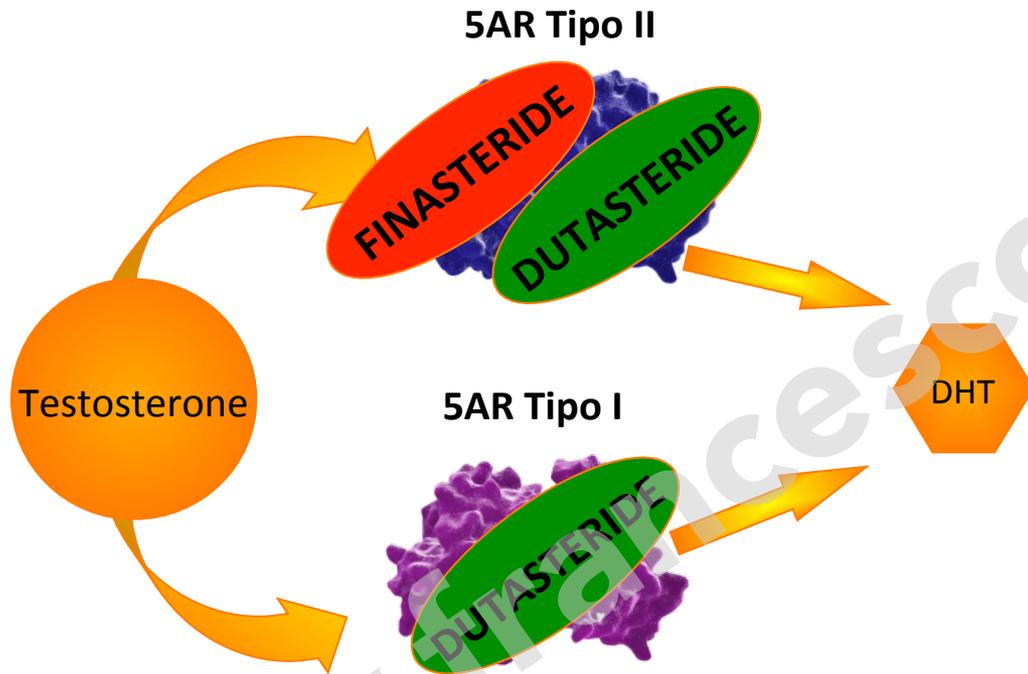
Gli α -litici non riducono le dimensioni della prostata e non riducono il rischio di ritenzione urinaria acuta negli studi a lungo termine.

