

PAZIENTI CON PATOLOGIE CRONICHE:  
PERCORSI IDEALI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E MONITORAGGIO

ALBA  
14 marzo 2015

# **STRUMENTI DI DIAGNOSI E DI MONITORAGGIO CLINICO DEI LUTS**

Francesco Varvello *MD, FEBU, FECSM*



S.C. Urologia  
Ospedale "San Lazzaro"  
Alba

# **DISCLOSURE**

Eli Lilly

GSK

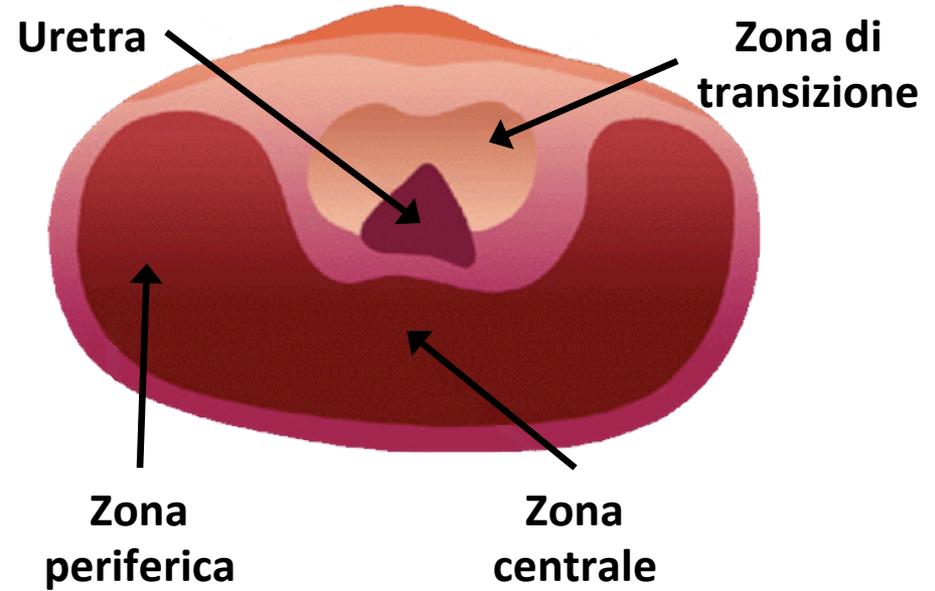
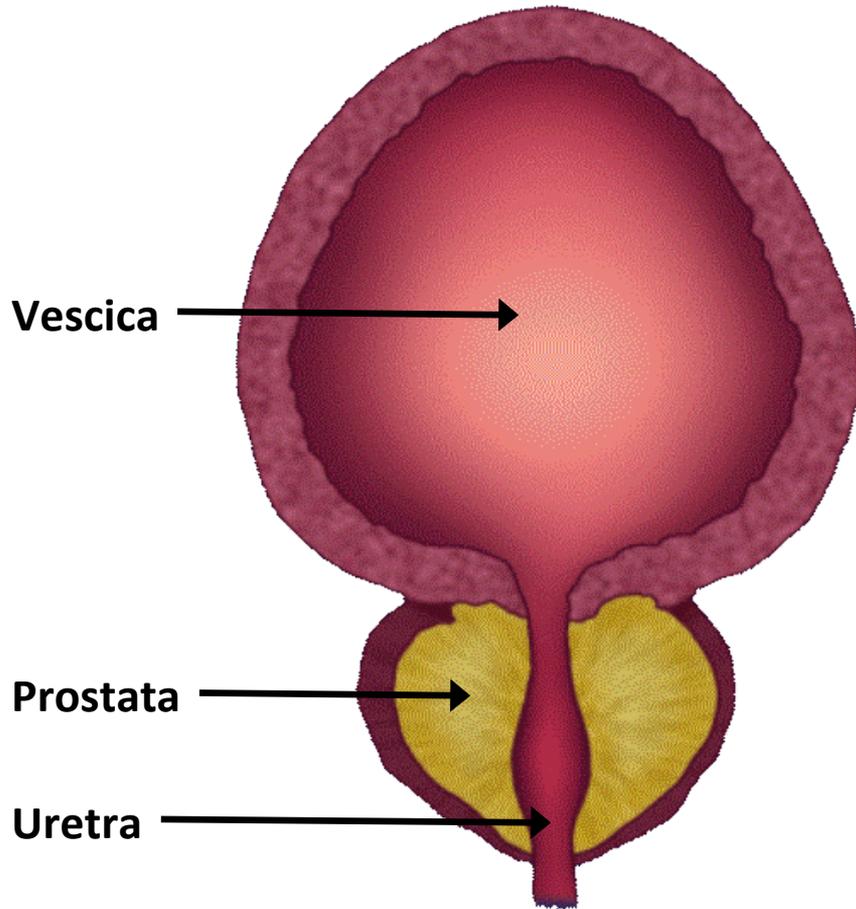
Menarini

