

AURO.it
Associazione Urologi Italiani

13^a AUROLINE

**Linee Guida su
LUTS CORRELATI
ALL'IPERPLASIA PROSTATICA
BENIGNA**

versione italiana

2011

A Gabriele Leone

2^a e-edizione Aprile 2012.

© AURO.it

Progetto grafico: Hiro Hiro

Copertina: Franco Puppo

A cura di:

Spatafora Sebastiano	Urologo	(Reggio Emilia) Coordinatore
Casarico Antonio	Urologo	(Genova)
Fandella Andrea	Urologo	(Monastier - TV)
Galetti Caterina	Geriatra	(Bologna)
Hurle Rodolfo	Urologo	(Bergamo)
Mazzini Elisa	Medico di Direzione Sanitaria	(Reggio Emilia)
Niro Ciro	Medico di Medicina Generale	(San Severo - FG)
Pappagallo Giovanni Luigi	Epidemiologo	(Noale - VE)
Perachino Massimo	Urologo	(Casale Monferrato - AL)
Sanseverino Roberto	Urologo	(Nocera Inferiore - SA)

Con la Collaborazione di:

Costa Nunzio	Medico di Medicina Generale	(Stornarella - FG)
Marchesotti Federica	Urologo	(Casale Monferrato - AL)
Mazzi Giorgio	Direttore Sanitario	(Reggio Emilia)
Napodano Giorgio	Urologo	(Nocera Inferiore - SA)
Salsi Afro	Geriatra	(Bologna)
Viola Domenico	Urologo	(Reggio Emilia)

Revisioni di:

Biagini Carlo Adriano	Geriatra	(Pistoia)
Brunetti Massimo	Economista sanitario	(Modena)
Campo Salvatore	Medico di Medicina Generale	(Palermo)
Conti Giario	Urologo	(Como)
Gontero Paolo	Urologo	(Torino)
Muto Giovanni	Urologo	(Torino)
Pagliarulo Arcangelo	Urologo	(Bari)
Pirozzi Farina Furio	Urologo	(Sassari)
Prayer Galletti Tommaso	Urologo	(Padova)
Prezioso Domenico	Urologo	(Napoli)
Puppo Paolo	Urologo	(Genova)
Sciarra Alessandro	Urologo	(Roma)
Tubaro Andrea	Urologo	(Roma)

Presentazione

Carissimi,
presentare la revisione delle linee guida AURO sull'ipertrofia prostatica benigna, a sette anni dall'uscita del volume originale e in contemporanea con la pubblicazione delle nuovissime linee guida sul carcinoma renale è un grande onore e motivo di orgoglio e compiacimento. Sin dalla sua nascita AURO ha prodotto, con frequenza annuale, ben 13 linee guida, riguardanti le più comuni patologie urologiche sia oncologiche (neoplasie della vescica e della prostata) che non (calcolosi renale, ipertrofia prostatica benigna, incontinenza). Ognuna di queste ha rappresentato una pietra miliare per l'urologia italiana ponendoci alla pari delle altre società europee ed extra europee nello sforzo di offrire agli urologi questi insostituibili strumenti di vita quotidiana.

Come ogni pubblicazione scientifica, anche le linee guida devono essere costantemente aggiornate per restare 'sincronizzate' con i progressi in campo diagnostico e/o terapeutico. Per questo abbiamo deciso, un anno fa, di rimettere mano, e testa, al volume dedicato all'ipertrofia prostatica benigna, in considerazione delle novità, in particolare terapeutiche, degli ultimi anni.

Come da esperienza consolidata una commissione multidisciplinare formata da urologi, medici di medicina generale, geriatri e medici di direzione sanitaria hanno intrapreso il rigoroso percorso metodologico che si è concluso con la preparazione di un testo descrittivo e con una serie di sintesi delle evidenze e di raccomandazione.

Evidenze e raccomandazioni che sono il risultato della lettura di un numero impressionante di articoli scientifici (circa 2.500) che sono stati valutati con il nuovo sistema GRADE, che in Europa e nel mondo ha sostituito il precedente strumento di valutazione che si basava sulle regole delle 'Evidence Based Guidelines' dell'Università di York. Il sistema Grade permette di coniugare meglio la rigidità metodologica con la flessibilità di giudizio critico e di rilevanza clinica, come scoprirete leggendo il capitolo dedicato alla metodologia e sembra quindi prestarsi meglio al raggiungimento dello scopo che ogni opera di questo tipo si prefigge: suggerire al medico comportamenti clinici adeguati alle diverse situazioni di terapia e follow-up che di volta in volta si trovi ad affrontare, sulla base delle evidenze scientifiche, lette e interpretate con un occhio critico ma non rigidamente schematico e cristallizzato.

Un grazie particolare, oltre che a tutta la commissione, va al suo coordinatore, Sebastiano Spatafora, l'ineffabile coordinatore del comitato scientifico di AURO.it e al nostro inflessibile metodologo, Giovanni Luigi 'Gigi' Pappagallo, che quest'anno si è sdoppiato nel suo ruolo di spirito costruttivamente critico e di garante dell'ortodossia metodologica fra la commissione di questa auroline e quella dedicata al carcinoma renale

Consentitemi quindi di sottolineare ancora una volta quanto mi senta onorato e orgoglioso di essere presidente di una società così vitale e creativa, che anche in momenti difficili come quello che stiamo attraversando continua a rispondere, con grande impegno e passione, alla richiesta degli urologi italiani: avere un punto di riferimento che da un lato li rappresenti e dall'altro offra loro strumenti formativi e informativi costantemente aggiornati e allineati al più alto livello scientifico internazionale. Questa è la nostra mission, e a questa noi dobbiamo rispondere, per rispondere a ciò che i nostri soci ci chiedono.

Il volume che avete fra le mani è parte viva e vitale di questa risposta

Buona lettura a tutti.

Il Presidente
Giario Conti

Guida alla struttura della pubblicazione

Questa pubblicazione è stata strutturata in modo da permetterne *più livelli di lettura*:

- nei capitoli 2 e 3 sono raggruppate **in modo sintetico le raccomandazioni, e la loro rappresentazione grafica**, per permetterne un rapido ed immediato accesso;
- nel capitolo 5 (le linee guida vere e proprie) **sono descritte le raccomandazioni in forma estesa**, corredate dalle informazioni rilevanti che hanno portato alla loro stesura;
- nel capitolo 6 sono espone in modo analitico (con il corredo di originali tabelle di sintesi) le **informazioni ricavate dalla letteratura** per coloro i quali desiderino avere informazioni più approfondite sui vari aspetti del trattamento dei LUTS correlati all'IPB;
- nel capitolo 1 sono definiti i **limiti di applicabilità** delle linee guida;
- nei capitoli 4 e 9 è descritta la **metodologia** e gli strumenti utilizzati per la loro produzione in modo da garantirne la riproducibilità
- nel capitolo 7 è discussa la problematica dell'**implementazione** delle linee guida.

Indice

	<i>pag.</i>
1. Definizioni e Limiti di Applicazione	1
1.1. Introduzione	2
1.2. Definizione Iperplasia Prostatica Benigna e LUTS correlati	3
1.3. Scopo della linea guida	3
1.4. Popolazione “bersaglio”	4
1.5. Utilizzatori	4
1.6. Rapporto Linea Guida/decisione terapeutica	4
1.7. Durata di validità	5
1.8. Produttori della Linea Guida	5
1.9. Conflitto di interesse	5
1.10. Bibliografia	6
2. Sintesi delle raccomandazioni	7
2.1. Come interpretare le raccomandazioni	8
2.2. Fattori di rischio di progressione	9
2.3. Trattamenti conservativi	9
2.3.1. Vigile attesa	9
2.3.2. Cambiamenti di stile di vita	9
2.4. Terapia medica	10
2.4.1. Monoterapie	10
2.4.1.1. Alfalitici	10
2.4.1.2. Inibitori della 5 alfa-reduttasi	10
2.4.1.3. Anticolinergici	10
2.4.1.4. Fitoterapici	11
2.4.1.5. Inibitori della 5 fosfodiesterasi	11
2.4.2. Terapie di combinazione	11
2.4.2.1. Alfalitici ed Inibitori della 5 alfa-reduttasi	11
2.4.2.2. Alfalitici ed Anticolinergici	11
2.4.2.3. Alfalitici e Fitoterapici	12
2.5. Terapia chirurgica	12
2.5.1. Chirurgia a cielo aperto	12
2.5.2. TURP	12
2.5.2.1. Monopolare	12
2.5.2.2. Bipolare	12
2.5.3. TUIP	12
2.5.4. TUVAP	13
2.5.4.1. Monopolare	13
2.5.4.2. Bipolare	13
2.5.5. Laserterapie	13
2.5.5.1. HOLeP	13
2.5.5.2. Laser a Tullio	13
2.5.5.3. KTP	13
2.6. Terapie mininvasive	14
2.6.1. TUMT	14
2.6.2. TUNA	14
2.6.3. Botox intraprostatico	14
2.6.4. Stent prostatici	14

2.7. Valutazioni economiche	14
2.7.1. Rapporto costo-efficacia tra terapia medica e chirurgica	14
2.7.2. Rapporto costo-efficacia tra trattamenti chirurgici	15
2.8. Follow up dei pazienti	15
2.8.1. Paziente in terapia medica	15
2.8.2. Paziente sottoposto a trattamento invasivo	15
2.9. Gestione della ritenzione acuta d'urina	16
3. Algoritmi terapeutici	17
3.1. Algoritmo terapia medica	18
3.2. Algoritmo terapia chirurgica	20
4. Metodologia	21
4.1. Metodologia della Linea Guida	22
4.2. Scelta della Commissione	22
4.3. Processo di produzione della Linea Guida	22
4.3.1. Clinical care pathways	23
4.3.2. Definizione del quesito clinico	23
4.3.3. Individuazione e valutazione dell'importanza relativa degli outcome	23
4.3.4. Ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione	24
4.3.5. Valutazione economica dell'intervento	24
4.3.6. Sintesi delle prove	24
4.3.7. Qualità delle prove	25
4.3.8. Bilancio tra effetti positivi e effetti negativi	25
4.3.9. Definizione della forza della raccomandazione e formulazione della stessa	26
4.4. Struttura del report	27
4.5. Consensus Conference	27
4.6. Revisioni del testo	28
4.7. Bibliografia	29
5. Linee Guida	30
5.1. Come interpretare le raccomandazioni	31
5.2. Fattori di rischio di progressione	33
5.3. Trattamenti conservativi	42
5.3.1. Vigile attesa	42
5.3.2. Cambiamenti di stile di vita	42
5.4. Terapia medica	45
5.4.1. Monoterapie	45
5.4.1.1. Alfalitici	45
5.4.1.2. Inibitori della 5 alfa-reduttasi	53
5.4.1.3. Anticolinergici	63
5.4.1.4. Fitoterapici	66
5.4.1.5. Inibitori della 5 fosfodiesterasi	74
5.4.2. Terapie di combinazione	78
5.4.2.1. Alfalitici ed Inibitori della 5 alfa-reduttasi	78
5.4.2.2. Alfalitici ed Anticolinergici	84
5.4.2.3. Alfalitici e Fitoterapici	87
5.5. Terapia chirurgica	89
5.5.1. Chirurgia a cielo aperto	89
5.5.2. TURP	91
5.5.2.1. Monopolare	91
5.5.2.2. Bipolare	91
5.5.3. TUIP	94
5.5.4. TUVAP	96

5.5.4.1. Monopolare	96
5.5.4.2. Bipolare	96
5.5.5. Laserterapia	99
5.5.5.1. HOLEP	99
5.5.5.2. Laser a Tullio	101
5.5.5.3. KTP	104
5.6. Terapie mininvasive	106
5.6.1. TUMT	106
5.6.2. TUNA	108
5.6.3. Botox intraprostatico	110
5.6.4. Stent prostatici	112
5.7. Valutazioni economiche	114
5.8. Follow up	118
5.8.1. Paziente in terapia medica	118
5.8.2. Paziente sottoposto a trattamento invasivo	120
5.9. Gestione della ritenzione acuta d'urina	122
6. Analisi della letteratura	125
6.1. Prevalenza dell'IPB	126
6.1.1. Bibliografia	126
6.2. Costi socio-economici	127
6.2.1. Bibliografia	129
6.3. Fattori di rischio di progressione	130
6.3.1. Analisi del contesto	130
6.3.1.1. Progressione dell'IPB	130
6.3.1.2. Fattori di rischio di progressione	130
6.3.2. Età	132
6.3.3. PSA	133
6.3.4. Volume Prostatico	133
6.3.5. Qmax	134
6.3.6. Gravità dei sintomi	134
6.3.7. Residuo post-minzionale	135
6.3.8. Infiammazione	135
6.3.9. Altri fattori di rischio di progressione	136
6.3.10. Bibliografia	136
6.4. Trattamenti conservativi	140
6.4.1. Vigile Attesa e Cambiamenti di stile di vita	140
6.4.1.1. Analisi del contesto	140
6.4.1.2. Quesiti e sintesi della metodologia	140
6.4.1.3. Efficacia clinica	140
6.4.1.4. Bibliografia	142
6.5. Terapia Medica	143
6.5.1. Monoterapie	143
6.5.1.1. Alfa-litici	143
6.5.1.1.1. Analisi del contesto	143
6.5.1.1.2. Quesiti e sintesi della metodologia	143
6.5.1.1.3. Efficacia clinica ed eventi avversi	144
6.5.1.1.4. Monoterapia alfa-litica e prevenzione della progressione nei pazienti affetti da LUTS/IPB	146
6.5.1.1.5. Differenze di efficacia/danno tra alfa-litici	147
6.5.1.1.6. Bibliografia	148
6.5.1.2. Inibitori della 5 alfa-reduttasi	150
6.5.1.2.1. Analisi del contesto	150
6.5.1.2.2. Quesiti e sintesi della metodologia	150
6.5.1.2.3. Quesito: La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?	150

6.5.1.2.4. Quesito: La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato ?	151
6.5.1.2.5. Quesito: La monoterapia con 5ARI migliora il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi?	152
6.5.1.2.6. Quesito: La monoterapia con 5ARI migliora il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB con volume prostatico aumentato?	152
6.5.1.2.7. Quesito: Vi è differenza tra farmaci della stessa classe (5ARI) per quanto riguarda gli effetti clinici ?	153
6.5.1.2.8. Informazioni aggiuntive: 5ARI e PSA	153
6.5.1.2.9. Bibliografia	154
6.5.1.3. Anticolinergici	157
6.5.1.3.1. Analisi del contesto	157
6.5.1.3.2. Quesiti e sintesi della metodologia	157
6.5.1.3.3. Efficacia clinica ed eventi avversi	157
6.5.1.3.4. Altre considerazioni	158
6.5.1.3.5. Bibliografia	158
6.5.1.4. Fitoderivati	159
6.5.1.4.1. Analisi del contesto	159
6.5.1.4.2. Quesiti e sintesi della metodologia	159
6.5.1.4.3. Quesito: La monoterapia con fitoterapici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?	159
6.5.1.4.4. Quesito: La combinazione di fitoterapici migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB?	160
6.5.1.4.5. Quesito: La Fitoterapia è superiore alla terapia con 5ARI nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?	160
6.5.1.4.6. Quesito: La Fitoterapia è superiore alla terapia con alfa1-litici nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?	161
6.5.1.4.7. Considerazioni economiche	161
6.5.1.4.8. Altre considerazioni: meccanismi di azione proposti per la fitoterapia.	161
6.5.1.4.9. Bibliografia	162
6.5.1.5. Inibitori della 5 alfa fosfodiesterasi	165
6.5.1.5.1. Analisi del contesto	165
6.5.1.5.2. Quesiti e sintesi della metodologia	165
6.5.1.5.3. Altre considerazioni iniziali	165
6.5.1.5.4. Efficacia clinica ed eventi avversi	165
6.5.1.5.5. Bibliografia	168
6.5.2. Terapie di combinazione	169
6.5.2.1. alfa1litici-inibitori della 5 alfa reduttasi	169
6.5.2.1.1. Analisi del contesto	169
6.5.2.1.2. Quesiti e sintesi della metodologia	169
6.5.2.1.3. Altre considerazioni iniziali	169
6.5.2.1.4. Efficacia clinica	169
6.5.2.1.4.1. Sintomi, parametri uro dinamici, qualità di vita	170
6.5.2.1.4.2. Riduzione del rischio di progressione dell'IPB	171
6.5.2.1.5. Eventi avversi	172
6.5.2.1.6. Sospensione dell' alfa1-litico	174
6.5.2.1.7. Considerazioni economiche	174
6.5.2.1.8. Bibliografia	174
6.5.2.2. alfa1 litici-anticolinergici	176
6.5.2.2.1. Analisi del contesto	176
6.5.2.2.2. Quesiti e sintesi della metodologia	176
6.5.2.2.3. Efficacia clinica ed eventi avversi	176
6.5.2.2.4. Altre considerazioni	177
6.5.2.2.5. Bibliografia	177
6.5.2.3. alfa1 litici-fitoderivati	178
6.5.2.3.1. Analisi del contesto	178
6.5.2.3.2. Quesiti e sintesi della metodologia	178
6.5.2.3.3. Efficacia clinica ed eventi avversi	178

6.5.2.3.4. Bibliografia	178
6.6. Terapia Chirurgica	179
6.6.1. Terapia chirurgica (parte A)	179
6.6.1.1. Chirurgia a cielo aperto	179
6.6.1.1.1. Analisi del contesto	179
6.6.1.1.2. Quesiti e sintesi della metodologia	179
6.6.1.1.3. Efficacia clinica e complicanze	179
6.6.1.2. TURP mono e bipolare	180
6.6.1.2.1. Analisi del contesto	180
6.6.1.2.2. Quesiti e sintesi della metodologia	181
6.6.1.2.3. Efficacia clinica e complicanze	181
6.6.1.2.3.1. TURP monopolare	181
6.6.1.2.3.2. TURP bipolare	182
6.6.1.2.4. Considerazioni economiche	182
6.6.1.3. TUIP	183
6.6.1.3.1. Analisi del contesto	183
6.6.1.3.2. Quesiti e sintesi della metodologia	183
6.6.1.3.3. Efficacia clinica e complicanze	183
6.6.1.4. TUVAP mono e bipolare	184
6.6.1.4.1. Analisi del contesto	184
6.6.1.4.2. Quesiti e sintesi della metodologia	184
6.6.1.4.3. Efficacia clinica e complicanze	184
6.6.1.4.3.1. TUVAP monopolare	184
6.6.1.4.3.2. TUVAP bipolare	185
6.6.1.4.4. Considerazioni economiche	185
6.6.1.5. Bibliografia	185
6.6.2. Terapia chirurgica (parte B): Laserterapie	189
6.6.2.1. Analisi del contesto	189
6.6.2.2. Quesiti e sintesi della metodologia	189
6.6.2.3. Altre considerazioni iniziali	189
6.6.2.4. Enucleazione prostatica con Laser ad Olmio (HOLEP)	189
6.6.2.4.1. Sintomi e qualità di vita	189
6.6.2.4.2. Tempo di cateterizzazione e di degenza	190
6.6.2.4.3. Eventi avversi	190
6.6.2.4.4. Considerazioni economiche	191
6.6.2.4.5. Bibliografia	192
6.6.2.5. Laser a Tullio	192
6.6.2.5.1. Vaporesezione	192
6.6.2.5.1.1. Sintomi e qualità di vita	192
6.6.2.5.1.2. Tempo di cateterizzazione e di degenza	193
6.6.2.5.1.3. Eventi avversi	193
6.6.2.5.2. Vapoenucleazione	194
6.6.2.5.2.1. Sintomi e qualità di vita	194
6.6.2.5.2.2. Tempo di cateterizzazione e di degenza	194
6.6.2.5.2.3. Eventi avversi	194
6.6.2.5.3. Bibliografia	194
6.6.2.6. KTP	194
6.6.2.6.1. Sintomi e qualità di vita	195
6.6.2.6.2. Tempo di cateterizzazione e di degenza	195
6.6.2.6.3. Eventi avversi	196
6.6.2.6.4. Considerazioni economiche	197
6.6.2.6.5. Bibliografia	197
6.7. Terapie mininvasive	198
6.7.1. Analisi del contesto	198
6.7.2. Quesiti e sintesi della metodologia	198
6.7.3. Altre considerazioni iniziali	198
6.7.4. TransUrethral Microwave Thermotherapy (TUMT)	198
6.7.4.1. Sintomi e qualità di vita	199
6.7.4.2. Tempo di cateterizzazione e di degenza	199

6.7.4.3. Eventi avversi	199
6.7.4.4. Considerazioni economiche	200
6.7.4.5. Bibliografia	200
6.7.5. TransUrethral Needle Ablation (TUNA)	200
6.7.5.1. Sintomi e qualità di vita	200
6.7.5.2. Tempo di cateterizzazione e degenza	201
6.7.5.3. Eventi avversi	201
6.7.5.4. Considerazioni economiche	201
6.7.5.5. Bibliografia	201
6.7.6. Botox intraprostatico	202
6.7.6.1. Sintomi e qualità di vita	202
6.7.6.2. Tempo di cateterizzazione e degenza	202
6.7.6.3. Eventi avversi	202
6.7.6.4. Bibliografia	202
6.7.7. Stent prostatici	202
6.7.7.1. Sintomi e qualità di vita	203
6.7.7.2. Tempo di cateterizzazione e degenza	203
6.7.7.3. Eventi avversi	203
6.7.7.4. Bibliografia	203
6.8. Valutazioni economiche	204
6.8.1. Analisi del contesto	204
6.8.2. Metodica delle valutazioni economiche	204
6.8.3. Quesiti e metodologia delle valutazioni economiche	206
6.8.3.1. Risultati della ricerca bibliografica	206
6.8.4. Altre considerazioni iniziali	208
6.8.5. Differenze di “cost effectiveness” tra terapie mediche	208
6.8.6. Differenze di “cost effectiveness” tra terapie mediche e chirurgiche (TURP)	209
6.8.7. Differenze di “cost effectiveness” tra terapie chirurgiche	209
6.8.8. Bibliografia	211
6.9. Follow up delle terapie mediche e chirurgiche	212
6.9.1. Analisi del contesto	212
6.9.2. Quesiti	212
6.9.3. Intervalli dei controlli ambulatoriali	212
6.9.4. Altre considerazioni	213
6.9.5. Bibliografia	213
6.10. Gestione della ritenzione acuta d’urina	214
6.10.1. Analisi del contesto	214
6.10.2. Quesiti	214
6.10.3. Cateterismo vescicale esclusivo	214
6.10.4. Cateterismo vescicale associato a terapia alfa1	214
6.10.5. Bibliografia	215
7. Implementazione delle linee guida	217
7.1. Definizione di Implementazione di una Linea Guida	218
7.2. Costituzione di un gruppo per il programma di implementazione	218
7.3. Scelta delle raccomandazioni da implementare	219
7.4. Analisi dei fattori di ostacolo e dei fattori favorenti l’adozione delle raccomandazioni	219
7.5. Definizione delle strategie di implementazione	220
7.6. Processo di valutazione	221
7.7. Conclusioni	221
7.8. Bibliografia	222
8. Acronimi	223
9. Appendici	228

9.1. Commissione della Linea Guida	229
9.2. Dichiarazione di conflitto di interesse	231
9.3. Algoritmo diagnostico	234
9.4. Clinical care pathways	236
9.5. Quesiti clinici	239
9.6. PICOt	241
9.7. Sintassi della ricerca bibliografica	261
9.8. Extraction Form	266
9.9. Profili di prova	268
9.10. Check list: qualità dei lavori	279
9.11. Diagramma di selezione della ricerca bibliografica	280
9.12. Risultati votazioni della Consensus Conference	284
9.13. Elenco dei partecipanti alla Consensus Conference	287
9.14. Commenti alla Consensus Conference	289

1. **Definizione e limiti di applicazione**

1.1.

Introduzione

Come già sottolineato nella prima edizione di queste linee guida [1] l'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una condizione morbosa che comporta una sintomatologia in grado di alterare la qualità di vita dei pazienti e che ha un forte impatto socioeconomico dovuto all'alta prevalenza. Considerando che la prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età, e che l'invecchiamento progressivo della popolazione è un fenomeno particolarmente rilevante in Italia, l'impatto economico della patologia sarà sempre più importante.

Dall'ultima revisione delle LG [2] nuovi farmaci, o categorie di farmaci, sono stati proposti per il trattamento della patologia, nuovi dati sulle monoterapie mediche e sulle terapie di combinazione sono emersi, nuove tecniche chirurgiche sono entrate nella pratica clinica ed è migliorata la comprensione della genesi dei sintomi della basse vie urinarie (LUTS), rendendo necessario l'ulteriore aggiornamento delle linee guida.

Le basse vie urinarie sono un'unità funzionale integrata, comprendente la vescica, il collo vescicale, la prostata e l'uretra, controllata dal sistema nervoso centrale e periferico. I LUTS includono sintomi della fase di riempimento e svuotamento vescicale che possono essere generati dalla disfunzione di questa unità funzionale ma anche da alterazioni di apparati diversi. Patologie cardiovascolari, endocrine, metaboliche, renali e respiratorie, spesso alterando la produzione di urina, possono comportare sintomi urinari. Per questa ragione sono comparse nell'uso comune termini quali "LUTS indipendenti da IPB" [3] o "LUTS non neurogenici del maschio" [4]. La commissione ha però deciso di focalizzare ancora una volta le LG sui "LUTS correlati all'IPB" (LUTS/IPB) in modo da renderle meglio applicabili e implementabili nel contesto sanitario italiano (i farmaci rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale hanno come indicazione terapeutica l'IPB, la nomenclatura dei DRG 348 e 349 è iperplasia prostatica benigna con o senza complicanze, e IPB e iperplasia prostatica benigna sono termini usuali ben compresi da tutte le categorie di sanitari e dai pazienti).

Dopo aver rivalutato le raccomandazioni e l'algoritmo diagnostico dell'ultimo aggiornamento delle LG [2] e averle confrontate con le indicazioni della "International Consultation of Urologic Diseases" del 2005, riviste e pubblicate nel 2009 [5], è stato deciso che non fosse necessario effettuare un revisione degli algoritmi diagnostici. Sono state fatte alcune modifiche, basate sul consenso unanime della commissione, la più significativa delle quali riguarda la definizione del paziente in cui è necessario dosare il PSA. Gli algoritmi modificati, pubblicati nella appendice 9.3, continuano a derivare dalla precedente metodologia di lavoro e la forza di raccomandazione riflette la gradazione definita dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS) [6].

La terapia dei LUTS/IPB, sia medica sia chirurgica, necessitava viceversa un'approfondita revisione. In questo caso è stato deciso di applicare la metodologia "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE) considerata attualmente la migliore e che è la più utilizzata dalle principali associazioni scientifiche in tutto il mondo [7-12].

1.2. Definizione

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una malattia cronica caratterizzata da alterazioni della prostata che comportano sintomi delle basse vie urinarie (LUTS), legati alle fasi di riempimento e svuotamento vescicale e al periodo postminzionale (Tabella 1.1), che interferiscono sulla qualità di vita dei soggetti di sesso maschile. [Nuovo]*

* [Nuovo]: Definizione o affermazione nuova o modificata rispetto alla precedente stesura delle LG.

TABELLA 1.1. LUTS: Sintomi delle basse vie urinarie

Sintomi della fase di svuotamento vescicale	Sintomi della fase di riempimento vescicale	Sintomi della fase post minzionale
Esitazione iniziale	Urgenza	Sensazione di mancato svuotamento vescicale
Intermittenza	Pollachiuria	Sgocciolamento post minzionale
Mitto debole	Nicturia	
Uso del torchio addominale	Incontinenza da urgenza	
Mitto bifido o a spruzzo	Alterata sensazione vescicale	
Sgocciolamento terminale		

1.3. Scopo della Linea Guida

Le LG sono state prodotte con lo scopo di avere una funzione culturale/educativa e di essere uno strumento per:

1. aiutare il medico e il paziente nei processi di decision-making riguardanti la gestione dei LUTS/IPB [Nuovo]*;
2. sostenere i processi di miglioramento continuo della qualità delle prestazioni [Nuovo]*.

Non è intenzione di questa pubblicazione essere uno strumento "regolatorio", né di definire degli standard o dei rigidi protocolli per percorsi diagnostico-terapeutici.

1.4. Popolazione bersaglio

Le presenti Linee Guida sono applicabili agli uomini con i segni e sintomi delle basse vie urinarie riferibili ad IPB (LUTS/IPB).

Siccome l'affezione è presente, seppur con bassi tassi di prevalenza, anche nella popolazione maschile con meno di 50 anni non è stato posto alcun limite di età alla popolazione bersaglio.

1.5. Utilizzatori

Le LG sono rivolte a:

1. i clinici coinvolti nei vari aspetti della gestione della patologia (MMG, urologi, geriatri, internisti, radiologi)
2. i membri degli organismi che si occupano del miglioramento continuo della qualità delle prestazioni e di empowerment del paziente [Nuovo]*.
3. i decision makers della sanità pubblica e privata [Nuovo]*.

1.6. Rapporto Linea Guida - decisioni cliniche

Le raccomandazioni sono state redatte per entrare a far parte del processo di decisione clinica basata sull'evidenza, ma non ne costituiscono l'unico aspetto.

Tale processo si deve basare su [13]:

1. bilancio beneficio/rischio che si evince dall'evidenza scientifica (dato prodotto dalla linea guida)
2. storia e condizione clinica del paziente
3. preferenze del paziente

Per ogni singolo paziente la decisione finale verrà presa considerando tutti e tre gli aspetti, filtrati dall'esperienza clinica del medico[Nuovo]*.

1.7.

Durata di validità

E' prevista la revisione della Linee Guida non oltre i 5 anni dalla pubblicazione

1.8.

Produttori della Linea Guida

Le LG sono prodotte da una società scientifica urologica a carattere nazionale, l'AURO.it (il cui statuto e "mission" possono essere consultati sul sito www.auro.it) grazie alla collaborazione di una associazione di medici di medicina generale (Associazione Italiana Medici di Famiglia, AIMEF, www.aimef.org).

Sono state redatte da una commissione multidisciplinare composta da 10 membri comprendente urologi, medici di medicina generale, geriatri, medici di direzione sanitaria ed epidemiologi, che si è avvalsa, nella fase di produzione e di revisione, di collaboratori e opinion leaders in rappresentanza di varie associazioni coinvolte nei diversi aspetti della gestione dei pazienti con LUTS/IPB (*Appendice 9.1*)

1.9.

Conflitto d'interesse

Le LG sono state prodotte grazie alla sponsorizzazione non condizionante della GlaxoSmithKline (GSK) SpA. Lo sponsor non ha partecipato ad alcuna fase della loro produzione.

La Consensus Conference si è svolta a porte aperte. È stata data ampia comunicazione della data e del luogo del suo svolgimento, attraverso gli organi di AURO.it, in particolare il sito www.auro.it, e ripetute e.news.

I membri della commissione non hanno percepito alcun compenso per l'impegno dedicato alla produzione delle LG. Ognuno ha compilato una dettagliata dichiarazione di conflitti di interesse comprendente consulenze, compensi ricevuti per relazioni o articoli scientifici, supporti per studi clinici, supporti per la partecipazione a congressi o possesso di quote azionarie, riguardanti ditte coinvolte nella produzione di prodotti per il trattamento dei pazienti con LUTS/IPB nel periodo di redazione delle LG. (*Appendice 9.2*)

1.10.

Bibliografia

1. AA.VV. 8° Auroline Linee Guida per l'Iperplasia Prostatica Benigna – Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. www.auro.it/wp-content/uploads/2008/03/lg8.pdf?linee-guida-IPB-iperplasia-prostatica-benigna. Last accessed 12/30/2010
2. Spatafora S, Conti G, Perachino M, Casarico A, Mazzi G, Pappagallo GL; AURO.it BPH Guidelines Committee. Evidence-based guidelines for the management of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jul;23(7):1715-32.
3. AA.VV. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) (revised 2010) [www.aunanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chap_1_GuidelineManagementof\(BPH\).pdf](http://www.aunanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chap_1_GuidelineManagementof(BPH).pdf). Last accessed 02/28/2011
4. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. www.uroweb.org/gls/pdf/BPH%202010.pdf. Last accessed 12/30/2010
5. Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J; International Scientific Committee. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol.* 2009 Apr;181(4):1779-87.
6. Linee Guida: Metodologia: Schema di grading CeVEAS. www.ceveas.it/ceveas/viewPage.do?idp=209. Last accessed 04/04/2003
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008 May 24;336(7654):1170-3. Erratum In: *BMJ.* 2008 Jun 21;336(7658):
8. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008 May 17;336(7653):1106-10. Erratum in: *BMJ.* 2008 May
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008 May 10;336(7652):1049-51. Erratum in: *BMJ.* 2008 Jun 21;336(7658)
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008 May 3;336(7651):995-8.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
12. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744
13. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ.* 2002 Jun 8;324(7350):1350.