INIBITORI 5ALFA-REDUTTASI

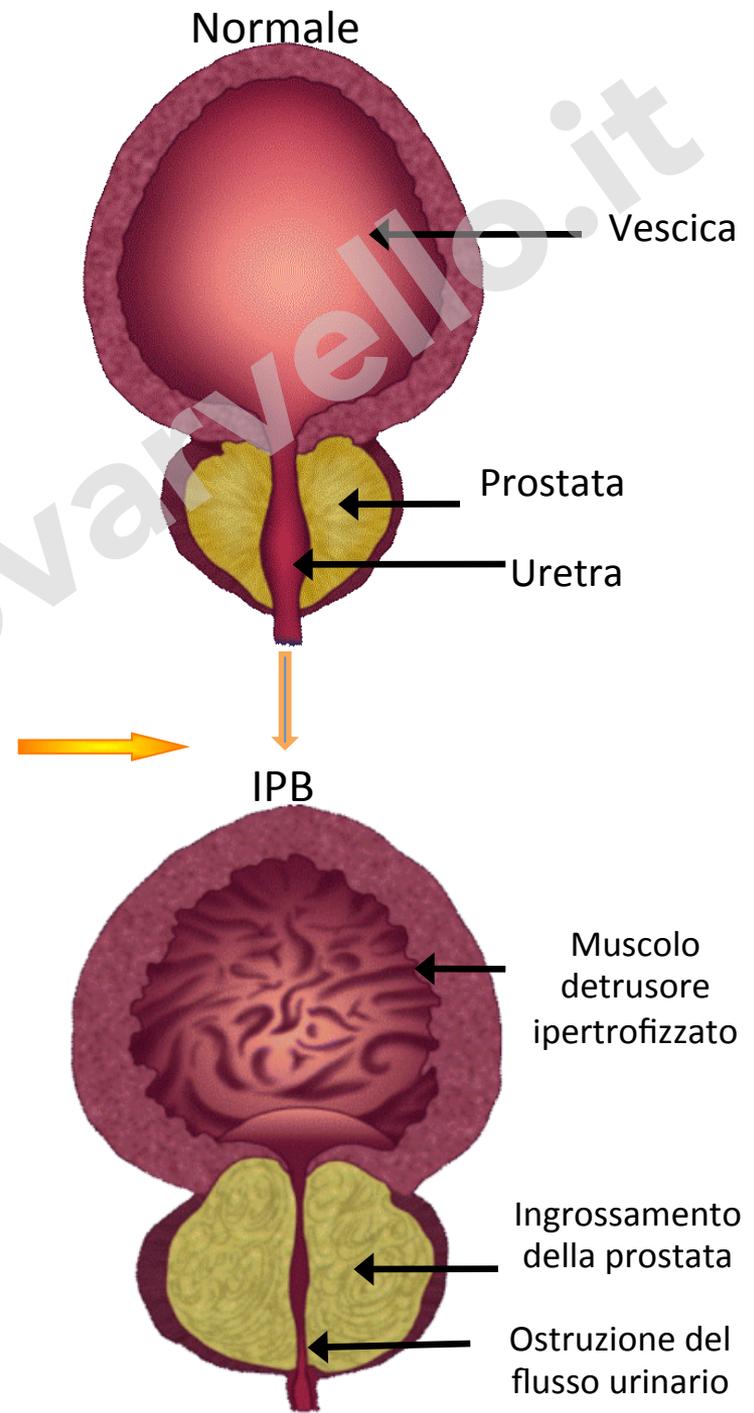
- Finasteride
- Dutasteride

www.francescovarvello.it

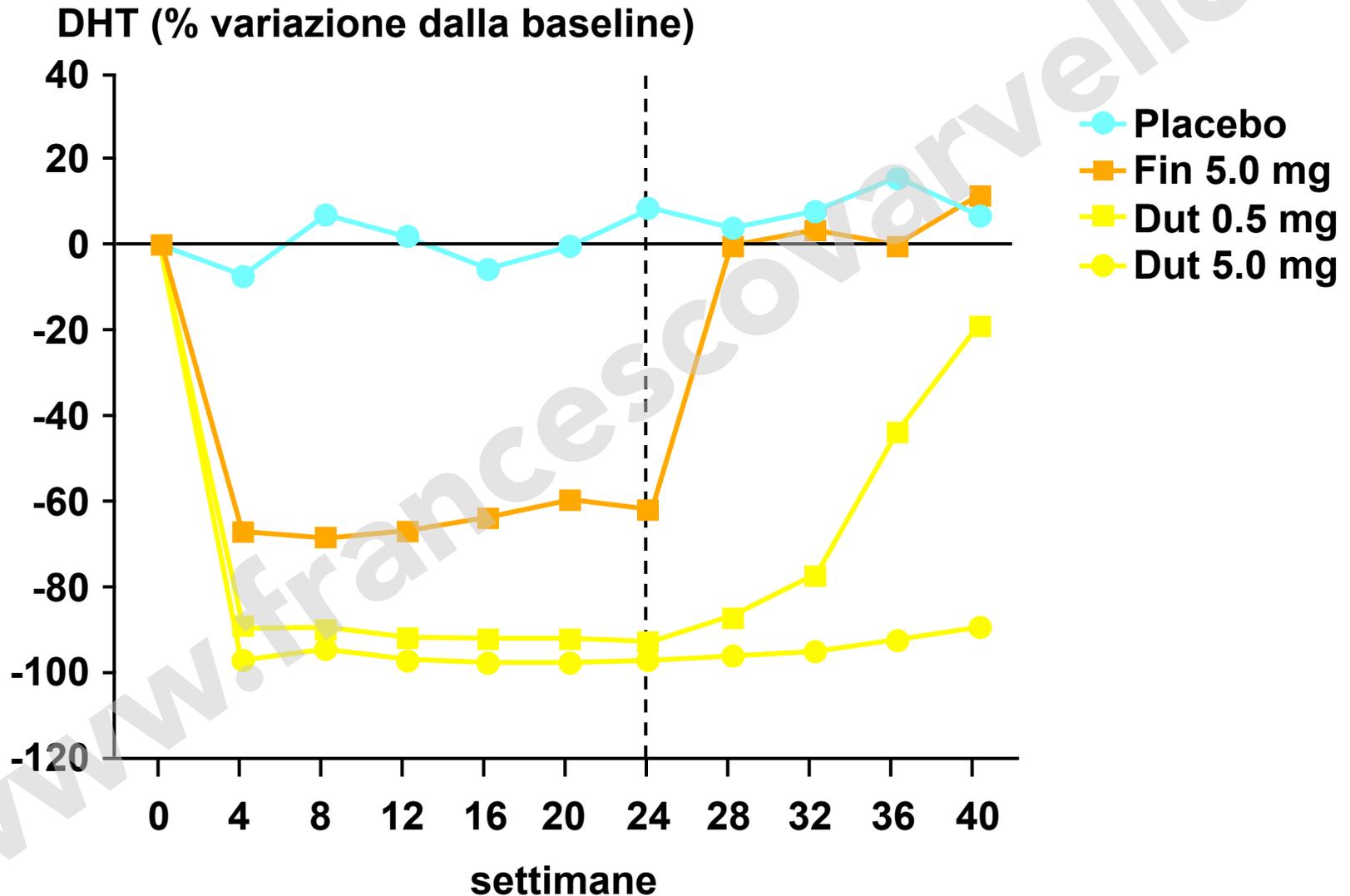
MECCANISMO D'AZIONE



5AR = 5 α -reduttasi; DHT = diidrotestosterone



Soppressione di DHT dutasteride *versus* finasteride



FARMACOCINETICA

Drug	t_{\max} (hours)	$t_{1/2}$	Recommended daily dose
Dutasteride	1-3	3-5 weeks	1 x 0.5 mg
Finasteride	2	6-8 hours	1 x 5 mg