Tegea

Pfizer

Recordati

# Anatomia della prostata



# L' IPB ha origine nella zona di transizione

Normale

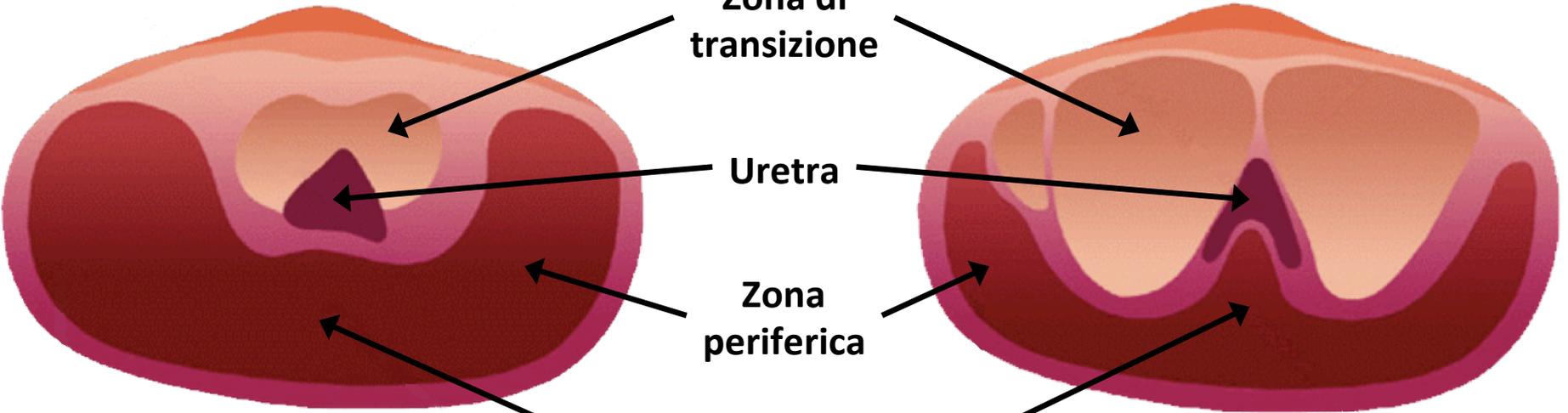
IPB

Zona di  
transizione

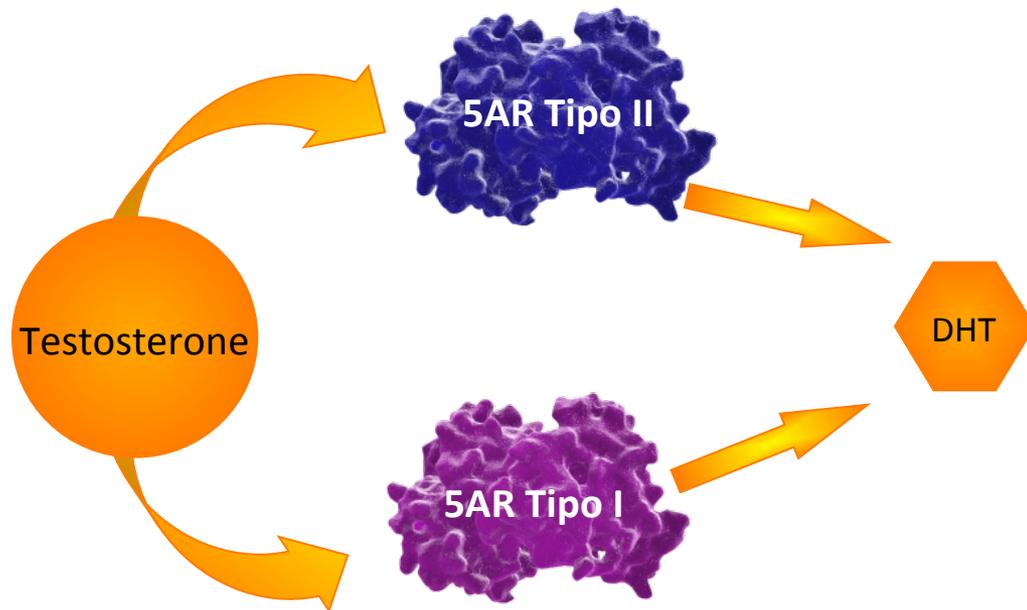
Uretra

Zona  
periferica

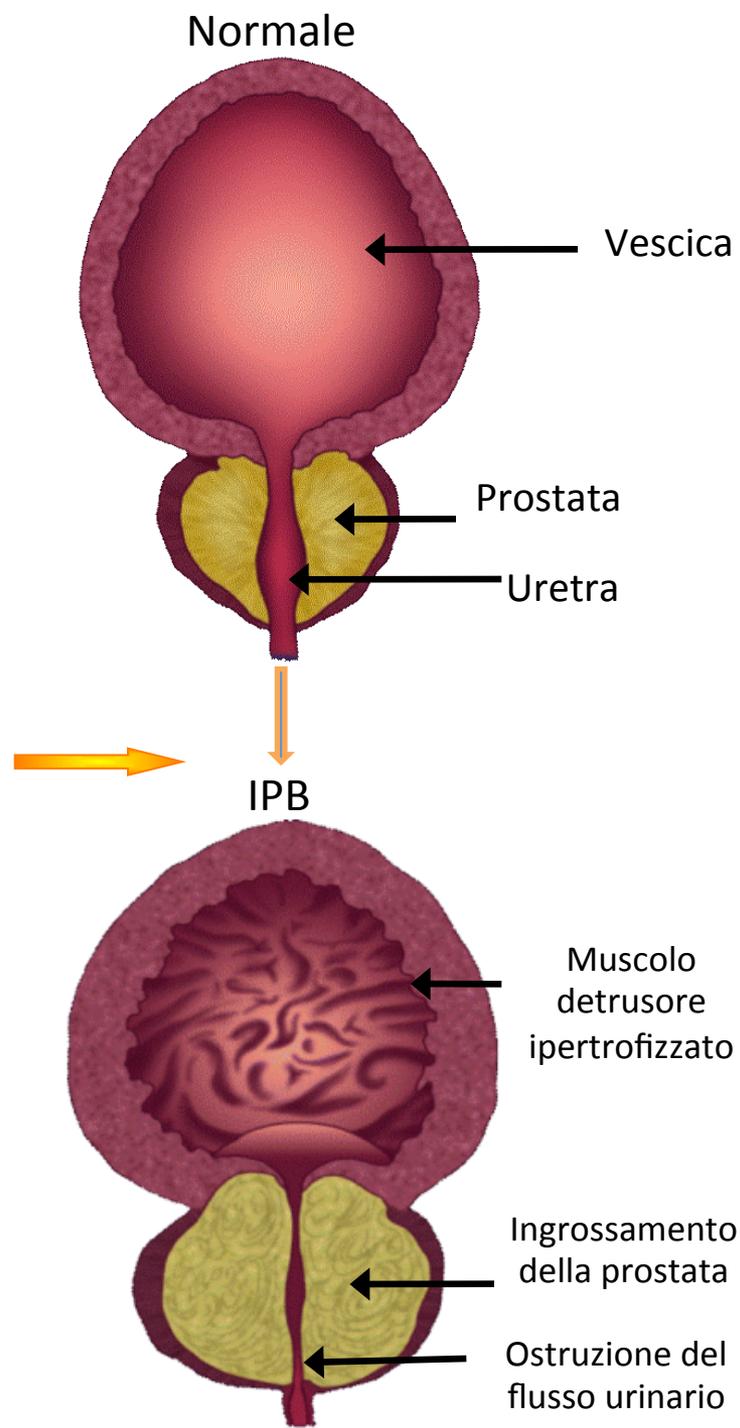
Zona  
centrale



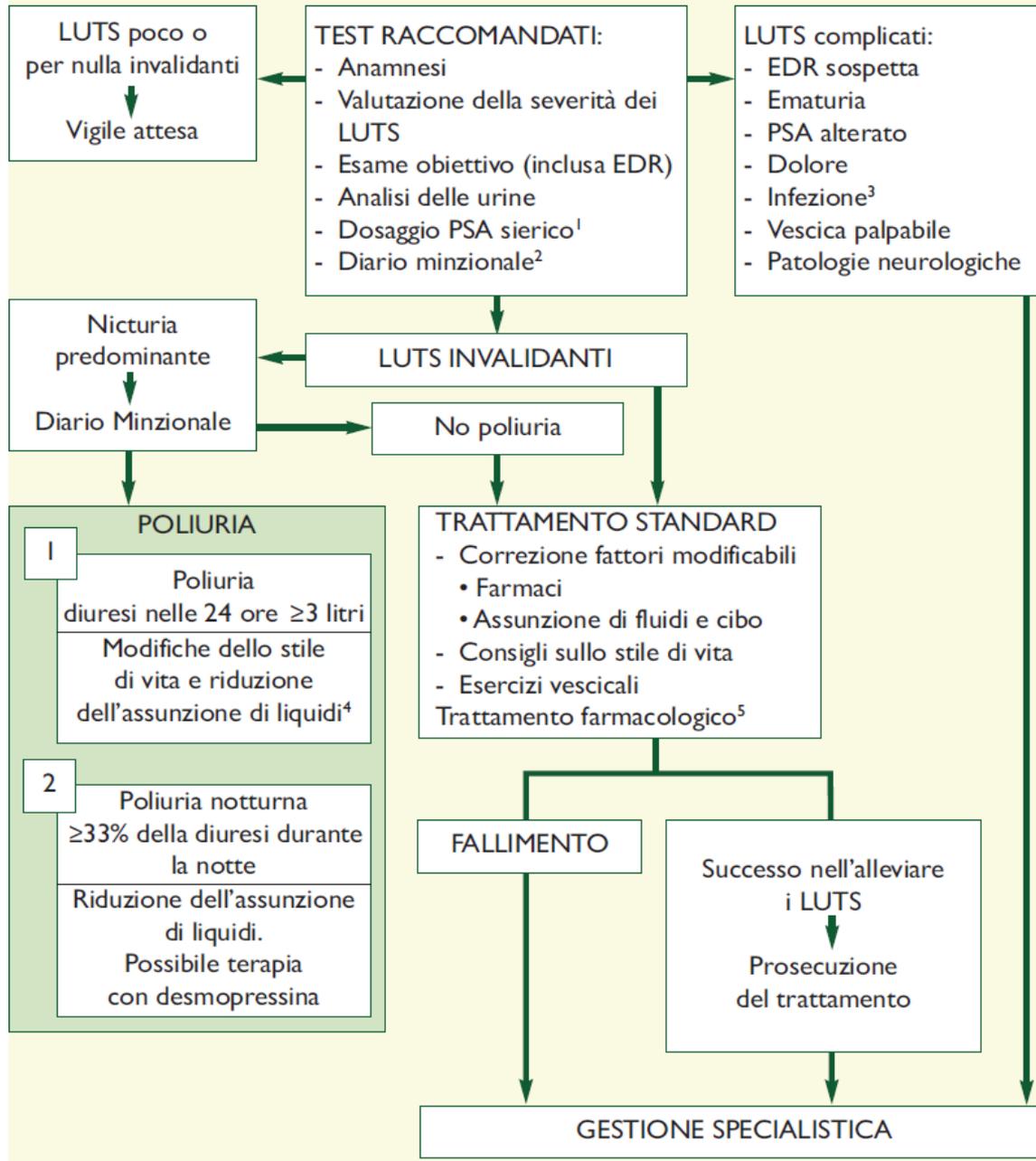
# Iperplasia Prostatica Benigna



5AR = 5 $\alpha$ -reduttasi; DHT = diidrotestosterone



# GESTIONE DI BASE DEI LUTS NEGLI UOMINI





**LUTS**

**Benign Prostatic Obstruction (BPO)**

**OAB - detrusor overactivity**

**Nocturnal polyuria**

**Detrusor underactivity**

**Neurogenic bladder dysfunction**

**Urinary tract infection**

**Foreign body**

**Prostatitis**

**Urethral stricture**

**Bladder tumour**

**Distal ureteral stone**

**And others ...**

TEST RACCOMANDATI:

- Anamnesi
- Valutazione della severità dei LUTS
- Esame obiettivo (inclusa EDR)
- Analisi delle urine
- Dosaggio PSA sierico<sup>1</sup>
- Diario minzionale<sup>2</sup>

LUTS poco  
per nulla inva  
Vigile atte

mplicati:  
ospetta  
ria  
erato  
e  
ne<sup>3</sup>  
palpabile  
gie neurologiche

Nicturia  
predomina  
Diario Minzi

**POLIURIA**

1  
Poliuria  
diuresi nelle 24 ore ≥3 litri  
Modifiche dello stile  
di vita e riduzione  
dell'assunzione di liquidi<sup>4</sup>

2  
Poliuria notturna  
≥33% della diuresi durante  
la notte  
Riduzione dell'assunzione  
di liquidi.  
Possibile terapia  
con desmopressina

**TRATTAMENTO STANDARD**

- Correzione fattori modificabili
  - Farmaci
  - Assunzione di fluidi e cibo
- Consigli sullo stile di vita
- Esercizi vescicali
- Tattamento farmacologico<sup>5</sup>

FALLIMENTO

Successo nell'alleviare  
i LUTS  
↓  
Prosecuzione  
del trattamento

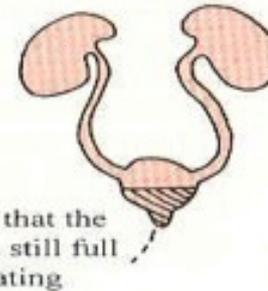
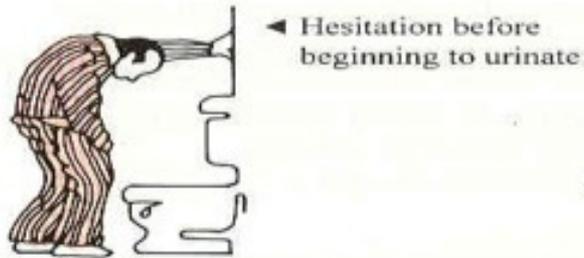
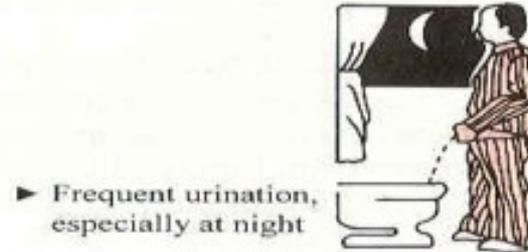
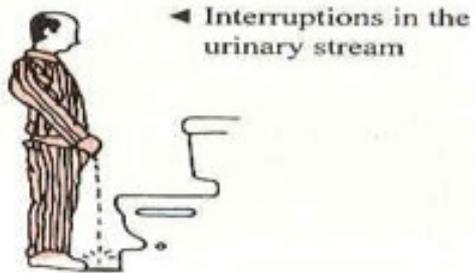
GESTIONE SPECIALISTICA

Il MMG deve conoscere questi test diagnostici di primo livello e saper interpretare i risultati per orientarsi nel successivo iter diagnostico - terapeutico

# 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



IRRITATIVI

OSTRUTTIVI



# 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

# 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	
<b>8. QUALITÀ DELLA VITA DOVUTA AI SINTOMI URINARI</b>							
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

# ESAME OBIETTIVO

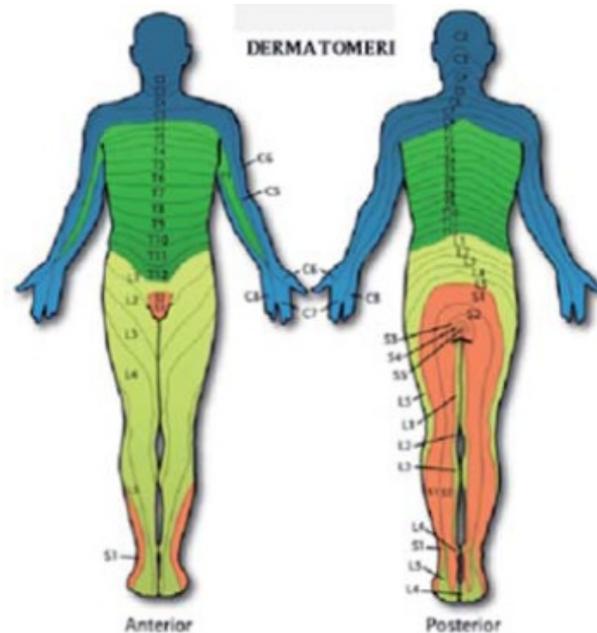
Un esame obiettivo mirato dovrebbe essere eseguito per valutare:

- 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.

# ESAME OBIETTIVO

## *Esame Neurologico di base*



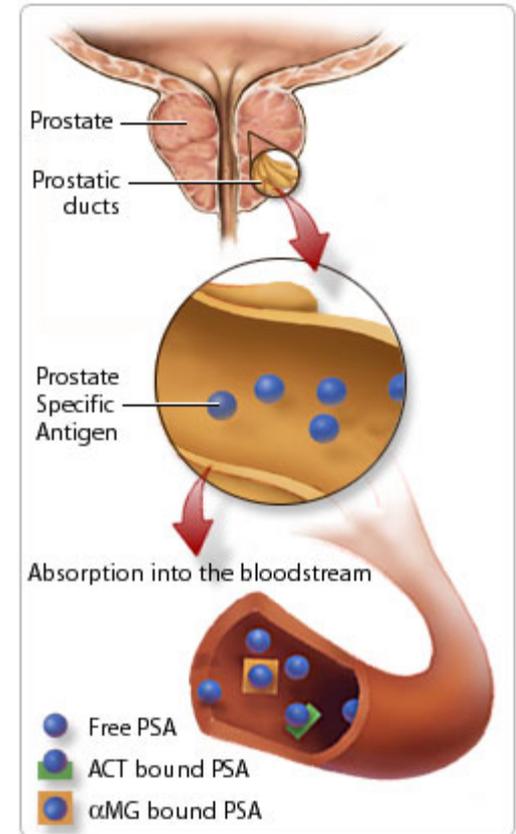
- Un mini-esame neurologico è da ritenersi indicato laddove l'anamnesi e la sintomatologia orientino verso una causa neurologica dei disturbi urinari.
- La valutazione della sensibilità cutanea a livello dei genitali esterni e del perineo consente una valutazione dei dermatomeri sacrali

# ESAME DELLE URINE

- Le urine devono essere esaminate utilizzando uno dei tanti **test rapidi** disponibili in commercio
- Tali test sono volti ad identificare la presenza di ematuria, proteinuria, piuria o altre alterazioni patologiche (ad esempio: glicosuria, chetonuria, presenza di nitriti)
- **L'esame del sedimento urinario** e **l'urinocoltura** sono indicati in caso di anomalie riscontrate ai test rapidi
- Sulla scorta dell'esito dell'esame delle urine si deciderà la necessità di **esami successivi ed addizionali** indipendenti dalla valutazione dei LUTS.