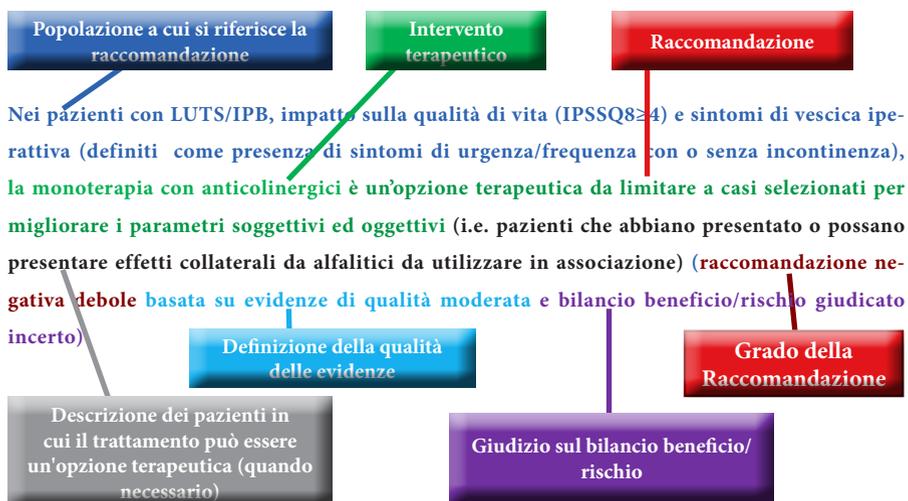
2.

Sintesi delle Raccomandazioni

2.1. Come interpretare le Raccomandazioni

Tabella 2.1.-1 Definizione e grado delle raccomandazioni		
Raccomandazione		
Grado	Testo	Definizione
Positiva forte	L' opzione terapeutica raccomandata per ...	definisce il trattamento in esame come opzione terapeutica di prima scelta (per rapporto beneficio/rischio favorevole)
Positiva debole	Un' opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per ...	indica la possibilità di considerare come prima opzione la strategia terapeutica analizzata, consapevoli però di avere a disposizione alternative che a seconda dei casi potrebbero offrire analoghi o più idonei benefici
Negativa debole	Un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per ...	non esclude il trattamento in oggetto, ma ne limita con forza l'utilizzo in casi selezionati, comportamento clinico che deve essere accompagnato da un'informazione approfondita data al paziente per coinvolgerlo consapevolmente nel percorso terapeutico
Negativa forte	Un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per ...	definisce il trattamento in esame come opzione terapeutica da evitare (causa rapporto beneficio/rischio sfavorevole o assenza di evidenze sperimentali)

Figura 2.1.-1. Struttura della raccomandazione



2.2.

Fattori di rischio di progressione

La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come “la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione”, identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Sulla base della qualità delle evidenze trovate in letteratura la commissione suggerisce che: a) il PSA, il volume prostatico e l'età possono essere considerati fattori di rischio di progressione dell'IPB e potrebbero essere presi in considerazione prima di intraprendere una scelta terapeutica (decisione basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio non applicabile); b) il Qmax, la severità dei sintomi, il residuo postmizionale e l'infiammazione prostatica non dovrebbero essere considerati fattori di rischio di progressione dell'IPB (decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio non applicabile); c) non è in grado di esprimere un giudizio sull'utilizzo di altri parametri come fattori di rischio dell'IPB (decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche).

2.3.

Trattamenti conservativi

2.3.1.

Vigile Attesa

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la vigile attesa è una opzione terapeutica che non dovrebbe essere considerata come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato sfavorevole).

2.3.2

Cambiamenti di stile di vita

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) i cambiamenti di stile di vita sono un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole).

2.4. Terapia Medica

2.4.1. Monoterapie

2.4.1.1. ALFALITICI

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la monoterapia con tamsulosina, alfuzosina o silodosina è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi ([raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole](#)).

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la monoterapia con doxazosina o terazosina è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi (i.e. pazienti in cui gli eventuali effetti ipotensivi non comporterebbero problemi clinici) ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la monoterapia con alfa-litici è un'opzione terapeutica da riservare a casi selezionati per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL e peggioramento dei sintomi (i.e. pazienti in cui è importante solo la riduzione del rischio di peggioramento dei sintomi) ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

Dall'incompletezza dei dati della letteratura, anche se alcuni di alta qualità, la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra molecole appartenenti alla classe degli alfa-litici ([decisione basata su incomplete evidenze di qualità alta/moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

2.4.1.2. INIBITORI DELLA 5 ALFA-REDUTTASI

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la monoterapia con Finasteride è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)) ed è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi (solo per prostate di volume \geq 30-40ml) ([raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole](#)).

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e volume prostatico \geq 30ml, la monoterapia con Dutasteride è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi ([raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)) e per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi ([raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole](#)).

Dall'assenza di dati affidabili disponibili in letteratura la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra molecole appartenenti alla classe degli inibitori della 5 alfa reduttasi ([decisione basata sull'assenza di evidenze di qualità affidabile](#)).

2.4.1.3 ANTICOLINERGICI

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e sintomi di vescica iperattiva (definiti come presenza di sintomi di urgenza/frequenza con o senza incontinenza), la monoterapia con anticolinergici è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (i.e. pazienti che abbiano presentato o possano presentare effetti collaterali da alfalitici da utilizzare in associazione) ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)) mentre non è possibile esprimere una raccomandazione per l'utilizzo della monoterapia nella popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) per l'assenza di dati in letteratura ([decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche](#)).

2.4.1.4. FITOTERAPICI

Nei pazienti con LUTS/IPB e impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la monoterapia con Serenoa Repens (estratta ad esano) è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p.es. pazienti che desiderano essere trattati con fitoterapici) (**raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

Nei pazienti con LUTS/IPB e impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) La monoterapia con Serenoa Repens (altre estrazioni) è un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (**raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato sfavorevole**).

Nei pazienti con LUTS/IPB e impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) le monoterapie con Pygeum Africanum e Mepartricina non dovrebbero essere considerate come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (**raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità bassa-molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

Nei pazienti con LUTS/IPB e impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la terapia di associazione serenoa repens (altre estrazioni) ed urtica dioica è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (**raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

2.4.1.5. INIBITORI DELLA 5 FOSFO-DIESTERASI

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la monoterapia con tadalafil 5 mg è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p.es. pazienti con LUTS/IPB e disfunzione erettile, desiderosi di trattare quest'ultima) (**raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la monoterapia con vardenafil o sildenafil non dovrebbe essere considerata come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (**raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

2.4.2.

Terapie di combinazione

2.4.2.1. ALFALITICI ed INIBITORI DELLA 5 ALFA-REDUTTASI

Nella popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la terapia di combinazione alfa litico-5ARI è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (**raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**) e un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi (**raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e rischio di progressione (definito come volume prostatico \geq 30ml e PSA \geq 1,5ng/ml), la terapia di combinazione alfa litico-5ARI è l'opzione terapeutica raccomandata per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (**raccomandazione positiva forte basata su evidenze di alta qualità e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole**) e per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi (**raccomandazione positiva forte basata su evidenze di alta qualità e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole**).

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la sospensione dell'alfa litico dopo un periodo di terapia di combinazione alfa litico-5ARI è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati (p.es. pazienti in cui il controllo dei sintomi e della loro progressione è meno prioritario rispetto alla riduzione del rischio di RAU e di chirurgia IPB-correlata) (**raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio incerto**).

2.4.2.2. ALFALITICI ed ANTICOLINERGICI

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e sintomi di vescica iperattiva (definiti come presenza di sintomi di urgenza/frequenza con o senza incontinenza), la terapia di combinazione alfa litico-anticolinergico è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare

i parametri soggettivi ed oggettivi ([raccomandazione positiva debole basata su evidenze di alta qualità e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)) mentre non è possibile esprimere una raccomandazione per l'utilizzo della associazione nella popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) per l'assenza di dati in letteratura ([decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche](#)).

2.4.2.3 ALFALITICI e FITOTERAPICI

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la terapia di combinazione alfalitico–fitoterapico è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi (p.es. pazienti in trattamento alfalitico che desiderano essere trattati anche con fitoterapici) ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

2.5. Terapia Chirurgica

2.5.1. Chirurgia a cielo aperto

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la chirurgia a cielo aperto è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (i.e. pazienti con prostate di peso \geq 80gr., valore stabilito in base al peso medio prostatico riportato dai lavori analizzati e dall'opinione degli esperti della Consensus Conference) ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

2.5.2. TURP

2.5.2.1. TURP MONOPOLARE

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TURP monopolare è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi ([raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole](#)).

2.5.2.2. TURP BIPOLARE

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TURP bipolare è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi ([raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole](#)).

2.5.3. TUIP

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TUIP è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (i.e. pazienti con prostate di peso \leq 30 gr, valore stabilito in base al peso medio prostatico riportato dai lavori analizzati e dall'opinione degli esperti della Consensus Conference) ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

2.5.4 TUVAP

2.5.4.1. TUVAP MONOPOLARE

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TUVAP monopolare è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (i.e pazienti con prostate di volume medio piccolo - \leq 30-40gr. - valore stabilito in base al peso medio prostatico riportato dai lavori analizzati e dall'opinione della commissione) (**raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

2.5.4.2. TUVAP BIPOLARE

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TUVAP bipolare è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p. es. pazienti con volume prostatico medio di 60-80 gr - valore stabilito in base al peso medio prostatico riportato dai lavori analizzati e dall'opinione della commissione - con problemi emocoagulativi o in terapia anticoagulante) (**raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

2.5.5. Laser terapie

2.5.5.1. HOLEP

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) La Holep è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (**raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole**).

2.5.5.2. LASER a TULLIO

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la Vaporesezione con Tullio è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p. es. pazienti afferenti a centri con esperienza per la metodica) (**raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

In considerazione dei pochi dati disponibili, di qualità molto bassa, e del rapporto beneficio/rischio incerto, ribadito anche dalla Consensus Conference degli esperti, dell'utilizzo allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB della Vapoenucleazione con Tullio, la commissione ritiene di non di poter esprimere una raccomandazione clinica, auspicando il suo utilizzo in studi clinici randomizzati (**decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

2.5.5.3. KTP

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) il Laser KTP è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p. es. pazienti con turbe della coagulazione, ad alto rischio cardiovascolare e/o anestesilogico) (**raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto**).

2.6. Terapie mininvasive

2.6.1. TUMT

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TUMT è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p.es. pazienti con turbe della coagulazione, ad alto rischio anestesiológico o che preferiscono non sottoporsi a chirurgia). (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

2.6.2. TUNA

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TUNA è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p.es. pazienti con turbe della coagulazione, ad alto rischio anestesiológico o che preferiscono non sottoporsi a chirurgia). (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

2.6.3. Botox intraprostatico

In considerazione dei pochi dati disponibili, di qualità molto bassa, e del rapporto beneficio/rischio incerto, ribadito anche dalla Consensus Conference degli esperti, dell'utilizzo allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB delle iniezioni intraprostatiche di Botox, la commissione ritiene di non poter esprimere una raccomandazione clinica, auspicando il loro utilizzo in studi clinici randomizzati (decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

2.6.4. Stent prostatici

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) gli Stent prostatici sono un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato sfavorevole).

2.7. Valutazioni economiche

2.7.1. Rapporto costo-efficacia tra terapia medica e chirurgica

Dai limiti di trasferibilità delle evidenze, dalla loro incompletezza, dalla mancanza di definizione di una soglia di costo efficacia nel SSN italiano e dalla eterogeneità regionale, la commissione non ritiene di poter esprimere una raccomandazione sul rapporto costo-efficacia tra trattamenti chirurgici e terapia medica per LUTS/IPB, tuttavia alcuni dati potrebbero far ipotizzare che la terapia medica possa essere meno costosa, anche nel lungo termine (ipotesi basata su poche evidenze di bassa qualità e bilancio beneficio/rischio considerato inapplicabile).

2.7.2.

Rapporto costo-efficacia tra trattamenti chirurgici

Dai limiti di trasferibilità delle evidenze, dalla mancanza di definizione di una soglia di costo efficacia nel SSN italiano e dalla eterogeneità regionale, la commissione non ritiene di poter esprimere una raccomandazione sul rapporto costo-efficacia dei trattamenti chirurgici per LUTS/IPB, tuttavia alcuni dati possono far ipotizzare che la TURP sia costo-efficace rispetto alle altre terapie chirurgiche (ipotesi basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio considerato inapplicabile).

2.8. Follow-up

2.8.1.

Paziente in terapia medica

In considerazione dei pochi dati disponibili, di qualità molto bassa, la commissione propone uno schema di follow up dei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) in trattamento conservativo/terapia medica, concordato ed approvato dalla Consensus Conference degli esperti (decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato non applicabile).

	Cambiamenti stile vita	Fitoterapici	Alfalitici	Anticolinergici + Alfalitici	PDE5i	5-ARI	5ARI + alfalitico
4/ 6 sett.	x		x	x	x		x
3 m.		x				x	
6 m	x		x	x	x		x
12 m.	x	x	x	x	x	x	x

2.8.1

Paziente sottoposto a trattamento invasivo

In considerazione dell'assenza di dati disponibili in letteratura, la commissione propone uno schema di follow up dei pazienti dopo trattamento chirurgico eseguito per LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), concordato ed approvato dalla Consensus Conference degli esperti (decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche).

	Tutti i trattamenti
4 – 6 settimane	X
3 mesi	
6 mesi	X
12 mesi	X (fine del follow up)

2.9.

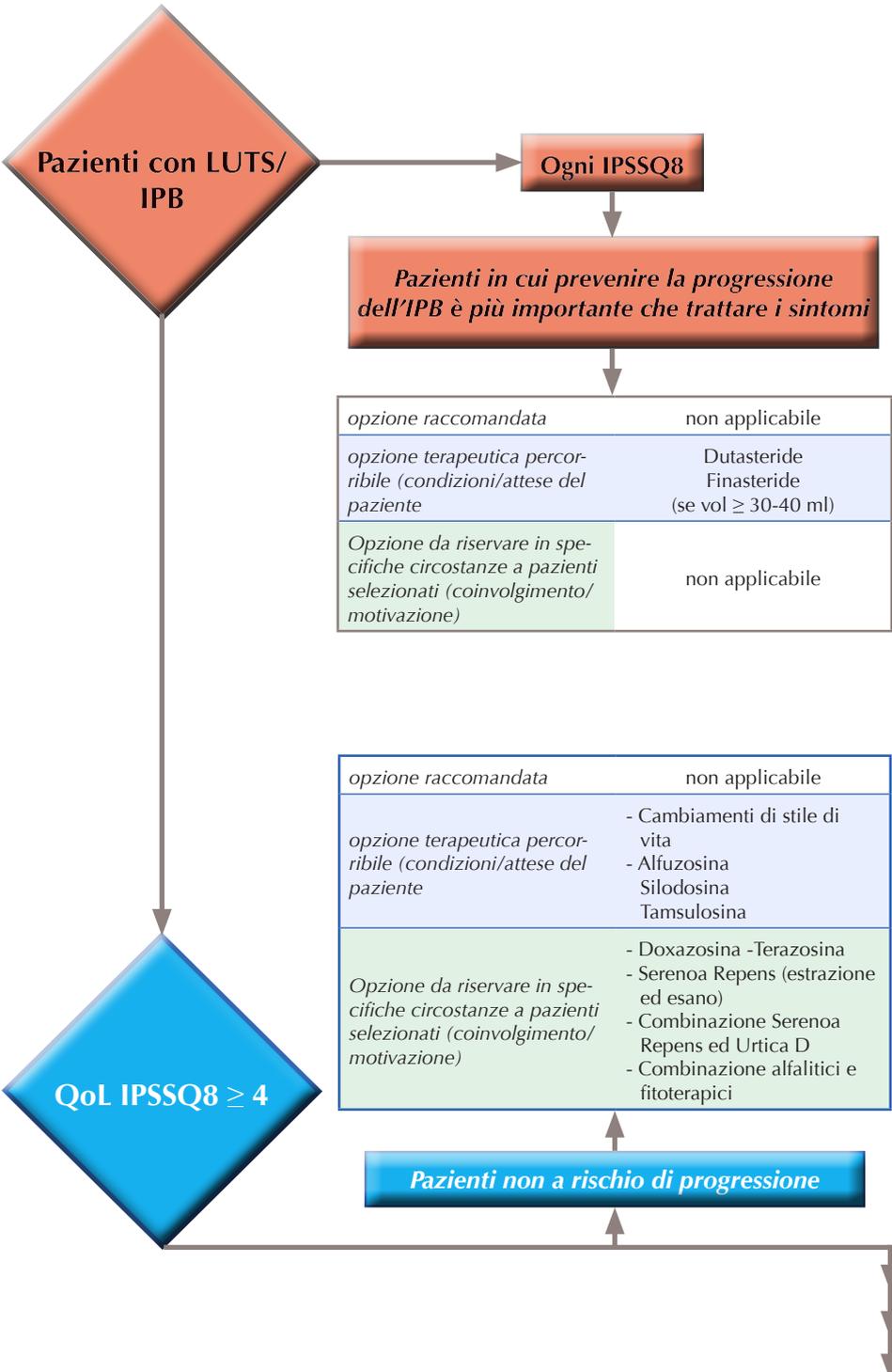
Gestione della ritenzione acuta d'urina

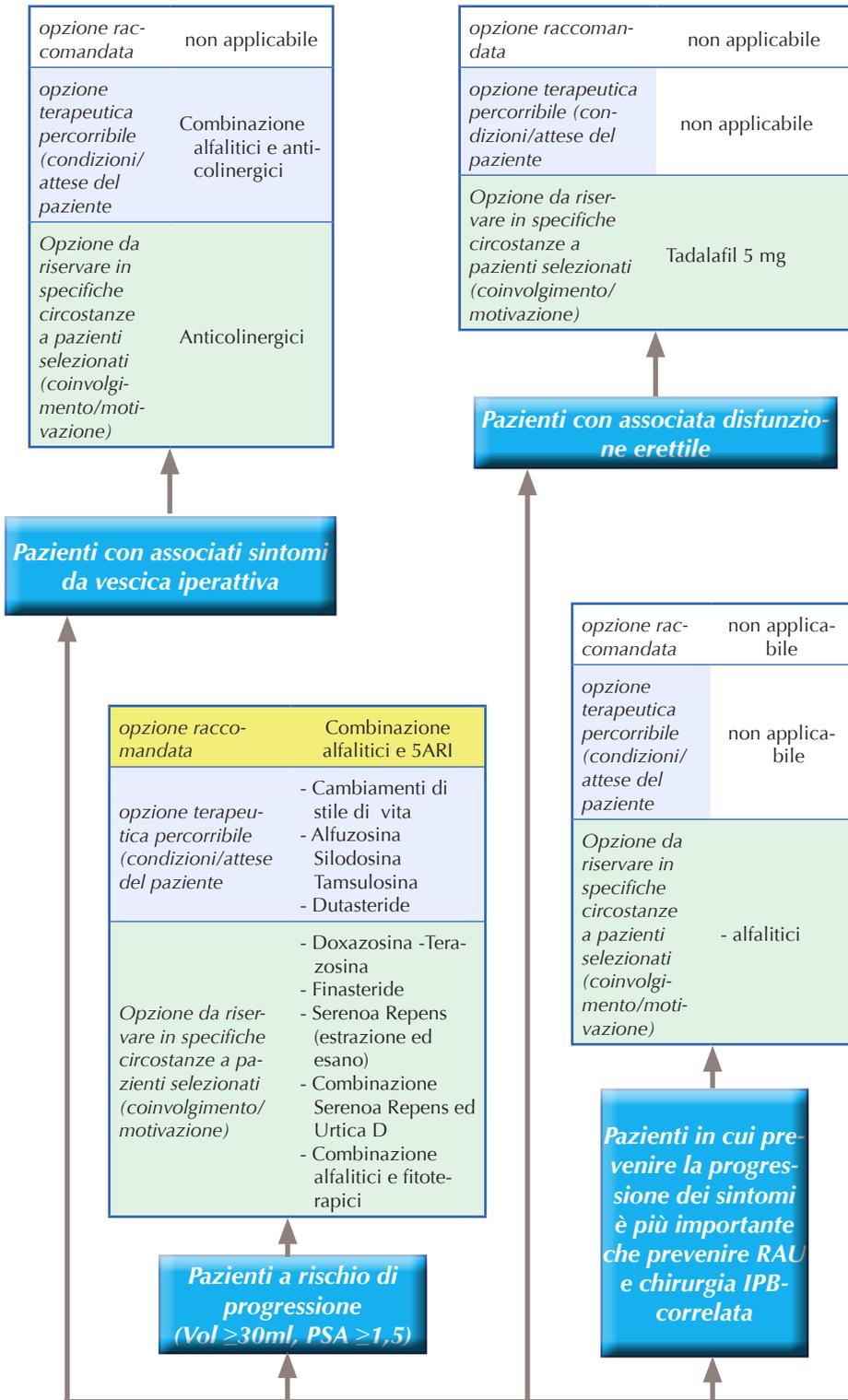
Per la gestione della ritenzione acuta d'urina correlata all'IPB il trattamento associato cateterizzazione vescicale e terapia alfa1 bloccanti è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità molto bassa e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole) mentre l'esclusiva cateterizzazione vescicale è una opzione terapeutica da limitare a casi selezionati (i.e. pazienti che abbiano già presentato o possano avere effetti collaterali dalla terapia alfa1 bloccanti) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto)

3.

Algoritmi terapeutici

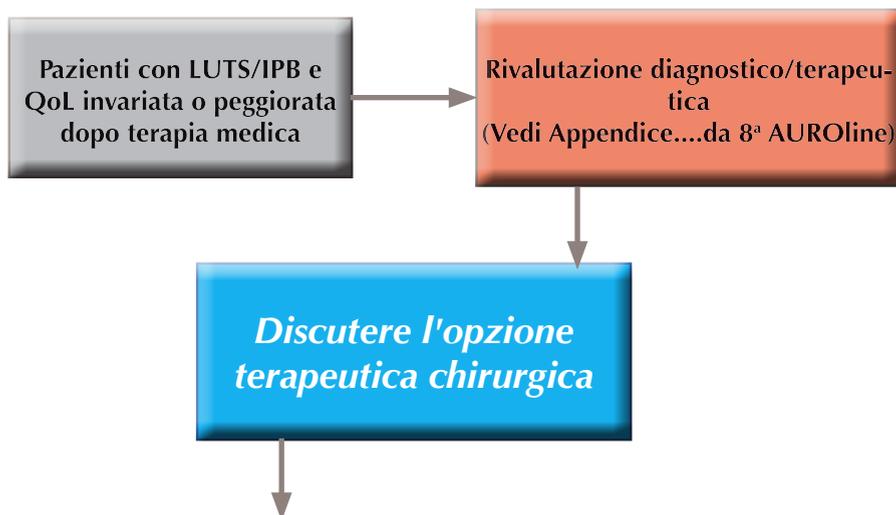
3.1. Algoritmo terapia medica





3.2.

Algoritmo terapia chirurgica



opzione raccomandata	non applicabile	
<i>opzione terapeutica percorribile (condizioni/attese del paziente)</i>	- TUR monopolare	
	- TUR bipolare	
	- HoLEP	
<i>Opzione da riservare in specifiche circostanze a pazienti selezionati (coinvolgimento/motivazione)</i>	- Chirurgia a cielo aperto	Vol prostata ≥ 80 g
	- TUIP	Vol prostata ≤ 30 g
	- TUVAP monopolare	Vol prostata $\leq 30-40$ g
	- TUVAP bipolare	Vol prostata 60-80 g, con problemi emocoagulativi o in terapia anticoagulante
	- Vaporesezione a Tullio	Pazienti afferenti a centri con esperienza per la metodica
	KTP	pazienti con turbe della coagulazione, ad alto rischio cardiovascolare e/o anestesiológico
TUMT	Pazienti con turbe della coagulazione, ad alto rischio anestesiológico o che preferiscono non sottoporsi a chirurgia.	
TUNA	Pazienti con turbe della coagulazione, ad alto rischio anestesiológico o che preferiscono non sottoporsi a chirurgia.,	

4.

Metodologia

4.1. Metodologia della linea guida

Questa Linea Guida è basata sull'evidenza scientifica (Evidence Based Clinical Guideline - EBCG). Essa è stata prodotta sui dettami del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York (per quanto riguarda le modalità di ricerca bibliografica)[1], sul sistema GRADE (per quanto riguarda la forza delle evidenze e il grado di raccomandazione) [2-7] e della Conference on Guidelines Standardization (per quanto concerne il report) [8]. Sono stati seguiti, inoltre, i tradizionali passaggi per la produzione delle precedenti Auroline [9], derivati dalle indicazioni della FISM [10], che vedevano nell'organizzazione di una Consensus Conference un momento qualificante del processo metodologico.

4.2. Composizione della Commissione

Nella scelta della composizione della commissione sono stati seguiti i principi che hanno regolato le precedenti Auroline [9] e quelli enunciati dal PNLG [11]. È ritenuto ideale un gruppo multidisciplinare di 10-20 membri che rappresenti tutte le figure professionali coinvolte nella gestione della patologia in oggetto e che includa anche un esperto nella valutazione della qualità metodologica dei lavori recensiti, un esperto degli aspetti organizzativo-gestionali, capace di comprendere le implicazioni organizzative delle raccomandazioni e un esperto in economia sanitaria. La commissione che ha redatto queste LG risponde in pieno a queste caratteristiche (vedi Appendice 9.1).

4.3. Processo metodologico di produzione della Linea Guida

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta:

1. definizione del clinical care pathway (rappresentazione in forma di diagramma di flusso del percorso diagnostico-terapeutico specifico, sulla base del quale giungere alla individuazione dei temi meritevoli di attenzione per la presente linea-guida)
2. definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione
3. individuazione di tutti gli outcome relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico
4. ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione
5. sintesi delle prove per singolo outcome ritenuto "essenziale" o "importante"
6. valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome
7. valutazione della qualità globale delle prove
8. bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento
9. definizione della forza della raccomandazione
10. formulazione della raccomandazione

4.3.1. Clinical Care Pathways

Per prima cosa la commissione ha definito le flow chart di terapia medica e chirurgica che descrivono i percorsi terapeutici ritenuti standard al momento dell'inizio dei lavori (vedi Appendice 9.4). Ciò ha permesso di identificare gli “snodi” decisionali e definire i quesiti clinici ritenuti rilevanti. La commissione ha identificato 45, specificati nell'appendice 9.5.

4.3.2 Definizione del quesito clinico

Ciascun quesito clinico è stato definito in modo esplicito tenendo conto delle dimensioni rappresentate dall'acronimo **PICOT**, che indica la necessità di definire:

- Popolazione target della raccomandazione;
- Intervento (farmaco, intervento chirurgico o riabilitativo, ecc.) oggetto della raccomandazione;
- Confronto (altro farmaco, placebo, ...), o quale altro intervento/strategia assistenziale si vuole considerare nella raccomandazione;
- Outcome (esiti) di interesse per la formulazione della raccomandazione.
- tipo di studio, ovvero disegno sperimentale (prospettico randomizzato, non randomizzato, retrospettivo, ecc.)

Le definizioni dei vari aspetti dei PICOT sono esplicitate nell'appendice 9.6

4.3.3. Individuazione e valutazione dell'importanza relativa degli outcome

Gli outcome sono stati dapprima identificati e successivamente classificati in termini di importanza come:

- outcome importanti ed essenziali (talvolta indicati come “critici”)
- outcome importanti ma non essenziali
- outcome non importanti

La valutazione dell'importanza degli outcome è stata effettuata mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. La classificazione degli outcome è specificata, per ogni quesito clinico, nell'appendice 9.6.

In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome sono stati o meno considerati nella revisione della letteratura e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in Tabella 4.3.-1.

In questa fase sono stati individuati sia outcome positivi (“benefici”) sia negativi (“danni”).

Tab.4.-1 Classificazione degli <i>outcome</i> proposta dal metodo GRADE			
RATING (mediana del voto)	IMPORTANZA	INCLUSO IN	
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove	Si
		raccomandazione	Si
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove	Si
		raccomandazione	No
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove	No
		raccomandazione	No

4.3.4. Ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione

La ricerca ha mirato ad identificare dati pubblicati e non pubblicati sugli effetti positivi o negativi dei diversi interventi. Si è proceduto alla esame della bibliografica su fonti primarie (Database Medline ed Embase) e secondarie: banche dati del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) dell'Università di York (DARE -Database of reviews of Effects; NHS EED -Economic Evaluation Database, HTA-Health Technology Assessment Database), la precedente Linea Guida Auro sull'IPB, le LG internazionali e le revisioni sistematiche della Cochrane. Sono inoltre stati ricercati i lavori registrati ma non pubblicati su www.trials.gov e gli abstract strutturati dei congressi EAU ed AUA.

La ricerca ha interessato il periodo che va dal 01/8/2006 al 31/12/2010. Sono stati inoltre rivalutati tutti i lavori che erano stati ritenuti rilevanti per la produzione delle precedenti LG oggetto di questa revisione [12], compreso il suo aggiornamento [13]. Sono state prese in considerazione anche pubblicazioni antecedenti o successive alle date sopra riportate solo se di riconosciuta importanza nel mondo scientifico (milestones) o nel caso la ricerca della letteratura non abbia rilevato alcuna voce bibliografica compresa nel range di date sopra indicato.

La sintassi delle varie ricerche bibliografiche è esplicitata nell'appendice 9.7

Con le varie ricerche effettuate sono stati rilevati in totale 2328 lavori, ne sono stati estratti 1690, 1357 sono stati eliminati con motivazione e 333 sono stati inseriti nelle analisi (vedi Tabella 4.3.-2). Nell'appendice 9.11 è illustrato il diagramma di selezione dei lavori per ogni argomento.

Tabella 4.-2 Diagramma di selezione della ricerca bibliografica					
ricerca bibliografica		Lavori rilevati	Estratti	Eliminati con motivo	Valutati
	Nuova ricerca della letteratura	1398	772	525	247
	Articoli valutati nella precedente Linea Guida	930	918	832	86
	Totale	2328	1690	1357	333

4.3.5. Valutazione economica dell'intervento

La valutazione economica è stata valutata come rapporto fra le differenze di costo di due o più trattamenti e le loro differenze di efficacia. I costi, misurati in termini monetari, sono stati espressi come costi diretti (suddivisi in sanitari - ricoveri, farmaci, visite - e non sanitari - assistenza ai pazienti), e costi indiretti (perdite di produttività dei pazienti e degli eventuali caregiver).

Sono state previste:

- analisi dei costi dei due trattamenti a confronto;
- Analisi di Costi-Efficacia (ACE) e Analisi di Minimizzazione dei Costi (AMC);
- Analisi Costi-Utilità (ACU) in termini di QALYs (Quality Adjusted Life Years) - anni di vita pesati per la qualità di vita dei pazienti;
- Analisi Costi-Benefici (CBA Cost-Benefit Analysis).

4.3.6. Sintesi delle prove

Per ogni studio analizzato è stata compilata una 'extraction form' standard (vedi Appendice 9.8.).

Le informazioni sull'efficacia e sugli eventi avversi derivate dalla letteratura sono state riassunte in tabelle sintetiche dette "profili di prova" (evidence profile) che riportano la qualità delle prove e il riassunto quantitativo degli effetti con l'indicazione della loro entità (vedi Appendice 9.9.).

4.3.7 Qualità delle prove

La qualità delle prove viene operativamente definita come quel giudizio che permette di definire fino a che punto si può confidare nel fatto che la stima di beneficio/danno possa essere usata a favore/contro l'uso di un intervento. Da tale grado di fiducia nelle prove deriva la conseguente fiducia che l'applicazione della raccomandazione possa produrre gli effetti attesi sul paziente (Tabella 3).