EFFICACIA

...dopo 2-4 anni di terapia finasteride e dutasteride:

- riducono l'IPSS del 15-30%
- riducono il volume prostatico del 18-28%
- aumentano il Qmax di 1.5-2 ml/s

Finasteride e dutasteride, e non gli alfa-litici, diminuiscono il rischio a lungo termine (>1 anno) di ritenzione urinaria acuta e di necessità di intervento chirurgico

EFFETTI COLLATERALI

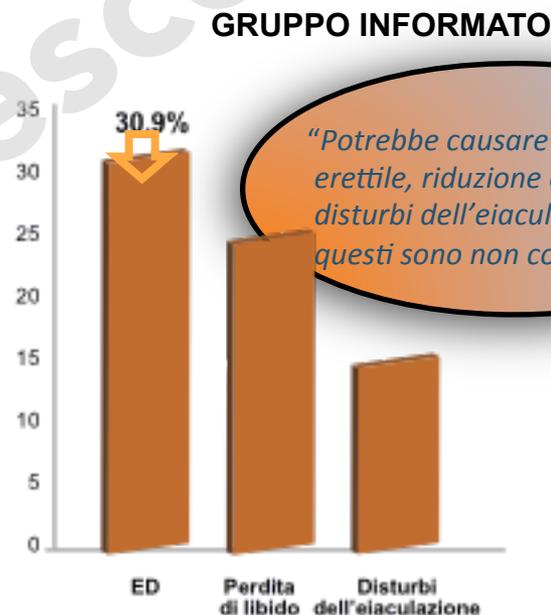
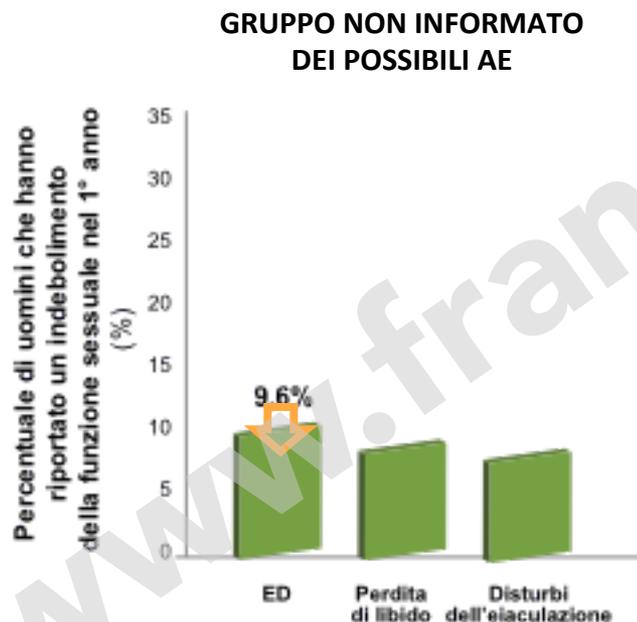
Gli effetti collaterali più frequenti dei 5-ARI coinvolgono la sfera sessuale, compaiono soprattutto nei primi 6-12 mesi di terapia e tendono a ridursi col tempo.

- | | | |
|----------------------------|---|------|
| - disfunzione erettile | } | 8% |
| - riduzione della libido | | |
| - disfunzioni eiaculatorie | | |
| - ginecomastia | | 1-2% |

Perché gli effetti collaterali sessuali dei 5ARI «percepiti» dai pazienti sembrano maggiori di quelli riportati nei trial clinici?

«effetto nocebo»

- 107 pazienti con IPB con IIEF ≥ 25 sono stati divisi in due gruppi a random e trattati per 1 anno con 5ARI
- Unica differenza fra i due gruppi: una frase di informazione da parte del medico sui possibili effetti collaterali del farmaco sulla sfera sessuale



INIBITORI 5ALFA-REDUTTASI

- Finasteride
- Dutasteride

4.2.6 *Recommendations*

	LE	GR
5 α -Reductase inhibitors can be offered to men who have moderate-to-severe LUTS and an enlarged prostate (>40 mL)	1b	A
5 α -Reductase inhibitors can prevent disease progression with regard to acute urinary retention and the need for surgery	1b	A

PSA & FINASTERIDE

REGOLA DEL RADDOPPIO

LIMITI:

- Il PSA si riduce maggiormente nell'arco del primo anno di terapia >>> rischio di sovrastima se PSA dosato prima
- Il PSA si riduce progressivamente anche oltre il primo anno >>> rischio di sottostima se dosato dopo

Il fattore di moltiplicazione andrebbe variato nel tempo

PSA & DUTASTERIDE

Riduzione media del PSA:

- A 6 mesi 45%
- A 2 anni 60%
- A 4 anni 66%

Nello studio REDUCE è emerso che l'applicazione di qualsiasi regola di moltiplicazione appare limitata

PSA & DUTASTERIDE

NUOVA PROPOSTA

Follow up del PSA fino a raggiungimento del **nadir**,
che non si raggiunge dopo 6-12 mesi

In seguito **ogni minimo incremento** dal nadir va
considerato con sospetto

Valore cut-off??