# 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

## Variazioni fisiologiche

*Età*



*Variabilità biologica*



*Eiaculazione*



*Attività fisica intensa*



*Bicicletta*



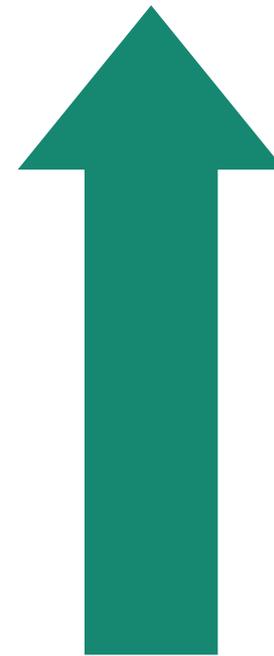
# PSA

## Variazioni patologiche

*Prostatite (o flogosi)*

*IPB*

*Carcinoma*



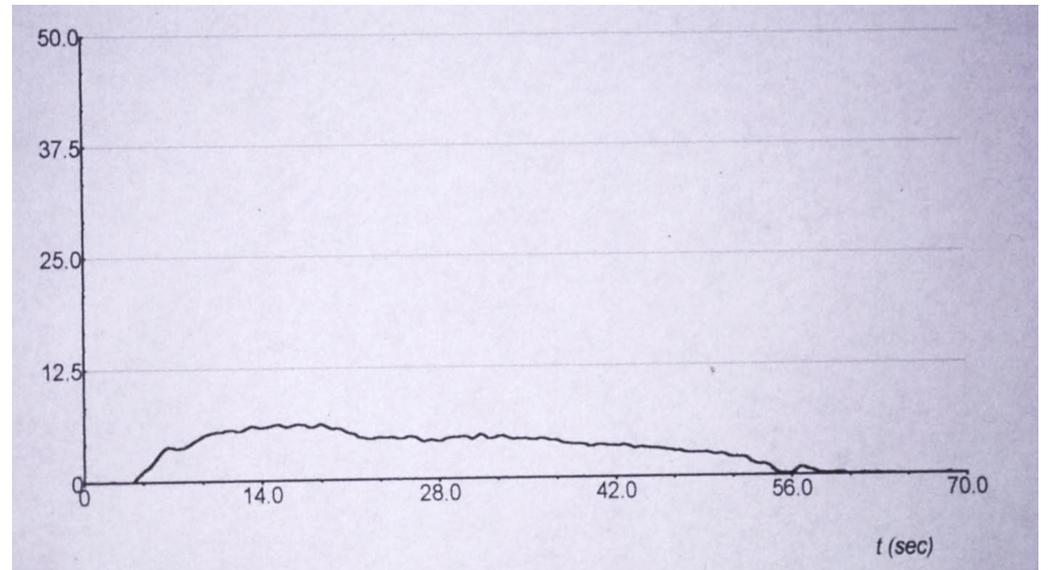
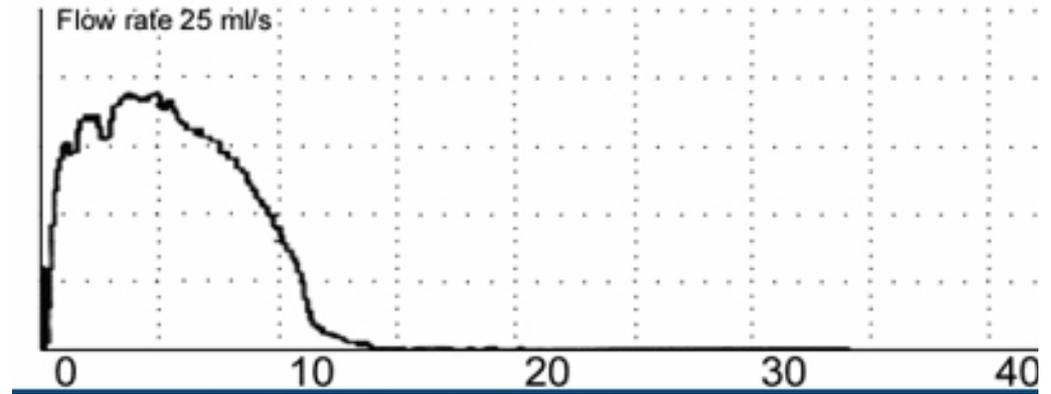
# DOSAGGIO DEL PSA

- I ***benefici ed i rischi del dosaggio del PSA sierico dovranno essere discussi con il paziente*** inclusa la possibilità di risultati falsi positivi e falsi negativi, le possibili ***complicanze di una successiva biopsia prostatica*** trans-rettale eco-guidata e la possibilità di un risultato bioptico falsamente negativo.
- A causa delle ***incertezze esistenti in tema di diagnosi di carcinoma prostatico*** la scelta di sottoporre o meno un paziente alla biopsia prostatica deve essere guidata da un valido ***giudizio clinico in funzione di determinati valori di PSA.***
- I livelli sierici di PSA rappresentano un ***ragionevole parametro predittivo del volume prostatico nei pazienti affetti da LUTS*** e può essere utilizzato come tale nella valutazione clinica.

# 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 (in genere 3) ed aiuterà a differenziare i casi di **poliuria notturna** o di eccessivo **introito di liquidi** che sono molto frequenti nel soggetto anziano.

# UROFLUSSIMETRIA



# VALUTAZIONE DEL RPM

- La determinazione viene effettuata in maniera non invasiva attraverso una **scansione ecografica sovrapubica**.
- A causa della **notevole variabilità intra-individuale** del residuo urinario post-minzionale è consigliabile ripetere la determinazione al fine di incrementarne la precisione particolarmente se il primo valore ottenuto risulta essere significativo e suggerisce modifiche del piano terapeutico.
- Tuttavia non esiste attualmente un consenso, nelle varie linee guida, circa i **valori soglia per individuare volumi di ristagno clinicamente significativi** (50-100 cc per la 6a Consultazione Internazionale , 200-300 cc per EAU, 350 cc per AUA)

# CISTOMANOMETRIA E STUDIO PRESSIONE-FLUSSO

Raccomandati prima di intraprendere terapie invasive in uomini con:

- Età <50 anni o >80 anni
- Qmax superiore a 15 ml/s
- Pazienti che non urinano più di 150 ml/atto minzionale
- Residuo post minzionale >300 ml
- Sospetta patologia neurologica
- Fallimento di precedenti terapie chirurgiche

# ECOGRAFIA PROSTATICA SOVRAPUBICA O TRANS-RETTALE

- Valutazione di dimensioni, configurazione della ghiandola prostatica ed eventuale protrusione all'interno del lume vescicale.
- Il successo di alcuni trattamenti può dipendere dalle caratteristiche anatomiche della ghiandola prostatica (ad esempio la terapia ormonale, la termoterapia, la TUIP, il posizionamento di stent). Qualora vengano pianificati tali trattamenti lo studio ecografico della prostata (soprapubico o trans-rettale) si rende necessario al fine di valutare forma e dimensioni della ghiandola.

# 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



# MONITORAGGIO

**Sintomi (questionari)**

Residuo post minzionale

PSA...

# 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 Marberger<sup>1</sup>, Stephen J. Freedland<sup>2</sup>, Gerald L. Andriole<sup>3</sup>, Mark Emberton<sup>4</sup>, Curtis Pettaway<sup>5</sup>, Francesco Montorsi<sup>6</sup>, Claudio Teloken<sup>7</sup>, Roger S. Rittmaster<sup>8</sup>, Matthew C. Somerville<sup>8</sup> and Ramiro Castro<sup>9</sup>

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

PAZIENTI CON PATOLOGIE CRONICHE:  
PERCORSI IDEALI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E MONITORAGGIO

ALBA  
14 marzo 2015

# **LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'IPB: L'APPROPRIATEZZA D'USO**

Francesco Varvello *MD, FEBU, FECSM*



S.C. Urologia  
Ospedale "San Lazzaro"  
Alba

## Oggi

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



## Domani

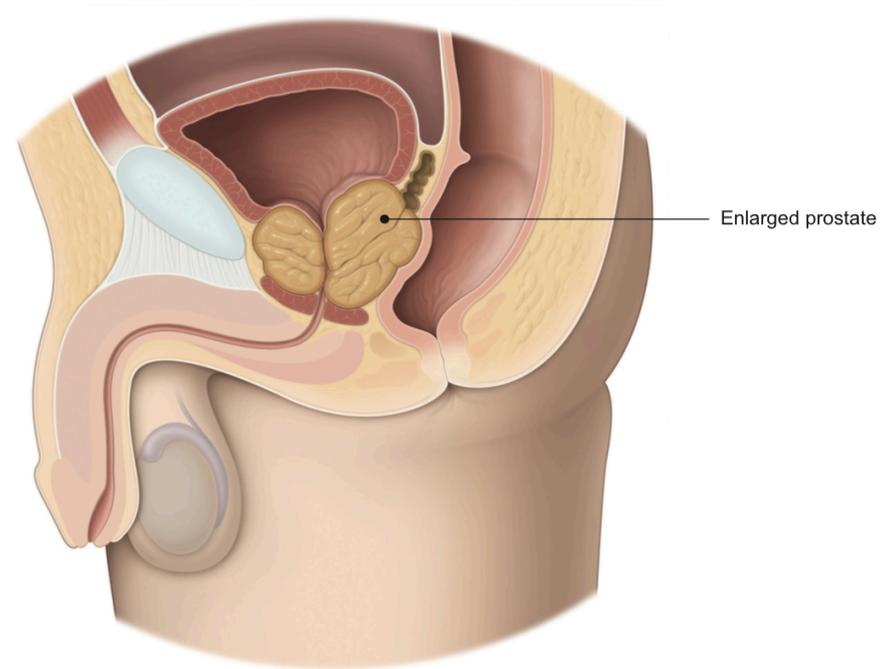
- Potenziale progressione dell' IPB
- Impatto sulla qualità di vita a causa del peggioramento dei sintomi
- AUR
- Necessità di intervento chirurgico

# 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

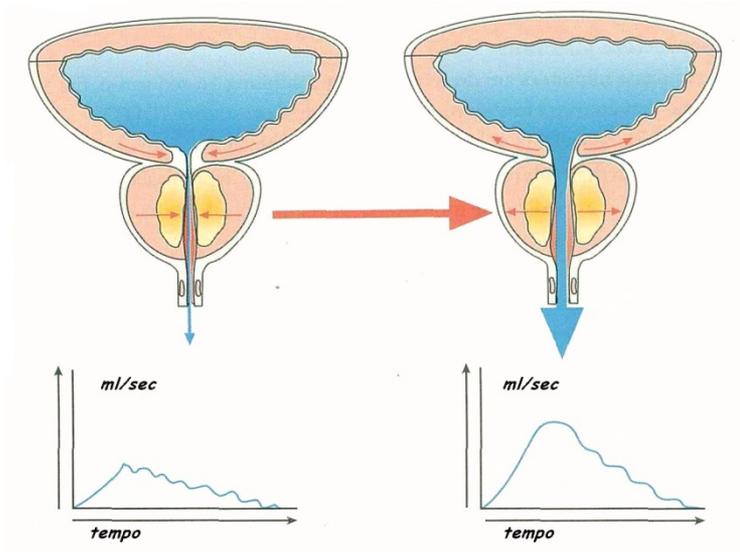
# TERAPIA MEDICA

- Alfa litici
- Inibitori 5alfa-reduttasi
- Anticolinergici
- Inibitori PDE5
- Desmopressina
- Fitoterapici