Tab.4.-3 Graduazione della qualità delle prove		
LIVELLO DI QUALITA'	SIGNIFICATO	CONSEGUENZA
ALTA	alto grado di confidenza nei risultati	è molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
MODERATA	discreto grado di confidenza nei risultati	è probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
BASSA	i risultati sono poco credibili	è necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
MOLTO BASSA	i dati esaminati sono totalmente inaffidabili	non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

La valutazione della qualità delle prove non si è basata solo sull'appropriatezza del disegno dei singoli studi disponibili (trial clinico controllato, studio osservazionale, altro), ma ha preso in esame altri criteri (Tabella 4) - che sono in parte studio-specifici e in parte richiedono invece una valutazione d'insieme all'interno della revisione sistematica - relativi a:

- limiti nella qualità di conduzione dei singoli studi;
- coerenza dei risultati tra studi differenti;
- diretta applicabilità/rilevanza dei risultati rispetto ai soggetti/pazienti per i quali deve essere formulata la raccomandazione;
- precisione dei risultati;
- pubblicazione selettiva dei dati;
- forza dell'associazione tra intervento e outcome;
- presenza di un gradiente dose-risposta;
- "direzione" degli effetti dei confondenti plausibili

La check list utilizzata per valutare ogni singolo studio è illustrata nell'appendice 9.10.

Dopo la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si è formulato il giudizio complessivo di qualità. Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo indica la seguente linea di comportamento:

- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità di un singolo outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione.

4.3.8. Bilancio tra effetti positivi e effetti negativi

La direzione a favore o contro l'uso del trattamento si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (benefici) e negativi (effetti dannosi, fra i quali comprendere anche uno sfavorevole profilo di

valutazione economica e particolari aggravati di tipo organizzativo e/o assistenziale) dell'intervento. In linea di principio, se gli effetti positivi vengono considerati prevalenti rispetto a quelli negativi, la raccomandazione dovrebbe essere a favore dell'intervento, viceversa dovrebbe essere contro.

Nel formulare il bilancio tra effetti positivi e effetti negativi si è tenuto conto del numero e del peso dei singoli fattori:

- importanza relativa dei singoli outcome
- rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre;
- rilevanza clinico-epidemiologica dell'effetto
- precisione della stima dell'effetto

Tab. 4.-4 Criteri per l'aumento (upgrade) o la diminuzione (downgrading) del giudizio di qualità (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA) delle prove	
TIPO DI PROVE	Studio controllato e randomizzato = ALTA
	Studio osservazionale = BASSA
	Qualsiasi altro tipo d'informazione = MOLTO BASSA
A: Diminuzione della categoria di attribuzione. Ad es: da ALTA a MODERATA	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio
	2. Incoerenza di risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)
	3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)
	4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)
	5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B: Aumento della categoria di attribuzione. Ad es: da BASSA a MODERATA	1. Associazione intervento-outcome forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0.5) sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali senza alcun fattore di confondimento possibile (+1 livello)
	2. Associazione intervento-outcome forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0.2) (+2 livelli)
	3. Presenza di un gradiente dose-risposta
	4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

4.3.9. Definizione della forza della raccomandazione e formulazione della stessa

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Quando si decide per una raccomandazione "forte" si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione. Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/rischio, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione "debole".

Le raccomandazioni “deboli” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma esiste ancora rilevante incertezza.

Una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.

Una raccomandazione “debole” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/rischio. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali.

Al termine del processo descritto, si è quindi giunti alla formulazione di raccomandazioni “forti” e “deboli” (positive o negative), per le quali si è concordato di usare espressioni standard quali:

- *L'opzione terapeutica raccomandata per...*
(raccomandazione “positiva forte”: definisce il trattamento in esame come opzione terapeutica di prima scelta (per rapporto beneficio/rischio favorevole)
- *Un'opzione terapeutica percorribile (condizioni/attese del paziente) per...*
(raccomandazione “positiva debole”: indica la possibilità di considerare come prima opzione la strategia terapeutica analizzata, consapevoli però di avere a disposizione alternative che a seconda dei casi potrebbero offrire analoghi o più idonei benefici)
- *Un'opzione terapeutica da riservare in specifiche circostanze a pazienti selezionati (coinvolgimento / motivazione) per...*
(raccomandazione “negativa debole”: non esclude il trattamento in oggetto, ma ne limita con forza l'utilizzo in casi selezionati, comportamento clinico che deve essere accompagnato da un'informazione approfondita data al paziente per coinvolgerlo consapevolmente nel percorso terapeutico)
- *Un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione per...*
(raccomandazione “negativa forte”: definisce il trattamento in esame come opzione terapeutica da evitare: causa rapporto beneficio/rischio sfavorevole o assenza di evidenze sperimentali)

La direzione a favore o contro l'uso del trattamento si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti.

4.4. Struttura del Report

La Conferenza sulla Standardizzazione delle Linee Guida (Conference on Guidelines Standardization - COGS), tenutasi nell'aprile 2002, ha definito lo standard dei report finali delle linee guida in modo da promuoverne la qualità e facilitarne l'implementazione.

È stata emanata una checklist di 18 caratteristiche [32] che questa pubblicazione ha utilizzato proiettivamente. Nella **Tabella 5** ne viene esplicitata la corrispondenza.

4.5. Consensus Conference

Una Consensus Conference è stata convocata seguendo la metodologia di produzione delle LG di AURO.it [9], mutuata dalle indicazioni della FISM [10]. Nel meeting sono stati illustrati i dati acquisiti, discusse le situazioni in cui è emersa una mancata corrispondenza tra evidenza scientifica e comportamento clinico corrente e i punti controversi rilevati in letteratura. In presenza di questi ultimi è stato votato il bilancio beneficio/rischio dell'intervento terapeutico in questione (vedi **Appendice 9.12**). Gli spunti emersi in discussione e le votazioni “di consenso” sono state tenute in massimo conto dalla commissione per promulgare le raccomandazioni della LG.

Tabella 4.-5 Implementazione dei criteri della checklist della Conference on Guidelines Standardization

Voce		Realizzazione	
1.	Materiale:	Abstract	Vedi Capitolo 2
		Stampa	Sì
		Formato elettronico	www.auro.it
2.	Definizione della patologia oggetto della LG		Dichiarata in Capitolo 1.2
3.	Scopo della LG		Dichiarato in Capitolo 1.3
4.	Utilizzatori		Descritti in Capitolo 1.5
5.	Popolazione “bersaglio”		Descritta in Capitolo 1.4
6.	Produttori	AURO.it (Associazione Urologi Italiani)	Descritta in Capitolo 1.7
		Conflitti di interesse individuali	Dichiarati in Appendice 9.2
7.	Sponsorizzazione/conflitto di interesse		Dichiarata in Capitolo. 1.8
8.	Metodo di revisione delle evidenze		Descritto in Capitolo 4.3.4
9.	Metodo di grading delle raccomandazioni		Descritto in Capitolo 4.3.9
10.	Metodo di sintesi delle evidenze		Descritto in Capitolo 4.3.6
11.	Revisione prediffusione		Descritta in Capitolo 4.6
12.	Programmazione della revisione		Dichiarata in Capitolo 1.6
13.	Definizione dei termini non familiari		Descritti in Capitolo 8
14.	Razionale delle raccomandazioni		Definito in Capitolo 5
15.	Potenziali benefici e rischi		Descritti in Capitolo 5
16.	Preferenza dei pazienti		Vedi Capitolo 1.6
17.	Algoritmi		Vedi Capitolo 3
18.	Considerazioni sull’implementazione		Vedi Capitolo 7

La Consensus Conference di questa Auroline si è tenuta a Milano l’11 giugno 2011 e ha visto la partecipazione di 69 delegati urologi, geriatri, medici di direzione sanitaria, medici di medicina generale, epidemiologi, metodologi, rappresentanti della medicina complementare, un dirigente di un tribunale del malato regionale in rappresentanza dei pazienti e un magistrato (vedi **Appendice 9.13**).

4.6. Revisione del testo

Le linee guida sono state sottoposte ad una ulteriore revisione da parte di professionisti che non avessero partecipato alla stesura dei testi e delle raccomandazioni. Le “peer reviews” sono state fatte da un gruppo multidisciplinare di personalità (urologi, geriatri, medici di medicina generale e farmaco economisti) riconosciute come esperti del campo e che ricoprono, o hanno ricoperto, importanti incarichi in società scientifiche. I revisori, che hanno partecipato ai lavori a titolo personale, sono specificati nell’Appendice 9.1.

4.7.

Bibliografia

1. AA.VV. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's 3. 1. guidance for those carrying out or commissioning reviews, 2nd edition. www.york.ac.uk/inst/crd
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Pablo Alonso-Coello, 2. Schünemann H J and for the GRADE . GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strengths of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Pablo Alonso-Coello, 3. Schünemann H J and for the GRADE. What is "quality of evidence" and why is it important for the clinicians ? *BMJ* 2008;336:995-998.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Pablo Alonso-Coello, 4. Schünemann H J and for the GRADE. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;1049-1051.
5. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW 5. Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Patrick Bossuyt P, Guyatt GH and for the GRADE. Grading quality of evidence and strengths of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, 6. Schünemann HJ and for the GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-1173.
7. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, 7. Bion J; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744
8. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM: 8. 4. Standardized Reporting of Clinical Practice Guidelines: A Proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493-498. www.annals.org
9. 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 2011
10. Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM. "Raccomandazioni per 10. la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico". *QA*, 1996; 7: 77-95
11. Programma nazionale per le linee guida. Manuale metodologico. Come produrre, 1. 11. diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. 2002, aggiornamento 2004. http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf
12. AA.VV. 8° Auroline Linee Guida per l'Iperplasia Prostatica Benigna – Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. www.auro.it/wp-content/uploads/2008/03/lg8.pdf?linee-guida-IPB-iperplasia-prostatica-benigna. accesso 15 aprile 2011
13. Spatafora S, Conti G, Perachino M, Casarico A, Mazzi G, Pappagallo GL; AURO.it BPH Guidelines Committee. Evidence-based guidelines for the management of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jul;23(7):1715-32

5.

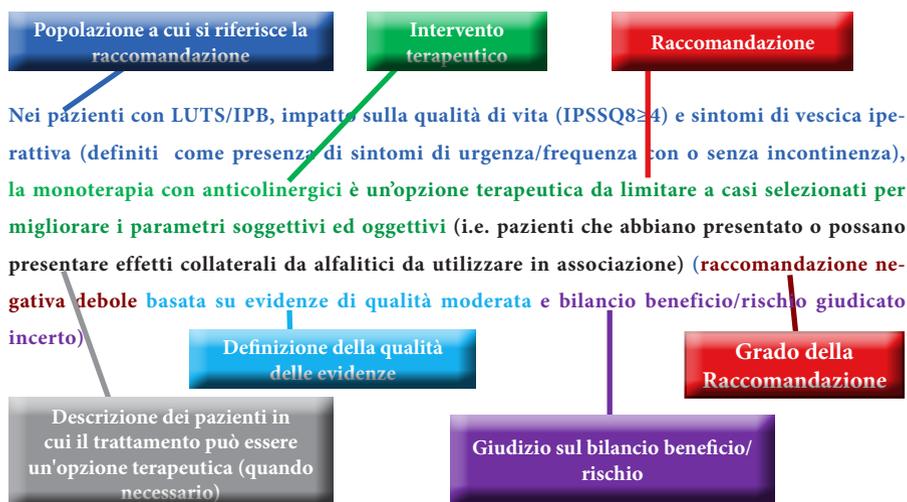
Linee Guida

5.1.

Come interpretare le raccomandazioni

Tabella 5.1-1 Definizione e grado delle raccomandazioni		
Raccomandazione		
Grado	Testo	Definizione
Positiva forte	L'opzione terapeutica raccomandata per ...	definisce il trattamento in esame come opzione terapeutica di prima scelta (per rapporto beneficio/rischio favorevole)
Positiva debole	Un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per ...	indica la possibilità di considerare come prima opzione la strategia terapeutica analizzata, consapevoli però di avere a disposizione alternative che a seconda dei casi potrebbero offrire analoghi o più idonei benefici
Negativa debole	Un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per ...	non esclude il trattamento in oggetto, ma ne limita con forza l'utilizzo in casi selezionati, comportamento clinico che deve essere accompagnato da un'informazione approfondita data al paziente per coinvolgerlo consapevolmente nel percorso terapeutico
Negativa forte	Un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per ...	definisce il trattamento in esame come opzione terapeutica da evitare (causa rapporto beneficio/rischio sfavorevole o assenza di evidenze sperimentali)

Figura 5.1-1. Struttura della raccomandazione



5.1.2. Struttura del testo della linea guida

Raccomandazione

La monoterapia con anticolinergici è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) e sintomi di vescica iperattiva
(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: E' stato rilevato un lavoro [1] relativo a pazienti affetti da patologia: LUTS/IPB (IPSS>12) e vescica iperattiva. La seconda patologia era valutata con diario minzionale e i pazienti presentavano sintomi di urgenza/frequenza con o senza incontinenza. I dati rilevati sono stati giudicati di qualità moderata perché provenivano da un sottogruppo dell'intera popolazione.

Analisi della qualità delle evidenze

Giudizio sulla qualità delle evidenze

Qualità delle evidenze: **Moderata**

Rapporto beneficio/rischio: Dopo 12 settimane di trattamento la monoterapia di tolterodina produsse un miglioramento significativo della qualità di vita valutata mediante IPSS-Q8, verso placebo ma non verso terapia alfa-litica con tamsulosina (-1.4 vs placebo, p<0.05; -0.2 vs tamsulosina); un miglioramento significativo dell'IPSS verso placebo, ma non verso terapia alfa-litica con tamsulosina (-6.7 vs placebo, p<0.05; -0.5 vs tamsulosina); un modesto miglioramento del Qmax rispetto a placebo (+0.6 mL/sec, p<0.05). La xerostomia è l'evento avverso più frequente (8% dei casi). Non si sono riscontrate differenze significative rispetto a placebo in merito agli episodi di ritenzione urinaria (2% dei casi).

Analisi del rapporto beneficio/rischio

Visualizzazione grafica e numerica della votazione della commissione sul bilancio beneficio/rischio

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	6	Stavorevole	3
---------	---	-------------	---

Altre considerazioni: È stato segnalato un possibile peggioramento dei disturbi cognitivi secondari alla somministrazione di anticolinergici nel paziente anziano [4-6]. La popolazione analizzata dagli studi però è mista (uomini e donne con vescica iperattiva) e in tutti i lavori molti pazienti assumevano anche altri farmaci con proprietà anticolinergiche. Tenendo in considerazione queste limitazioni, il dato va valutato nella prescrizione di un farmaco anticolinergico ai pazienti anziani con LUTS/IPB e sintomi di vescica iperattiva, privilegiando le molecole a minore permeabilità della barriera ematoencefalica.

Altre condizioni ritenute rilevanti (quando necessario)

Visualizzazione grafica e numerica della votazione della Commissione sul Grado della Raccomandazione

Forza della raccomandazione: Negativa debole

Votazione

Positiva debole 1	Negativa debole	7	Negativa forte 1
-------------------	-----------------	---	------------------

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.3.5.

Forza della Raccomandazione

Riferimenti bibliografici

5.2. Fattori di rischio di progressione

La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come “la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione”, identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Sulla base della qualità delle evidenze trovate in letteratura la commissione suggerisce che: a) il PSA, il volume prostatico e l'età possono essere considerati fattori di rischio di progressione dell'IPB e potrebbero essere presi in considerazione prima di intraprendere una scelta terapeutica (decisione basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio non applicabile); b) il Qmax, la severità dei sintomi, il residuo postmizionale e l'infiammazione prostatica non dovrebbero essere considerati fattori di rischio di progressione dell'IPB (decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio non applicabile); c) non è in grado di esprimere un giudizio sull'utilizzo di altri parametri come fattori di rischio dell'IPB (decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche).

L'età può essere considerato fattore di rischio di progressione dell'IPB e potrebbe essere presa in considerazione prima di intraprendere una scelta terapeutica.

(decisione basata su evidenze di qualità bassa con bilancio beneficio/rischio non applicabile)

Qualità delle evidenze: I dati sono stati ricavati da due studi di popolazione lo Olmsted County Study [24] e l'Health Professional Follow-up Study (HPS) [26]. La popolazione in esame è selezionata: appartenente alla middle class statunitense, prevalentemente bianca, con assicurazioni sanitarie che permettono una buona assistenza. Inoltre i dati raccolti dall'HPS provengono da questionari autosomministrati ai partecipanti

Qualità delle evidenze: **Bassa**

Rapporto beneficio/rischio: Nello studio Olmsted l'età all'ingresso della osservazione è un predittore di necessità di chirurgia IPB correlata. Nel confronto tra le decadi di età gli OR risultano sempre significativi: 50-59 vs 40-49 OR 6.1 (IC 3.3-11.2), 60-70 vs 40-49 OR 27.3 (15.1-49.4); 60-70 vs 50-59 OR 4.5 (IC 3.1-6.4); p tra i confronti <0.001 [24].

Per quanto riguarda la ritenzione acuta d'urina (RAU), nello studio Olmsted i soggetti di età superiore a 70 anni rispetto ai più giovani (40-49 anni) hanno rischio relativo di 7.8 (IC 3.1-10) di sviluppare la complicanza [25]. Il dato è confermato, seppure con limitazioni per la tipologia di studio, nell'HPS in cui la fascia di età 70-79 ha rischio relativo di 12.8 superiore (IC 3.3-48.8) rispetto alla fascia di età 40-49.

Risultato votazione bilancio B/R:

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come "la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione", identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.3.10.

Il PSA può essere considerato fattore di rischio di progressione dell'IPB e potrebbe essere preso in considerazione prima di intraprendere una scelta terapeutica.
(decisione basata su evidenze di qualità bassa con bilancio beneficio/rischio non applicabile)

Qualità delle evidenze: I dati sono stati ricavati dallo studio Olmsted County Study [11], dal braccio placebo dell'MTOPS [21] e dallo studio PLESS [16].

La valutazione risente per quanto riguarda l'Olmsted delle caratteristiche delle popolazioni in studio (middle class americana, bianca, con buona assistenza medica) e dal fatto che essendo il PSA una variabile continua sono stati definiti dei cut-off sui campioni di popolazione esaminati che potrebbero non essere completamente trasferibili ad altre popolazioni. Nello studio PLESS sono considerati cumulativamente il rischio di chirurgia IPB correlata e di ritenzione acuta d'urina.

Qualità delle evidenze: **Bassa**

Rapporto beneficio/rischio: Nello studio Olmsted il rischio di progressione espresso come episodi di RAU e chirurgia IPB correlata è stato valutato in gruppi di soggetti secondo modelli alternativi che prevedevano PSA ≥ 1.4 , ≥ 2.5 e ≥ 4 ng/mL. Per valori di PSA ≥ 1.4 ng/mL il rischio di progressione inteso con chirurgia IPB correlata e RAU erano rispettivamente di 3 volte (IC 1.1-10.9) e 4 volte superiore rispetto a valori di PSA ≤ 1.4 ng/mL [11].

Nell'MTOPS i pazienti che al baseline avevano PSA ≥ 1.6 ng/mL, mostravano rischio significativamente più elevato di progressione di IPB (p=0.0009), di peggioramento dei sintomi secondo l'AUA-SS (p=0.028), dello sviluppo di RAU (p=0.003) e di necessità di chirurgia IPB relata (p=0.018). [21, 29].

Nello studio PLESS i soggetti con valori di PSA ≥ 1.4 ng/mL alla baseline incrementavano il rischio di sviluppo di complicanze (OR 2.3, IC 1.6-6.6); per valori di PSA tra 1.4 e 3.2 e >3.3 verso PSA <1.4 ng/mL l'OR era di 1.7 con IC rispettivamente di 1.1-2.6 e 1.2-2.5. [16,17]. Nell'MTOPS PSA ≥ 1.6 ng/mL è correlato con un peggioramento dei sintomi rispetto a valori inferiori dell'1.7% (p 0.03) [21].

Risultato votazione bilancio B/R:

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come "la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione", identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.3.10.

Il volume prostatico può essere considerato fattore di rischio di progressione dell'IPB e potrebbe essere preso in considerazione prima di intraprendere una scelta terapeutica (decisione basata su evidenze di qualità bassa con bilancio beneficio/rischio non applicabile)

Qualità delle evidenze: I dati sono stati ricavati da dallo studio Olmsted County Study [11], dal braccio placebo dell'MTOPS [21] e dallo studio PLESS [16].

La valutazione risente per quanto riguarda l'Olmsted delle caratteristiche delle popolazioni in studio (middle class americana, bianca, con buona assistenza medica) e di fatto essendo il volume prostatico un variabile continua sono state definiti dei cut-off sui campioni di popolazione esaminati che potrebbero non essere completamente trasferibili ad altre popolazioni; inoltre nello studio Olmsted la variabile è stata raccolta nel solo 25% del campione. Lo studio MTOPS analizza la correlazione con un'analisi univariata. Nello studio PLESS il parametro è stato valutato in una bassa percentuale di pazienti con un alto numero di dati persi/non raccolti nel follow-up [15].

Qualità delle evidenze: **Bassa**

Rapporto beneficio/rischio: Nello studio Olmsted i soggetti venivano suddivisi per volumi prostatici maggiori o minori di 30 ml sulla base di una valutazione per terzili. I soggetti di con volume ≥ 30 ml mostravano un RR di 9.2 (IC 2-42.7) di chirurgia relata all'IPB e di 3 (IC 1-4.3) per la RAU [11].

Nel braccio placebo dell'MTOPS l'analisi univariata ha dimostrato che una volume prostatico al baseline ≥ 31 mL era associato a incremento significativo di progressione ($p < 0.0001$), di peggioramento dei sintomi ($p = 0.001$), di aumento di RAU ($p = 0.034$) e di chirurgia IPB relata ($p = 0.005$). [21,29].

Nello studio PLESS il campione è stato diviso in terzili di volume prostatico alla baseline (14-41, 42-57, 58-150 mL); il rischio dell'outcome combinato (chirurgia IPB relata e ritenzione acuta di urina) aumenta all'aumento del volume prostatico: 42-57 mL vs 14.41 mL: OR 1.3 (IC 0.4-4.6); 58-150 vs 42-57: OR 2.1 (IC 0.8-5.8) [17].

Risultato votazione bilancio B/R:

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come "la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione", identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.3.10.

Il Qmax non dovrebbe essere considerato un fattore di rischio di progressione dell'IPB (decisione basata su evidenze di qualità molto bassa con bilancio beneficio/rischio non applicabile)

Qualità delle evidenze: I dati sono stati ricavati dallo studio Olmsted County Study [28] e dal braccio placebo dell'MTOPS [21, 29]. La valutazione risente per quanto riguarda l'Olmsted delle caratteristiche delle popolazioni in studio (middle class americana, bianca, con buona assistenza medica); inoltre le informazioni derivano da un unico valore soglia.

Qualità delle evidenze: **Molto bassa**

Rapporto beneficio/rischio: Nello studio Olmsted, i soggetti che alla baseline avevano Qmax ≤ 12 mL/sec mostravano di avere 2.7 volte (IC 1.2-5.3) rischio di andare incontro a chirurgia IPB relata rispetto ai soggetti con Qmax ≥ 12 mL/sec; inoltre mostravano circa 4 volte maggior rischio (3.9, IC 1.1-5.9) di RAU [25].

Nel braccio placebo di MTOPS, i soggetti che alla baseline avevano Q max ≤ 10.6 mL/sec avevano un rischio significativamente più elevato di progressione (Δ 0.9%, p=0.011), di peggioramento dei sintomi (Δ 2.5%, p=0.005) e di chirurgia IPB relata (Δ 0.9%, p<0.01) rispetto a soggetti con Q max ≥ 10.6 mL/sec; non significativa la differenza di RAU tra soggetti con Qmax ≥ 10.6 mL/sec e Q max ≤ 10.6 mL/sec [29].

Risultato votazione bilancio B/R:

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come "la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione", identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.3.10.

La severità dei sintomi non dovrebbe essere considerato un fattore di rischio di progressione dell'IPB

(decisione basata su evidenze di qualità molto bassa con bilancio beneficio/rischio non applicabile)

Qualità delle evidenze: I dati derivano unicamente dallo Olmsted County Study [30]. Le forti limitazioni sono dovute alla scarsa trasferibilità dei risultati.

Qualità delle evidenze: **Molto Bassa**

Rapporto beneficio/rischio: I soggetti che alla baseline avevano severi sintomi di LUTS (IPSS>7) mostravano oltre 3 volte il rischio di sviluppare RAU (RR 3.4, IC 2.-5.8)[30]. La presenza alla baseline di severi sintomi di LUTS (IPSS >7) aumentava il rischio di ulteriore peggioramento dei sintomi di almeno 5 volte (RR 5, IC 3.6-7) [30].

Risultato votazione bilancio B/R:

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come "la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione", identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.3.10.

Il residuo postminzionale (RPM) non dovrebbe essere considerato un fattore di rischio di progressione dell'IPB
(decisione basata su evidenze di qualità molto bassa con bilancio beneficio/rischio non applicabile)

Qualità delle evidenze: I dati derivano dal braccio placebo di MTOPS [29] e ALTESS [31]. Provengono da analisi univariate. Inoltre i dati sono stati raccolti in assenza di una metodica ecografia standardizzata e ripetibile in diversi setting.

Qualità delle evidenze: **Molto Bassa**

Rapporto beneficio/rischio: Nello studio MTOPS i soggetti che all'arruolamento mostravano RPM ≥ 39 mL avevano rischio aumentato di progressione ($p=0.0008$), di peggioramento nel tempo dei sintomi ($\Delta 1.5\%$, $p=0.03$), di maggiore necessità di chirurgia IPB relata ($\Delta 0.9\%$, $p=0.004$) rispetto ai soggetti con RPM ≤ 39 mL. Il valore del residuo post-minzionale non risultava correlato al rischio di ritenzione acuta d'urina ($\Delta 0.2$, p NS). [29]
Nello studio ALTESS il campione è stato diviso secondo 3 valori di RPM < 35 mL, 35-93 mL, e > 93 mL; l'aumento di rischio di chirurgia IPB correlata e RAU è lineare con l'aumento dell'RPM (Chirurgia IPB correlata: > 93 mL vs 35-93 mL OR 1.5, IC 0.7-2.9; RAU: > 93 mL vs 35-93 mL OR 1.25, IC 0.4-4.3). [31]. E' inoltre significativo il peggioramento dei sintomi all'aumentare del residuo post-minzionale (< 35 mL: 12%, 35-93: 17%, > 93 mL 21%; $p 0.01$) [31].

Risultato votazione bilancio B/R:

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come "la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione", identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.3.10.

L'infiammazione prostatica non dovrebbe essere considerato un fattore di rischio di progressione dell'IPB

(decisione basata su evidenze di qualità molto bassa con bilancio beneficio/rischio non applicabile)

Qualità delle evidenze: Diversi lavori hanno ipotizzato il ruolo dell'infiammazione nella genesi dell'IPB e dei LUTS/IPB senza risultare conclusivi [32-41]. Solo due studi hanno valutato □infiammazione prostatica rispetto ad outcomes indicativi di rischio di progressione [39,42], ma la loro qualità è stata giudicata molto bassa

Qualità delle evidenze: **molto bassa**

Rapporto beneficio/rischio: Lo studio MTOPS [39] ha rilevato un rischio di RAU aumentato (5.5%, p 0.003), ma un rischio di progressione (definita dai parametri scelti degli autori dello studio) non statisticamente significativa (21 vs 13.2%, p 0.083). Mishra et al [42] hanno rilevato che l'infiammazione era un fattore predittore di TURP per ritenzione di urina acuta (OR 4.69, IC 95% 2.07.10,85), ma il dato è inficiato dalla cateterizzazione vescicale per periodi non meglio quantizzabili che poteva essere la causa dei quadri infiammatori cronici

Risultato votazione bilancio B/R:

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come "la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione", identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
----------------	-----------------	-----------------	----------------

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.3.10.

Per l'assenza in letteratura di dati che valutino altri parametri come fattori di rischio dell'IPB la commissione non è in grado di esprimere alcun ulteriore giudizio
(decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche)

Qualità delle evidenze: Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che prendessero in considerazione altri parametri come fattore di rischio di progressione dell'IPB

Qualità delle evidenze: **non applicabile**

Rapporto beneficio/rischio: Non applicabile

Risultato bilancio beneficio/rischio

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come "la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione", identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.3.10.

5.3.

Trattamenti Conservativi

5.3.1.

Vigile Attesa

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita ($IPSSQ8 \geq 4$) la vigile attesa è una opzione terapeutica che non dovrebbe essere considerata come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi ([raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato sfavorevole](#)).

5.3.2.

Cambiamenti di stile di vita

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita ($IPSSQ8 \geq 4$) i cambiamenti di stile di vita sono un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi ([raccomandazione positiva debole basata su bilancio beneficio/rischio favorevole ed evidenze di qualità bassa](#)).

La vigile attesa è una opzione terapeutica che non dovrebbe essere considerata come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) .
(raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato sfavorevole)

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati 2 lavori randomizzati che confrontavano la vigile attesa verso la TURP[1] e verso un programma di modifiche di stile di vita e di tecniche comportamentali minzionali[2]. Il primo ha arruolato pazienti con LUTS/IPB moderati (10-20) e punteggio QoL, misurato come grado di fastidiosità dei sintomi, intermedio[1]. La sua qualità è stata giudicata molto bassa per la non completa trasferibilità dei dati e la inadeguatezza degli outcomes considerati. Il secondo ha reclutato pazienti affetti da LUTS/IPB, con IPSS moderato-severo (symptom score 8-35) e QoL compromessa (I-PSS-Q8= 3.3- 4 e BPHii= 4.6-5.4).

Qualità delle evidenze: **Molto Bassa**

Rapporto beneficio/rischio: Nel primo studio, a 5 anni di follow up, il 26% dei pazienti in vigile attesa è andato incontro a fallimento terapeutico (inteso come morte, ritenzione urinaria acuta (RAU), RPM > 150 ml, sviluppo di calcolosi vescicale, incontinenza urinaria persistente, peggioramento dei sintomi e raddoppio dei valori di cretininemia) vs il 10% di quelli del braccio TURP. I sintomi sono diventati severi nel 4% vs lo 0,3% della TURP e la RAU si è verificata nel 5,8% vs lo 0,4% della TURP. È stato inoltre registrato un 34% di crossover verso la TURP[1].

Il secondo lavoro ha rilevato, a 12 mesi di follow up, il fallimento terapeutico (inteso come aumento ≥ 3 punti di IPSS, RAU, ricorso a farmaci o chirurgia) nel 71,4% dei pazienti in vigile attesa vs il 30% di quelli che seguivano il programma di modifiche di stile di vita con una riduzione relativa del rischio di fallimento terapeutico del 61% a favore del braccio attivo (modifiche di stile di vita).

Risultato votazione bilancio B/R

Sfavorevole 9

Forza della raccomandazione: Negativa Forte

Votazione

Negativa forte 9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.4.1.4

I cambiamenti di stile di vita sono un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) .
(raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: Una consensus conference di esperti ha prodotto un documento con raccomandazioni di modifiche di stile di vita e di tecniche comportamentali minzionali per i pazienti con LUTS/IPB[3]. Questo programma comportamentale è stato testato, in associazione alla vigile attesa, verso lo standard di cura, considerato l'esclusiva vigile attesa, in un lavoro randomizzato, multicentrico, con follow up di 12 mesi che ha arruolato pazienti affetti da LUTS/IPB, con IPSS moderato-severo (symptom score 8-35), e QoL compromessa (I-PSS-Q8= 3.3- 4 e BPHii= 4.6-5.4)[2]. La qualità del trial è stata giudicata bassa per la presenza di difficoltà ed errori di randomizzazione, per la contaminazione tra i 2 gruppi e per problemi di trasferibilità dei risultati nella popolazione con sintomi più severi.