PSA & DUTASTERIDE

BJUI
BJU INTERNATIONAL

Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study

Michael Marberger¹, Stephen J. Freedland², Gerald L. Andriole³, Mark Emberton⁴, Curtis Pettaway⁵, Francesco Montorsi⁶, Claudio Teloken⁷, Roger S. Rittmaster⁸, Matthew C. Somerville⁸ and Ramiro Castro⁹

¹Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Durham VA Medical Center and Duke University, Durham, NC, USA, ³Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, MO, USA, ⁴Division of Surgery and Interventional Science, University College London, London, UK, ⁵The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, ⁶Vita Salute San Raffaele University, Milan, Italy, ⁷Federal University of Health Sciences and Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brazil, ⁸GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA and ⁹GlaxoSmithKline, Oncology R&D, Collegeville, Pennsylvania, PA, USA

Accepted for publication 26 April 2011

L'abilità della cinetica del PSA nel diagnosticare il CaP viene mantenuta nei pazienti trattati con dutasteride rispetto al placebo

però... necessari dosaggi di conferma!

ANTICOLINERGICI

- **Ossibutinina**
- **Propiverina**
- **Trospio**
- **Tolterodina**
- **Solifenacina**
- **Fesosterodina**
- **Darifenacina**

EFFICACIA

Gli anticolinergici sono in grado di migliorare i sintomi della fase di riempimento in uomini con LUTS da IPB. Riducono:

- frequenza
- urgenza
- incontinenza da urgenza
- nicturia

EFFETTI COLLATERALI

Sospensione della terapia per effetti collaterali: 3-10%

- xerostomia (fino a 16%)
- stipsi (fino a 4%)
- disuria (fino a 2%)
- rinofaringite (fino a 3%)
- vertigini (fino a 5%)

- aumento del residuo post minzionale

possibile, ma non aumentano gli episodi di ritenzione acuta di urina

ANTICOLINERGICI

- **Ossibutinina**
- **Propiverina**
- **Trospio**
- **Tolterodina**
- **Solifenacina**
- **Fesoterodina**
- **Darifenacina**

4.3.6 *Recommendations*

	LE	GR
Muscarinic receptor antagonists may be used in men with moderate-to-severe LUTS who predominantly have bladder storage symptoms	1b	B
Carefulness is advised in men with BOO	4	C

β3-AGONISTI

Mirabegron

- Adrenocettori β3 sono i recettori β adrenergici maggiormente espressi nella muscolatura liscia del detrusore
- La stimolazione degli adrenocettori β3 induce un rilassamento delle fibre muscolari lisce
- Efficaci nel trattamento dei sintomi della fase di riempimento
- Effetti indesiderati: ipertensione, IVU, cefalea, nasofaringite
- Mancano studi a lungo termine

Recommendation	LE	GR
Beta-3 agonists may be used in men with moderate-to-severe LUTS who have predominantly bladder storage symptoms.	1b	B

INIBITORI PDE-5

- Sildenafil
- Vardenafil
- Tadalafil
- Avanafil

4.4.6 Recommendations

	LE	GR
PDE type 5 inhibitors reduce moderate-to-severe (storage and voiding) LUTS in men with or without erectile dysfunction. Only tadalafil (5 mg once daily) has been licensed for the treatment of male LUTS in Europe	1a	A

DESMOPRESSINA

Analogo sintetico della vasopressina, ormone antidiuretico.

Si lega al recettore V2 dei dotti collettori del rene, aumenta il riassorbimento di acqua e l'osmolalità delle urine.

Indicato nella nicturia secondaria a poliuria notturna.

4.6.6 *Recommendation*

	LE	GR
Vasopressin analogue can be used for the treatment of nocturia due to nocturnal polyuria	1b	A

FITOTERAPICI

- **Curcubita Pepo**
- **Hypoxis Rooperi**
- **Pygeum Africanum**
- **Secale Cereale**
- **Serenoa Repens**
- **Urtica Dioica**

FITOTERAPICI

In vitro:

- effetti antinfiammatori
- effetti antiandrogenici e antiestrogenici
- effetti antimuscarinici
- inibiscono aromatasi, lipossigenasi, fattori di crescita,
- migliorano la funzione detrusoriale
- neutralizzano i radicali liberi

In vivo?

FITOTERAPICI

- **Curcubita Pepo**
- **Hypoxis Rooperi**
- **Pygeum Africanum**
- **Secale Cereale**
- **Serenoa Repens**
- **Urtica Dioica**

4.5.6 **Recommendations**

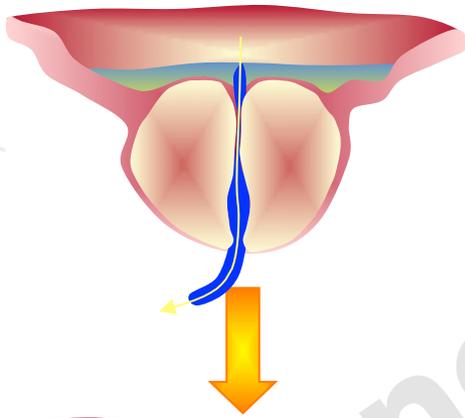
The guidelines committee has not made any specific recommendations on phytotherapy for the treatment of male LUTS because of the heterogeneity of the products, lack of regulatory framework, and the considerable methodological problems associated with the published trials and meta-analyses.