# ALFA LITICI

Riducono l'ipertono della muscolatura liscia intraprostatica e endouretrale



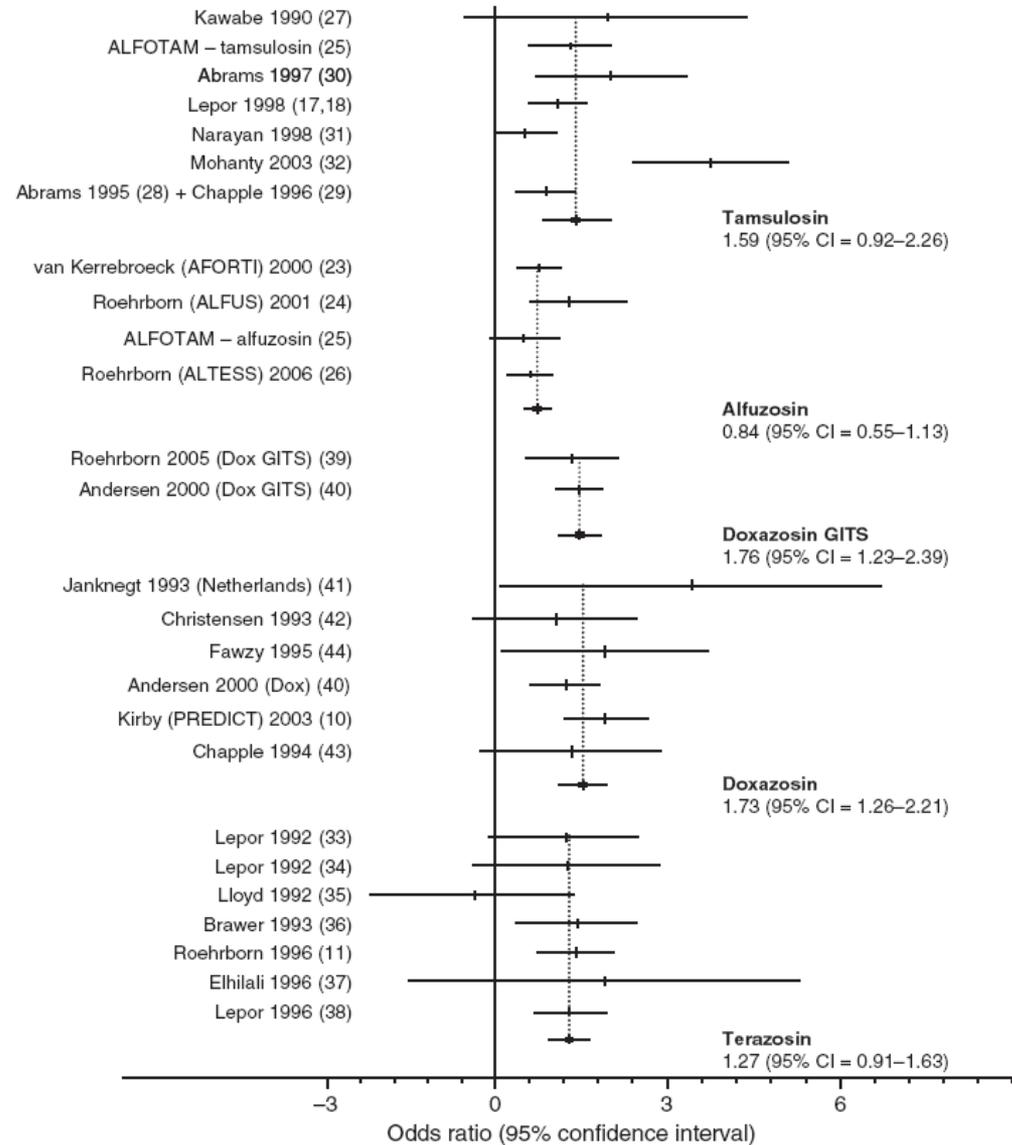
Recettori

- Uretra
- Collo vescicale
- Capsula prostatica
- Stroma prostatico

# ALFA LITICI

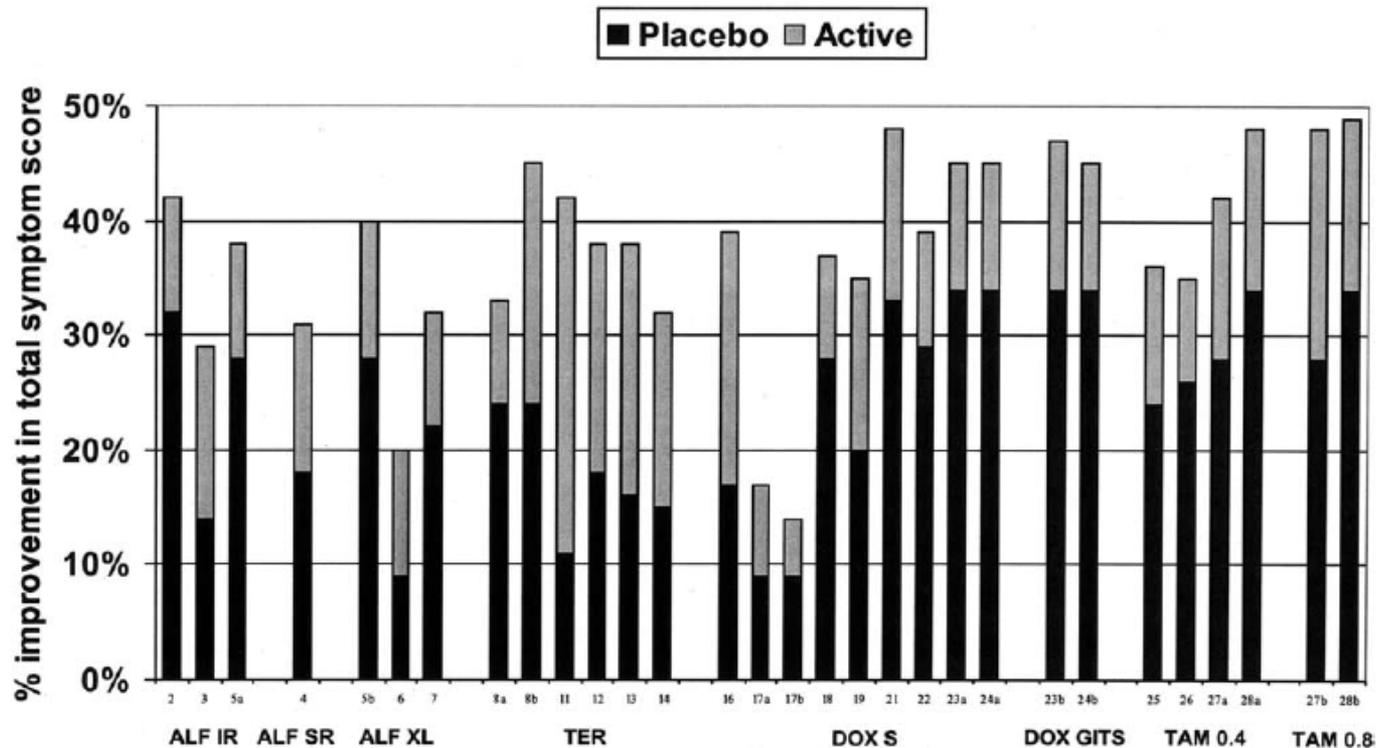
- rapido e significativo miglioramento dei sintomi (del 20 - 50%)
- aumento del Qmax del 20 - 30%
- i dati a lungo termine, benché limitati, sembrano mostrare che i benefici di tale classe di farmaci siano duraturi nel tempo

↓ Qmax



**Gli  $\alpha$ -litici inducono una variazione del Qmax  
minore rispetto all'effetto che hanno nel  
migliorare gli score sintomatologici**

# Confronti diretti (limitati) e indiretti tra gli $\alpha$ -litici dimostrano che tutti hanno una **SIMILE EFFICACIA**

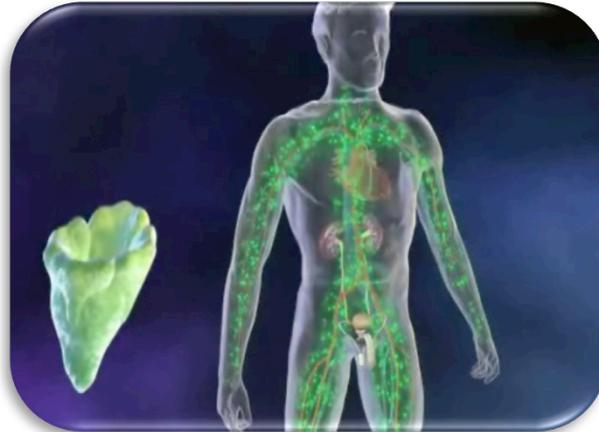




**$\alpha_{1A}$**

Principale sottotipo espresso  
nella prostata.

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



**$\alpha_{1B}$**

Principale sottotipo espresso  
nei vasi sanguigni.