Qualità delle evidenze: **Bassa**

Rapporto beneficio/rischio: A 12 mesi di follow up il 30% dei pazienti che seguivano il programma di modifiche di stile di vita associato alla vigile attesa è andato incontro a fallimento terapeutico (inteso come aumento ≥ 3 punti di IPSS, RAU, ricorso a farmaci o chirurgia) vs il 71.4% di quelli seguiti con la vigile attesa esclusiva. Il programma di modifiche di stile di vita ha portato a una riduzione relativa del rischio di fallimento terapeutico del 61% .
 La qualità di vita, valutata sia con IPSSQ8 che con BPHii, è risultata significativamente migliore nel braccio attivo vs lo standard di cura: delta di IPSSQ8 0.5 (-3,1 vs -2,6); delta di BPHii 1.3 (-4.3 vs -3.0).
 Anche i sintomi sono risultati significativamente migliori: delta di IPSS 6.3.

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole	9
-------------------	----------

Altre considerazioni: I cambiamenti di stile di vita oltre ad essere un'opzione terapeutica a se stante, dovrebbero associare ogni terapia dei LUTS/IPB

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione	
Positiva debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.4.1.4

5.4. Terapia medica

5.4.1. Monoterapie

5.4.1.1. ALFALITICI

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la monoterapia con tamsulosina, alfuzosina o silodosina è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi (*raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole*).

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la monoterapia con doxazosina o terazosina è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi (i.e. pazienti in cui gli eventuali effetti ipotensivi non comporterebbero problemi clinici) (*raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto*).

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la monoterapia con alfa-litici è un'opzione terapeutica da riservare a casi selezionati per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL e peggioramento dei sintomi (i.e. pazienti in cui è importante solo la riduzione del rischio di peggioramento dei sintomi) (*raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto*).

Dall'incompletezza dei dati della letteratura, anche se alcuni di alta qualità, la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra molecole appartenenti alla classe degli alfa-litici (*decisione basata su incomplete evidenze di qualità alta/moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto*).

La monoterapia con alfuzosina è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB e QoL ≥ 4 (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: Sono stati considerati quattro lavori relativi all'efficacia di alfuzosina 10 mg testata verso placebo e verso analogia terapia con alfuzosina 2.5 mg [5,6,8,9]. In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi la qualità delle evidenze è stata giudicata alta.

Qualità delle evidenze: ALTA

Rapporto beneficio/rischio: Gli studi randomizzati e controllati su Alfuzosina hanno rilevato:

- miglioramenti della qualità di vita, valutata mediante il questionario IPSS Q8, comprese tra -0.7 e -1.5 rispetto alla condizione basale e tra 0 e -0.3 verso placebo;
- variazioni di IPSS comprese tra -4.5 e -7.5 rispetto alla condizione basale e tra -0.7 e -2.9 verso placebo;
- un incremento di Qmax compreso tra +1.0 e +2.5 mL/sec rispetto alla condizione basale e tra +0.5 e +1.1 verso placebo.

Gli eventi avversi di natura cardio-vascolare si sono verificati in una percentuale di casi compresa tra 4 e 8%.

Non sono stati riportati dati relativi ai casi di eiaculazione retrograda.

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole	7	Incerto	2
------------	---	---------	---

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione	
Positiva debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.1.6.

La monoterapia con doxazosina è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB e QoL ≥ 4
(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati considerati due lavori relativi all'efficacia di doxazosina testata verso placebo [7] e verso analogia terapia con tamsulosina [3]. Sono inoltre stati considerati i dati relativi al braccio di controllo dello studio MTOPS [2]. In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi, la qualità delle evidenze è stata giudicata moderata.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: Non sono stati rilevati dati relativi alla variazione di QoL nei lavori considerati.

Si sono riscontrate variazioni di IPSS comprese tra -4.7 e -7.2 rispetto alla condizione basale con un delta di -3.5 verso placebo.

Si è rilevato un incremento di Qmax compreso tra +0.6 e +2.8 mL/sec.

Si sono rilevati eventi avversi di natura cardiovascolare con una percentuale compresa tra 6 e 22%, nonostante la titolazione della dose.

Non sono riportati dati relativi alla frequenza dei casi di eiaculazione retrograda.

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole	2	Incerto	7
------------	---	---------	---

Altre considerazioni: L'assenza di dati relativi alla variazione di QoL come parametro di efficacia, la mancanza di dati relativi agli effetti sulla sfera sessuale nell'ambito degli eventi avversi rendono ragione del giudizio sulla qualità dei lavori e sul bilancio costo/beneficio

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Positiva debole	2
Negativa debole	7

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.1.6.

La monoterapia con tamsulosina è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i sintomi soggettivi/oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB e QoL ≥ 4 (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: Sono stati considerati cinque lavori relativi all'efficacia di tamsulosina testata verso placebo e verso analoga terapia con doxazosina e silodosina [3,4,10,13,15]. Sono stati inoltre considerati i dati relativi al braccio di controllo dello studio COMBAT [11]. In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi, la qualità delle evidenze è stata giudicata alta.

Qualità delle evidenze: Alta

Rapporto beneficio/rischio: Gli studi hanno rilevato un significativo miglioramento della qualità di vita con variazioni comprese tra -0.9 e -1.4 rispetto alla condizione basale e tra -0.1 e -0.4 verso placebo.

Globalmente si sono rilevate significative variazioni di punteggio IPSS comprese tra -4.8 e -8.9 rispetto alla condizione basale e tra -2.4 e -3.2 verso placebo.

È stato rilevato un incremento di Qmax compreso tra +0.9 e +3.5 mL/sec

Dall'analisi combinata tra tutti i lavori considerati riguardo agli effetti sull'eiaculazione è stata rilevata una quota di 2.97% di casi di eiaculazione retrograda (CI 2.56 - 3.45; limiti 2.1 - 16%).

Gli eventi avversi cardiovascolari si sono rilevati in una percentuale di casi compresa tra 0.6 e 2.1%.

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole	6	Incerto	3
-------------------	----------	----------------	----------

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione	
Positiva debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.1.6.

La monoterapia con terazosina è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB e QoL ≥ 4
(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati considerati lo studio VETERANS[17] e lo studio HYCAT [16], relativi all'efficacia della monoterapia con terazosina nei pazienti affetti da LUTS/IPB. E' stata inoltre considerata la review della Cochrane del 2002 [1].

Alcuni studi hanno valutato la terazosina a dosaggio di 10mg [16,17] non disponibile in Italia (dosaggio massimo 5mg). In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi, la qualità delle evidenze è stata giudicata moderata.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: Non sono stati rilevati dati relativi al miglioramento di QoL.

Si sono rilevate variazioni del punteggio IPSS comprese tra -6.1 e -7.6 rispetto alla condizione basale e variazioni comprese tra -3.1 e -3.5 verso placebo.

Si è rilevato un incremento del Qmax compreso tra +1.1 e +2.7 mL/sec rispetto alla condizione basale e tra +0.6 e +1.3 verso placebo.

Tra gli eventi avversi più frequenti, quelli di natura cardio-vascolare hanno raggiunto una percentuale del 7%, nonostante la titolazione della dose.

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
----------------	----------

Altre considerazioni: La somministrazione di dosaggi differenti di terazosina negli studi considerati (da cui derivano dati difficilmente paragonabili tra loro), l'assenza di dati relativi alle variazioni di QoL rendono ragione del giudizio sulla qualità delle evidenze e del bilancio costo/beneficio giudicato incerto.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Positiva debole 2	Negativa debole 7

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.1.6.

La monoterapia con silodosina è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB e QoL ≥ 4 (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: Sono stati considerati quattro lavori relativi all'efficacia di silodosina testata verso placebo [19-21] e verso analogo terapia con tamsulosina [10]. Alcuni studi hanno valutato il dosaggio del farmaco di 8mg in monodose o in somministrazione bigiornaliera [21]. In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi, la qualità delle evidenze è stata giudicata alta.

Qualità delle evidenze: Alta

Rapporto beneficio/rischio: Globalmente è stato rilevato un miglioramento significativo della qualità di vita con variazioni da -1.1 a -1.5 rispetto alla condizione basale; -0.3 verso placebo. Analogamente è stato rilevato un significativo miglioramento dei sintomi quantificati come variazione di punteggio IPSS (variazioni da -6 a -7 rispetto alla condizione basale; -2.4 verso placebo).

Si è rilevato infine un significativo miglioramento del Qmax (variazioni da +1.7 a +3.7 mL/sec verso condizione basale; +1 verso placebo).

Dall'analisi combinata riguardo agli effetti sull'eiaculazione è stato rilevato un 19.5% di casi di eiaculazione retrograda (CI 16.9 - 22.4; limiti 14.2% - 29.2%)

Eventi avversi di natura cardiovascolare si sono riscontrati in una percentuale variabile tra 1.6 e 2.7%.

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole	6	Incerto	3
------------	---	---------	---

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione	
Positiva debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.1.6.

La monoterapia con alfa-litici è un'opzione terapeutica da riservare a casi selezionati per la riduzione del rischio di progressione per i pazienti affetti da LTUS/IPB e QoL ≥ 4 (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: sono stati considerati tre lavori (ALTESS, MTOPS, COMBAT) [2,11,18,22] relativi all'impatto di alcune molecole della categoria farmacologica degli alfa-litici nel ridurre il rischio di progressione di IPB. La qualità delle evidenze è stata giudicata globalmente elevata; uniche limitazioni la durata di soli due anni dello studio ALTESS e la mancanza di braccio placebo nello studio COMBAT.

Qualità delle evidenze: Alta

Rapporto beneficio/rischio: Dopo due anni di monoterapia con alfuzosina non è stata rilevata una significativa riduzione dei casi di RAU verso placebo (-0.3 vs placebo; incidenza a 2 anni 2.1%) [22]. Analoghe evidenze sono emerse dopo quattro anni di monoterapia con doxazosina: incidenza di RAU 1% con differenza non significativa verso placebo (-1 verso placebo) [2]. Dopo quattro anni di monoterapia con tamsulosina si è rilevata un'incidenza di RAU del 6.8% [11].

Non si sono rilevate diminuzioni significative dei casi di chirurgia IPB correlata dopo somministrazione di monoterapia alfa-litica verso placebo: dopo due anni di terapia con alfuzosina si è rilevata un'incidenza di 5.1% di casi di chirurgia IPB correlata (-1.4 verso placebo) [22]; dopo quattro anni di terapia con doxazosina si è rilevata un'incidenza di 3% di casi di chirurgia IPB correlata (-2 verso placebo) [2]; dopo quattro anni di terapia con tamsulosina si è rilevata un'incidenza di 7.8% di casi di chirurgia IPB correlata [11].

È significativo viceversa l'impatto della monoterapia alfa-litica sulla progressione dei sintomi. Alfuzosina produce dopo due anni una riduzione della progressione dei sintomi di 5.1% verso placebo, $p < 0.001$ (incidenza 11.7%) [22]. Doxazosina produce dopo quattro anni una riduzione della progressione dei sintomi di 7% verso placebo, $p < 0.001$ (incidenza 6.6%) [2].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	5	Sfavorevole	4
---------	---	-------------	---

Altre considerazioni: Non sono stati rilevati lavori relativi all'impatto sulla progressione di IPB della monoterapia con terazosina e silodosina.

L'assenza di una significativa riduzione dei casi di RAU e chirurgia IPB correlata dopo monoterapia alfa-litica, nonostante l'impatto positivo sulla progressione dei sintomi, rende ragione del giudizio sul bilancio costo-beneficio.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Negativa debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.1.6.

Dall'incompletezza dei dati della letteratura, anche se alcuni di alta qualità, la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra molecole appartenenti alla classe degli alfa1-antagonisti (decisione basata su incomplete evidenze di qualità alta/moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati solo due lavori di comparazione tra farmaci alfa1-antagonisti: in uno tamsulosina era confrontata con alfuzosina [23], nell'altro con silodosina [24]. Nel primo lavoro il disegno dello studio non prevedeva un confronto diretto tra le molecole, ma entrambe erano testate vs placebo. Per questo motivo e per la modalità con cui è stato condotto la qualità delle evidenze è stata giudicata moderata. Per il secondo studio, viceversa, la qualità delle evidenze è alta.

Qualità delle evidenze: Alta/ Moderata

Rapporto beneficio/rischio: Nello studio di confronto alfuzosina-tamsulosina non è stata valutata la qualità di vita, mentre è stato riscontrato un identico miglioramento di IPSS vs placebo (1.9 punti sia per alfuzosina sia per tamsulosina). Anche la variazione del Qmax è risultato sovrapponibile (1.0 ml/sec per alfuzosina, 0.9 ml/sec per tamsulosina). Differenze non significative sono state rilevate per gli eventi avversi sia cardiovascolari sia della sfera sessuale[23]. Lo studio di confronto silodosina-tamsulosina non ha evidenziato significative differenze per: IPSSQ8, IPSS e Qmax. Non sono state rilevate differenze significative per gli eventi avversi cardiovascolari mentre è stata riscontrata una maggiore frequenza di casi di disturbi della eiaculazione per silodosina (14.2% vs 2.1%) [24].

Alf vs Tam: Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	10
---------	----

Sil vs Tam: Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9	Sfavorevole Sil	1
---------	---	--------------------	---

Altre considerazioni: Non sono stati rilevati lavori che confrontassero direttamente doxazosina e terazosina vs gli altri alfa1-antagonisti e la comparazione tra alfuzosina e tamsulosina non è diretta cosa che non permette di trarre delle considerazioni conclusive. Per questo motivo non è possibile esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra le molecole di questa classe farmacologica. Dagli studi rilevati l'unico dato che emerge è che silodosina è 'non inferiore' a tamsulosina seppure comporti un più alto tasso di disturbi dell'eiaculazione.

Forza della raccomandazione: non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.1.6.

5.4.1.2. INIBITORI DELLA 5 ALFA-REDUTTASI

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la monoterapia con Finasteride è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto) ed è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi (solo per prostate di volume \geq 30-40ml) (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e volume prostatico \geq 30ml, la monoterapia con Dutasteride è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto) e per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

Dall'assenza di dati affidabili disponibili in letteratura la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra molecole appartenenti alla classe degli inibitori della 5 alfa reduttasi (decisione basata sull'assenza di evidenze di qualità affidabile)

La monoterapia con Finasteride è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4)

(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati 6 studi randomizzati, controllati con placebo della durata di uno, due e quattro anni [5-10]. Lo studio con più rilevante per dimensionamento e follow up è il PLESS che ha arruolato 3040 pazienti randomizzati verso placebo, seguiti per 4 anni[10]. La qualità del lavoro è moderata per mancanza di chiarezza nel meccanismo del mascheramento e per l'alta percentuale di persi nel follow up (oltre il 30% per braccio). Gli altri studi selezionati hanno anch'essi problemi relativi alle modalità di mascheramento o di randomizzazione.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: Il miglioramento sintomatologico ottenuto dal trattamento con finasteride rispetto a placebo varia da 0,6 a 2,2 punti dei questionari sintomatologici utilizzati (AUA-SS, I-PSS, Boyarsky modificato). Il miglioramento del flusso urinario massimo ottenuto rispetto a placebo varia da 0,2 mL/sec a 1,7 mL/sec, con maggior effetto dopo i 12 mesi di trattamento [5-10]. Pochi studi hanno valutato l'impatto sulla qualità di vita (molto spesso con strumenti non validati, o sulla nicturia). Il miglioramento è di entità modesta rispetto al placebo, e rimane al limite della significatività [11-13].

Gli effetti collaterali di carattere generale sono modesti e non è stata rilevata una differenza sostanziale con il placebo. Per quanto riguarda gli eventi avversi sulla sfera sessuale durante il 1° anno di terapia vengono registrati nel 15% dei soggetti in terapia con finasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. In particolare la disfunzione erettile (8,1% vs 3,7% per il placebo), la diminuzione del volume dell'eiaculato (3,7% vs 0,8%) e le alterazioni della libido (6,4% vs 3,4) risultarono statisticamente significative ($p < 0.001$), mentre meno rilevanti si sono rivelate la disfunzione eiaculatoria, la ginecomastia o la mastodinia, presenti in percentuali $< 1\%$. Nello studio PLESS, nei rimanenti 3 anni di follow up, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità è stata del 7% per entrambi i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; l'unica differenza significativa rilevata a sfavore di finasteride è stata la diminuzione del volume dell'eiaculato (1.5 vs 0.5; $p = 0.003$) [14-15].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
----------------	----------

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione

negativa debole	9
------------------------	----------

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.2.9

Per l'assenza di dati della letteratura la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sull'efficacia del trattamento con Dutasteride allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB
(decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche)

Qualità delle evidenze: Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che prendessero in considerazione gli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia sul trattamento con dutasteride allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB con volume prostatico <30ml.

Qualità delle evidenze: non applicabile

Rapporto beneficio/rischio: Non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
----------------	-----------------	-----------------	----------------

La monoterapia con Finasteride è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) e volume prostatico ≥30-40ml.
(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono state rilevate metanalisi e analisi di sottogruppi di qualità bassa. La metanalisi di Boyle et al [16] ha considerato studi molti diversi per volume prostatico basale (37-59cc) e per criteri di arruolamento. Lo studio di Roehrborn et al [17], analizza i dati sul volume in sottogruppi di pz dello studio PLESS su pochi soggetti per cui perde di qualità. Lo studio di Kaplan et al [18], analizza il sottogruppo di soggetti del braccio finasteride contro il braccio placebo dello studio MTOPS. Il disegno di questo studio non prevedeva questo tipo di analisi e il "cut point" di volume di 30ml è una scelta arbitraria degli autori.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: La metanalisi di Boyle e al. ha rilevato una correlazione positiva tra volume basale medio della prostata e miglioramento del punteggio dei sintomi e del Qmax. I sintomi sono diminuiti di 1,8 punti del Quasi-IPSS e il Qmax è aumentato di 0,9 ml/sec per volumi prostatici <20ml rispetto a 2,8 punti e 1,8 ml/sec per volumi >60 ml. La differenza vs placebo diventa significativa nei soggetti con un volume basale >40ml [16]. Roehrborn et al. analizzano i dati per sottogruppi di volumi da 14 a 41 cc, 41-57cc e 58-150cc correlati con PSA da 0 a 1,3ng/ml, 1,4-3,2ng/ml e 3,3-12ng/ml. Il miglioramento dell'IPSS vs placebo nei gruppi con volume e PSA più basso è di -0,5/-1, con valori intermedi di -1/-2,8 e con volume e PSA elevati di -3,2. Il miglioramento del Qmax nei tre sottogruppi è rispettivamente +1, +2,2 e +3ml/sec [17]. Kaplan et al. rilevano a 2 anni di follow up un miglioramento dell'IPSS di -1,19 per volumi prostatici <30ml vs -1,36/-2 per volumi >30ml. Il Qmax aumenta rispettivamente nei due gruppi di 0,87 e 1,57ml/sec. Gli effetti si mantengono a 4 anni e le differenze tra i due gruppi sono statisticamente significative[18].

Per gli effetti collaterali della terapia si rimanda ai dati rilevati per il trattamento con finasteride della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole 2	Incerto	7
--------------	---------	---

Altre considerazioni: Nessun lavoro ha preso in considerazione l'impatto di questi miglioramenti sulla qualità di vita dei pazienti.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Positiva debole 1	Negativa debole 8

la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.2.9

La monoterapia con Dutasteride è una opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi dei pazienti LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8~4) e volume prostatico >30ml.
(raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: È stata rilevata un'analisi combinata di 3 trials (ARIA 3001, 3002 e ARIB 3003) di fase III, randomizzati, controllati con placebo, della durata di due anni che hanno arruolato una popolazione di 4.325 soggetti a rischio di progressione (volume prostatico ≥ 30 ml e PSA ≥ 1.5 ng/ml) [19]. In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi la qualità delle evidenze è stata giudicata alta.

Qualità delle evidenze: Alta

Rapporto beneficio/rischio: È stato rilevato un miglioramento significativo verso placebo del BPH Impact Index dopo 6 mesi di terapia che si mantiene a due anni (-0,77 punti) [20]. L'IPSS si riduce di 4,5 punti verso il basale e di 2,2 punti rispetto al placebo (differenze staticamente significative). Il Qmax migliora significativamente nel gruppo dutasteride dal primo mese con un aumento a 24 mesi di follow up di 2,2ml/sec (vs 0,6ml/sec nel gruppo placebo).

Gli effetti collaterali di carattere generale sono modesti e non è stata rilevata differenza sostanziale con il placebo. Gli eventi avversi sulla sfera sessuale, durante il primo anno di terapia, sono stati registrati nel 15% dei soggetti in terapia con dutasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. In particolare la disfunzione erettile (+3,3% rispetto al placebo), la diminuzione del volume dell'eiaculato (+1,8% vs placebo) e le alterazioni della libido (+1,8% vs placebo) risultano statisticamente significative ($p < 0.001$) mentre meno rilevanti sono la ginecomastia o la mastodinia (+1,7% e +1% vs placebo). Nel secondo anno degli studi, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità è stata del 7% per entrambe i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; l'unica differenza significativa rilevata a sfavore di dutasteride (1.5 vs 0.5; $p = 0.003$) [21]

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole 4	Incerto	5
---------------------	----------------	----------

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione

Positiva forte 1	Positiva debole 5	Negativa debole 2
-------------------------	--------------------------	--------------------------

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.2.9

Per l'assenza di dati affidabili disponibili in letteratura la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sull'efficacia del trattamento con Finasteride allo scopo di ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB

(decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche affidabili)

Qualità delle evidenze: Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che fornissero dati affidabili sugli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia sul trattamento con finasteride allo scopo di allo scopo di ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

Sono stati rilevati e, alla fine, esclusi dall'analisi: lo studio PROWESS che ha arruolato pazienti con prostate "ingrandite" alla esplorazione rettale, nei quali solo in un terzo dei casi è stata effettuata la misurazione del volume ghiandolare con l'ecografia transrettale e che pertanto non è in grado di dare dati affidabili dell'effetto sulla popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB [9];

il lavoro di Kaplan et al. che valuta un sottogruppo dello studio MTOPS che non era disegnato per confrontare le monoterapie verso il placebo [18].

Qualità delle evidenze: non applicabile

Rapporto beneficio/rischio: Non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.2.9

Per l'assenza di dati disponibili in letteratura la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sull'efficacia del trattamento con Dutasteride allo scopo di ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB

(decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche)

Qualità delle evidenze: Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che prendessero in considerazione gli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia sul trattamento con dutasteride allo scopo allo scopo di ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

Qualità delle evidenze: non applicabile

Rapporto beneficio/rischio: Non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

La monoterapia con Finasteride è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi nei pazienti affetti da LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e volume prostatico \geq 30-40ml

(raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità moderata e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: Sono stati analizzati gli studi PLESS e PROWESS, che hanno indagato il rischio di RAU e chirurgia IBP correlata nei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato [9,10]. La qualità dei lavori è moderata per problemi nel mascheramento dei dati. Per gli effetti collaterali ci si riferisce al trattamento della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: Rispetto al placebo, dopo 2-4 anni di trattamento si evidenzia una riduzione relativa del rischio di RAU del 34-57% e del rischio di chirurgia del 40-55%. L'entità dei benefici sono direttamente correlati, in modo continuo, con la durata del trattamento e con i fattori di rischio di progressione (i.e. volume prostatico e PSA). Diventano evidenti dopo 1 anno di terapia, raggiungono il massimo dopo 2 anni e si mantengono inalterati fino ai 4 anni [9,10]. Maggiore è il volume prostatico, maggiore è la riduzione relativa del rischio di RAU e chirurgia IPB correlata che raggiunge il 70% nelle ghiandole di volume >55 cc[22].

Gli effetti collaterali di carattere generale sono modesti e non è stata rilevata una differenza sostanziale con il placebo. Per quanto riguarda gli eventi avversi sulla sfera sessuale durante il 1° anno di terapia vengono registrati nel 15% dei soggetti in terapia con finasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. In particolare la disfunzione erettile (8,1% vs 3,7% per il placebo), la diminuzione del volume dell'eiaculato (3,7% vs 0,8%) e le alterazioni della libido (6,4% vs 3,4) risultarono statisticamente significative ($p < 0.001$), mentre meno rilevanti si sono rivelate la disfunzione eiaculatoria, la ginecomastia o la mastodinia, presenti in percentuali $< 1\%$. Nello studio PLESS, nei rimanenti 3 anni di follow up, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità è stata del 7% per entrambi i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; l'unica differenza significativa rilevata a sfavore di finasteride è stata la diminuzione del volume dell'eiaculato (1.5 vs 0.5; $p = 0.003$) [14-15].

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole 9

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione

Positiva forte 1 **Positiva debole 7**

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.2.9

La monoterapia con Dutasteride è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB- correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi nei pazienti affetti da LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e volume prostatico \geq 30ml.

(raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: È stata rilevata un'analisi combinata di 3 trials (ARIA 3001, 3002 e ARIB 3003) di fase III, randomizzati, controllati con placebo, della durata di due anni che hanno arruolato una popolazione di 4.325 soggetti a rischio di progressione (volume prostatico \geq 30ml e PSA \geq 1.5ng/ml) [19]. In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi la qualità delle evidenze è stata giudicata alta. Per gli effetti collaterali ci si riferisce al trattamento della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

Qualità delle evidenze: Alta

Rapporto beneficio/rischio: Il trattamento con dutasteride comporta una riduzione relativa del rischio (RRR) di ritenzione urinaria acuta (RAU) verso placebo del 57% (p <0,001). Un'analisi di sottogruppi ha evidenziato che per prostate di 30-40ml la RRR è del 50% contro una RRR del 60% per prostate >40ml [23]. Il numero di pazienti da trattare (NNT) per evitare l'evento RAU dopo 2 anni di trattamento è 26.

La RRR di intervento chirurgico IPB correlato rispetto al placebo è del 48% (p <0,001). L'analisi di sottogruppi ha evidenziato che per prostate di 30-40 ml la RRR è del 46% contro una RRR del 55% per prostate > 40 ml. [23]. I NNT per evitare a chirurgia IPB correlata dopo 2 anni di terapia è 18.

Gli effetti collaterali di carattere generale sono modesti e non è stata rilevata differenza sostanziale con il placebo. Gli eventi avversi sulla sfera sessuale, durante il primo anno di terapia, sono stati registrati nel 15% dei soggetti in terapia con dutasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. In particolare la disfunzione erettile (+3,3% rispetto al placebo), la diminuzione del volume dell'eiaculato (+1,8% vs placebo) e le alterazioni della libido (+1,8% vs placebo) risultano statisticamente significative (p<0.001) mentre meno rilevanti sono la ginecomastia o la mastodinia (+1,7% e +1% vs placebo). Nel secondo anno degli studi, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità è stata del 7% per entrambe i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; l'unica differenza significativa rilevata a sfavore di dutasteride (1.5 vs 0.5; p=0.003) [21,24]

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole

9

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione

Positiva forte 2

Positiva debole

6

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.2.9

Dall'assenza di dati affidabili disponibili in letteratura la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra molecole appartenenti alla classe degli inibitori della 5 alfa reduttasi
(decisione basata sull'assenza di evidenze di qualità affidabile)

Qualità delle evidenze: Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori, randomizzati di confronto diretto tra Finasteride e Dutasteride che prendessero in considerazione gli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia dei trattamenti

Qualità delle evidenze: non applicabile

Rapporto beneficio/rischio: Non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: Sono stati rilevati pochi lavori, di qualità molto bassa, insufficiente per valutare l'efficacia di una terapia medica e di disegno che comportava la loro esclusione a priori dalla valutazione della commissione (vedi PICOT), dai quali non emergerebbe una superiorità tra una molecola e l'altra[25-26].

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.2.9

5.4.1.3. ANTICOLINERGICI

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e sintomi di vescica iperattiva (definiti come presenza di sintomi di urgenza/frequenza con o senza incontinenza), la monoterapia con anticolinergici è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (i.e. pazienti che abbiano presentato o possano presentare effetti collaterali da alfa1-bloccanti da utilizzare in associazione) ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)) mentre non è possibile esprimere una raccomandazione per l'utilizzo della monoterapia nella popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) per l'assenza di dati in letteratura ([decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche](#)).

Per l'assenza di dati disponibili in letteratura la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sull'efficacia del trattamento con anticolinergici allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
(decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche)

Qualità delle evidenze: Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che prendessero in considerazione gli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia sul trattamento con anticolinergici allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB.

Qualità delle evidenze: non applicabile

Rapporto beneficio/rischio: Non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
----------------	-----------------	-----------------	----------------

La monoterapia con anticolinergici è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) e sintomi di vescica iperattiva
(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio benefico/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: E' stato rilevato un unico lavoro [1] relativo a pazienti affetti da duplice patologia: LUTS/IPB (IPSS>12) e vescica iperattiva. La seconda patologia era valutata con diario minzionale e i pazienti presentavano sintomi di urgenza/frequenza con o senza incontinenza. I dati rilevati sono stati giudicati di qualità moderata perché provenivano da un sottogruppo dell'intera popolazione.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto benefico/rischio: Dopo 12 settimane di trattamento la monoterapia di tolterodina produce: un miglioramento significativo della qualità di vita, valutata mediante IPSS-Q8, verso placebo ma non verso terapia alfa-litica con tamsulosina (-1.4 vs placebo, p<0.05; -0.2 vs tamsulosina); un miglioramento significativo dell'IPSS verso placebo, ma non verso terapia alfa-litica con tamsulosina (-6.7 vs placebo, p<0.05; -0.5 vs tamsulosina); un modesto miglioramento del Qmax rispetto a placebo (+0.6 mL/sec, p<0.05).

La xerostomia è l'evento avverso più frequente (8% dei casi).

Non si sono riscontrate differenze significative rispetto a placebo in merito agli episodi di ritenzione urinaria (2% dei casi).

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	6	Sfavorevole	3
---------	---	-------------	---

Altre considerazioni: È stato segnalato un possibile peggioramento dei disturbi cognitivi secondari alla somministrazione di anticolinergici nel paziente anziano [4-6]. La popolazione analizzata dagli studi però è mista (uomini e donne con vescica iperattiva) e in tutti i lavori molti pazienti assumevano anche altri farmaci con proprietà anticolinergiche. Tenendo in considerazione queste limitazioni, il dato va valutato nella prescrizione di un farmaco anticolinergico ai pazienti anziani con LUTS/IPB e sintomi di vescica iperattiva, privilegiando le molecole a minore permeabilità della barriera ematoencefalica.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione		
Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
1	7	1

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.3.5.

5.4.1.4 FITOTERAPICI

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la monoterapia con *Serenoa Repens* (estratta ad esano) è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p.es. pazienti che desiderano essere trattati con fitoterapici) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) La monoterapia con *Serenoa Repens* (altre estrazioni) è un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato sfavorevole).

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) le monoterapie con *Pygeum Africanum* e *Mepartricina* non dovrebbero essere considerate come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità bassa-molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la terapia di associazione *serenoa repens* (altre estrazioni) ed *urtica dioica* è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)..

La monoterapia con *Serenoa Repens* (estratta ad esano) è opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4)
(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: È stato valutato uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, che ha arruolato 170 pz per braccio seguiti per 6 mesi [4] e una revisione sistematica che ha analizzato i dati di 4.280 pazienti arruolati in 14 studi clinici randomizzati e 3 “open label” [5]. I lavori sono di qualità molto bassa per la metodica di randomizzazione non chiara, lo scarso dimensionamento e il breve follow up.

Qualità delle evidenze: molto bassa

Rapporto beneficio/rischio: In un lavoro è stato rilevato un miglioramento significativo dell'IPSS (Δ -2,2 vs placebo) e un aumento non significativo vs il placebo del Qmax [4], mentre alla revisione sistematica è emersa una diminuzione media dell'IPSS di 4,78 punti e un miglioramento del Qmax verso placebo di 0,8ml/sec[5]. Gli eventi avversi sono stati rari, in particolare sono stati segnalati lievi problemi gastrointestinali [4,5].
 Non è disponibile alcun dato sull'impatto sulla qualità di vita del paziente della terapia con *Serenoa repens* esano-estratta.

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
---------	---

Altre considerazioni: Il prodotto farmacologicamente attivo del frutto di *Serenoa repens* viene estratto con diversi sistemi. Siccome gli effetti clinici potrebbero essere differenti, la commissione ha deciso di analizzare separatamente i lavori in base al sistema di estrazione.
 Nella discussione della Consensus Conference è stato sottolineato che esiste un consolidato utilizzo clinico in Italia di questo farmaco e il 65 % degli esperti ritiene che il rapporto bilancio beneficio/rischio della terapia sia in qualche modo favorevole.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Negativa debole	8
Negativa forte	1

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.4.9.