Terapia di associazione

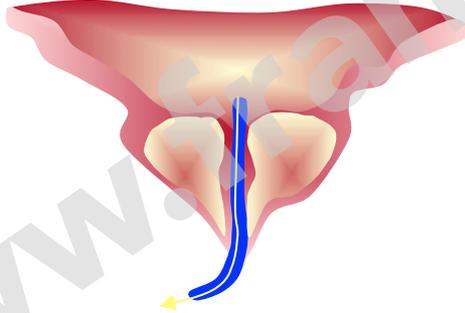
INIBITORI 5ALFA-REDUTTASI + ALFA LITICI

5ARI

Finasteride

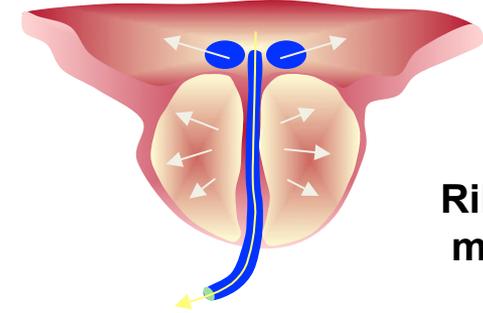
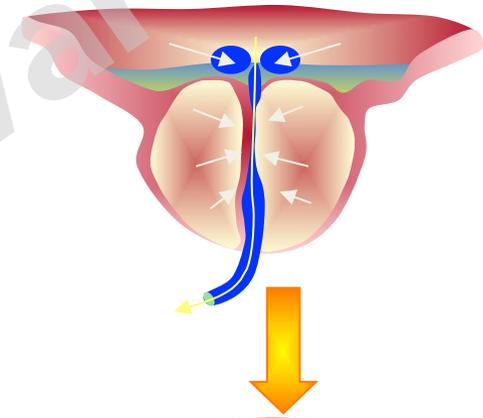