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

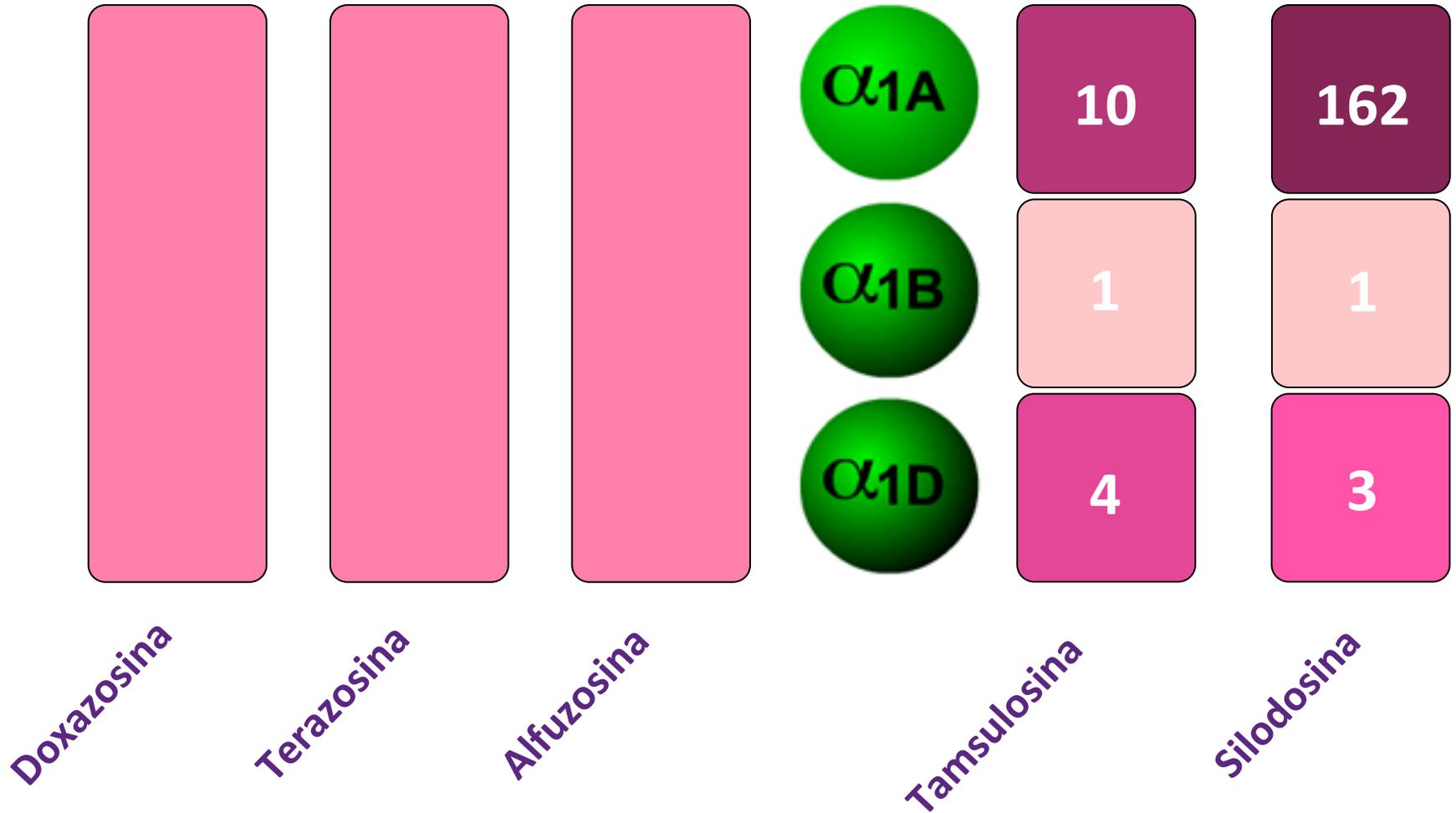


**$\alpha_{1D}$**

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  
EACULAZIONE**

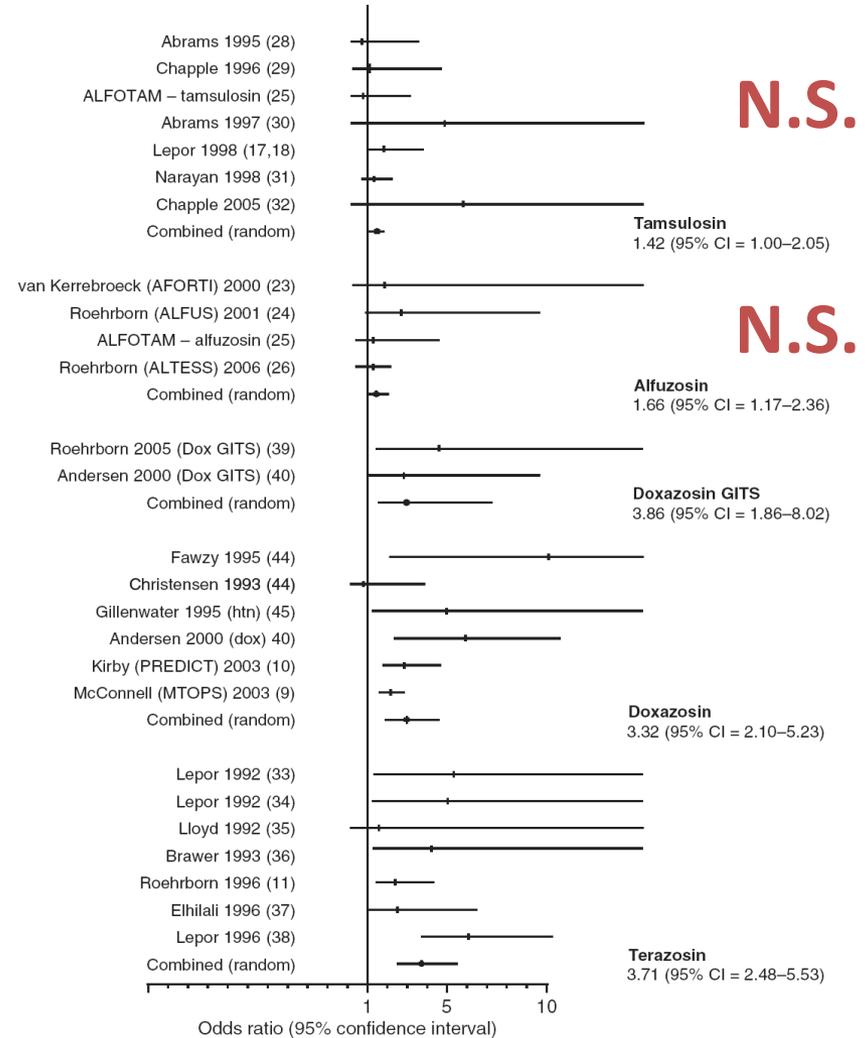
**MENO COMUNI**

ASTENIA

VERTIGINI

IIPOTENSIONE  
ORTOSTATICA

SINCOPE



Nickel JC et al. *Int J Clin Pract* 2008 Oct; 62(10): 1547-59.

# EFFETTI COLLATERALI DA VASODILATAZIONE

Terazosina  
Doxazosina

... titolazione

Alfuzosina  
Tamsulosina



Silodosina



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

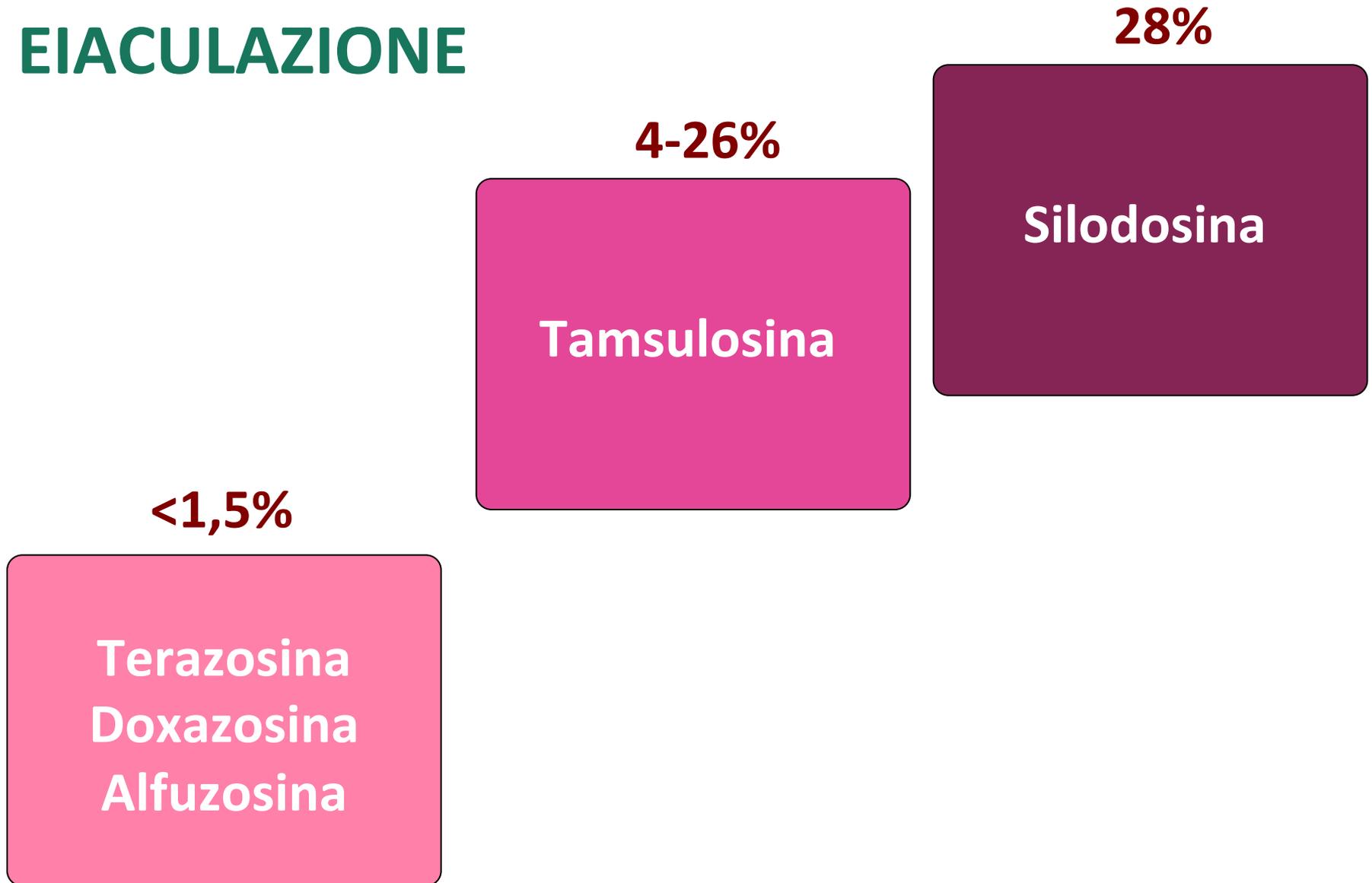
Barendrecht MM, et al. *BJU Int* 2005 Jun; 95 Suppl. 4:19-28.

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

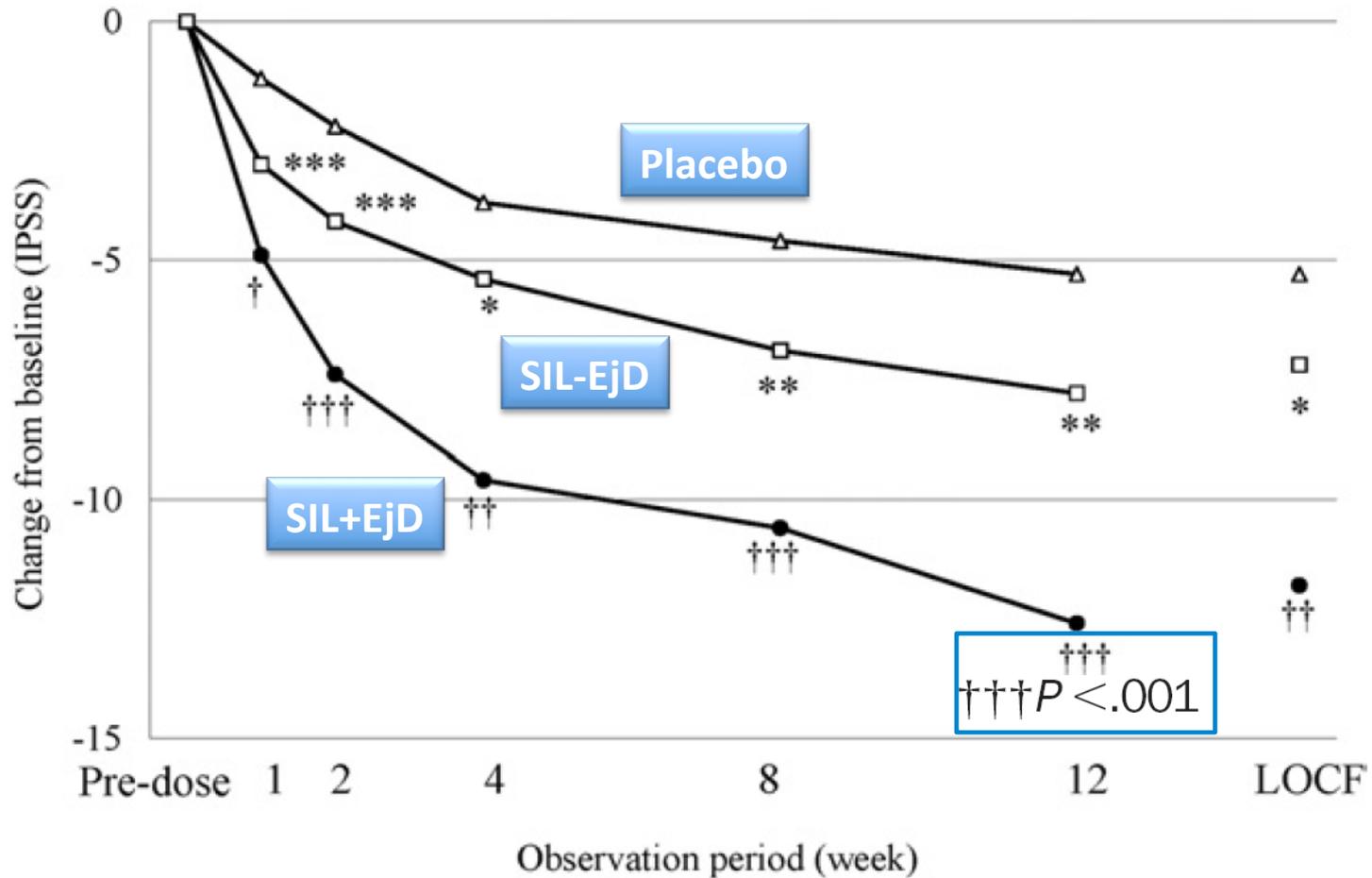
Kobayashi K, et al. *Int J Impot Res.* 2009 Sep-Oct;21(5):306-10.

**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**

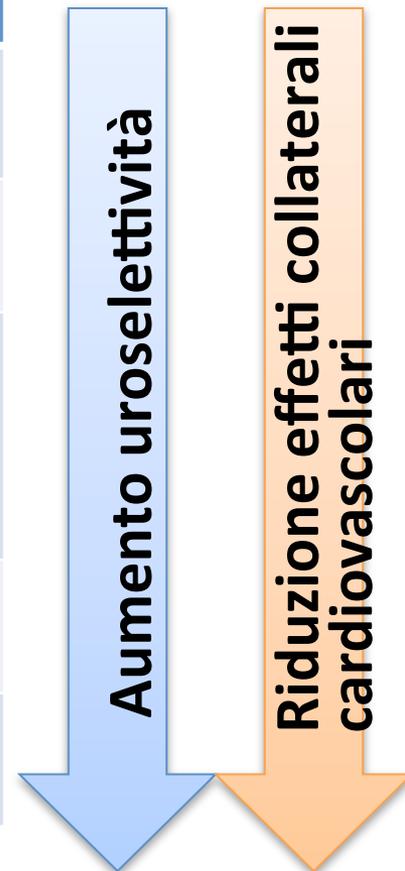
**Complica gli  
interventi per  
cataratta e li rendi  
tecnicamente più  
difficili.**

**Gli  $\alpha$ -litici devono  
essere sospesi prima  
di interventi per  
cataratta.**

**IFIS**

**Intraoperative  
Floppy  
Iris  
Syndrome**

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
Terazosina		Ipotensione Richiede «dose titration»
Doxazosina		Ipotensione Richiede «dose titration»
Alfuzosina	Non richiede «dose titration» Assenza di disturbi eiaculatori	Possibile efficacia minore rispetto agli altri $\alpha$ -litici
Tamsulosina	Non richiede «dose titration»	Disturbi eiaculatori
Silodosina	Sicurezza cardiovascolare	Disturbi eiaculatori (30%)



# 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
$\alpha$ -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 (MTOPS) Research Group†

ABSTRACT

BACKGROUND

Benign prostatic hyperplasia is commonly treated with alpha-adrenergic-receptor antagonists (alpha-blockers) or 5 $\alpha$ -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. (O.M.B.); Washington University, St. Louis (G.L.A.); New York University, New York (C.M.L., 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. (K.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., J.A.S.); University of California at San Diego, La Jolla (J.W.F.); 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.