La monoterapia con *Serenoa Repens* (altre estrazioni) è un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) (raccomandazione negativa forte basata su evidenze di alta qualità e bilancio beneficio/rischio giudicato sfavorevole)

Qualità delle evidenze: Sono stati reperiti e analizzati uno studio randomizzato controllato di fase III con dimensionamento (225 pazienti) e follow up (12 mesi) adeguati [6] e una revisione sistematica eseguita dalla Cochrane[7]. I lavori sono stati giudicati di alta qualità.

Qualità delle evidenze: Alta

Rapporto beneficio/rischio: Entrambi i lavori rilevati non hanno trovato differenze significative tra il trattamento attivo e il placebo per qualità della vita, score sintomatologico e Qmax [6,7]. Gli eventi avversi sono stati rari, in particolare sono stati segnalati lievi problemi gastrointestinali.

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	3	Sfavorevole	6
---------	---	-------------	---

Altre considerazioni: Il prodotto farmacologicamente attivo del frutto di *Serenoa repens* viene estratto con diversi sistemi. Siccome gli effetti clinici potrebbero essere differenti, la commissione ha deciso di analizzare separatamente i lavori in base al sistema di estrazione.

Forza della raccomandazione: Negativa Forte

Votazione	
Negativa forte	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.4.9.

La monoterapia con *Pygeum africanum* è un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) (raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: È stata rilevata una meta-analisi della Cochrane, pubblicata nel 2002, che ha valutato l'efficacia del *pygeum africanum* utilizzato sia da solo sia in associazione con altri fitoterapici [8]. I dati provengono tuttavia da studi clinici inadeguati per disegno dello studio, per utilizzo di scale non validate, per dimensionamento inadeguato, per insufficiente follow up e per variabilità dei dosaggi utilizzati. La qualità delle evidenze è pertanto molto bassa.

Qualità delle evidenze: molto bassa

Rapporto beneficio/rischio: 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 si riduce nel 19% dei casi. Il flusso urinario massimo aumenta del 23% con una variazione media di 2 mL/sec rispetto al valore basale, mentre non è stato effettuato il confronto verso il placebo. Non è stato esaminato l'impatto della terapia sulla QoL. Gli eventi avversi riportati sono rari.

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
---------	---

Altre considerazioni: Dal 2002 non sono stati pubblicati altri lavori clinici di confronto tra placebo e *pygeum africanum*.

Forza della raccomandazione: Negativa Forte

Votazione	
Negativa forte	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.4.9.

La monoterapia con Mepartricina è un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4)
(raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: In letteratura si rilevano 4 studi su mepartricina confrontata al placebo eseguiti prima del 1998, di dimensionamento molto piccolo e di breve follow up (2-6 mesi)[9-12]. Uno studio, di qualità giudicata bassa, ha arruolato 196 pazienti seguiti per 6 mesi [13].

Qualità delle evidenze: bassa

Rapporto beneficio/rischio: Lo studio di qualità migliore ha rilevato un miglioramento della qualità di vita, dell'IPSS e del flusso urinario massimo con differenze rispetto al placebo di 0,3 punti, 2,1 punti e 1,5ml/sec, non statisticamente significative[14]. Gli eventi avversi riportati sono rari.

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
----------------	----------

Altre considerazioni: Dal 1998 non pubblicato alcun lavoro randomizzato di confronto tra Mepartricina e placebo.

Forza della raccomandazione: Negativa Forte

Votazione

Negativa debole 3	Negativa forte 6
--------------------------	-------------------------

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.4.9.

La terapia di associazione *serenoa repens* (altre estrazioni) ed *urtica dioica* è opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4)
(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati due lavori uno randomizzato e controllato con placebo che ha arruolato 257 soggetti seguiti per 24 settimane [14] e un secondo che è un'estensione "open label" del precedente [15]. La qualità dell'evidenza è bassa per la limitata validità interna del lo studio randomizzato. Del lavoro "open label" sono stati valutati solo i dati sugli effetti collaterali dell'associazione terapeutica.

Qualità delle evidenze: bassa

Rapporto beneficio/rischio: È stato rilevato un miglioramento dell'IPSS di 2 punti rispetto al placebo, con un simile risultato per quel che riguarda il Qmax ($\Delta +0,1$ ml/sec). Non è riportato l'impatto sulla qualità della vita della terapia. Non è stata rilevata una differenza sostanziale con il placebo di effetti collaterali generali o sulla sfera sessuale

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
----------------	----------

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione

Negativa debole 5	Negativa forte 4
--------------------------	-------------------------

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.4.9.

Dall'assenza di dati affidabili disponibili in letteratura, la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra fitoterapici e 5ARI (decisione basata su incomplete evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio non applicabile).

Qualità delle evidenze: È stato rilevato uno studio randomizzato di comparazione tra serenoa repens (esano-estratta) e finasteride [16]. Il disegno dello studio, di qualità moderata, non è congruo per tale confronto per la durata del follow up troppo corto per poter rilevare l'efficacia di finasteride nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB e QoL ≥ 4 .

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Forza della raccomandazione: non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.4.9.

Dall'assenza di dati affidabili disponibili in letteratura, la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra fitoterapici e alfalitici (decisione basata su incomplete evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

Qualità delle evidenze: È stato rilevato uno studio randomizzato di comparazione tra serenoa repens (esano-estratta) e tamsulosina [17]. L'elevato numero di soggetti persi nel follow up (110 su 704) rende la qualità delle evidenze bassa e non idonea per trarre delle conclusioni su un confronto di efficacia/danno tra terapie mediche.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: Lo studio di confronto non avrebbe rilevato differenze di efficacia per quanto riguarda QoL, IPSS e Qmax. Tra gli effetti collaterali l'unica differenza rilevata è una maggiore incidenza di disturbi della eiaculazione (Δ 3,6%) nel braccio trattato con tamsulosina [17].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto 9

Forza della raccomandazione: non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.4.9.

5.4.1.5. INIBITORI DELLA 5 FOSFO-DIESTERASI

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la monoterapia con tadalafil 5 mg è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p.es. pazienti con LUTS/IPB e disfunzione erettile, desiderosi di trattare quest'ultima) ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la monoterapia con vardenafil o sildenafil non dovrebbe essere considerata come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi ([raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

La monoterapia con tadalafil 5 mg è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8>4).

(Raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: È stato rilevato un lavoro prospettico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane con Tadalafil che confrontava diversi dosaggi del farmaco con il placebo [6]. Lo studio ha arruolato soggetti con IPSS ≥ 13 e Qmax 4-15 con o senza DE. La qualità è stata giudicata moderata per la non completa trasferibilità dei dati.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: La qualità di vita (QoL), lo score IIEF e l'IPSS sono risultati significativamente migliori verso il placebo per i 3 dosaggi commercializzati in Italia (5, 10 e 20 mg):

Qol: Δ vs placebo rispettivamente di 0,37, 0,43 e 0,39 per i dosaggi di 5, 10 e 20 mg

IIEF Δ vs placebo rispettivamente di 4,77, 5,78 e 6,14

IPSS: Δ vs placebo rispettivamente di 2,6, 2,9 e 2,9. Il lieve miglioramento ottenuto per il Qmax (Δ 0,4, 0,34 e 0,72) non si è rilevato significativo.

Gli eventi avversi sono aumentati sensibilmente con l'aumentare del dosaggio (Δ 9,5%, 13,5%, 18,5%).

Risultato votazione bilancio B/R

Tadalafil 5mg

Incerto	9
---------	---

Tadalafil 10mg

Incerto	6	Sfavorevole	3
---------	---	-------------	---

Tadalafil 20 mg

Incerto	4	Sfavorevole	5
---------	---	-------------	---

Altre considerazioni: In considerazione della sostanziale equivalenza nel miglioramento di IPSS e Qol a fronte di un netto incremento degli eventi avversi con l'aumento del dosaggio la commissione ha preso in considerazione solo il Tadalafil da 5 mg. L'utilizzo della terapia con Tadalafil nei pazienti con LUTS/IPB non è al momento un trattamento approvato dagli enti regolatori

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione

Negativa debole	6	Negativa forte	3
-----------------	---	----------------	---

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.5.5.

La monoterapia con vardenafil non dovrebbe essere considerata come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4).
(raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: È stato rilevato un lavoro prospettico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 8 settimane con Vardenafil 10 mg ogni 12 ore vs placebo [7]. Lo studio ha arruolato soggetti con LUTS (IPSS \geq 12) e DE (IIEF 15,9). La qualità è stata giudicata bassa per la non completa trasferibilità dei dati, per la durata breve dello studio e le limitazioni metodologiche che comportano un alto rischio di bias.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: Il miglioramento dello score IPSS (Δ 2,3 vs placebo) è risultato significativo.

Analogamente significativo anche il miglioramento della qualità di vita valutata con lo score Urolife QoL-9 e dello score IIEF (Δ 6).

Non era significativo il lieve miglioramento del Qmax (Δ 0,6 ml/sec).

Gli eventi avversi sono stati sensibilmente superiori nel braccio di trattamento attivo vs placebo (Δ 13,7%).

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
---------	---

Altre considerazioni: L'utilizzo della terapia con Vardenafil nei pazienti con LUTS/IPB non è un trattamento approvato dagli enti regolatori.

Forza della raccomandazione: Negativa Forte

Votazione	
Negativa debole 4	Negativa forte 5

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.5.5.

La monoterapia con sildenafil non dovrebbe essere considerata come trattamento nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IP-SSQ8 \geq 4).

(raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: È stato rilevato un lavoro prospettico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane con Sildenafil valutato a dosaggi di 50 e 100 mg vs placebo [10]. Lo studio ha arruolato soggetti con LUTS (IPSS \geq 12) e DE presente da almeno 6 anni (IIEF \leq 25). La qualità è stata giudicata bassa per la non completa trasferibilità dei dati e le limitazioni metodologiche che comportano un alto rischio di bias.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: Sono risultati significativi i miglioramenti verso placebo della qualità di vita (Δ 0,68) dello score IPSS (Δ 4,4) e dello IIEF (Δ 7,6).

Non è stato rilevato un miglioramento significativo del Qmax (Δ 0,15 ml/sec).

Gli eventi avversi sono stati sensibilmente superiori nel braccio di trattamento attivo vs placebo (Δ 32%).

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	5	Sfavorevole	4
---------	---	-------------	---

Altre considerazioni: L'utilizzo della terapia con Sildenafil nei pazienti con LUTS/IPB non è un trattamento approvato dagli enti regolatori.

Forza della raccomandazione: Negativa Forte

Votazione

Negativa debole	2	Negativa forte	7
-----------------	---	----------------	---

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.5.5.

5.4.2.

Terapie di combinazione

5.4.2.1 ALFALITICI ed INIBITORI DELLA 5 ALFA-REDUTTASI

Nella popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la terapia di combinazione alfa litico-5ARI è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (*raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto*) e un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi (*raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto*).

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e rischio di progressione (definito come volume prostatico \geq 30ml e PSA \geq 1,5ng/ml), la terapia di combinazione alfa litico-5ARI è l'opzione terapeutica raccomandata per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (*raccomandazione positiva forte basata su evidenze di alta qualità e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole*) e per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi (*Raccomandazione positiva forte basata su evidenze di alta qualità e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole*).

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), la sospensione dell'alfa litico dopo un periodo di terapia di combinazione alfa litico-5ARI è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati (p.es. pazienti in cui il controllo dei sintomi e della loro progressione è meno prioritario rispetto alla riduzione del rischio di RAU e di chirurgia IPB-correlata) (*raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio incerto*).

La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è un' opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4)

(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati 2 lavori [3,4] della durata ≥2 anni per la valutazione dell'efficacia e 5 lavori della durata da 6 mesi a 4 anni[1,10-13], per la stima degli effetti collaterali i cui dati sono sintetizzati nelle LG NICE 2010 [10,11]. La qualità è stata giudicata moderata per la non completa trasferibilità dei dati dello studio CombAT [4], per la mancata indicazione del numero di persi nel follow up nello studio MTOPS e per l'imprecisione dei dati dei lavori inseriti nella metanalisi del NICE [10,11]

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: MTOPS ha rilevato una riduzione dello score dei sintomi AUA-SS con differenze tra terapia combinata e monoterapie (2 vs 5ARI, 1 vs alfa litico) statisticamente significative (p<0.01). Anche i miglioramenti del flusso massimo sono stati significativamente differenti: 3,7ml/sec per la terapia di combinazione, 2.2ml/sec per finasteride e 2.5ml/sec per doxazosina. Non è riportato se questi miglioramenti hanno impatto sulla qualità di vita [3].

La combinazione comporta una maggior percentuale di eventi avversi rispetto alla monoterapie: RR di 2,7, 2,2, 2 e 3,5 per ipotensione posturale, vertigini, astenia e anomalie della eiaculazione vs i 5ARI; RR di 1.7, 4.75 e 2 per riduzione della libido, anomalie della eiaculazione e disfunzione erettile vs gli alfa litici [10,11]. Le differenze di incidenze degli eventi avversi però sono basse, andando dal -0,2 al + 2,4% per gli effetti collaterali cardiovascolari e dal + 0,3 al 3% per quelli sessuali.

La terapia di combinazione porta ad un valore di QALY di -0.0072 a fronte di un incremento di costo per paziente di 2587£, con un rapporto costo-efficacia a suo sfavore [10,11]

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
---------	---

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Negativa debole 6	Negativa forte 3

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.2.1.8.

La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è l'opzione terapeutica raccomandata per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) e rischio di progressione (volume > 30ml, PSA ≥1.5ng/ml) (raccomandazione positiva forte basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: L'analisi dei sottogruppi di MTOPS [8] ha posto l'ipotesi che la terapia di combinazione avesse rilevanza clinica nei pazienti a rischio di progressione. Lo studio CombAT [4] ha arruolato solo questa tipologia di pazienti. La sua qualità è stata giudicata alta in quanto non ha serie limitazioni, ha dati congruenti, applicabili alla popolazione in oggetto e precisi.

Qualità delle evidenze: Alta

Rapporto beneficio/rischio: Rispetto alle monoterapie la terapia combinata riduce l'IPSS (1 vs 5ARI, 2,5 vs alfa litico, p<.001) e migliora il flusso massimo (+0,4 vs 5ARI, +1,7 vs alfa litico p<.01) [4]. Ciò si riflette in un miglioramento della qualità di vita sovrapponibile a quello ottenuto con le monoterapie vs i bracci placebo: vs 5ARI IPSS Q8 +0.2, BPH-II +0.4 e PPSM +1.5 p<.001; vs alfa litico I-PSS Q8 +0.4, BPH-II +1 e PPSM +2.9 p<.001 [7].

L'associazione terapeutica comporta una maggior percentuale di eventi avversi rispetto alla monoterapie: RR di 2.4 e 6.9 per vertigini e anomalie dell'eiaculazione vs i 5ARI; RR di 2 per riduzione della libido e anomalie della eiaculazione e di 3.8 per disfunzione erettile vs gli alfa litici [10,11]. Le differenze di incidenze degli eventi avversi però sono basse, andando dall'0 al 2% per gli effetti collaterali cardiovascolari e dal 1 al 4% per quelli sessuali [4]. Il rapporto costo-efficacia potrebbe essere a favore della terapia di combinazione nei pazienti a rischio di progressione [10].

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole	7	Incerto	2
------------	---	---------	---

Altre considerazioni: I pazienti possono dare diversa importanza ai vari tipi di eventi avversi a causa della loro situazione clinica o personale.

Forza della raccomandazione: Positiva Forte

Votazione	
Positiva forte	8
Positiva debole	1

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.2.1.8.

La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4)

(raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati 2 lavori [3,4] della durata \geq 2 anni per la valutazione dell'efficacia e 5 lavori della durata da 6 mesi a 4 anni[1,10-13], per la stima degli effetti collaterali i cui dati sono sintetizzati nelle LG NICE 2010 [10,11]. La qualità è stata giudicata moderata per la non completa trasferibilità dei dati dello studio CombAT [4], per la mancata indicazione del numero di persi nel follow up nello studio MTOPS e per l'imprecisione dei dati dei lavori inseriti nella metanalisi del NICE [10,11]

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: La terapia di combinazione è in grado di ridurre del 37% il rischio di progressione dei sintomi rispetto alla monoterapia con 5ARI. Rispetto alla monoterapia alfa litica riduce del 39% il rischio di peggioramento dei sintomi, del 67% il rischio di RAU e di chirurgia IPB correlata. Il numero di eventi di progressione, però, sono risultati bassi in MTOPS e nel sottogruppo di pazienti con volume prostatico <40ml di CombAT [3,9].

La combinazione comporta una maggior percentuale di eventi avversi rispetto alla monoterapie: RR di 2,7, 2,2, 2 e 3,5 per ipotensione posturale, vertigini, astenia e anomalie della eiaculazione vs i 5ARI; RR di 1,7, 4,75 e 2 per riduzione della libido, anomalie della eiaculazione e disfunzione erettile vs gli alfa litici [10,11]. Le differenze di incidenze degli eventi avversi però sono basse, andando dal -0,2 al + 2,4% per gli effetti collaterali cardiovascolari e dal + 0,3 al 3% per quelli sessuali.

La terapia di combinazione porta ad un valore di QALY di -0.0072 a fronte di un incremento di costo per paziente di 2587£, con un rapporto costo-efficacia a suo sfavore [10,11]

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	5	Sfavorevole	4
---------	---	-------------	---

Forza della raccomandazione: Negativa Forte

Votazione	
Negativa debole	Negativa forte
3	5

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.2.1.8.

La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è l'opzione terapeutica raccomandata per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi dei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e rischio di progressione (volume prostatico \geq 30ml e PSA \geq 1,5ng/ml)
(raccomandazione positiva forte basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: L'analisi dei sottogruppi di MTOPS [8] ha posto l'ipotesi che la terapia di combinazione avesse rilevanza clinica nei pazienti a rischio di progressione. Lo studio CombAT [4] ha arruolato solo questa tipologia di pazienti. La sua qualità è stata giudicata alta in quanto non ha serie limitazioni, ha dati congruenti, applicabili alla popolazione in oggetto e precisi.

Qualità delle evidenze: Alta

Rapporto beneficio/rischio: La combinazione riduce del 35.2% (19.7, 47.7%) il rischio di progressione dei sintomi rispetto alla monoterapia con 5ARI. Rispetto alla monoterapia alfa litica riduce del 41.3% (27.5-52.5%), del 67.6% (52.7-77.8%) e del 70.6% (57.7-79.5%) i rischi di peggioramento dei sintomi, di RAU e di chirurgia IPB correlata [4]. Le incidenze cumulative degli eventi sono rilevanti andando dal 7 al 14% con riduzione dei rischi assoluti dell'ordine del 4-6% [4], ma probabilmente sono più importanti per i pazienti con volume prostatico \geq 40 ml [9].

L'associazione terapeutica comporta una maggior percentuale di eventi avversi rispetto alla monoterapia: RR di 2.4 e 6.9 per vertigini e anomalie dell'eiaculazione vs i 5ARI; RR di 2 per riduzione della libido e anomalie della eiaculazione e di 3.8 per disfunzione erettile vs gli alfa litici [10,11]. Le differenze di incidenze degli eventi avversi però sono basse, andando dall'0 al 2% per gli effetti collaterali cardiovascolari e dal 1 al 4% per quelli sessuali [4]. Il rapporto costo-efficacia potrebbe essere a favore della terapia di combinazione nei pazienti a rischio di progressione [10].

Risultato votazione bilancio B/R

Vs alfa litici

Favorevole	9
-------------------	----------

vs 5ARI

Favorevole	7	Incerto	2
-------------------	----------	----------------	----------

Altre considerazioni: I pazienti possono dare diversa importanza ai vari tipi di eventi avversi a causa della loro situazione clinica o personale.

Forza della raccomandazione: Positiva Forte

Votazione

Positiva forte	9
-----------------------	----------

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.2.1.8.

La sospensione dell'alfa litico dopo un periodo di terapia di combinazione alfa litico-5ARI è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4)
(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Esclusi due studi retrospettivi su database, due lavori hanno investigato questo protocollo terapeutico [16,17]. Ambedue gli studi hanno serie limitazioni: in entrambi studi la durata delle fasi è troppo breve per valutare l'efficacia della terapia di combinazione; il primo utilizzava come outcome primario una domanda non validata che poteva introdurre importanti bias, non descriveva il processo di mascheramento e di allocazione dei bracci randomizzati ed era sottodimensionato per valutare gli effetti sull'I-PSS; il secondo era uno studio open label, senza braccio di controllo, con un elevato numero di pazienti persi nel follow up e con importanti bias di selezione nell'arruolamento nella fase di estensione.

Qualità delle evidenze: Molto Bassa

Rapporto beneficio/rischio: I risultati emersi dagli studi di sospensione dell'alfa litico sono controversi, mentre è accertato che la terapia di combinazione nei confronti della monoterapia con 5ARI riduce del 37% il rischio di peggioramento \geq 4 punti dell'I-PSS e ottiene i migliori punteggi, che si mantengono nel tempo, negli score che misurano la qualità della vita.

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
----------------	----------

Altre considerazioni: Il 64% degli esperti invitati alla Consensus Conference ritiene che il bilancio beneficio/rischio della sospensione dell'alfa litico sia debolmente o fortemente sfavorevole.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Negativa debole 6	Negativa forte 2

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.2.1.8.

5.4.2.2 ALFALITICI ed ANTICOLINERGICI

Nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e sintomi di vescica iperattiva (definiti come presenza di sintomi di urgenza/frequenza con o senza incontinenza), la terapia di combinazione alfa1-bloccante-anticolinergico è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi ([raccomandazione positiva debole basata su evidenze di alta qualità e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)) mentre non è possibile esprimere una raccomandazione per l'utilizzo della associazione nella popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) per l'assenza di dati in letteratura ([decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche](#)).

Per l'assenza di dati disponibili in letteratura la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sull'efficacia del trattamento di combinazione alfa litico-anticolinergico allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
(decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche)

Qualità delle evidenze: Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che prendessero in considerazione gli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia sul trattamento di combinazione con alfa-litici e anticolinergici allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB.

Qualità delle evidenze: non applicabile

Rapporto beneficio/rischio: Non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

La terapia di combinazione alfa-litico-anticolinergico è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB, impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) e sintomi di vescica iperattiva (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati due studi relativi alla sottopopolazione di pazienti che presentavano LUTS/IPB e vescica iperattiva (presenza di sintomi di urgenza/frequenza con o senza incontinenza) trattati con l'associazione tamsulosina-tolterodina e tamsulosina-ossibutinina rispettivamente vs monoterapia alfa litica e combinazione alfa litico-placebo [2,3]. In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi la qualità delle evidenze è stata giudicata alta.

Qualità delle evidenze: Alta

Rapporto beneficio/rischio: Dopo 12 settimane di terapia la qualità della vita, valutata mediante IPSSQ8, è risultata migliore di -0.5 ($p < 0.05$) nello studio vs l'associazione alfa-litico-placebo [3] e non significativamente differente vs monoterapia alfa-litica [2]. Analogamente l'IPSS è risultato significativamente migliore nel primo studio (-1,7 $p < .05$) [3] mentre non sono state rilevate differenze nel secondo [2]. In entrambi gli studi non sono state rilevate significative variazioni del Qmax (+0.15/+0.3 mL/sec) [2,3]. In entrambi gli studi l'evento avverso più frequente è stato la xerostomia (10.5%-14%) [2,3]. La variazione del residuo post-minzionale (11 mL) non è risultata significativa [3], come non sono state rilevate differenze significative nell'incidenza di ritenzione acuta d'urina (1% [2]).

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
---------	---

Altre considerazioni: È stato segnalato un possibile peggioramento dei disturbi cognitivi secondari alla somministrazione di anticolinergici nel paziente anziano [4-6]. La popolazione analizzata dagli studi però è mista (uomini e donne con vescica iperattiva) e in tutti i lavori molti pazienti assumevano anche altri farmaci con proprietà anticolinergiche. Tenendo in considerazione queste limitazioni, il dato va valutato nella prescrizione di un farmaco anticolinergico ai pazienti anziani con LUTS/IPB e sintomi di vescica iperattiva, privilegiando le molecole a minore permeabilità della barriera ematoencefalica.

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione	
Positiva debole	7
Negativa debole	2

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.2.2.5.

5.4.2.3 ALFALITICI e FITOTERAPICI

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la terapia di combinazione alfalitico–fitoterapico è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi (p.es. pazienti in trattamento alfalitico che desiderano essere trattati anche con fitoterapici) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto).

La terapia di combinazione alfa-litico–fitoterapico è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi/oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB e QoL ≥ 4 (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati due lavori di confronto tra la monoterapia alfa-litica (tamsulosina) e la terapia di associazione alfa-litico – fitoterapico (tamsulosina + serenoa repens), uno randomizzato [2] e uno osservazionale prospettico [1] di qualità globale molto bassa.

Qualità delle evidenze: Molto bassa

Rapporto beneficio/rischio: Non si sono rilevate variazioni significative per: i qualità di vita; ii IPSS (-0.3/-0.8); iii Qmax (+0.5ml/sec) [1,2]. È stata rilevato viceversa un dato singolare: la diminuzione degli eventi avversi globali (-45%) e dell'eiaculazione retrograda in particolare (-20%) nei pazienti trattati con terapia di combinazione alfa-litico-serenoa repens rispetto alla monoterapia con alfa-litico [1].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	9
---------	---

Altre considerazioni: Nonostante la carenza di dati di qualità accettabile l'associazione è utilizzata nella pratica clinica in Italia e il 43% degli esperti della Consensus Conference considerano il bilancio beneficio/rischio del trattamento incerto/favorevole contro il 44,5% che lo ritiene incerto/sfavorevole

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Negativa debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.2.3.4.

5.5.

Terapia chirurgica

5.5.1

Chirurgia a cielo aperto

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la chirurgia a cielo aperto è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (i.e. pazienti con prostate di peso \geq 80gr., valore stabilito in base al peso medio prostatico riportato dai lavori analizzati e dall'opinione degli esperti della Consensus Conference) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

La Chirurgia a cielo aperto è una opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla QoL (IPSS Q8 ≥ 4) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati valutati 10 lavori, di cui 5 prospettici randomizzati, nei quali sono stati analizzati i dati dei bracci dei pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto versus metodiche chirurgiche alternative [1-5]. Sono stati valutati, inoltre, 5 studi di tipo osservazionale prospettico [6-10] su un numero relativamente elevato di pazienti. La qualità delle evidenze è stata giudicata molto bassa per la scarso dimensionamento ed il follow up troppo breve negli studi randomizzati e la sostanziale imprecisione dei dati raccolti.

Qualità delle evidenze: Molto bassa

Rapporto beneficio/rischio: Il peso medio prostatico riportato nei lavori analizzati è circa 80 gr. A 18-24 mesi dall'intervento la chirurgia a cielo aperto offre un miglioramento della QoL rispetto al basale di 2-2.8 punti[2,4]. L'IPSS migliora di 11.1- 20.3 punti con un follow up medio di 12 mesi [3,4,6,7]. Uno studio randomizzato vs Holep riporta un miglioramento di 18 punti su 32 pazienti con follow up a 5 anni[1].

Le complicanze intraoperatorie non sono state riportate in nessuno degli studi valutati. Uno studio prospettico multicentrico su oltre 900 pazienti riporta un tasso complessivo di complicanze precoci pari al 17.3% [10]. Fra le complicanze tardive vengono riportate l'incontinenza urinaria (0-10%) [1,2,4], la sclerosi del collo vescicale (0.4-5%) [1,4,6,9], le stenosi uretrali (1.7%)[1,4]. I reinterventi a distanza sono stati rilevati nel 5-6.7% dei pazienti (mediamente 12 mesi dopo l'intervento) [1,2,4].

Tre studi riportano un punteggio IIEF sostanzialmente invariato dopo l'intervento [2,4,7]. L'incidenza della eiaculazione retrograda varia fra il 73 ed il 79% [1,9].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto

9

Altre considerazioni: La chirurgia a cielo aperto viene sempre meno utilizzata nel trattamento della IPB. Il 95% degli esperti che hanno partecipato alla Consensus Conference hanno sottolineato la opportunità di proporre un intervento a cielo aperto per dimensioni prostatiche ≥ 80 gr.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione

Negativa debole

9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.5.

2.5.2.1 TURP MONOPOLARE

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TURP monopolare è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole).

2.5.2.1 TURP BIPOLARE

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TURP bipolare è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità bassa bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole).

La TURP monopolare è una opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla QoL (IPSS Q8 ≥ 4) (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: Sono stati valutati 27 lavori, di cui 3 randomizzati versus metodiche chirurgiche alternative (Holep, KTP, Laser Tullio) [11-13], 15 randomizzati versus Turp bipolare [14-19,22-29, 37] con follow up medio di 1 anno, 1 metanalisi di studi randomizzati (vs terapie chirurgiche mininvasive) [30], 7 studi osservazionali [20,21,32-36], 1 review di studi retrospettivi [31]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per alcuni bias metodologici, lo scarso dimensionamento, il follow up relativamente breve e la sostanziale imprecisione dei dati degli studi selezionati.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: Negli studi randomizzati la QoL migliora rispetto al basale di 1,8-3,6 punti con un follow up medio di 12 mesi [11-19]. Nei 2 studi osservazionali, a 12 anni, il miglioramento è di 4,4 [20] e di 2,4 (IPSS Q8)[21]. In 15 studi randomizzati con follow up di 1 anno è stato rilevato un miglioramento del punteggio IPSS variabile fra 10,5 e 20 punti [11,14-19,22-29]. Nello studio osservazionale a 12 anni il miglioramento è stato di 6,8 punti [21].

Le complicanze intraoperatorie riportate sono: perforazione della capsula nello 0-5% dei casi, emorragia nello 0-7,7% dei casi, TUR syndrome nello 0-5% dei casi[30,31,32]. Le complicanze postoperatorie precoci riportate sono: RUA da coaguli (5%), RUA (0-13,3%), UTI (1,7-4,1%), revisione endoscopica (0-8%), mortalità (0-0,4%) [30,31,33-35]. Le complicanze postoperatorie tardive riportate sono: incontinenza urinaria (1,8-5%), stenosi uretrali (0-11,4%), sclerosi del collo vescicale (0,3-9,2%), urgenza (0-38%) [14-18, 23,25-31, 36,37]. Il tasso di reinterventi per IPB varia tra il 3 e il 5,6% [31,33].

La funzione erettile risulta sostanzialmente immutata [32,35]. La funzione eiaculatoria risulta peggiorata in maniera statisticamente significativa [35] con una incidenza di eiaculazione retrograda postoperatoria variabile tra il 53 e il 75% [31].

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole	7	Incerto	1
------------	---	---------	---

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione	
Positiva debole	8
Negativa debole	1

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.5.

La TURP bipolare è una opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla QoL (IPSS Q8 \geq 4) (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: Sono stati valutati complessivamente 15 lavori di cui 14 randomizzati vs Turp monopolare con follow up medio di 1 anno [14-19,22-29] ed 1 metanalisi di studi randomizzati su circa 900 pazienti (TURP monopolare vs Terapie chirurgiche mininvasive)[30]. Gli eventi avversi della sfera sessuale sono stati considerati in 1 studio randomizzato vs TURP monopolare [28]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per evidenti bias metodologici degli studi randomizzati, lo scarso dimensionamento ed il follow up relativamente breve degli studi selezionati.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: La QoL migliora da 1,6 a 3,5 punti ad un follow up medio di 12 mesi (vs un miglioramento di 1,8-3,4 ottenuto dalla TURP monopolare) [14-19]. È stata rilevata una riduzione dell'IPSS variabile fra 10,1 e 21 punti (vs -10,5/-20 punti con TURP monopolare) [14-19, 22-29].

Le complicanze intraoperatorie riportate nella metanalisi di studi randomizzati vs TURP monopolare [30] sono state globalmente pari al 1,9% (vs 3,2% TURP monopolare). Non è stato riportato nessun caso di perforazione della capsula o di TUR syndrome. Le complicanze postoperatorie precoci sono state pari al 12% (vs 18,7% con TURP monopolare; $p < 0.03$). Nello specifico sono state rilevate: RUA da coaguli (4,3%), RUA (3,6%), UTI (2,6%), revisione endoscopica (0,5%) [30]. Le complicanze postoperatorie tardive sono state pari al 3,5% (vs 10,5% con TURP monopolare, differenza non statisticamente significativa). Sono state riportate: stenosi uretrali (0-8,4%), sclerosi del collo vescicale (0-4%), urgenza minzionale (0-2%). Il tasso di reinterventi per IPB varia tra lo 0 e il 2,9% (vs 0-7% con TURP monopolare) [30].