Avodart



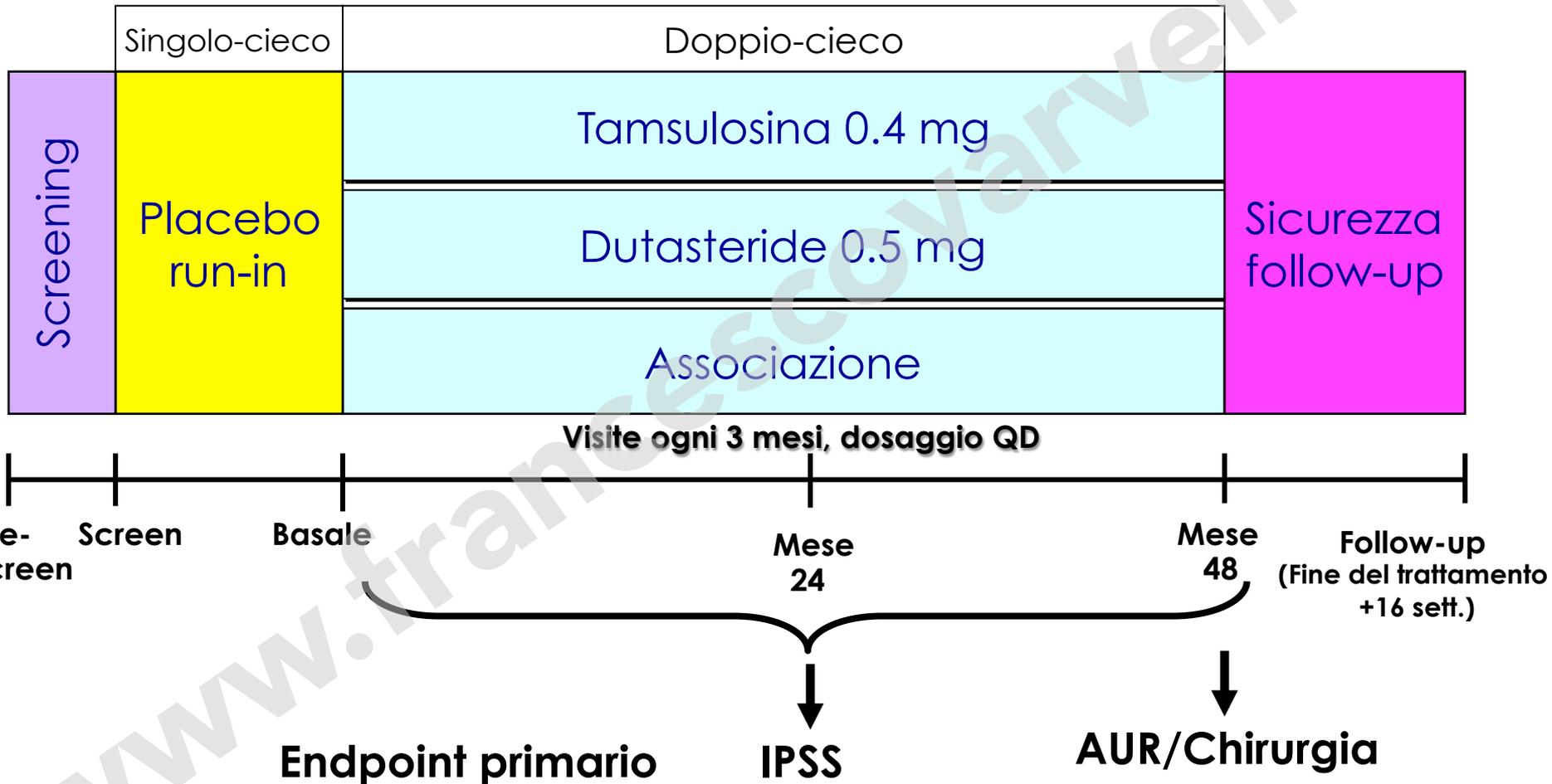
**Riduzione
volume
prostatico**

alfa-litici

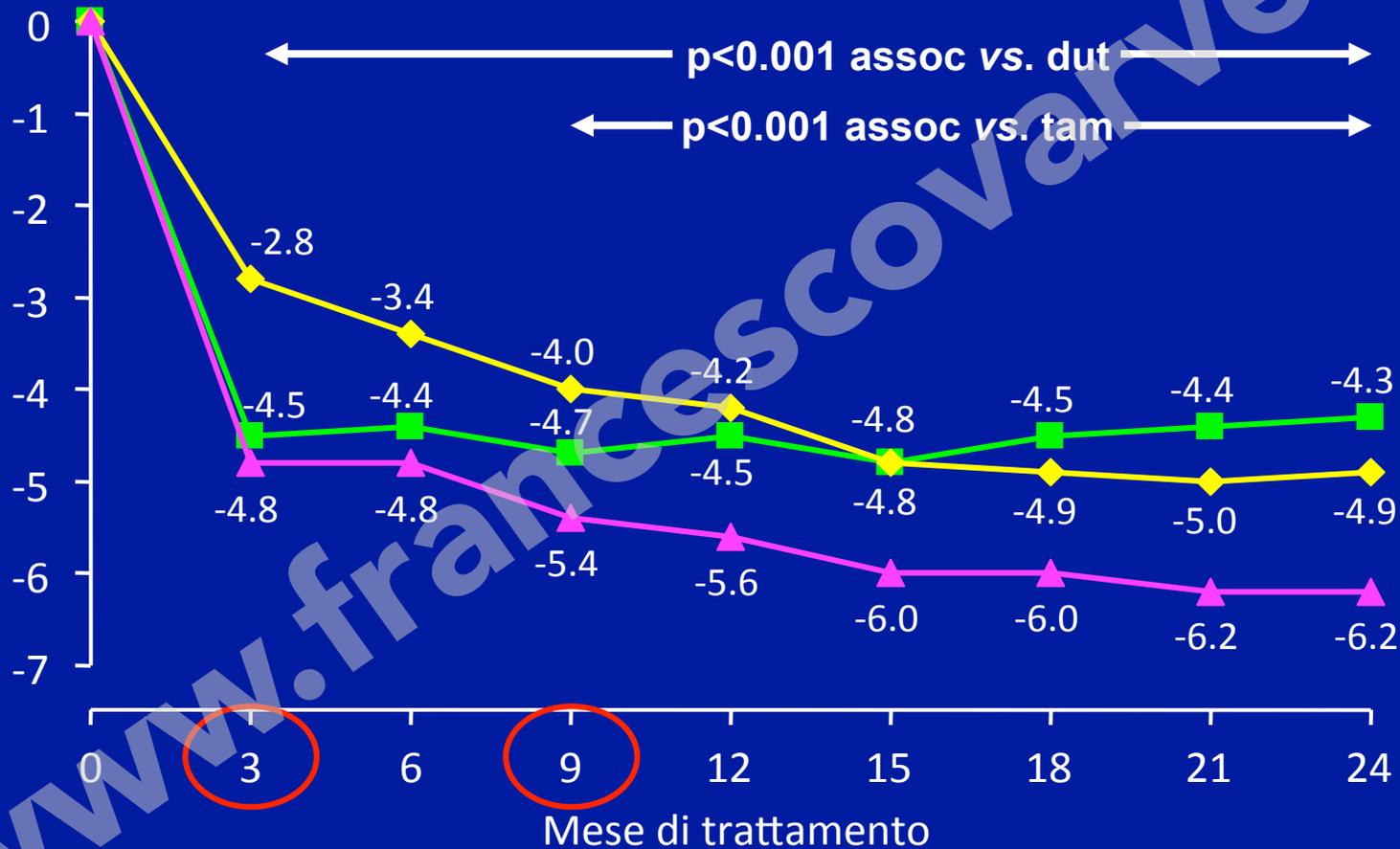


**Rilassamento
muscolatura
liscia**

STUDIO CombAT



VARIAZIONE MEDIA DELL'IPSS DAL BASALE

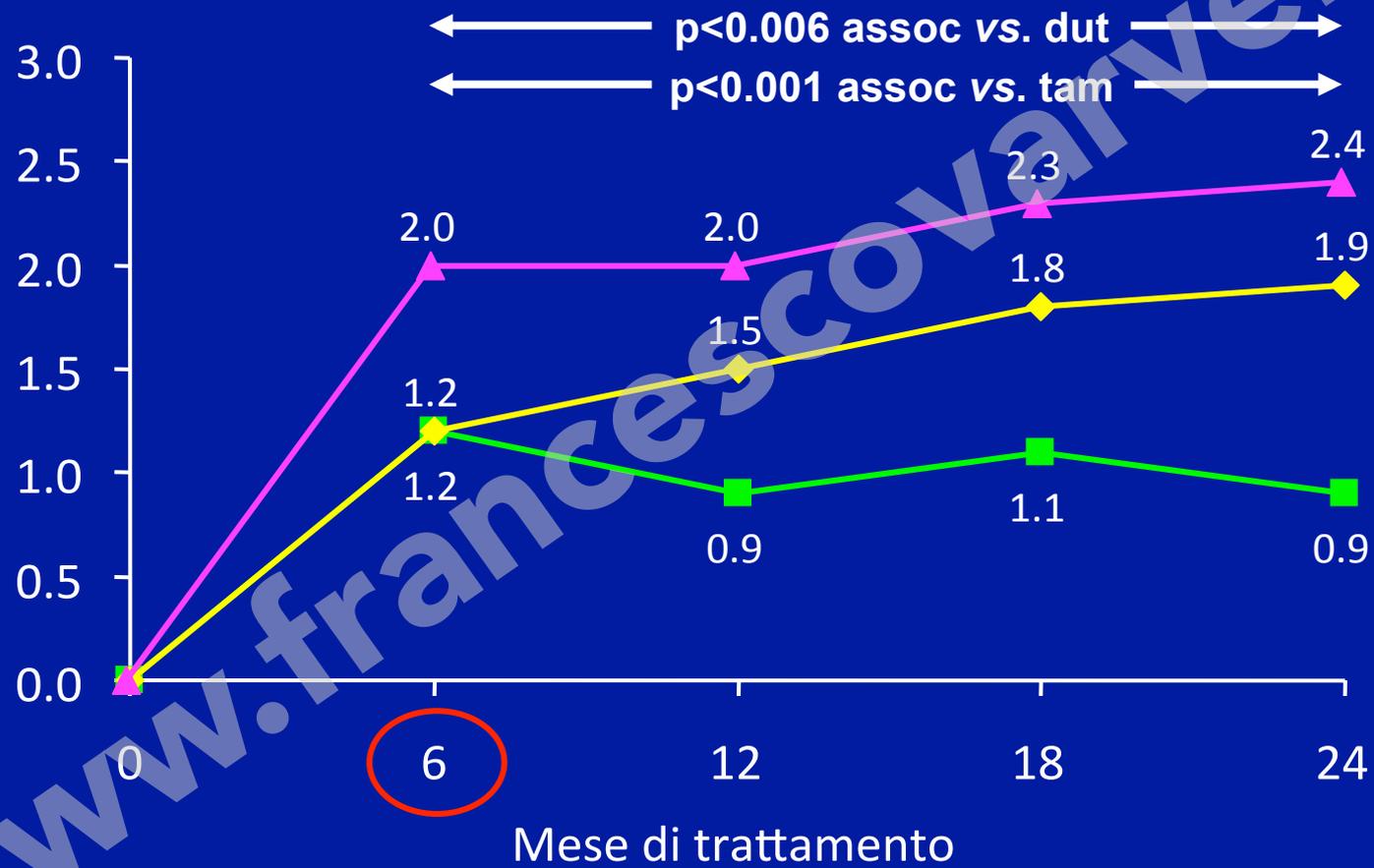


▲ Associazione (n=1575)

◆ Dutasteride 0.5 mg (n=1592)

■ Tamsulosina 0.4 mg (n=1582)

VARIAZIONE MEDIA DEL QMAX DAL BASALE



▲ Associazione

◆ Dutasteride

■ Tamsulosina

*p ≤ 0.006 per l' associazione vs. Dutasteride e Tamsulosina

Roehrborn et al. J Urol 2008; 179: 616–21

Terapia di associazione

INIBITORI 5ALFA-REDUTTASI + ALFA LITICI

Superiore efficacia delle monoterapie:

- nel ridurre i LUTS e ad aumentare il Q_{max}
- nel prevenire la progressione della malattia

Associata a aumentata frequenza di effetti collaterali

Da utilizzare solo se terapia intesa a lungo termine

	LE	GR
Combination treatment with an α_1 -blocker together with a 5 α -reductase inhibitor can be offered to men with bothersome moderate-to-severe LUTS, enlarged prostate and reduced Q _{max} (men likely to develop disease progression)	1b	A