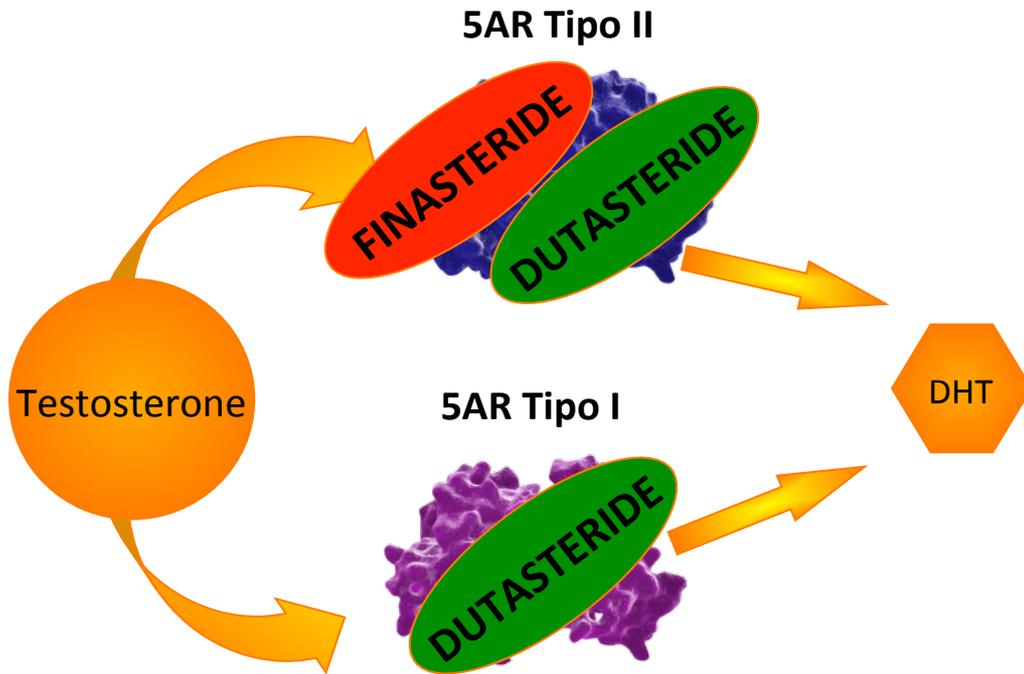
Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society.

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

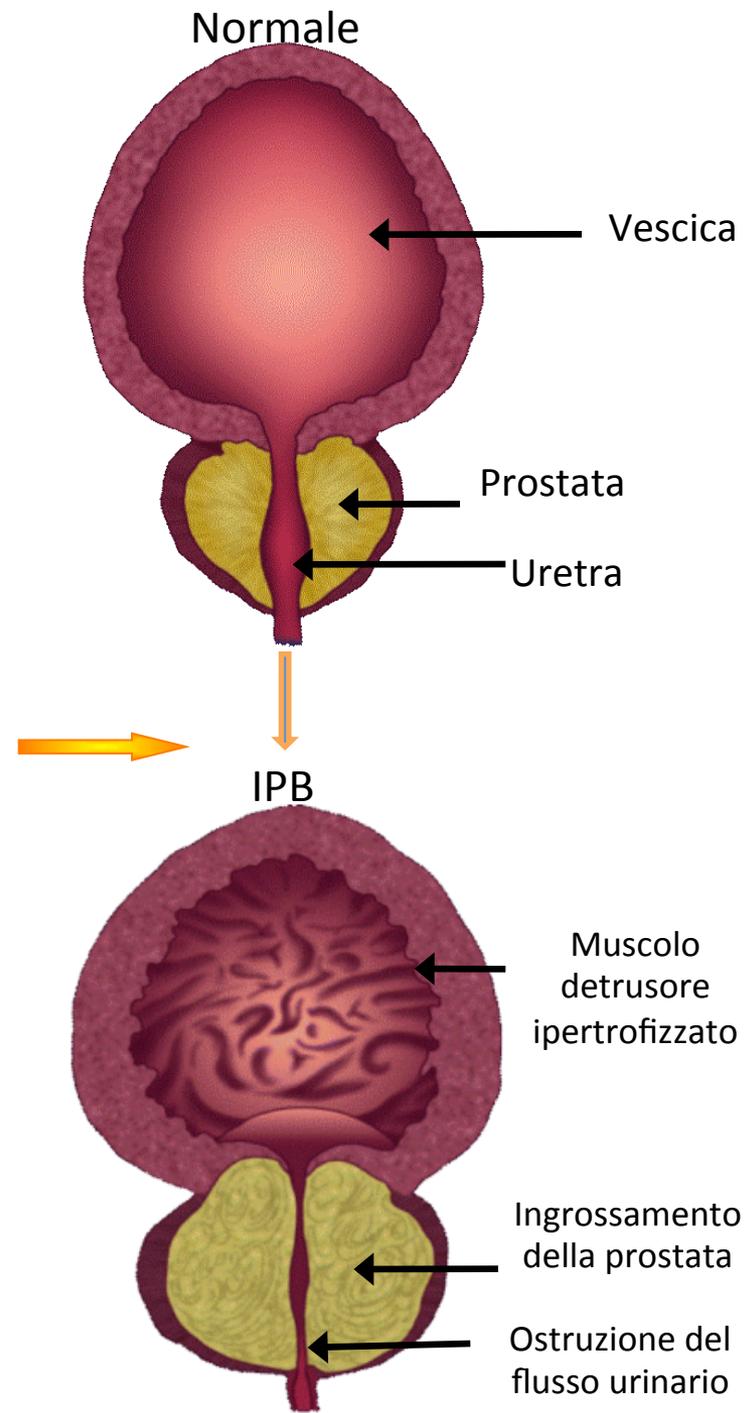
# INIBITORI 5ALFA-REDUTTASI

- **Finasteride**
- **Dutasteride**

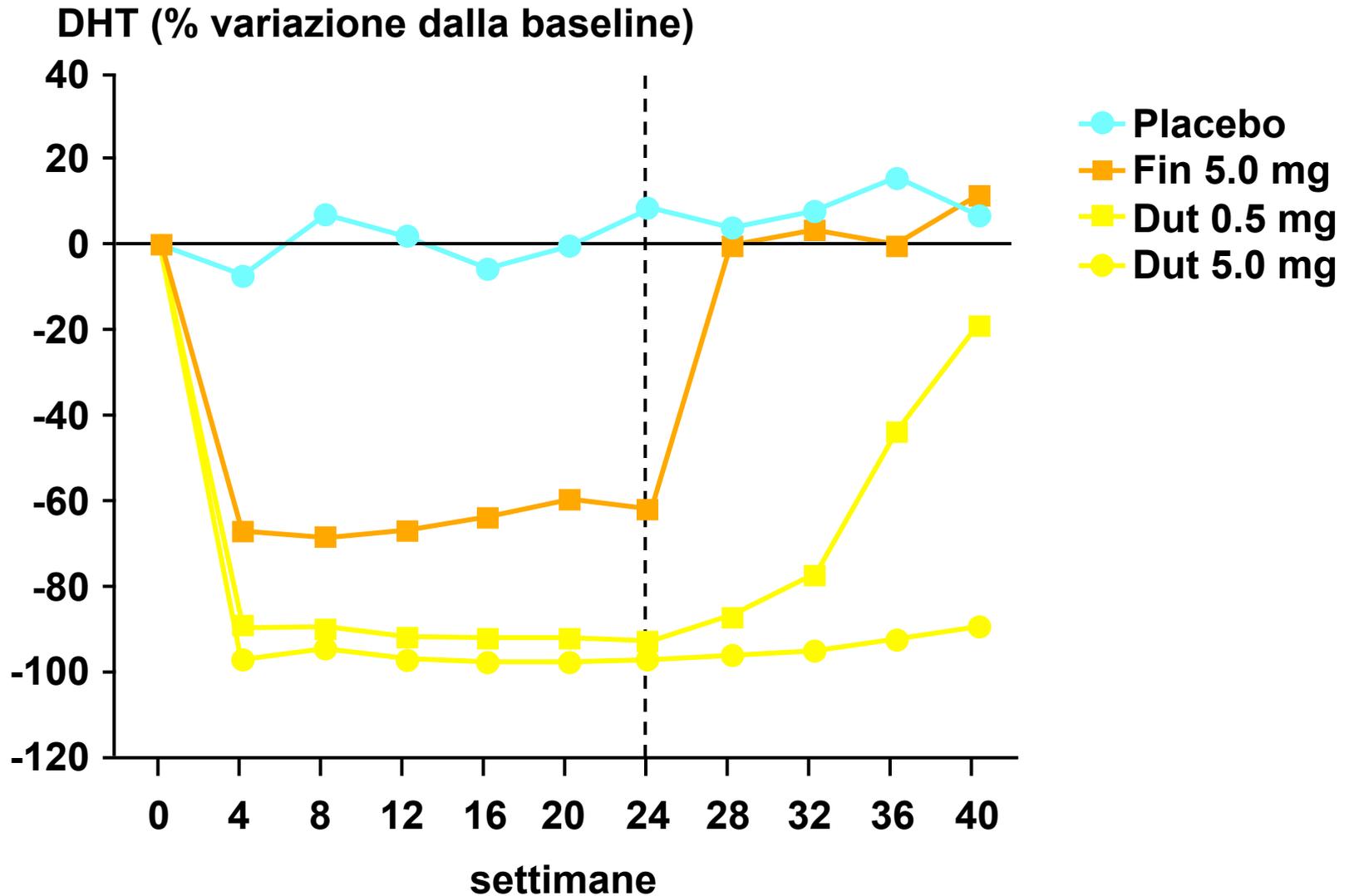
# MECCANISMO D'AZIONE



5AR = 5α-reduttasi; DHT = diidrotestosterone



# Soppressione di DHT dutasteride *versus* finasteride



# FARMACOCINETICA

<b>Drug</b>	<b><math>t_{\max}</math> (hours)</b>	<b><math>t_{1/2}</math></b>	<b>Recommended daily dose</b>
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

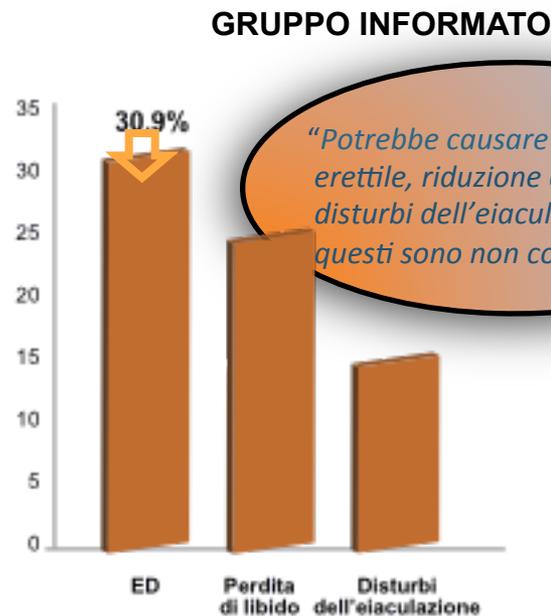
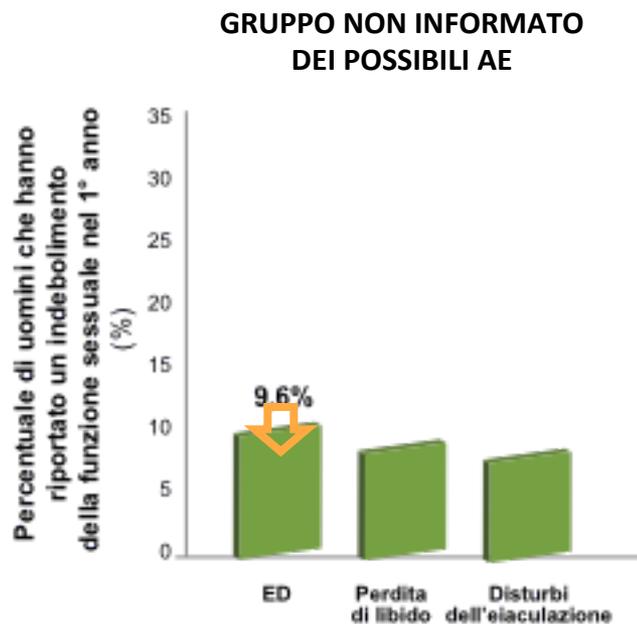
Gli effetti collaterali più frequenti dei 5-ARI coinvolgono la sfera sessuale, compaiono soprattutto nei primi 6-12 mesi di terapia e tendono a ridursi col tempo.