La funzione erettile risulta sostanzialmente immutata [28], mentre non sono riportati dati relativi alla funzione eiaculatoria.

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole	6	Incerto	2
------------	---	---------	---

Altre considerazioni: Alcuni lavori riportano tempi più brevi di cistoclisi postoperatoria, più precoce rimozione del catetere, più breve degenza ospedaliera. La Consensus Conference di esperti ha sollevato il problema della possibile maggiore incidenza di stenosi uretrali, dovute all'utilizzo di strumenti endoscopici di calibro elevato.

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione

Positiva debole	6	Negativa debole	2
-----------------	---	-----------------	---

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.5.

5.5.3. TUIP

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TUIP è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (i.e pazienti con prostate di peso \leq 30 gr, valore stabilito in base al peso medio prostatico riportato dai lavori analizzati e dall'opinione degli esperti della Consensus Conference) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

La TUIP è una opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla QoL (IPSS Q8 ≥ 4)
(raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati valutati complessivamente 7 lavori di cui 6 randomizzati vs Turp monopolare con follow up variabile fra 12 e 60 mesi [38-43] ed 1 metanalisi di studi randomizzati vs TURP monopolare [44]. In particolare la QoL è stata valutata in un unico lavoro randomizzato vs TURP monopolare su 100 pazienti con prostate di peso <30 gr e con follow up di 24 mesi[38]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per lo scarso dimensionamento dei lavori randomizzati, la presenza di rilevanti bias metodologici e la sostanziale imprecisione dei dati degli studi selezionati.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: Il peso medio prostatico riportato negli studi analizzati è di circa 30 gr. La TUIP determina un miglioramento della QoL di 2.5 punti (non significativo vs TURP) ad un follow up medio di 24 mesi [38]. E' stato ottenuto un miglioramento dell'IPSS di 13 punti a 24 mesi che si mantiene fino a 60 mesi (12,24 punti) (non significativo vs TURP) [38-43].

Le complicanze intraoperatorie riportate nella metanalisi di studi randomizzati TURP monopolare sono state: TUR syndrome 0% (vs TURP 5%), emorragie 0% (vs TURP 4,5%) [44]. Le complicanze postoperatorie precoci rilevate sono state la RUA nello 4,8% (non significative vs TURP: 2,4%), le UTI nel 4,5% (non significative vs TURP: 3,5%) [44]. Le complicanze postoperatorie tardive registrate sono state la incontinenza urinaria 1,8% (non significativo vs TURP: 4,2%), le stenosi uretrali 8,7% (non significativo vs TURP: 6,4%) [7]. Il tasso di reinterventi per IPB è risultato pari al 18,4% (vs 7,2% con TURP monopolare, p<0.002 [44].

La funzione erettile risulta sostanzialmente invariata dopo TUIP [44]. La disfunzione eiaculatoria è riportata nel 23% dei casi con una incidenza nettamente inferiore rispetto alla TURP (p<0.001)[44].

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole	3	Incerto	6
------------	---	---------	---

Altre considerazioni: Esiste una consolidata pratica clinica che vuole questa metodica applicata a prostate di dimensioni medio-piccole. Il 75% degli esperti che hanno partecipato alla Consensus Conference ritiene che la metodica sia indicata in pazienti con volume prostatico ≤ 30 gr.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Negativa debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.5.

5.5.4.

TUVAP

2.5.4.1 TUVAP MONOPOLARE

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TUVAP monopolare è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (i.e. pazienti con prostate di volume medio piccolo - \leq 30-40gr. - valore stabilito in base al peso medio prostatico riportato dai lavori analizzati e dall'opinione della commissione) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

2.5.4.2 TUVAP BIPOLARE

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TUVAP bipolare è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p. es. pazienti con volume prostatico medio di 60-80 gr - valore stabilito in base al peso medio prostatico riportato dai lavori analizzati e dall'opinione della commissione - con problemi emocoagulativi o in terapia anticoagulante) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

La TUVAP monopolare è una opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla QoL (IPSS Q8 ≥ 4) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati analizzati 3 studi randomizzati verso TURP che hanno arruolato un totale di circa 330 pazienti con un volume prostatico medio pari a circa 30–40 gr. [45-47]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per il numero limitato di pazienti arruolati, il follow up breve, e per alcuni bias metodologici.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: I pazienti arruolati negli studi analizzati avevano un volume prostatico medio pari a 30–40 gr.

La TUVAP monopolare determina un miglioramento della QoL di 3,7 punti a un anno di follow up che si mantiene a 5 anni (3,8 punti) (non significativo vs TURP) [45]. È stato rilevato un miglioramento dell'IPSS di 22,1 e 20,6 punti rispettivamente a 1 e 5 anni di follow up (non significativo vs TURP) [45]. Come complicanza intraoperatoria è stata riportata solo la perforazione della capsula (1.4%) [46]. Le complicanze postoperatorie precoci sono state: RUA da coaguli (0%, p<0.05 vs Turp), UTI (6%, non significativo vs Turp), ematuria (4-6%, non significativo vs Turp), RUA (17-23%, p0.04 vs Turp), epididimite (1.4%, non significativo vs Turp). Le complicanze postoperatorie tardive sono state: stenosi uretrali (4%, non significativo vs Turp), sclerosi del collo vescicale (2%, non significativo vs Turp), incontinenza urinaria (0-5.7%) [45-47]. Il tasso di reinterventi per IPB è stato pari a 1,4-13%.

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	6	Sfavorevole	4
---------	---	-------------	---

La funzione erettile risulta sostanzialmente immo-
dificata [45]. La disfunzione eiaculatoria è riportata nel 72% dei casi (non significativo vs Turp) [45].

Altre considerazioni: Alcuni lavori riportano per la TUVAP una più precoce rimozione del catetere, con più breve tempo di degenza ospedaliera. Tale metodica viene utilizzata in prostate di dimensioni medio-piccole (30-40gr).

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione

negativa debole	5	Negativa forte	4
-----------------	---	----------------	---

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.5.

La TUVAP bipolare è una opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla QoL (IPSS Q8 ≥ 4) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati analizzati 4 studi randomizzati verso TURP bipolare con follow up variabile da 6 mesi a 10 anni [48-51]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per il basso dimensionamento degli studi (in particolare quello con follow up più lungo: 17 soggetti analizzati a 10 anni) e per la presenza di bias metodologici.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: I pazienti arruolati negli studi analizzati avevano un volume prostatico mediamente < 80 gr. È stato rilevato un miglioramento della QoL, non significativo vs TURP, di 2.5-3 punti a 6 mesi che si mantiene a 10 anni (3 punti rilevati su 17 pazienti) [48-50]. Il punteggio IPSS migliora di 14-19 punti a 6 mesi, di 12.5 punti a 4 anni e 7 punti a 10 anni di follow up (tutti dati non significativi vs TURP). L'unica complicanza intraoperatoria riportata è stata la perforazione della capsula (1.3% vs TURP 8.7%; p<0.04)[48-51]. Le complicanze postoperatorie precoci rilevate sono state: RUA da coaguli (0%, p<0.05 vs TURP), UTI (8%, non significativo vs TURP), ematuria (4%, p<0.01 vs TURP), RUA (1.3%, non significativo vs TURP). Le complicanze postoperatorie tardive riportate sono state: stenosi uretrali (0-4%, non significativo vs TURP), sclerosi del collo vescicale (0-1.2%, non significativo vs TURP). Il tasso di reinterventi per IPB è stato pari a 8.3% a 10 anni (non significativo vs TURP) [49]. La funzione erettile risulta sostanzialmente imm modificata dopo TUVAP [49]. L'eiaculazione retrograda post operatoria è riportata nel 56% dei casi (non significativo vs TURP) [49].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	6	Sfavorevole 4
---------	---	---------------

Altre considerazioni: La TUVAP bipolare garantirebbe risultati funzionali paragonabili alla TURP monopolare per prostate di dimensioni <80 gr. Alcuni lavori riportano un minor calo di emoglobina, un minor tasso di trasfusioni, con più breve tempo di degenza ospedaliera. I risultati a medio-lungo termine però non sono ancora supportati da dati sufficientemente attendibili. La Consensus Conference di esperti ha sollevato il problema della possibile maggiore incidenza di stenosi uretrali, dovute all'utilizzo di strumenti endoscopici di calibro elevato.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione		
Negativa debole	5	Negativa forte 4

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.5.1.5.

5.5.5. Laser terapie

5.5.5.1 HOLEP

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) La Holep è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole).

La Holep è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: Sono stati valutati 6 lavori, 5 prospettici randomizzati, ed uno che sintetizzava i dati dei bracci dei pazienti sottoposti ad Holep di 3 studi randomizzati con un follow up di 6 aa. Due lavori confrontavano i risultati a lungo termine della Holep vs la chirurgia a cielo aperto [1,2] e 4 verso la TURP mono o bipolare [3-6]. La qualità è stata giudicata moderata per l'imprecisione dei dati sulle complicanze post-operatorie tardive e sugli eventi avversi sulla sfera sessuale.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: A 24 mesi dall'intervento la Holep offre un miglioramento della qualità di vita rispetto al basale di 2,6-3,6 punti, paragonabile a quello ottenuto dalla chirurgia a cielo aperto e dalla TURP monopolare[1,3]. L'IPSS migliora di 18,9 punti a 60-74 mesi [2,5], dati paragonabili ai trattamenti standard. Negli studi di confronto, la percentuale di trasfusioni è stata dell'0% dopo Holep e TURP bipolare, del 2-3% dopo TURP monopolare e del 13% dopo chirurgia a cielo aperto [1-4,6]. Dati discordanti si rilevano per le complicanze intraoperatorie e postoperatorie precoci. Le prime hanno incidenze dell'0-7% (bladder mucosa injury) vs 4%, 0% e 0% rispettivamente per TURP mono, bipolare e chirurgia [1-4,6]. Mentre le RAU hanno incidenze dello 0-20% per la Holep vs 5-13%, 25% e 5% rispettivamente per TURP mono, bipolare e chirurgia. (1-4,6). Il tempo di cateterizzazione e la degenza ospedaliera sono minori rispetto alle terapie standard: cateterizzazione di 0,75-1,15 vs 1,8gg per TURP monopolare[3-5] e degenza 1-4,1 vs 5,4-10gg per chirurgia e vs 2,1-3,5gg per TURP[1-5]. La quota di reinterventi è 0-8,2% per l'Holep, 6,6-10% per la TURP monopolare, 5% per la bipolare e 6,7-7,6% per la chirurgia [1-6]; La Holep comporta un "Incremental costeffectiveness ratio" di 7682 £/QALY con un rapporto costo-efficacia a suo sfavore [7-8].

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevole 10

Altre considerazioni: Nonostante i buoni risultati ottenuti con la tecnica a tutt'oggi solo pochi centri in Italia, come in altre nazioni, utilizzano stabilmente questa metodica.

Forza della raccomandazione: Positiva Debole

Votazione	
Positiva debole	6
Negativa debole	3

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.6.2.4.

5.5.5.2 LASER a TULLIO

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la Vaporesezione con Tullio è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p. es. pazienti afferenti a centri con esperienza per la metodica) ([raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

In considerazione dei pochi dati disponibili, di qualità molto bassa, e del rapporto beneficio/rischio incerto, ribadito anche dalla Consensus Conference degli esperti, dell'utilizzo allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB della Vapoenucleazione con Tullio, la commissione ritiene di non poter esprimere una raccomandazione clinica, auspicando il suo utilizzo in studi clinici randomizzati ([decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

Il Tullio (Vaporesezione) è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IP-SSQ8≥4) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: E' stato valutato un solo lavoro prospettico per la vaporesezione versus TURP con un follow up breve di 12 mesi [1]. La qualità è stata giudicata bassa per il follow up inadeguato, per la presenza di expert bias, e per i dati degli outcomes del braccio TURP non conformi agli altri dai dati della letteratura.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: A 12 mesi dall'intervento la vaporesezione con laser a Tullio offre un miglioramento della qualità di vita rispetto al basale di 3,7 punti, paragonabile a quello ottenuto dalla TURP monopolare[1]. L'IPSS ottiene miglioramenti di 18.4 punti a 12 mesi[1], dati paragonabili al trattamento di confronto.

La percentuale di trasfusioni è stata dell'0% dopo trattamento con Tullio vs 4.2% dopo TURP monopolare[1]. Non sono state riportate complicanze intraoperatorie per entrambi le procedure. La urge incontinenza è stata rilevata nel 23% per il Tullio e nel 31% per la Turp e la TUR-syndrome rispettivamente nell'0% e 2,1%[1]. Per quanto riguarda le complicanze postoperatorie tardive l'incidenza di stress incontinenza è risultata dello 0% per il Tullio vs il 2,1% per la TURP [1]. Il tempo di cateterizzazione e la degenza ospedaliera sono risultate minori rispetto alla TURP: cateterizzazione di 1,8 vs 3,6gg e degenza di 4,8 vs 6,7 gg rispettivamente per Tullio e TURP [1]. La quota di reinterventi è dell'1,9% per il Tullio e 6,3% per la TURP[1].

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli 3	Incerti 5	Sfavorevoli 1
---------------------	------------------	----------------------

Altre considerazioni: Nonostante i dati della letteratura siano ancora pochi, diversi centri in Italia attualmente utilizzano questa metodica.

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione		
Negativa debole	6	Negativa forte 3

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.6.2.5.3.

In considerazione dei pochi dati disponibili, di qualità molto bassa, e del rapporto beneficio/rischio incerto, ribadito anche dalla Consensus Conference degli esperti, dell'utilizzo della Vapoenucleazione con Tullio nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB, la commissione ritiene di non poter esprimere una raccomandazione clinica, auspicando il suo utilizzo in studi clinici randomizzati

(decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: È stato valutato un solo lavoro osservazionale con follow up di 18 mesi [2]. La qualità è stata giudicata molto bassa per il follow up inadeguato, per la mancanza di un gruppo di controllo e per la mancata valutazione di diversi outcomes quali le complicanze postoperatorie tardive e il tempo di cateterizzazione e degenza.

Qualità delle evidenze: Molto bassa

Rapporto beneficio/rischio: A 18 mesi dall'intervento la Vapoenucleazione con Tullio offre un miglioramento della qualità di vita rispetto al basale di 3,15 punti [2]. Per l'I-PSS ottiene miglioramenti di 11,6 punti [2]. La percentuale di trasfusioni è stata del 2,2% [2]. Per quanto riguarda le complicanze intraoperatorie è stata riportata una incidenza di sanguinamento del 3,4%. È stata registrata disuria postoperatoria nel 6,8% dei pazienti [2]. I reinterventi sono stati necessari nel 4,5% dei casi [2].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerti	9
----------------	----------

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.6.2.5.3.

5.5.5.3. KTP

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) il Laser KTP è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p. es. pazienti con turbe della coagulazione, ad alto rischio cardiovascolare e/o anestesilogico) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

Il Laser KTP è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati valutati 5 lavori, 4 prospettici randomizzati, ed uno prospettico non randomizzato ma con il follow up più lungo (2 anni) e ben dimensionato. Un lavoro confrontava i risultati a lungo termine del KTP vs la chirurgia a cielo aperto [1] e 4 verso la TURP monopolare [2-5]. La qualità è stata giudicata bassa per il follow up inadeguato e per l'imprecisione dei dati sulle complicanze post-operatorie tardive e sugli eventi avversi sulla sfera sessuale.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: A 24 mesi dall'intervento il KTP offre un miglioramento della qualità di vita rispetto al basale di 2-2,9 punti, paragonabile a quello ottenuto dalla chirurgia a cielo aperto e dalla TURP monopolare[1,2]. Per l'I-PSS ottiene miglioramenti di 10 punti a 18 e 36 mesi[1,3], dati paragonabili ai trattamenti standard.

Negli studi di confronto, la percentuale di trasfusioni è stata dell'0% dopo KTP, del 2-20% dopo TURP monopolare e del 13,3% dopo chirurgia a cielo aperto [1-5]. La diatermocoagulazione per sanguinamento postoperatorio è stata necessaria nel 5-8% dei pazienti dopo KTP, nel 5% dopo TURP e 0% dopo chirurgia [1-5].

La disuria postoperatoria è stata registrata nel 10-32% dopo KTP, nel 5-93% dopo TURP e nel 5% dopo chirurgia [1-4].

Il tempo di cateterizzazione e la degenza ospedaliera sono risultati minori rispetto alle terapie standard: cateterizzazione di 0,6-1,7gg vs 2-3,9 gg per la TURP e 5 gg per la chirurgia [1-5]; degenza 1,1-2,3gg vs 1,9-4,8gg per la TURP e 6gg per la chirurgia[1-5].

I reinterventi sono stati necessari nel 16-23%, 5-9% e 5% dei pazienti sottoposti rispettivamente a KTP, TURP e chirurgia [1-5].

Nel confronto dell'incremental costeffectiveness ratio la TURP è risultata dominante rispetto al KTP (vedi capitolo 5.7.2).

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	8	Sfavorevole	1
---------	---	-------------	---

Altre considerazioni: Nonostante i dati della letteratura siano ancora pochi, diversi centri in Italia attualmente utilizzano questa metodica.

Forza della raccomandazione: Negativa debole

Votazione	
Negativa debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.6.2.6.5.

5.6. Terapie mininvasive

5.6.1. TUMT

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) la TUMT è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p.es. pazienti con turbe della coagulazione, ad alto rischio anestesilogico o che preferiscono non sottoporsi a chirurgia). (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

La TUMT è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio benefico/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: Sono stati analizzati 3 lavori prospettici e randomizzati, due che utilizzavano il Prostatron[1-2] ed uno che utilizzava il Postalund [3]. La qualità è stata giudicata moderata per l'imprecisione dei dati sulle complicanze intraoperatorie e per la mancata analisi del tempo di cateterizzazione e di degenza.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto benefico/rischio: A 29 mesi di follow up il Prostatron comporta un miglioramento della qualità della vita (QoL) rispetto al basale di 2.6 punti, paragonabile alla TURP[1]. A 36 mesi il miglioramento risulta di 1,7 punti contro i 3.4 punti della TURP[2]. La QoL a 60 mesi dall'intervento con il Prostatron migliora di 3.2 punti rispetto al basale con dati paragonabili alla TURP[3]. Dati contraddittori si sono rilevati per il miglioramento dell'I-PSS vs il basale: un lavoro ha rilevato miglioramenti di 13 punti a 29[1] e 60 mesi, con valori paragonabili alla TURP, un secondo ha registrato un miglioramento di 8.6 punti inferiore a quello ottenuto dalla TURP (17)[2].

Non sono state registrate emotrasfusioni per entrambe le procedure[1-2]. Le complicanze intraoperatorie non sono state riportate. L'ematuria postoperatoria e l'urgenza minzionale sono state rilevate nel 6,3 e 2,5% dei casi con il Prostatron vs lo 0,5 e 13 % con la TURP[1-2]. Per il Prostatron il rate di ematuria e urgenza minzionale è risultato dell'1,2 e 11% contro il 7 ed il 6% per la TURP[3]. Le complicanze postoperatorie tardive risultavano maggiori nei pazienti sottoposti a TUMT rispetto alla TURP: RAU 19% vs 13%; UTI 16% vs 4% [1-3].

Il tempo di cateterizzazione e la degenza ospedaliera non sono state riportate, ma la TUMT può essere eseguita in regime ambulatoriale.

La quota di reinterventi è risultata sempre maggiore per la TUMT: 17% vs 8% della TURP a 36 mesi di follow up[2] e 10% vs 4,3% a 60 mesi[3].

La TUMT comporta un "Incremental costeffectiveness ratio" di 4087£ vs Turp con un rapporto costo-efficacia a suo sfavore [4].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	7	Sfavorevole 3
---------	---	---------------

Forza della raccomandazione: Negativa debole

Votazione	
Negativa debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.7.4.5.

5.6.2.

TUNA

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita ($IPSSQ8 \geq 4$) la TUNA è un' opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (p.es. pazienti con turbe della coagulazione, ad alto rischio anestesilogico o che preferiscono non sottoporsi a chirurgia). (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto).

La TUNA è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: E' stata analizzata una review sistematica di studi randomizzati e controllati vs TURP da cui sono stati estrapolati i dati di 2 lavori con follow up rilevante di 5 e 7 anni[1-3]. La qualità è stata giudicata moderata per l'imprecisione dei dati sulle complicanze intraoperatorie e post operatorie tardive e per la mancanza di dati sulla cateterizzazione.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: A 60 mesi dall'intervento la TUNA comporta un miglioramento della qualità di vita rispetto al basale di 8 punti vs 8,6 punti ottenuto con la Turp[2]. A 84 mesi il miglioramento risulta di 4,2 punti vs 5,2 punti ottenuto con la TURP[3]. A 5 anni L'1-PSS migliora rispetto al basale di 9,5 punti contro una riduzione di 14,4 punti ottenuta con la TURP[2]. Il dato a 7 anni è in controtendenza rilevando un miglioramento sovrapponibile per le due tecniche di 13,3 punti[3]. Non sono state effettuate emotrasfusioni nei pazienti sottoposti a TUNA. In quelli sottoposti a TURP la percentuale è risultata del 10%[3]. La percentuale di incontinenza urinaria è stata sovrapponibile con le tecniche a confronto: 3,1% e 3,6% rispettivamente per TUNA e TURP[2]. Le complicanze intraoperatorie e postoperatorie precoci e il tempo di cateterizzazione non sono stati riportati. Il tempo di degenza è inferiore per la TUNA: 1,2 gg vs 2,6gg per la TURP[3]. La quota di reinterventi è maggiore: 15% per la TUNA e 6-8% per la TURP[2-3].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	5	Sfavorevole	4
---------	---	-------------	---

Forza della raccomandazione: Negativa Debole

Votazione	
Negativa debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.7.5.5.

5.6.3.

Botox intraprostatico

In considerazione dei pochi dati disponibili, di qualità molto bassa, e del rapporto beneficio/rischio incerto, ribadito anche dalla Consensus Conference degli esperti, dell'utilizzo allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB delle iniezioni intraprostatiche di Botox, la commissione ritiene di non poter esprimere una raccomandazione clinica, auspicando il loro utilizzo in studi clinici randomizzati ([decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto](#)).

In considerazione dei pochi dati disponibili, di qualità molto bassa, e del rapporto beneficio/rischio incerto, ribadito anche dalla Consensus Conference degli esperti, dell'utilizzo del Botox nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB, la commissione ritiene di non di poter esprimere una raccomandazione clinica, auspicando il suo utilizzo in studi clinici randomizzati

(decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: E' stata analizzata una review che valutava 7 studi sul Botox. [1] La qualità è stata giudicata molto bassa per i pochi out come analizzati : IPSS QoL e complicanze post-operatorie precoci, e per il follow up estremamente breve.

Qualità delle evidenze: Molto bassa

Rapporto beneficio/rischio: La qualità di vita ha mostrato un miglioramento di 1,3 punti rispetto ai dati preoperatori ad un follow up medio di 11 mesi[1].

L'I-PSS mostra un miglioramento rispetto ai dati preoperatori di 11 punti ad un follow up medio di 11 mesi [1]. Non si hanno dati sulle complicanze intraoperatorie, postoperatorie tardive.

La percentuale delle ritenzioni acute d'urina postoperatoria è risultata del 10 %[1].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto

9

Forza della raccomandazione: non applicabile

Votazione

Positiva
forte

Positiva
debole

Negativa
debole

Negativa
forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.7.6.4.

5.6.4.

Stent prostatici

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) gli Stent prostatici sono un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato sfavorevole).

Gli Stent prostatici sono un'opzione terapeutica che non dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4)
(raccomandazione negativa forte basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato sfavorevole)

Qualità delle evidenze: Sono state analizzate due review sistematiche che valutavano rispettivamente lo Stent Urolume[1] ed il Memokhat [2]. La qualità delle evidenze è stata giudicata molto bassa per i pochi outcome analizzati (I-PSS e reinterventi senza valutazione dell'influenza sulla qualità di vita o la percentuale di complicanze intra e postoperatorie) e per il follow up estremamente breve.

Qualità delle evidenze: Molto bassa

Rapporto beneficio/rischio: A un mese di follow up l'Urolume comporta un miglioramento dell'I-PSS rispetto al basale di 14 punti[1], mentre per il Memokhat il miglioramento è risultato di 11 punti a 2-6 mesi[2].
 La percentuale dei fallimenti è risultata elevata: per l'Urolume la percentuale di rimozione degli stent è stata del 16% a 12 mesi e del 27% a 60 mesi[1]; il Memokhat ha comportato una quota complessiva di fallimenti del 29%[2].

Risultato votazione bilancio B/R

Incerto	3	Sfavorevole	7
----------------	----------	--------------------	----------

Forza della raccomandazione: Negativa Forte

Votazione

Negativa debole	2	Negativa forte	7
------------------------	----------	-----------------------	----------

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.7.7.4.

5.7.

Valutazioni economiche

5.7.1.

Rapporto costo-efficacia tra terapia medica e chirurgica

Dai limiti di trasferibilità delle evidenze, dalla loro incompletezza, dalla mancanza di definizione di una soglia di costo efficacia nel SSN italiano e dalla eterogeneità regionale, la commissione non ritiene di poter esprimere una raccomandazione sul rapporto costo-efficacia tra trattamenti chirurgici e terapia medica per LUTS/IPB, tuttavia alcuni dati potrebbero far ipotizzare che la terapia medica possa essere meno costosa, anche nel lungo termine ([ipotesi basata su poche evidenze di bassa qualità e bilancio beneficio/rischio considerato inapplicabile](#)).

Dai limiti di trasferibilità delle evidenze, dalla loro incompletezza, dalla mancanza di definizione di una soglia di costo efficacia nel SSN italiano e dalla eterogeneità regionale, la commissione non ritiene di poter esprimere una raccomandazione sul rapporto costo-efficacia tra trattamenti chirurgici e terapia medica per LUTS/IPB, tuttavia alcuni dati potrebbero far ipotizzare che la terapia medica possa essere meno costosa, anche nel lungo termine.
(ipotesi basata su poche evidenze di bassa qualità e bilancio beneficio/rischio considerato inapplicabile).

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati solo due lavori di comparazione tra terapia medica e terapia chirurgica (TURP): in uno la TURP era confrontata con Dutasteride, Finasteride e Tamsulosina [6], nell'altro la TURP era confrontata ad un gruppo di pazienti sottoposti a terapia medica eterogenea (con alfa-litici, o con 5-ARI o con combinata) [7], senza distinzione in sottogruppi. In entrambi i lavori venivano valutati solo i costi e non l'efficacia, per cui non si trattava di studi di valutazione di costo-efficacia ma di semplice confronto di costi. Inoltre entrambi gli studi sono stati condotti in contesti sanitari differenti dal nostro: statunitense e scandinavo. Per questo motivo e per le modalità in cui sono stati condotti questi studi (criticità legate soprattutto alla dimensione e selezione del campione, all'allocazione nei bracci ed alla mancata valutazione di possibili confondenti), la qualità delle evidenze è stata giudicata bassa.

Qualità delle evidenze: Bassa

Rapporto beneficio/rischio: non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: Non sono stati rilevati lavori che valutassero la differenza di costo/efficacia tra terapia medica e terapia chirurgica ma solo studi di analisi dei costi. Per questo motivo non è possibile esprimere un giudizio sulle differenze di costo/efficacia tra le terapie. Per quanto riguarda i soli costi, dagli studi rilevati l'unico dato che emerge, seppur caratterizzato da bassa qualità dell'evidenza, è che la terapia medica sembra essere meno costosa della terapia chirurgica, anche nel lungo termine.

Forza della raccomandazione: non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.8.8.

5.7.2.

Rapporto costo-efficacia tra trattamenti chirurgici

Dai limiti di trasferibilità delle evidenze, dalla mancanza di definizione di una soglia di costo efficacia nel SSN italiano e dalla eterogeneità regionale, la commissione non ritiene di poter esprimere una raccomandazione sul rapporto costo-efficacia dei trattamenti chirurgici per LUTS/IPB, tuttavia alcuni dati possono far ipotizzare che la TURP sia costo-efficace rispetto alle altre terapie chirurgiche (ipotesi basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio considerato inapplicabile).

Dai limiti di trasferibilità delle evidenze, dalla mancanza di definizione di una soglia di costo efficacia nel SSN italiano e dalla eterogeneità regionale, la commissione non ritiene di poter esprimere una raccomandazione sul rapporto costo-efficacia dei trattamenti chirurgici per LUTS/IPB, tuttavia alcuni dati possono far ipotizzare che la TURP sia costo-efficace rispetto alle altre terapie chirurgiche
(ipotesi basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio considerato inapplicabile).

Qualità delle evidenze: Sono stati rilevati diversi lavori, sia di analisi di costo/efficacia che di analisi di soli costi, che comparavano TURP e TUNA [12], TUMT, TUVAP e KTP[8,9], KTP[10,11] e Holep[4]). I lavori di costo/efficacia [4,8,9] erano di alta qualità, mentre i lavori di analisi dei costi [10,12] di qualità molto bassa. La qualità globale delle evidenze è stata considerata moderata per la difficoltà di trasferibilità dei dati al contesto sanitario italiano.

Qualità delle evidenze: Moderata

Rapporto beneficio/rischio: I risultati dei diversi lavori di costo efficacia tendono tutti nella stessa direzione e indicherebbero che la TURP sia più costo-efficace rispetto alle altre terapie chirurgiche. Tuttavia si tratta di lavori condotti in un contesto sanitario differenti dal nostro (inglese) e quindi i loro risultati sono stati considerati solo in parte applicabili ad il nostro contesto sanitario.

Per quanto riguarda gli studi di analisi dei costi che confrontano TURP e KTP [10,11] i risultati sono a favore di un minor costo della KTP rispetto alla TURP. In questi due studi, però, il contesto di riferimento (USA) non è sovrapponibile al nostro e soprattutto la qualità delle evidenze è molto bassa. Nello studio dei costi che confronta TURP e TUNA [12] vi sono evidenze molto basse e non completamente trasferibili al nostro contesto sanitario che la TURP costi meno della TUNA. Questi limiti delle evidenze non permettono di esprimere un giudizio sul rapporto beneficio/rischio nel confronto tra le tecniche chirurgiche. **Non applicabile**

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: Nel contesto nazionale vi è eterogeneità tra le diverse regioni in termini di gestione delle risorse e, soprattutto, non esiste una soglia condivisa e formalizzata a livello nazionale, per definire la costo-efficacia di un trattamento rispetto ad un altro.

Forza della raccomandazione: non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.8.8.

5.8. Follow up

5.8.1.

Paziente in terapia medica

In considerazione dei pochi dati disponibili, di qualità molto bassa, la commissione propone uno schema di follow up dei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) in trattamento conservativo/terapia medica, concordato ed approvato con la Consensus Conference degli esperti ([decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato non applicabile](#)).

	Cambiamenti stile vita	Fitoterapici	Alfa litici	Anticolinergici + Alfa litici	PDE5i	5-ARI	5ARI + alfa litico
4/ 6 sett.	x		x	x	x		x
3 m.		x				x	
6 m.	x		x	x	x		x
12 m.	x	x	x	x	x	x	x

In considerazione dei pochi dati disponibili, di qualità molto bassa, la commissione propone uno schema di follow up dei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4) in trattamento conservativo/terapia medica, concordato ed approvato con la Consensus Conference degli esperti.

(decisione basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato non applicabile)

Qualità delle evidenze: In letteratura dati sul follow up dei pazienti in trattamento conservativo o terapia medica emergono solo da consensus di panel di esperti che hanno redatto linee guida [1,2]. Queste commissioni hanno basato le loro decisioni su dati empirici o sulle loro opinioni. La qualità di tali evidenze è pertanto molto bassa.

Qualità delle evidenze: Molto bassa

Rapporto beneficio/rischio: non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione, basandosi su dati empirici, sui consigli delle altre linee guida e sulle proprie opinioni ha concordato con la Consensus Conference di esperti il seguente schema di follow up:

	Cambiamenti stile vita	Fitoterapici	Alfa litici	Anticolinergici + Alfa litici	PDE5i	5-ARI	5ARI + alfa-litico
4/ 6 sett.	x		x	x	x		x
3 m.		x				x	
6 m	x		x	x	x		x
12 m.	x	x	x	x	x	x	x

La Consensus Conference di esperti auspica un sempre maggior coinvolgimento del medico di medicina generale per un più efficiente controllo clinico nel follow up di questi pazienti.