Terapia di associazione

ALFA LITICI + ANTICOLINERGICI

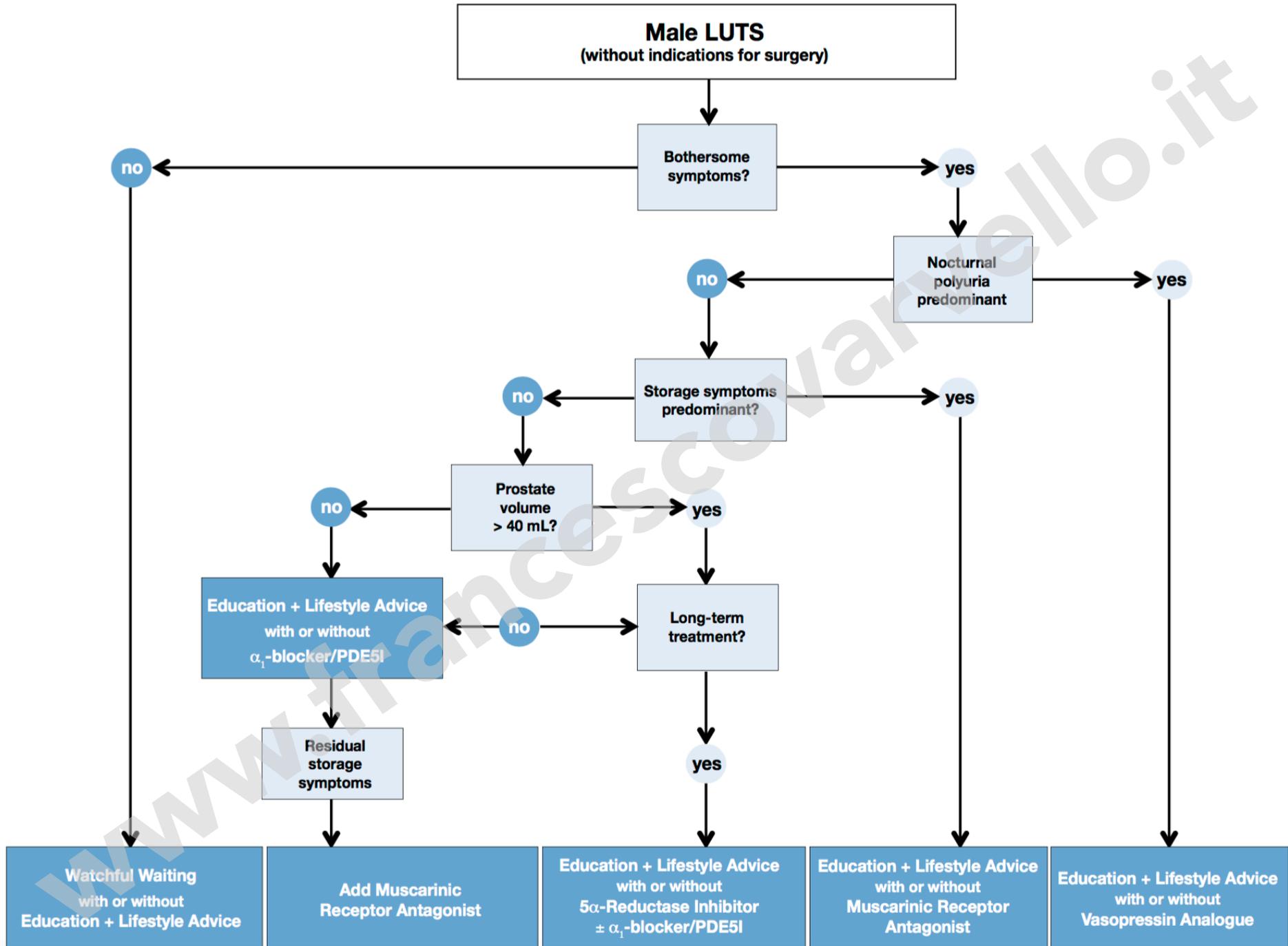
- Terazosina
- Doxazosina
- Alfuzosina
- Tamsulosina
- Silodosina
- Ossibutinina
- Propiverina
- Trospio
- Tolterodina
- Solifenacina
- Fesoterodina
- Darifenacina

Terapia di associazione

ALFA LITICI + ANTICOLINERGICI

- Superiore nel ridurre la frequenza minzionale, la nicturia e l'IPSS rispetto all'alfa litico da solo
- RCT di breve durata, utilizzati come endpoint soprattutto sintomi della fase di riempimento, arruolati solo pazienti con bassi RPM
- Non ancora testate tutte le combinazioni

	LE	GR
Combination treatment with an α_1 -blocker together with a muscarinic receptor antagonist may be used in patients with bothersome moderate-to-severe LUTS if relief of storage symptoms has been insufficient with monotherapy with either drug	1b	B
Combination treatment should be prescribed with caution in men who may have BOO	2b	B



Male LUTS
(without indications for surgery)

Bothersome symptoms?

no

yes

Nocturnal polyuria predominant

no

yes

Storage symptoms predominant?

no

yes

Prostate volume > 40 mL?

no

yes

Education + Lifestyle Advice with or without α_1 -blocker/PDE5I

no

Long-term treatment?

yes

Residual storage symptoms

Watchful Waiting with or without Education + Lifestyle Advice

Add Muscarinic Receptor Antagonist

Education + Lifestyle Advice with or without 5 α -Reductase Inhibitor \pm α_1 -blocker/PDE5I

Education + Lifestyle Advice with or without Muscarinic Receptor Antagonist

Education + Lifestyle Advice with or without Vasopressin Analogue

Male LUTS

with absolute indications for surgery or non-responders to medical treatment
or those who do not want medical therapy but request active treatment