- 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  $\geq 25$  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*

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

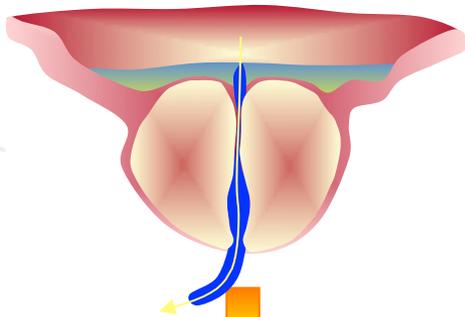
# Terapia di associazione

## INIBITORI 5ALFA-REDUTTASI + ALFA LITICI

### 5ARI

Finasteride

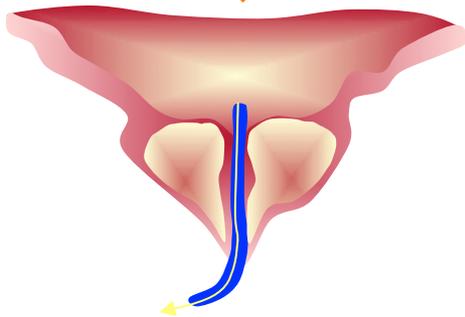
~~5AR2~~



Avodart

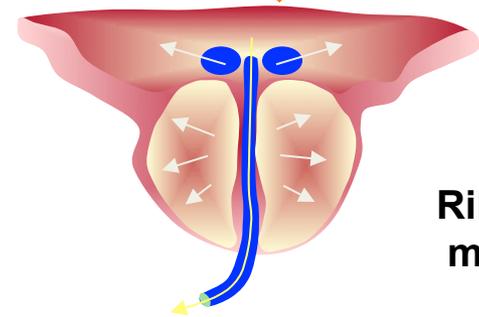
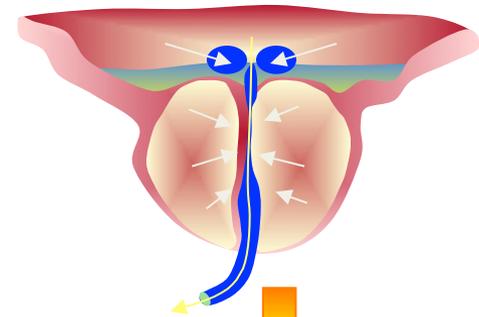
~~5AR2~~