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.9.5.

5.8.2.

Paziente sottoposto a trattamento invasivo

In considerazione dell'assenza di dati disponibili in letteratura, la commissione propone uno schema di follow up dei pazienti dopo trattamento chirurgico eseguito per LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 \geq 4), concordato ed approvato con la Consensus Conference degli esperti ([decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche](#)).

	Tutti i trattamenti
4 – 6 settimane	X
3 mesi	
6 mesi	X
12 mesi	X (fine del follow up)

In considerazione dell'assenza di dati disponibili in letteratura, la commissione propone uno schema di follow up dei pazienti dopo trattamento chirurgico eseguito per LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4), concordato ed approvato con la Consensus Conference degli esperti. *(decisione basata sull'assenza di evidenze scientifiche)*

Qualità delle evidenze: Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che prendessero in considerazione gli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia sul follow up dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4)

Qualità delle evidenze: Non applicabile

Rapporto beneficio/rischio: non applicabile

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	Incerti	Sfavorevoli
------------	---------	-------------

Altre considerazioni: La commissione, basandosi sulle proprie opinioni, ha concordato con la Consensus Conference di esperti il seguente schema di follow up:

	Tutti i trattamenti
4 – 6 settimane	X
3 mesi	
6 mesi	X
12 mesi	X (fine del follow up)

Forza della raccomandazione: Non applicabile

Votazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
----------------	-----------------	-----------------	----------------

5.9.

Gestione della ritenzione acuta d'urina

Per la gestione della ritenzione acuta d'urina correlata all'IPB il trattamento associato cateterizzazione vescicale e terapia alfa1 bloccanti è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità molto bassa e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole) mentre l'esclusiva cateterizzazione vescicale è una opzione terapeutica da limitare a casi selezionati (i.e. pazienti che abbiano già presentato o possano avere effetti collaterali dalla terapia alfa1 bloccanti) (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e rapporto beneficio/rischio giudicato incerto)

L'esclusiva cateterizzazione vescicale è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per la gestione della ritenzione acuta d'urina correlata all'IPB (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità molto bassa e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto)

Qualità delle evidenze: I dati sono stati ricavati dal braccio non trattato di 3 RCT[4,7, 8]. La qualità degli studi è stata giudicata molto bassa per la presenza di bias nell'arruolamento, per la perdita dei pazienti nel follow up, per la variabilità del tempo di cateterizzazione (tra 3 e 32 giorni), per la variabilità della definizione di successo dopo la rimozione del catetere, per la durata del follow up e per la mancanza di mascheramento dei risultati.

Qualità delle evidenze: Molto Bassa

Rapporto beneficio/rischio: L'analisi combinata dei tre studi, ha rilevato che su 215 pazienti cateterizzati per RAU, alla rimozione del catetere, 83 riprendevano la minzione spontanea (38.6%, IC 32.1-45.1).

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli 3	Incerti 6
---------------------	------------------

Altre considerazioni: L'estrema a variabilità del tempo di cateterizzazione (3-32 giorni) rilevata negli studi non permette di trarre conclusioni sull'ideale durata di essa.

Forza della raccomandazione: Negativa debole

Votazione	
Negativa debole	9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.10.5.

La terapia alfalitica associata alla cateterizzazione vescicale è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per la gestione della ritenzione acuta di urina correlata all'IPB (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità molto bassa e rapporto beneficio/rischio giudicato favorevole)

Qualità delle evidenze: I dati sono stati ricavati dal braccio trattato di 3 RCT [4,7, 8]. La qualità degli studi è stata giudicata molto bassa per la presenza di bias nell'arruolamento, per la perdita dei pazienti nel follow up, per la variabilità del tempo di cateterizzazione (tra 3 e 32 giorni) e di trattamento con gli alfalitici (da 24 ore a 30gg), per la variabilità della definizione di successo dopo la rimozione del catetere, per la durata del follow up e per la mancanza di mascheramento dei risultati.

Qualità delle evidenze: Molto Bassa

Rapporto beneficio/rischio: L'analisi combinata dei tre studi ha rilevato che su 332 pazienti trattati con l'associazione alfalitico-cateterizzazione vescicale, alla rimozione del catetere 177 riprendevano una minzione spontanea (53.36%, IC 47.9-58.7%). Il rischio relativo di ripresa della minzione spontanea nei confronti della cateterizzazione esclusiva è 1.4 (IC: 1.14-1.68, p<0.001). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nel numero e gravità degli eventi avversi (lipotimia, capogiri, mal di testa).

Risultato votazione bilancio B/R

Favorevoli	7	Incerti	3
-------------------	----------	----------------	----------

Altre considerazioni: L'estrema variabilità del tempo di cateterizzazione (3-32 giorni) e del trattamento con gli alfalitici (24-30gg) rilevata negli studi non permette di trarre conclusioni sull'ideale durata del trattamento associato.

Forza della raccomandazione: Positiva debole

Votazione

Positiva debole 9

*la numerazione della bibliografia si riferisce al capitolo 6.10.5.

6.

Analisi della Letteratura

6.1.

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 essi comprendono l'ingrandimento della prostata, la presenza di sintomatologia delle vie urinarie inferiori (Lower Urinary Tracts Symptom-LUTS) quali la difficoltà di svuotamento, la nicturia, e la riduzione del flusso urinario, l'ostruzione uro-dinamica o l'iperplasia diagnosticata istologicamente.

In uno studio statunitense di grandi dimensioni condotto nel 2005, vengono riportate % di prevalenza dell'IPB del 70% nella fascia di età 60-69 anni e dell'80% nella fascia d'età al di sopra dei 70 anni [1]

Un altro studio USA del 2010 riporta, nell'ambito della revisione di altri studi, % di LUTS del 56% nella fascia di età 50-79 anni e del 70% nella fascia 80-89 anni fino ad un 90% nella fascia oltre a 90 anni di età [2]

Il vasto studio osservazionale, i cui dati di prevalenza vengono presi come riferimento anche nelle elaborazioni condotte negli Usa nell'ambito del Urologic Diseases America BPH Project [3], nonché nell'elaborazione delle Linee Guida dell'American Urologic Academy-AUA sull'IPB, è quello condotto nell'Olmsted County degli USA nel 1999 [4]. Tale studio riporta una prevalenza dell'IPB (definita come patologia caratterizzata da I-PSS>7 e flusso urinario massimo <15 ml/sec) del 17% nella classe d'età 50-59 anni, 27% nella classe d'età 60-69 anni e del 37% nella classe 70-79 anni.

In sintesi la prevalenza dell'IPB, seppur non misurata direttamente in nessuno studio a livello nazionale, risulterebbe essere pari a un valore variabile tra il 17% e il 47% a seconda della fascia di età considerata, con un progressivo aumento con l'avanzare dell'età.

6.1.1.

Bibliografia

1. Urologic Diseases in America project: benign prostatic hyperplasia, Wei J.T. et al, The Journal of Urology, 173:1256-1261, april 2005
2. Benign Prostatic Hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors, Parsons J Kellogg, Curr Bladder Dysfunct rep, 5: 2012-2018, 2010
3. The demographic burden of urologic diseases in America, Miller D.C et al, Urol Clin North Am, 36(1): 11-27, feb 2009
4. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. J Urol. 1999 Oct;162(4):1301-6. 1999.

6.2. Costi socio-economici

L'IPB ed i LUTS correlati sono caratterizzati da alta prevalenza, bassa mortalità e progressione nel corso degli anni.

Negli ultimi decenni la prevalenza di questi disturbi è aumentata, sia a livello mondiale che italiano, per l'invecchiamento della popolazione ma anche per l'aumento dei fattori di rischio che vengono indicati e supposti come fattori di rischio per IPB quali l'obesità ed il diabete.

Non trattandosi di disturbi che mettono in pericolo di vita, l'IPB ed i LUTS rischiano di essere sottovalutati poiché considerati quali disordini inesorabilmente legati all'invecchiamento. In realtà rappresentano un problema reale dal punto di vista socio-economico poiché impattano, da un lato sulla qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti, dall'altro lato sul sistema sanitario che supporta i costi di questi disturbi caratterizzati da alta prevalenza e progressione nel tempo.

Vi sono alcuni studi in letteratura che trattano la qualità di vita dei pazienti affetti da IPB e che concludono che l'impatto di questi disturbi sulla qualità di vita può essere molto rilevante.

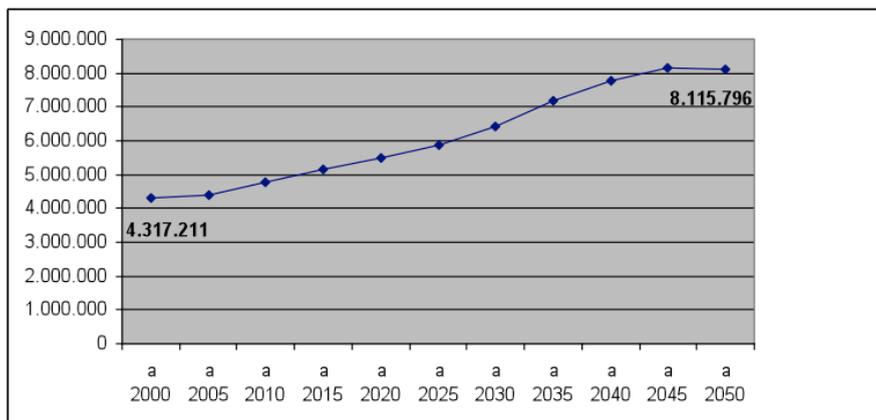
Uno studio del 2009 [1] ha valutato gli effetti dei LUTS sulla qualità di vita misurata come urinary specific health related quality (HRQL). Sono stati studiati 30.000 soggetti tra USA, UK e Svezia che hanno riportato una % di soggetti rispondenti ai criteri di stato clinico di ansia del 35% e di stato clinico di depressione del 29,8%. Sono emersi come fattori di rischio per l'ansia la nicturia, l'urgenza, lo svuotamento incompleto ed il dolore vescicale, e come fattori di rischio per la depressione: la frequenza di minzione e lo svuotamento incompleto.

Per quanto riguarda il costo della patologia, negli USA è stato stimato un costo complessivo per la diagnosi e trattamento dell' IPB di circa 1.1 miliardo di \$/anno nell'ambito di ben 9 miliardi per patologie urologiche spesi annualmente [2]. Tale costo è in continuo aumento per le ragioni già citate. Nel 2000 sono state stimate quasi 15.000 visite per IPB su 100.000 pazienti, a fronte delle 10.000 su 100.000 pazienti del 1994 [3].

In Italia, similmente a quanto già descritto per gli Stati Uniti, l'impatto economico dell'IPB è rilevante e sarà sempre più oneroso con il passare degli anni, dato l'invecchiamento della popolazione. Nel 2050 si prevede un aumento della popolazione > 65 anni del 50% rispetto al 2000: ovverosia l'ISTAT prevede che gli ultrasessantacinquenni passeranno dai 4 milioni del 2000 a circa 8 milioni del 2050 (Figura 6.2-1).

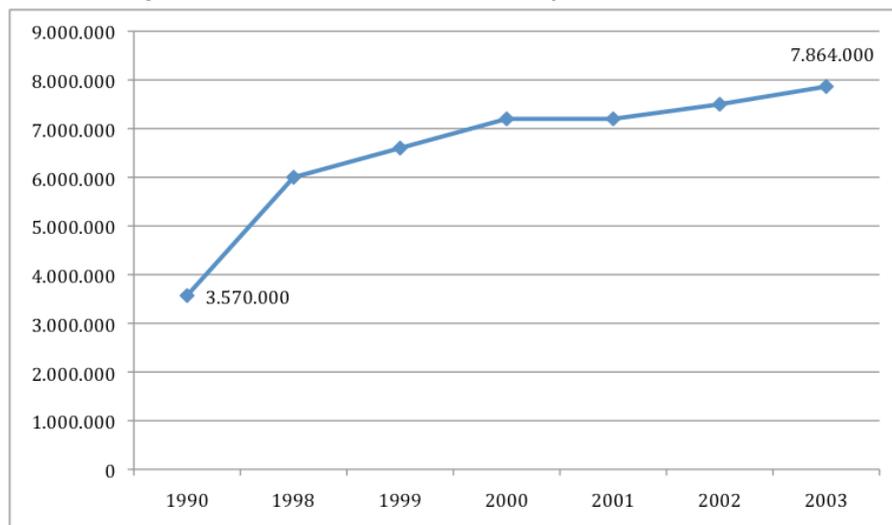
Dai dati del Ministero della Salute [4] si possono ricavare i numeri relativi ai ricoveri effettuati per IPB in Italia.

Figura 6.2-1 Previsione di crescita della popolazione italiana maschile con età > 65 anni.



Da una rilevazione effettuata ad hoc dall'International Marketing Services (IMS) sulle diagnosi principali effettuate in Italia a carico di pazienti di sesso maschile, l'IPB compariva al secondo posto per numerosità, preceduta solo dall'ipertensione essenziale primaria. Secondo l'indagine, nel 2003 venivano effettuate circa 8.000.000 di visite per IPB. I dati del Ministero confermano questa casistica, mostrando un trend di crescita dal 1990 al 2003: 3.570.000 visite effettuate nel 1990 a fronte di quasi 8 milioni di visite effettuate nel 2003. (Figura 6.2-2)

Figura 6.2-2 Evoluzione del numero di visite per IPB dal 1990 al 2003



Nel 2005 (ultimi dati aggiornati disponibili a livello nazionale) sono stati effettuati in totale 10.322 ricoveri in regime di Degenza Ordinaria per IPB con e senza complicanze e 17.058 ricoveri in Day Hospital per IPB con e senza complicanze (Tabella 6.2.-1).

Tabella 6.2-1 Ricoveri in regime di DO e DH in Italia nel 2005 (ultimi dati disponibili)						
DRG	Degenza Ordinaria			Day hospital		
	N° casi	GG degenza	Degenza media	N° casi	GG degenza	Degenza media
348 Ipertrofia prostatica benigna, con CC	3293	20548	6,24	1072	1844	1,72
349 Ipertrofia prostatica benigna, senza CC	7029	28678	4,08		24299	1,52

Infine, dai dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali [5], si possono osservare i costi sostenuti in Italia per i farmaci utilizzati nella terapia medica dell'IPB.

In particolare nel rapporto annuo 2010 (primi 9 mesi del 2010) vengono evidenziati i seguenti elementi:

Le quantità prescritte per i farmaci di classe A del sistema genito-urinario hanno visto un aumento dell'1,7% dal 2009 al 2010, passando da 39 DDD/1000/die del 2009 a 40,7 DDD/1000/die del 2010. Tale aumento è dovuto principalmente ai farmaci per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna: alfa-litici ed inibitori delle 5-ARI (Tabella 6.2-2).

Tamsulosina e Doxazosina rientrano tra i primi 30 principi (tra tutti i farmaci afferenti alle diverse categorie: cardiovascolare, respiratorio, antimicrobico, oncologico, ecc...) per quantità di prescrizione e la Doxazosina rientra tra i primi 30 principi farmaceutici per spesa.

Tabella 6.2.-2 Spesa e prescrizione dei farmaci del sistema genitourinario: variazione 2009 (primi 9 mesi) -2010 (primi 9 mesi)

I liv. ATC	Sottogruppi	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Δ% 2010-2009			Δ% costo medio DDD	
				spesa	DDD	prezzi		
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	5,3	40,7	-2,5	1,7	-3,8	-0,4	-4,1
	Alfa - bloccanti	2,0	18,9	-4,1	4,8	-7,8	-0,8	-8,5
	Inibitori 5-alfa reductasi	1,7	7,1	6,2	8,2	-3,0	1,3	-1,8
	Gonadotropine e stimolanti ovulazione	0,4	0,4	-21,2	-7,2	0,3	-15,4	-15,1
	Progestinici	0,3	2,7	-4,2	-2,7	0,0	-1,5	-1,5
	Contraccettivi orali	0,3	6,2	-10,0	-8,4	0,0	-1,8	-1,8
	Estrogeni e raloxifene	0,2	3,1	-8,1	-3,8	0,1	-4,6	-4,5
	Antiandrogeni in associazione e non ad estrogeni	0,2	1,0	-3,4	-6,2	-0,3	3,2	2,9

La spesa dei primi 9 mesi del 2010 per i farmaci di classe A del sistema genitourinario si attesta sul 3,2% della spesa complessiva di tutte le categorie farmaceutiche, ovverosia sui 311,5 milioni di euro. (Tabella 6.2-3). Essa nel 2010 si è ridotta del 2,5% rispetto al 2009, ma non per la diminuzione delle quantità prescritte, quanto per un effetto della riduzione dei prezzi; all'interno della categoria dei 5-ARI si registra sia un aumento di prescrizione che di spesa per la Dutasteride, che non si osserva per la Finasteride, avendo quest'ultima perso il brevetto.

TAV 6.2.-3 Distribuzione regionale della spesa territoriale pro-capite per i farmaci di classe A-SSN nei primi 9 mesi del 2010

	C	A	N	R	J	B	M	L	G	H	S	D	V	P	Totale
Italia	58,1	25,0	18,0	13,6	13,5	7,7	7,4	5,7	5,3	2,8	2,8	0,8	0,7	0,1	161,2
Nord	53,6	21,7	17,3	11,7	9,5	6,6	5,6	5,5	5,2	2,5	2,6	0,6	0,2	0,2	143,0
Centro	58,0	24,1	18,0	13,7	13,7	6,0	7,6	5,2	5,2	2,6	3,4	0,8	0,5	0,1	158,8
Sud e isole	64,5	30,1	18,9	16,2	19,0	10,4	9,8	6,1	5,3	3,3	2,6	0,9	1,4	0,1	188,6

G= farmaci del sistema genito-urinario ed ormoni sessuali

6.2.1.

Bibliografia

1. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS, Coyne KS et al, BJU int, 103 suppl 3. 4-11, apr 2009
2. Half of Cost Burden of Urological Diseases Borne by Medicare. Drug Benefit Trends. Vol. 20 No. 4, www.medicare.gov
3. The demographic burden of urologic diseases in America, Miller D.C et al, Urol Clin North Am, 36(1): 11-27, feb 2009
4. Banche dati Ministero della Salute: www.salute.gov.it
5. L'Uso dei farmaci in Italia: Rapporto nazionale 2010 dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei farmaci, www.agenziafarmaco.it

6.3. Fattori di rischio di progressione

6.3.1. Analisi del contesto

6.3.1.1. Progressione dell'IPB

L'ipertrofia prostatica benigna (IPB) è una condizione molto frequente soprattutto nelle fasce più anziane della popolazione e si esprime con segni, sintomi e complicanze molto significative. Non è una condizione che mette a rischio la vita del soggetto colpito ma tuttavia può avere un impatto negativo sulla qualità della vita [1, 2]

La prevalenza del disturbo ricavata dagli studi di popolazione è di circa il 40% nei soggetti di età superiore a i 70 anni; le evidenze istologiche di IPB sono state riscontrate nel 6-80 % dei campione di soggetti con età maggiore di 69 anni [3]

Il termine IPB descrive le caratteristiche istopatologiche della patologia ma per la diagnosi clinica la IPB è una sindrome clinica composta da sintomi delle basse vie urinarie (LUTS), ingrandimento della prostata benigno e segni di ostruzione al deflusso di urina. La differente combinazione di questi fattori risulta in un ampio spettro di quadri clinici.

Presentandosi la malattia in modi differenti è difficile descrivere la storia naturale della malattia ovvero lo sviluppo clinico-sintomatologico in assenza di interventi di tipo medico. La definizione delle caratteristiche di progressione è fondamentale per poter individuare ed attuare strategie diagnostiche-terapeutiche.

La commissione ha definito a priori la progressione dell'IPB come "la comparsa di uno degli eventi considerato indice di progressione", identificando gli indici di progressione in: peggioramento dei sintomi (3 punti dello score IPSS), ogni peggioramento degli score che valutano la qualità di vita, comparsa di ritenzione acuta d'urina, comparsa di infezioni urinarie ricorrenti, comparsa di incontinenza, formazione di calcoli vescicali, comparsa di insufficienza renale ostruttiva, interventi chirurgici IPB correlati.

Alcune di queste modificazioni possono anche essere determinate dal normale processo di invecchiamento e talora è difficile differenziare il quadro fisiologico e il quadro patologico. [5] Comunque la progressione deve essere considerata in termini di potenziali conseguenze dell'ingrandimento prostatico.

Le evidenze che supportano la tesi di IPB come condizione patologica progressiva sono state ricavate da studi sia osservazionali su popolazione free-living che dai bracci placebo di studi di intervento farmacologico. I lavori considerati sono i seguenti:

Olmsted County Study.

E' uno studio di comunità su 2115 uomini, selezionati rand' tra i cittadini di età compresa tra 40 e 79 anni di Olmsted, Minnesota, US. Lo studio osservazionale iniziò nel 1990 e si è prolungato per 12 anni. In questa popolazione si osservò un incremento di 0.18 punti/anno dello score sintomatologico (AUA-SS) con il massimo peggioramento nella fascia di età 50-69 anni .[6]

Si osservò che in questo campione il Qmax diminuiva di 2.1% anno e la velocità del declino aumentava con l'età, raggiungendo il massimo decremento negli ultra settantenni.[7,9]

Il volume prostatico aumentava mediamente dell'1.9% anno ed l'aumento era significativamente relato al volume prostatico rilevato alla baseline: per volumi prostatici <30 cm³ l'incremento era del 1.7%/anno; per volumi prostatici >30 cm³ dello 2.2% anno.

Il rischio di ritenzione acuta d'urina aumentava con l'età, con la severità dei sintomi, con la diminuzione del Qmax e con l'aumento del volume della prostata alla valutazione ecografia trans rettale. [10]

L'aumento del volume prostatico, il ridotto Qmax e sintomi moderati-severi di LUTS risultavano in questa popolazione predittori indipendenti di necessità di successiva chirurgia IPB relata.[11]

I limiti di questo studio per rendere generalizzabili le informazioni ottenute è legata all'arruolamento di un campione molto selezionato (uomini della middle class statunitense, in prevalenza bianchi, con assicurazioni sanitarie tali da assicurare un buon livello di cure). Inoltre vi erano altri limiti intrinseci dello studio quali la rilevazione del volume prostatico in solo il 25% del campione e la risposta positiva allo studio di solo il 55% dei selezionati.

Baltimore Longitudinal Study of Aging

Dal 1958 e per oltre 30 anni fu somministrato un questionario sui sintomi ed eseguite visite mediche a 1057 uomini (età 17-97 anni, media 51 anni) al fine di determinare i predittori di chirurgia IPB relata . [12]

Nello studio i dati mostravano che la riduzione del Qmax, lo svuotamento incompleto della vescica erano i migliori predittori di futura chirurgia.

L'analisi dei dati provenienti da questo studio sono difficilmente analizzabili e comparabili con quelli provenienti da altri studi in quanto l'end-point era la necessità di intervento chirurgico per sintomi da IPB; inoltre la tipologia di intervento, il timing per effettuare l'intervento era completamente a scelta del chirurgo. Ed infine, la valutazione della qualità della vita fu effettuata con un questionario ad hoc visto che non vi era ancora disponibile alcuno strumento standardizzato. [13]

Health Professional Follow up Study

Questo studio di popolazione ha analizzato incidenza e fattori di rischio di RAU in 41276 cittadini statunitensi, lavoratori in campo sanitario, con età compresa tra 45 e 83 anni. [14]

I soggetti che accettavano di effettuare lo studio, rispondevano ad un questionario inviato loro tramite posta ed aveva lo scopo di identificare i soggetti con RAU, severità dei sintomi ed età.

L'incidenza media di RAU fu del 4.5/1000 persone anno con incremento del rischio all'aumentare dell'età, dei sintomi (AUA SS >8) e di diagnosi già nota di IPB. Nella fattispecie nei soggetti con AUA SS < 8 si osservava un incremento del rischio di RAU dello 0.4/1000 persone anno all'età di 45-49 anni e si passava a 7.9/1000 persone anno nella fascia di età 70-83 anni. I soggetti con sintomi più severi (AUA SS >8) mostravano incidenza di RAU più elevata sia già nelle fasce di età inferiori (45-49 aa: 3.3/1000 persone -anno) che nelle fasce di età superiori (70-83 aa: 11.3/1000 persone -anno).

Le evidenze emerse da questo studio confermano i dati emersi dagli altri due studi osservazionali (Olmsted e Baltimora) seppure con forza minore visto la modalità di raccolta dei dati (questionario autosomministrato), assenza di parametri oggettivi di analisi quali esami istopatologici, dosaggio del PSA, valutazione del volume prostatico. Anche in questo caso, inoltre, si analizzò una popolazione molto selezionata e per le caratteristiche intrinseche del campione, molto medicalizzata.

Proscar Long Term Efficacy and Safety Study (PLESS)

Il Pless è uno studio in doppio cieco, randomizzato, contro placebo che ha arruolato 3040 uomini di età media 64 anni, con sintomi di LUTS moderati severi, riduzione del Qmax e aumento del volume prostatico; il reclutamento è avvenuto tra il 1990 e il 1992. Il braccio attivo dello studio prevedeva trattamento con finasteride 5 mg per 4 anni [23]

L'analisi del braccio placebo non ha dimostrato peggioramento dei sintomi di LUTS e del Qmax nei 4 anni di studio. Il volume prostatico aumentava del 14% all'anno con incremento medio per anno del 2.5, 4.9, 6.4 e 7.3 cm³. [15]

L'incidenza di RAU nei 4 anni era del 7% e quella di chirurgia IPB relata del 10%. Il rischio di una delle due complicanze si accresceva linearmente nel tempo. La severità dei sintomi alla baseline rappresentava fattore di rischio di chirurgia IPB relata, mentre non prevedeva il peggioramento dei sintomi stessi né episodi di RAU né di chirurgia IPB relata . [16]

Il PSA risultò essere il predittore più forte di rischio di RAU ma non di chirurgia IPB relata.[17] Anche il volume prostatico nel piccolo sottogruppo in cui fu valutato (10% del campione) era buon predittore di RAU. In questo sottogruppo l'incremento del PSA sembrava correlare con l'incremento del volume prostatico.[15]; PSA e volume prostatico correlavano con peggioramento dei LUTS e del Qmax.[18, 19] I soggetti che all'arruolamento avevano PSA ≥ 1.4 ng/mL mostravano negli anni un peggioramento della sintomatologia superiore ai soggetti con PSA ≤ 1.4 ng/mL.

MTOPS

MTOPS è uno studio in doppio cieco contro placebo sugli effetti della terapia farmacologica nel rischio di progressione dell'IPB.[21] Furono arruolati 3047 uomini, di età superiore a 50 anni, con LUTS

moderati-severi, Qmax 4-15 ml/sec e furono divisi in 4 bracci di trattamento: placebo, doxazosina 8 mg/die, finasteride 5 mg/die, doxazosina+ finasteride), con follow up medio di 4.5 anni.

L'analisi del braccio placebo mostrava che il deterioramento dei sintomi (IPSS \geq 4 alla baseline) rappresentava il 79% degli eventi di progressione, la RAU il 5%; la progressione di malattia avveniva nel 17% del braccio placebo.

Alfuzosin Long Term Efficacy and Efficacy and Safety Study (ALTESS)

ALTESS è uno studio in doppio cieco contro placebo per verificare la efficacia di un alfa litico sulla progressione dell'IPB; furono arruolati 1522 con età media di 66.5 anni, IPSS 19.2, volume prostatico medio 47 g e PSA \geq 3.5 ng/mL; la durata dello studio fu di 2 anni. [22]. Nel braccio placebo di questo studio (757 sogg) furono confermati i dati del MTOPS: il peggioramento dei sintomi (AUA SS $>$ 4) è l'evento di progressione più frequente (incidenza cumulativa 16.8%) di cui il 6.5% rappresentati da RAU e 2.2% da chirurgia IPB relata.

6.3.1.2. Fattori di rischio di progressione

La presenza di fattori di rischio di progressione e conseguentemente l'individuazione dei paziente a più alto rischio di malattia e sue complicanze potrebbero permettere l'utilizzo di misure preventive e strumenti di diagnosi-cura anticipati.

Dagli studi osservazionali e nei bracci placebo di studi di intervento si sono desunti quei fattori che possono essere identificati come indicatori di progressione. Queste variabili possono essere considerate dei fattori di rischio ovvero parametri il cui riconoscimento aiuta il medico nella pratica clinica ad identificare i pazienti a rischio di sviluppare malattia e sue complicanze.

Dalle letteratura i fattori di progressione di IPB sono i seguenti

- Età
- PSA
- Volume prostatico
- Qmax
- Gravità dei sintomi
- Residuo post-minzionale
- Altri fattori di rischio

6.3.2. Età'

Nello studio Olmsted l'età all'ingresso della osservazione è un predittore di chirurgia IPB relata. Suddividendo la popolazione in decenni di età si osserva che con l'aumentare dell'età aumenta il rischio di chirurgia. I confronti sono tutti statisticamente significativi (p<0.001) (Tabelle 6.3.2.-1 e 6.3.2.-2) [24]

Tabella 6.3.2.-1 Studio Olmsted: fasce di età e numero interventi chirurgia IPB relata [24]			
	40-49 aa	50-59 aa	60-70
Chirurgia IPB relata	13	58	110
Non chirurgia	585	428	182

Tabella 6.3.2.-2 Confronti fasce di età e rischio di chirurgia IPB relata [24]	
50-59 aa vs 40.49 aa	OR 6.1 (3.3-11.2)
60-70 aa vs 40-49 aa:	OR 27.3 (15.1-49.4)
60-70 aa vs 50-59 aa:	OR 4.5 (3.1-6.4)

Il dato è presente anche nel braccio placebo MTOPS nel quale su 737 pz, 37 (5%) necessitarono di trattamento chirurgico. In questo sottogruppo l'età > 62 anni al momento dell'arruolamento non raggiunge la significatività statistica. [21]

Nello studio ALTESS l'età non risulta essere fattore di rischio di progressione indipendente (età > 65 aa HR 0.99, IC 0.55-1.78). [22]

Per quanto riguarda la RAU, nello studio Olmsted i soggetti di età superiore a 70 anni, rispetto ai più giovani (40-49 aa) hanno 8 volte la probabilità di sviluppare la complicità (HR 7.8, IC 3.1-10); si sono osservati 57 eventi (2.7% del campione). [25]

Il dato è ulteriormente confermato, seppure con le limitazioni dovute al disegno dello studio, nell'HPS in cui la fascia di età 70-79 anni mostra il rischio relativo di RAU del 12.8 (IC 3.3-48.8) rispetto al gruppo 45-49 anni. [26]

In tutti i lavori esaminati, vi sono limitazioni interne ed esterne che rendono la qualità delle evidenze bassa i.e. i criteri di selezione della popolazione (Olmsted e HPS); le metodiche di raccolta dei dati (HPS). Tuttavia vista la consistenza dei dati, l'età può essere considerato fattore di rischio di progressione e potrebbe essere preso in considerazione prima di intraprendere una scelta terapeutica.

6.3.3.

PSA

È un parametro facilmente rilevabile e che facilmente identifica i pazienti che sono a rischio di progressione nella scelta delle strategie terapeutiche.

Nello studio Olmsted il rischio di progressione inteso come RAU e chirurgia IPB relata è stato valutato in gruppi di soggetti suddivisi per valori di PSA alla baseline. Sono stati costruiti modelli alternativi con differenti cut off (1.4, 2.5 e 4 ng/mL). I valori di PSA ≥ 1.4 ng/mL determinano rischio di RAU e chirurgia IPB relata rispettivamente di 3 volte (IC 1.1-10.9) e 4 volte superiore rispetto a PSA ≤ 1.4 ng/mL (RR 1). [11]

Il dato trova conferma anche nel braccio placebo dell' MTOPS in cui per valori di PSA basale ≥ 1.6 ng/mL il rischio di chirurgia IPB relata e RAU incrementano del 1.8 e 0.3%. [21-29] Inoltre PSA basale > 1.6 ng/mL determina un peggioramento dei sintomi statisticamente significativo ($\Delta 1.7\%$, p 0.03). [29]

La variabile PSA è continua ovvero al minimo aumento aumentano anche gli eventi ad essa correlati; la definizione di cut-off rende più agevole identificazione dei rischi. La scelta del valore soglia di 1.4 ng/mL è avvenuto in quanto al di sotto gli eventi sono di numerosità irrilevante.