~~5AR1~~



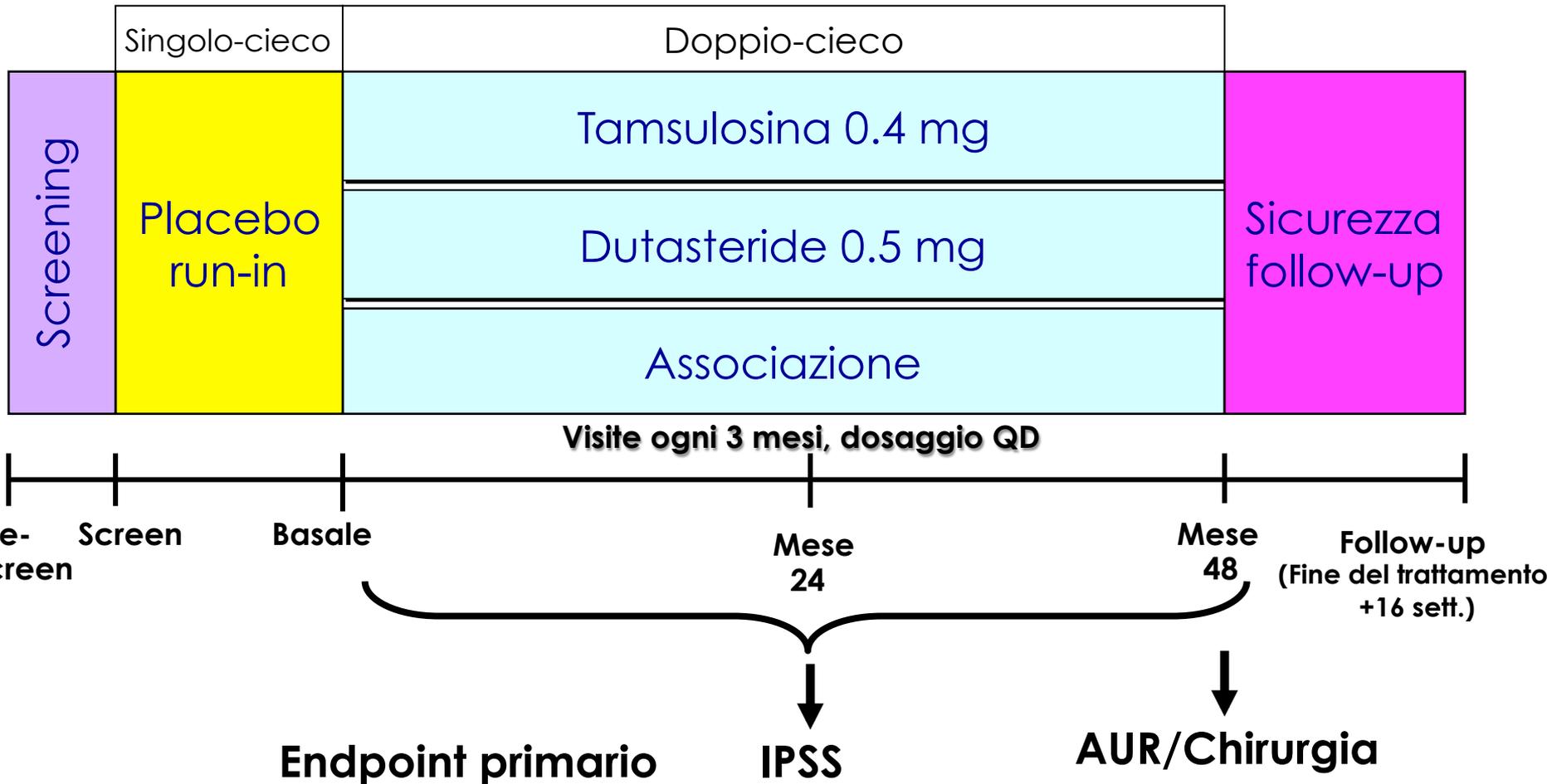
Riduzione  
volume  
prostatico

### alfa-litici

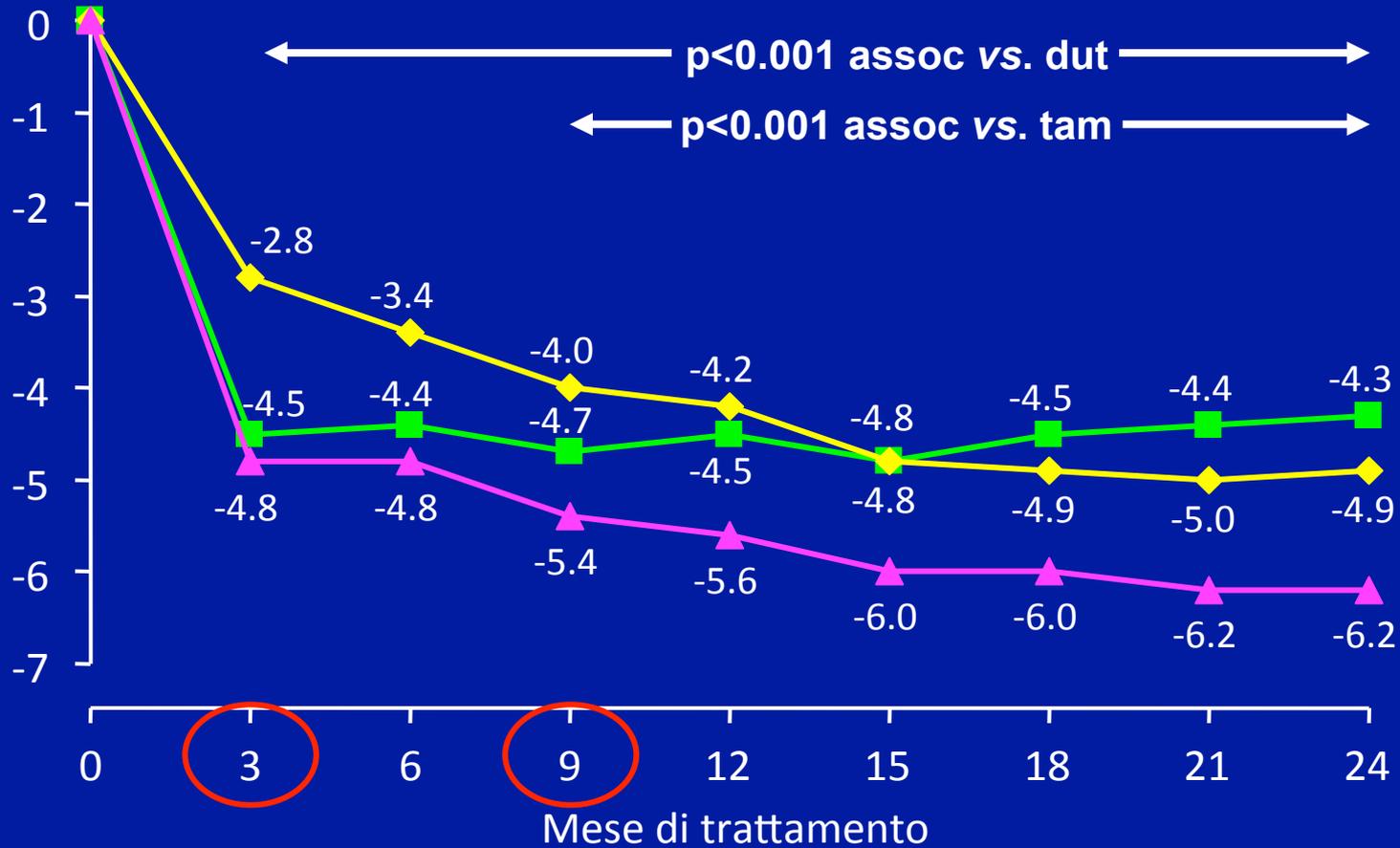


Rilassamento  
muscolatura  
liscia

# STUDIO CombAT



# VARIAZIONE MEDIA DELL'IPSS DAL BASALE

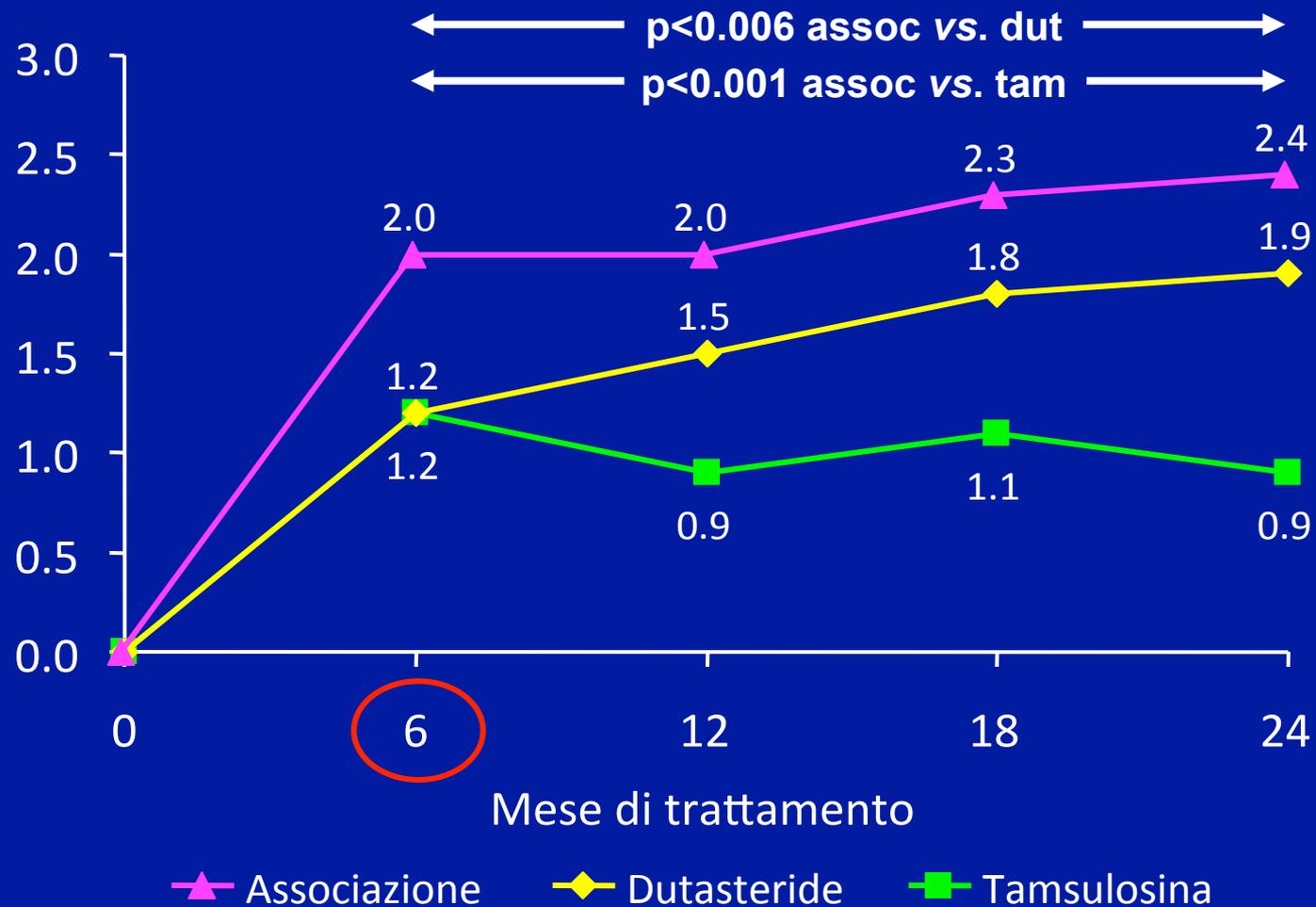


▲ Associazione (n=1575)

◆ Dutasteride 0.5 mg (n=1592)

■ Tamsulosina 0.4 mg (n=1582)

# VARIAZIONE MEDIA DEL QMAX DAL BASALE



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

# STUDIO CONDUCT

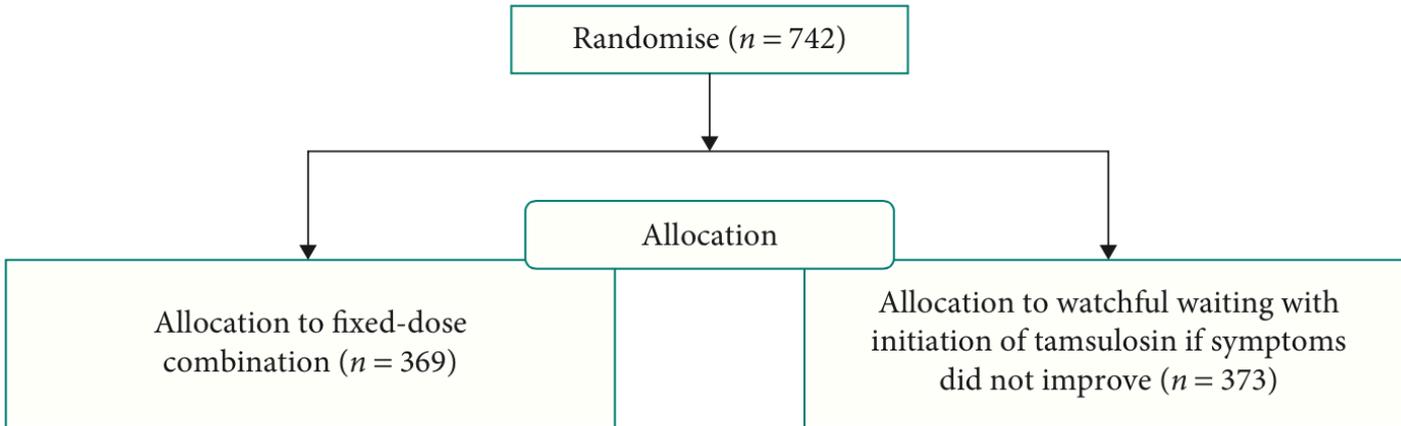


## **Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart<sup>®</sup>) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results**

Claus G. Roehrborn, Igor Oyarzabal Perez\*, Erik P.M. Roos<sup>†</sup>, Nicolae Calomfirescu<sup>‡</sup>, Betsy Brotherton<sup>§</sup>, Fang Wang<sup>¶</sup>, Juan Manuel Palacios\*\* , Averyan Vasylyev<sup>††</sup> and Michael J. Manyak<sup>§</sup>

*Department of Urology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, <sup>§</sup>GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA, <sup>¶</sup>GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA, USA, \*Department of Urology, Mendara Hospital, Gipuzkoa, Spain, <sup>†</sup>Department of Urology, Antonius Hospital Sneek, Sneek, The Netherlands, <sup>‡</sup>Urology Clinic, Uroandromed, Bucharest, Romania, \*\*Urology, Classic & Established Medicines, GlaxoSmithKline, Madrid, Spain, and <sup>††</sup>Urology, Classic and Established Medicines, GlaxoSmithKline, London, UK*

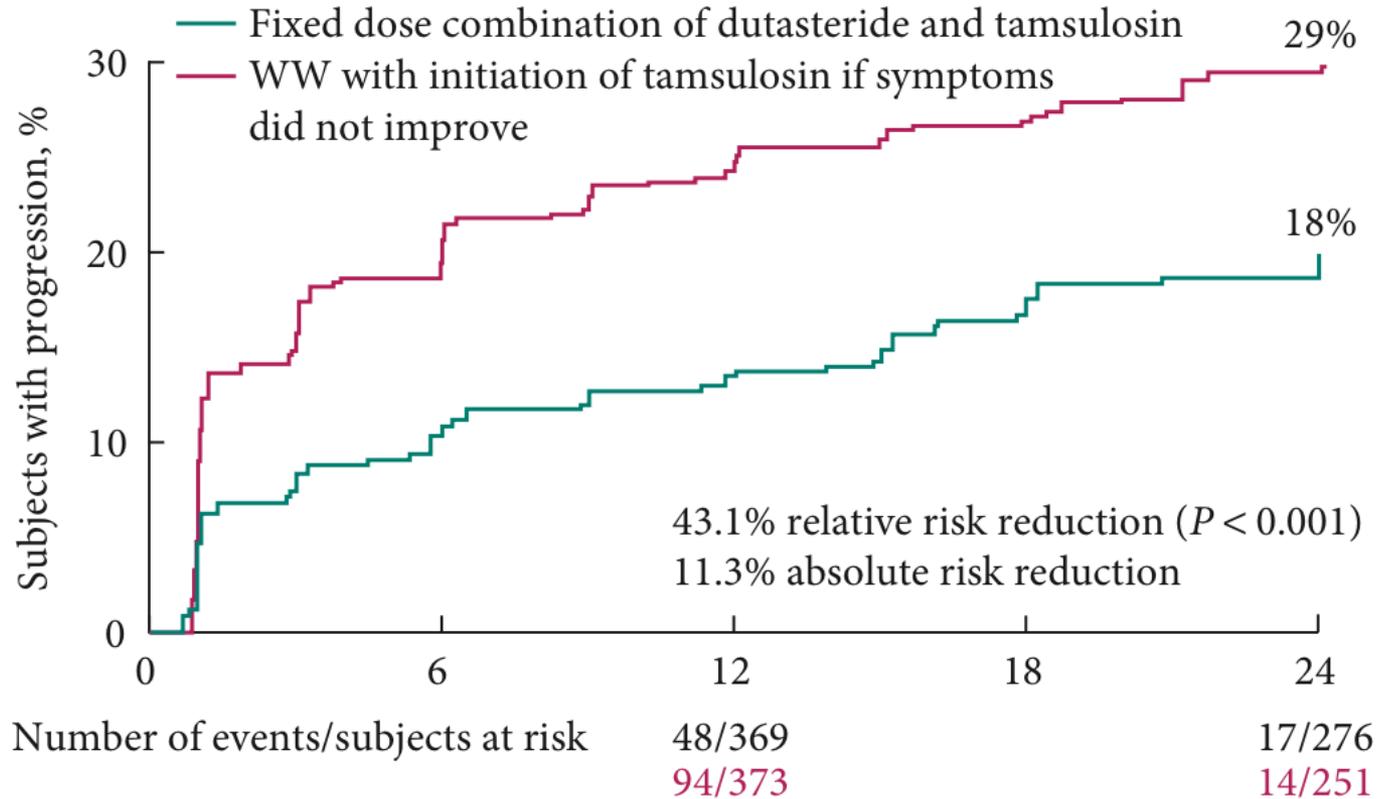
# STUDIO CONDUCT



**DUTASTERIDE +  
TAMSULOSINA**

**WATCHFUL WAITING +  
TAMSULOSINA SE NON  
MIGLIORAMENTO DEI  
SINTOMI**

# STUDIO CONDUCT



# Terapia di associazione

## INIBITORI 5ALFA-REDUTTASI + ALFA LITICI

### 4.7.1.6 Recommendation

	LE	GR
Combination treatment with an $\alpha_1$ -blocker together with a 5 $\alpha$ -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

# 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*

	<b>LE</b>	<b>GR</b>
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

# Terapia di associazione

## ALFA LITICI + ANTICOLINERGICI

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

# Terapia di associazione

## ALFA LITICI + ANTICOLINERGICI

Trials	Duration (weeks)	Treatment	Patients	Voiding frequency (%)	Nocturia (%)	IPSS (%)	LE
Saito et al. (1999) (1)	4	Tamsulosin 1 x 0.2 mg/d	59	-29.6	-22.5	-	1b
		Tamsulosin 1 x 0.2 mg/d + propiverine 1 x 20 mg/d	75	-44.7	-44.4 <sup>a</sup>	-	
Lee et al. (2005) (3)	8	Doxazosin 1 x 4 mg/d	67	-11.8	-37.5	-54.9	1b
		Doxazosin 1 x 4 mg/d + propiverine 1 x 20 mg/d	131	-27.5 <sup>a</sup>	-46.7	-50.7	
Kaplan et al. (2006) (4)	12	Placebo	215	-13.5	-23.9	-44.9	1b
		Tolterodine 1 x 4 mg/d	210	-16.5	-20.1	-54	
		Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d	209	-16.9	-40.3	-64.9 <sup>b</sup>	
		Tolterodine 1 x 4 mg/d + tamsulosin 1 x 0.4 mg/d	217	-27.1 <sup>b</sup>	-39.9 <sup>b</sup>	-66.4 <sup>b</sup>	
MacDiarmid et al. (2008) (5)	12	Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d + placebo	209	-	-	-34.9	1b
		Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d + oxybutynine 1 x 10 mg/d	209	-	-	-51.9 <sup>b</sup>	
Kaplan et al. (2005) (7) ‡	25	Tolterodine 1 x 4 mg/d	43	-35.7 <sup>a</sup>	-29.3 <sup>a</sup>	-35.3	2b
Yang et al. (2007) (8) ‡	6	Tolterodine 2 x 2 mg/d	33	-	-	-35.7 <sup>a</sup>	2b
Chapple et al. (2009) (9) ‡	12	Tolterodine ER 4.0 mg/d + α-blocker	283	-15.8 <sup>b</sup>	-29.4	-25.1	1b
		Placebo + α-blocker	292	-10.5	-23.5	-23.5	
Kaplan et al. (2009) (10) ‡	12	Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d + placebo	195	-6.2 <sup>a</sup>	-	-29	1b
		Tamsulosin 1 x 0.4 mg/d + solifenacin 5 mg/d	202	-9.1 <sup>a</sup>	-	-31.8	

# Terapia di associazione

## ALFA LITICI + ANTICOLINERGICI

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

### 4.7.2.6 Recommendations

	LE	GR
Combination treatment with an $\alpha_1$ -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

# INIBITORI PDE-5

- Sildenafil
- Vardenafil
- Tadalafil
- Avanafil

## 4.4.6 *Recommendations*

	<b>LE</b>	<b>GR</b>
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.