La qualità delle evidenze è bassa per limitazioni della trasferibilità, e della selezione del campione, ma alla luce della consistenza dei dati il PSA può essere considerato fattore di rischio di progressione e potrebbe essere preso in considerazione prima di intraprendere una scelta terapeutica.

6.3.4.

Volume Prostatico

Negli studi Olmsted e MTOPS, il campione è stato suddiviso in funzione dei volumi prostatici. I soggetti con volume > a 30 ml mostravano rischio relativo di 9.2 (2-42.7) di chirurgia IPB relata [11] mentre nel braccio placebo del MTOPS per volumi ≥ 31 ml il rischio relativo era di 5.6 [29]. Anche per la RAU i volumi rispettivamente ≥ 30 (Olmsted) e ≥ 31 ml (MTOPS) aumentavano il rischio relativo rispettivamente di 3 (IC 1-4.1) e di 1 (p 0.003). La significatività di questi dati è limitata dalla bassa numerosità del campione sul quale sono stati ottenuti (25% del campione) e dalla difficoltà di utilizzo di una metodica standardizzata per la raccolta del dato stesso.

Analizzando i dati provenienti da un data base su 4627 soggetti portatori di IPB sono stati eseguite regressioni lineari tra età, PSA e volume prostatico. Nella popolazione con IPB, età e PSA mostrano una relazione lineare come pure età e volume prostatico: questo corrisponde ad un incremento del volume prostatico del 14% per decadi di vita mentre il PSA appare crescere con l'età solo dopo i 40 anni. Date queste relazioni, il PSA sierico può essere utilizzato a buona ragione come indicatore di ingrandimento prostatico, essendo più facile il suo rilievo e maggiormente riproducibile. [27]

A conforto della esistenza di una relazione lineare nello studio PLESS i pazienti sono stati suddivisi in terzi di volume prostatico (14-41, 42-57 e 58-150 mL) e di PSA (0.2-1.3, 1.4-3.2 e 3.3-12 ng/mL). [18] Il volume prostatico è stato valutato con risonanza magnetica per ottenere dati di massima affidabilità. All'aumentare del volume prostatico e del PSA aumentano la percentuale di RAU e chirurgia IPB relata (Tabelle 6.3.4.-1 e 6.3.4.-2).

Date le evidenze, vista la difficoltà di ottenere corrette misurazioni del volume prostatico e data la forte correlazione con il PSA, è possibile considerare il PSA un variabile proxy in grado di valutare l'ingrandimento prostatico.

Il volume prostatico può essere considerato fattore di rischio di progressione e potrebbe essere preso in considerazione prima di intraprendere una scelta terapeutica

Tabella 6.3.4.-1 Studio PLESS: Volume prostatico e rischio di progressione [18]

Terzili Vol. prostatico	14-41 mL	42-57 mL	58-150 mL
N° soggetti	45	60	50
% RAU	4.4	5	14
% Chirurgia IPB rel.	6.7	8.3	14

Tabella 6.3.4.-2 Studio PLESS: PSA e rischio di progressione [18]

Terzili PSA	0.2-1.3 ng/mL	1.4-3.2 ng/mL	3.3-12 ng/mL
N° soggetti	511	514	470
% RAU	2.9	5.8	11.6
% Chirurgia IPB rel.	6.2	9.9	14.6

6.3.5. Qmax

Il flusso urinario nella popolazione dell'Olmsted cala del 2% per anno con tasso stabile lungo tutto il periodo di osservazione (6 anni). Il valore alla baseline insieme alla età sono predittori di rapido declino per le età più elevate il tasso di diminuzione arriva fino al 4.5%. [28]

Gli uomini con Q max ≤ 12 mL/sec mostrano avere 4 volte il rischio di sviluppare RAU rispetto ai soggetti con Q max ≥ 12 mL/sec (RR 3.9, IC 1.1-5.9) e di 3 volte di andare incontro a chirurgia IPB relata (RR 2.7, IC 1.2-5.3). [25]

Nel braccio placebo di MTOPS , i soggetti che alla baseline avevano Q max ≤ 10.6 mL/sec avevano un rischio significativamente più elevato di progressione (p=0.011), di peggioramento dei sintomi (p=0.005) e di chirurgia IPB relata (p=0.033) rispetto a soggetti con Q max ≥ 10.6 mL/sec; non significativa la differenza di RAU tra soggetti con Qmax ≥ 10.6 mL/sec e Q max ≤ 10.6 mL/sec. [29]

La qualità delle evidenze è molto bassa per le caratteristiche delle popolazioni in studio (middle class americana, bianca, con buona assistenza medica) e perché le informazioni derivano da un unico valore soglia.

Qmax non dovrebbe essere considerato come fattore di rischio di progressione.

6.3.6. Gravita' dei Sintomi

Nello studio Olmsted, i soggetti che alla baseline avevano severi sintomi di LUTS (IPSS>7) mostravano 3 volte il rischio di sviluppare RAU [30]: per IPSS 0-7 rischio relativo di peggioramento sintomi I; per IPSS 8-35 rischio relativo di peggioramento 3.4 (IC 2-5.8).

La presenza alla baseline di severi sintomi di LUTS aumenta il rischio di ulteriore peggioramento dei sintomi di 5 volte (RR 5, IC 3.6-7).

La qualità delle evidenze risulta molto bassa, derivanti da un solo studio. Il Qmax non dovrebbe essere considerato come fattore di rischio di progressione.

6.3.7. Residuo Post-Minzionale

I dati circa l'entità della correlazione tra residuo post-minzionale e progressione sono ricavati dagli studi MTOPS e ALTESS.

Nello studio MTOPS i soggetti che all'arruolamento mostravano RPM ≥ 39 mL avevano rischio aumentato di progressione ($p=0.0008$), di peggioramento nel tempo dei sintomi ($p=0.03$), di maggiore necessità di chirurgia IPB relata ($p=0.004$) rispetto ai soggetti con RPM ≤ 39 mL. [29]

Nello studio ALTESS il campione è stato diviso secondo 3 valori di RPM < 35 mL, 35-93 mL, e > 93 mL; l'aumento di rischio di chirurgia IPB relata e RAU è lineare con l'aumento del RPM (Chirurgia IPB relata: > 93 mL vs 35-93 mL OR 1.5, IC 0.7-2.9; RAU: > 93 mL vs 35-93 mL OR 1.25, IC 0.4-4.3). [31]

E' inoltre significativo il peggioramento dei sintomi all'aumentare del residuo post-minzionale (< 35 ml: 12%, 35-93: 17%, > 93 mL 21%; $p < 0.01$). [31]

I dati sono di bassa qualità provenienti da analisi univariate. Non vi è inoltre una metodica ecografica standardizzata che permette la corretta rilevazione del dato al di fuori di uno studio di ricerca.

L'RPM non dovrebbe essere considerato come fattore di rischio di progressione.

6.3.8. Altri Fattori: l'infiammazione

Il ruolo della infiammazione nelle patologie prostatiche è suggerito dalla presenza di numerose cellule della infiammazione sia nella ghiandola normale sia nella IPB e nel cancro della prostata. Il volume della prostata è determinato dalla interazione tra l'epitelio ghiandolare e lo stroma; gli ormoni androgenici, promotori della crescita epiteliale, non agiscono direttamente su recettori cellulari ma attraverso la stimolazione di fattori di crescita paracrini e autocrini ie il bFGF (basic fibroblastic growth factor), IGFs I-II (insulin like growth factors), EGFs (epidermal growth factors), TGF α (transforming growth factor α) e di converso di inibitori della crescita cellulare, differenziazione e apoptosi come il TGF β e le caspasi [32].

Dopo il raggiungimento del volume prostatico dell'individuo adulto, gli agenti stimolanti e inibenti la crescita si bilanciano: la perdita di equilibrio tra i due sistemi (crescita vs apoptosi) potrebbe essere una delle cause della IPB. [33] L'infiammazione, attraverso le sostanze prodotte in questa fase potrebbe essere una delle cause di sbilanciamento del sistema: a dimostrazione di questa ipotesi ci sarebbe la presenza di infiltrati di B linfociti, T linfociti e macrofagi. [34] Ancora meno chiaro è il meccanismo di attivazione della infiammazione: alcuni lavori sostengono il ruolo di inibizione da parte di alcune citochine in grado di attenuare la risposta dei macrofagi ai svariati stimoli. [35] Nella analisi istologica di prostate di soggetti anziani è stato dimostrato l'incremento della Interleuchina 8 il cui livello è correlato significativamente al volume prostatico. [36]

L'eccesso di interleuchine inoltre induce la sovraespressione dell'enzima COX-2 responsabile della produzione di prostaglandine dall'ac. Arachidonico. [37]

I seguenti studi cercano di analizzare il ruolo della infiammazione nell'IPB:

- Di Silverio et AL. [38] analizzano retrospettivamente i dati clinici ed anatomopatologici di 4000 soggetti sottoposti a TURP o a prostatectomia a cielo aperto in un periodo di oltre 20 anni. Nel 43.1% dei campioni (1700 pazienti) sono state rilevate cellule della infiammazione acuta o cronica. Inoltre, in un subset di pazienti in cui era disponibile la valutazione ecografica del volume prostatico ($n=2981$, vol prostatica 49-90 mL) viene segnalata la presenza di correlazione statisticamente significativa tra volume prostatico e la presenza di infiltrato infiammatorio: al crescere del volume cresce la percentuale di cellule della infiammazione (per volumi 40-49 ml: 29.9%; vol. 50-59 ml: 37%; vol. 60-69 ml: 50%.)

Come segnalato dagli Autori, il limite dello studio è la estendibilità del rilievo ad una popolazione diversa da quella analizzata e composta unicamente di soggetti destinati a chirurgia per IPB.

- Dallo studio MTOPS [39] sono stati selezionati un sottogruppo di pazienti ($n= 544$) che presentavano segni di infiammazione acuta o cronica alla biopsia prostatica all'arruolamento. Rispetto ad un gruppo di controllo senza riscontro di infiammazione, questi soggetti erano più anziani (64 vs 62.8 aa, $p < 0.001$), presentavano volumi prostatici maggiori (41.1 vs 36.8 ml, $p < 0.0002$) e PSA più elevato (3.3 vs 2.5 ng/mL, $p < 0.0001$). Non venivano rilevate differenze significative rispetto all'IPSS, Qmax. Veniva rilevato un rischio di RAU aumentato (5.5%, $p < 0.003$) ed un rischio di progressione (non meglio precisata) non statisticamente significativa (21 vs 13.2%, $p < 0.083$).

Analizzando inoltre in questo sottogruppo solo i soggetti arruolati nel gruppo placebo, veniva segnalato un peggioramento dell'AUA Symptom Index (13.7 vs 11.2) e un maggior passaggio (crossover) a terapia più invasive (non meglio specificate).

I dati sono ricavati da un abstract del 2005 e non sono disponibili in esteso.

- Lo studio NHANES III [40] ha valutato i valori della proteina C reattiva (PCR) come proxy di infiammazione in 2337 soggetti, non istituzionalizzati. I soggetti arruolati sono stati sottoposti ad intervista strutturata su la presenza di LUTS, ad un esame obiettivo e al dosaggio della PCR. Corretti i dati per i fattori risaputamente legati a variazioni della PCR (BMI, fumo, consumo di alcool e malattie infettive/infiammatorie note intercorrenti) gli autori hanno rilevato una correlazione tra PCR > 3 mg/dL e la presenza di LUTS (OR 1.47; IC 95% 0,87-2.5). La relazione non raggiunge la significatività statistica
- REDUCE trial (Reduction by Dutasteride of prostate Cancer Events) [41]. Lo studio, progettato per definire se il trattamento con dutasteride riducesse il rischio neoplasia prostatica, ha valutato su 8224 soggetti la presenza di segni di infiammazione alle biopsie dell'arruolamento e ha correlato la presenza di infiammazione all'IPSS. I dati della baseline suggeriscono una debole correlazione tra il grado di infiammazione cronica e i LUTS; gli autori spiegano tale limitata correlazione, rispetto ad altri studi (i.e.MTOPS) con l'età avanzata dei soggetti arruolati (50-75a aa), l'esclusione di soggetti con prostatite clinica e con severi LUTS. Non è stata rilevata neppure correlazione tra il grado di infiammazione (suddivisa in 4 classi) e i LUTS
- Mishra et al [42] nella ipotesi che l'infiammazione acuta o cronica sia promotrice di aumento del volume prostatico e che la ritenzione di urina sia indicatore di maggiore infiammazione in quanto legata a maggiore volume ghiandolare, hanno condotto uno studio retrospettivo su soggetti sottoposti a TURP in un nosocomio inglese. I dati relativi a 371 pazienti (età 72 ± 8.6 aa) indicano che predittori di TURP per ritenzione di urina acuta, eliminando la coesistenza di infezioni delle vie urinarie, erano quadro di infiammazione prostatica (OR 4.69, IC 95% 2.07.10,85) e l'età (OR 1.08 IC 95% 1.3 -1.12). I ricercatori sottolineavano che in questi pazienti la presenza di catetere vescicale per periodi non meglio quantizzabili potessero essere causa di quadri infiammatori cronici

In conclusione, la presenza di infiammazione nell'ipertrofia prostatica è un dato di fatto; più difficile a raccogliere un pool di dati univoci sulla possibile correlazioni con la sintomatologia o la tendenza alla progressione.

6.3.9.

Altri Fattori di Rischio di Progressione

L'analisi della letteratura non ha permesso di individuare altri fattori di rischio sufficientemente suffragati. Vi sono lavori che cercano di correlare l'IPB e l'ipertensione arteriosa, patologie molto frequenti nell'anziano [42]: mancano correlazioni fisiopatologiche che non siano le possibili relazioni della aumentata attività parasimpatica e quindi l'efficacia di alfa1-bloccanti in entrambe le patologie. Vi sono dati che paiono correlare il sovrappeso del giovane adulto e la minore prevalenza di LUTS [45] mentre l'incremento progressivo di peso ed adiposità centrale nell'adulto pare essere legata ad una maggiore prevalenza [44]. La raccolta dei dati è spesso retrospettiva e le correlazioni fisiopatologiche non sono chiarite. In altri studi la obesità [44,46] è associata al 16-43% di incremento di LUTS verosimilmente in quanto la presenza di iperinsulinemia agisce da stimolatore della crescita cellulare [48]; l'adiponectina, bassa nei soggetti obesi risulta elevata nei soggetti sportivi e magri, dove rivestirebbe un ruolo protettivo nello sviluppo dei LUTS [47].

I dati risultano incompleti e spesso i risultati sono contraddittori.

6.3.10.

Bibliografia

1. Garraway WM, Russell EB, Lee RJ, Collins GN, McKelvie GB, Hehir M, Rogers AC, Simpson RJ. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men. *Br J Gen Pract.* 1993 Aug;43(373):318-21. PubMed PMID: 7504499; PubMed Central PMCID: PMC1372554.

2. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, Richard F, Garraway WM, Sagnier PP, Guess HA, Rhodes T, Boyle P, Lieber MM. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology*. 1998 Mar;51(3):428-36. PubMed PMID: 9510348.
3. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984 Sep;132(3):474-9. PubMed PMID: 6206240.
4. 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 Feb;61(2):267-73. Review. PubMed PMID: 12597928.
5. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001 Dec;58(6 Suppl 1):5-16; discussion 16. Review. PubMed PMID: 11750242.
6. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *J Urol*. 1996 Feb;155(2):595-600. PubMed PMID: 8558668. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):107-13.
7. 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. PubMed PMID: 10604326.
8. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, Schellhammer PF, Bruskewitz R, Matsumoto AM, Harrison LH, Fuselier HA, Walsh P, Roy J, Andriole G, Resnick M, Waldstreicher J. 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 Jan;163(1):13-20. PubMed PMID: 10604304.
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. PubMed PMID: 10604326.
10. 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. PubMed PMID: 10096369.
11. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. *J Urol*. 1999 Oct;162(4):1301-6. PubMed PMID: 10492184
12. Arrighi HM, Guess HA, Metter EJ, Fozard JL. Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. *Prostate*. 1990;16(3):253-61. PubMed PMID: 1691843.1
13. 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 Feb;61(2):267-73. Review. PubMed PMID: 12597928.
14. 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. PubMed PMID: 10411042.
15. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, Schellhammer PF, Bruskewitz R, Matsumoto AM, Harrison LH, Fuselier HA, Walsh P, Roy J, Andriole G, Resnick M, Waldstreicher J. 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 Jan;163(1):13-20. PubMed PMID: 10604304.
16. Kaplan S, Garvin D, Gilhooly P, Koppel M, Labasky R, Milsten R, Reddy P, Rosenberg S, Sussman D, White C, Lee M, Pappas F, Waldstreicher J. 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 Oct 1;56(4):610-6. PubMed PMID: 11018616.
17. 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. PubMed PMID: 10096369.
18. 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 volu-

me 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. PubMed PMID: 1051092

19. Bruskwewitz 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. PubMed PMID: 10510926
20. Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, 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 Aug;168(2):599-604.
21. 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.
22. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int*. 2006 Apr;97(4):734-41. PubMed PMID: 16536764.
23. 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 Aug;58(2):210-6. PubMed PMID: 11489703.
24. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. *J Urol*. 1999 Oct;162(4):1301-6. PubMed PMID: 10492184.
25. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, Begaud B, Berges R, Borkowski A, Chappel CR, Costello A, Dobronski P, Farmer RD, Jiménez Cruz F, Jonas U, MacRae K, Pientka L, Rutten FF, van Schayck CP, Speakman MJ, Sturkenboom MC, Tiellac P, Tubaro A, Vallencien G, Vela Navarrete R; Triumph Pan European Expert Panel. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care—the Triumph project. *Eur Urol*. 2002
26. 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. PubMed PMID: 10647663.
27. 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 Mar;53(3):581-9. PubMed PMID: 10096388.
28. 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. PubMed PMID: 10604326.
29. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, Meehan AG, Bautista OM, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM, Roehrborn CG; MTOPS RESEARCH Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol*. 2006 Apr;175(4):1422-6; discussion 1426-7. PubMed PMID: 16516013
30. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol*. 1997 Aug;158(2):481-7. PubMed PMID: 9224329.
31. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int*. 2006 Apr;97(4):734-41. PubMed PMID: 16536764.
32. Novara G, Galfano A, Berto RB, Ficarra V, Navarrete RV, Artibani W. Inflammation, Apoptosis, and BPH: What is the Evidence? *Eur Urology*. 2006; Suppl 5: 412-419
33. Marcelli M, Shao TC, Li X, Yin H, Marani M, Denner L, Teng B, Cunningham GR. Induction of apoptosis in BPH stromal cells by adenoviral-mediated overexpression of caspase-7. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):518-25. PubMed PMID: 10893637.

34. Schatteman PH, Hoekx L, Wyndaele JJ, Jeuris W, Van Marck E. Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis: correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol.* 2000 Apr;37(4):404-12. PubMed PMID: 10765070.
35. Kakehi Y, Segawa T, Wu XX, Kulkarni P, Dhir R, Getzenberg RH. Down-regulation of macrophage inhibitory cytokine-1/prostate derived factor in benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2004 Jun 1;59(4):351-6. PubMed PMID: 15065082.
36. Castro P, Xia C, Gomez L, Lamb DJ, Ittmann M. Interleukin-8 expression is increased in senescent prostatic epithelial cells and promotes the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2004 Jul 1;60(2):153-9. PubMed PMID: 15162381.
37. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate.* 2004 Sep 15;61(1):60-72. PubMed PMID: 15287094.
38. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, Sciarra A. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol.* 2003 Feb;43(2):164-75. PubMed PMID: 12565775.
39. Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WS et al. The impact of acute or chronic inflammation on baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study. *AUA meeting 2005; 173 (suppl 4): 346 (abs 1277)*
40. Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate.* 2005 Jan 1;62(1):27-33. PubMed PMID: 15389816.
41. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol.* 2008 Dec;54(6):1379-84. Epub 2007 Nov 20. PubMed PMID: 18036719; PubMed Central PMCID: PMC2643127.
42. Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, Sharif H, Hudd C, Karim OM, Motiwala HG, Laniado ME. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int.* 2007 Aug;100(2):327-31 PubMed PMID: 17617139.
43. Michel MC, Heemann U, Schumacher H, Mehlburger L, Goepel M. Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1390-3. PubMed PMID: 15371852.
44. Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol.* 1994 Dec 1;140(11):989-1002. PubMed PMID: 7527182.
45. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Associations of obesity with lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2004 Feb 15;159(4):390-7. PubMed PMID: 14769643.
46. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Weiss N, Goodman P, Antvelink CM, Penson DF, Thompson IM. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2007 Apr;177(4):1395-400; quiz 1591. PubMed PMID: 17382740.
47. Schenk JM, Kristal AR, Neuhauser ML, Tangen CM, White E, Lin DW, Thompson IM. Serum adiponectin, C-peptide and leptin and risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate.* 2009 Sep 1;69(12):1303-11. PubMed PMID: 19475640; PubMed Central PMCID: PMC2838168.
48. Nandeesh H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta.* 2006 Aug;370(1-2):89-93. Epub 2006 Mar 3. PubMed PMID: 16516

6.4.1.

Vigile attesa e cambiamenti di stile di vita

6.4.1.1. Analisi del Contesto

Negli ultimi 15 anni c'è stato un progressivo declino della Vigile Attesa per la IPB a favore della terapia medica e, in minor percentuale, della terapia mininvasiva; tuttavia, in pazienti con LUTS non complicati, l'osservazione, attraverso regolare follow up che comprenda una rivalutazione delle condizioni cliniche e del volume prostatico, unita ad una serie di consigli e rassicurazioni, rimane ancor oggi una valida opzione terapeutica per la IPB. Tutto ciò anche indipendentemente dall'età del paziente, sebbene la percentuale di uomini sottoposti a trattamento attivo aumenti con l'età, passando da un 4% circa tra i 50 e 59 anni ad oltre l'8% per gli over 80 anni.

6.4.1.2. Quesiti e Sintesi della Metodologia

Per la Vigile Attesa e cambiamento stili di vita la commissione ha definito due quesiti cui rispondere attraverso l'analisi della letteratura:

Quando è indicata la vigile attesa

I cambiamenti di stile di vita possono migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?

Gli outcomes definiti dalla commissione sono illustrati nell'appendice 9.6.

6.4.1.3. Efficacia Clinica

Sono stati estratti due lavori, multicentrici randomizzati, sulla Vigile Attesa e cambiamento degli stili di vita con follow up rispettivo a 5 anni e ad 1 anno [1,2]:

Il primo [1], il Veterans Affairs study, condotto negli Stati Uniti e pubblicato nel 1998, ha confrontato la Vigile Attesa verso il trattamento chirurgico (TURP) in pazienti affetti da LUTS/IPB, (symptom- score moderato - 10/20 - e grado di fastidiosità dei sintomi/QoL moderato), evidenziando una elevata percentuale di crossover dalla vigile attesa alla chirurgia indipendentemente dalla qualità di vita. A 5 anni dall'intervento, nel braccio dei pazienti sottoposti a Vigile Attesa, il 26% è andato incontro a fallimento terapeutico (inteso come morte, ritenzione urinaria acuta, RPM > 150 ml, sviluppo di calcolosi vescicale, incontinenza urinaria persistente, peggioramento dello score sintomatologico, raddoppio dei valori di creatinemia) verso il 10% di quelli sottoposti elettivamente a TURP e il 34% ha scelto di passare alla TURP. Altri eventi avversi verificatisi nel gruppo Vigile Attesa vs TURP sono stati:

- Ritenzione urinaria acuta 4% vs 0.3%
- Aumento residuo post minzionale= 8.5% vs 1.7%
- Aumento SS (> 21)= 5.8%vs 0.4%

In definitiva la Vigile Attesa da sola non fornisce necessariamente un approccio adeguato al management dei pazienti con LUTS/IPB con sintomi moderati, per cui una significativa percentuale di questi va incontro a progressivo peggioramento con richiesta di trattamento attivo.

Il secondo trial [2] ha confrontato la Vigile Attesa associata ad un programma di raccomandazioni di modifiche di stile di vita e di comportamenti minzionali ("standard care and self management"), con la sola Vigile Attesa ("standard care"), in pazienti affetti da LUTS/IPB non complicati, con I-PSS moderato- severo (symptom score 8-35), e QoL compromessa (I-PSS-Q8= 3.3-4; BPHii= 4.6-5.4). A 12 mesi dall'intervento il 30% circa dei pazienti sottoposti a Vigile Attesa e modifiche di stile di vita è

andato incontro a fallimento terapeutico (inteso come aumento ≥ 3 punti di IPSS, ritenzione urinaria acuta, ricorso a farmaci o chirurgia) rispetto al 71.4% della VA da sola e con una RRR di fallimento terapeutico del 61%. I-PSS e Qualità di vita, nel braccio Vigile attesa +Self management, erano migliorate in maniera statisticamente significativa.

Scopo di tale programma che veniva spiegato dettagliatamente a tutti gli uomini entrati nel "braccio intervento", era di ottenere da parte del paziente una sorta di autocontrollo sui propri sintomi ("self-management") e ridurli ad un grado tale da non far ricorso a farmaci e/o chirurgia. Le sue componenti erano state definite durante una consensus conference [3] in cui, su 94 domande votate, 57 erano state ritenute "appropriate", aventi cioè aspettative positive di miglioramento dello stato di salute maggiori di quelle negative. Il programma consta di varie componenti che vanno dalla educazione-rassicurazione alle modifiche di stile di vita e di interventi comportamentali minzionali (es. massaggio uretrale ed esercizi dal pavimento pelvico per il gocciolamento post minzionale, tecniche di rieducazione vescicale

Tabella 6.4.1.3.-1 Programma di self management in LUTS non complicati

<p>Educazione e rassicurazioni Discutere sulle cause dei LUTS, incluso normali funzioni della prostata e della vescica Discutere sulla storia naturale della IPB e dei LUTS, compreso sintomi da aspettarsi in futuro Rassicurare che non ci sono segni di un tumore alla prostata</p>
<p>Controllo dei liquidi Consigliare un introito giornaliero di 1,5-2 lt di acqua (variazioni in base al clima e all'attività), ed evitare inadeguato (< 1,5 lt/die) o eccessivo introito di liquidi sulla base del diario minzionale Consigliare restrizione di liquidi in occasione di lunghi viaggi o quando si deve uscire Consigliare di non bere già da 2 ore prima di andare a letto per evitare la nicturia</p>
<p>Caffeina ed alcol Evitare la caffeina sostituendola con bevande decaffeinatate Evitare bevande a base di caffeina ed alcol la sera se la nicturia è fastidiosa Sostituire bevande ad elevato contenuto di alcol, es la birra da 1/2 lt, con una più piccola a minor contenuto alcolico</p>
<p>Terapie farmacologiche concomitanti Cambiare l'assunzione del farmaco (con effetti sul sistema urinario) per migliorare i LUTS nei momenti di maggior fastidio (es lunghi viaggi o uscita) Sostituire i diuretici antipertensivi con alternative disponibili e con minor effetti sul sistema urinario (con il parere del medico di fiducia personale)</p>
<p>Modalità minzionali e rieducazione vescicale Consigliare di mingere due volte (approssimativamente entro 5 min) Consigliare la spremitura uretrale in caso di gocciolamento post minzionale Consigliare rieducazione vescicale usando tecniche di distrazione (esercizi mentali, di pressione perineale e del pavimento pelvico) con lo scopo di aumentare il tempo minimo tra le minzioni a 3 ore e/o il volume minimo urinario tra 200 e 400 ml L'urgenza minzionale dovrebbe essere bloccata per 1 min. poi per 5 min., successivamente per 10, etc, con aumenti settimanali. Far uso del diario minzionale per monitorare i miglioramenti</p>
<p>Miscellanea Evitare la stipsi in presenza di LUTS</p>
<p>Implementazione del self management: Aiutarsi usando mezzi verbali e scritti Aiutarsi con video Il paziente in SM va valutato per la compliance e la variazione sintomatologica inizialmente ogni 4 settimane Il follow up del SM prevede: Valutazione LUTS con IPSS Valutazione QoL con scala validata</p>

per migliorare urgenza, frequenza e nicturia (Tabella 6.4.1.3.-1).

Anche se basato su evidenze scientifiche scarse, di qualità bassa e talora contrastanti tra loro, un programma di questo tipo, con vantaggi e svantaggi (Tabella 6.4.1.3.-2), attraverso le sue componenti offre l'opportunità di migliorare gli outcomes nei pazienti sottoposti a vigile attesa e è una opzione terapeutica per il trattamento degli uomini affetti da LUTS/IPB non complicati, anche se con QoL compromessa. Inoltre può associare qualsiasi altra terapia dei LUTS/IPB.

Tabella 6.4.1.3-2 Vantaggi e svantaggi del programma di self management	
Pro	Contro
Benefici a basso rischio	Complessità di intervento
Controllo da parte del paziente dei LUTS	Richiede tempo
Possibile riduzione richiesta domanda di salute	Motivazioni da parte del medico e del paziente
Possibile riduzione uso di risorse	

6.4.1.4. Bibliografia

1. 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.
2. Christian T Brown, Tet Yap, David A Cromwell, Lorna Rixon, Liz Steed, Kathleen Mulligan, Anthony Mundy, Stanton P Newman, Jan van der Meulen, Mark Emberton Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.39010.551319.AE (published 21 November 2006)
3. Christian T. Brown, Jan van der Meulen, Anthony R. Mundy Elizabeth O'Flynn, Mark Emberton. Defining the Components of a Self-Management Programme for Men with Uncomplicated Lower UrinaryTract Symptoms: A Consensus Approach. *European Urology* 46 (2004) 254–263

6.5.

Terapia medica

6.5.1. Monoterapie

6.5.1.1. Alfalitici

6.5.1.1.1. Analisi del contesto

I farmaci appartenenti alla classe degli alfa-litici trovano largo impiego nella terapia medica dei LUTS secondari ad IPB, con maggiore indicazione, secondo i dati emersi dalla letteratura, nei pazienti in cui la variazione della qualità di vita è $IPSSQ8 \geq 4$.

I dati che verranno di seguito riportati nel testo sono emersi dall'analisi della letteratura disponibile circa la terapia medica con alfa-litici, con riferimento a studi controllati randomizzati.

Ciascuno dei farmaci appartenenti alla classe degli alfa-litici è stato valutato in termini di efficacia ed effetti collaterali; l'analisi della letteratura ha quindi consentito di ottenere raccomandazioni differenti che tenessero conto delle caratteristiche del farmaco in relazione alla tipologia di paziente, a parità di sintomatologia riferita (es. indicazione a limitare la monoterapia con terazosina o doxazosina a casi selezionati di pazienti in cui gli effetti ipotensivanti non assumano rilevanza nel quadro clinico generale).

Ulteriore scopo del presente lavoro è stato eseguire una valutazione dell'effetto di classe degli alfa-litici in termini di prevenzione della progressione della patologia.

6.5.1.1.2. Quesiti e sintesi della metodologia

La ricerca della letteratura è stata effettuata a partire dalla necessità di dare risposta ad alcuni quesiti fondamentali individuati allo scopo di valutare i punti cardine della terapia con alfa-litici:

1. La monoterapia con alfa-litici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
2. La monoterapia con alfa litici riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi.
3. Ci sono differenze di efficacia/danno tra le molecole della stessa classe di farmaci (alfalitici)

Per ciascuno di questi quesiti sono stati individuati degli outcomes critici, importanti e non importanti da ricercare nei lavori esaminati e sulla base dei quali poter ottenere dati di efficacia su cui costruire le raccomandazioni.

Il miglioramento dei parametri soggettivi/oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB dopo somministrazione di monoterapia alfa-litica è stato valutato in termini di variazioni di QoL, IPSS, Qmax, eventi avversi (generici ed inerenti la sfera sessuale) come outcomes critici. Residuo post-minzionale, parametri urodinamici ed insorgenza di IFIS sono stati considerati outcomes importanti.

L'effetto della monoterapia con alfa-litici nel prevenire la progressione è stato valutato in termini di riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta, chirurgia IPB correlata, peggioramento della QoL e peggioramento dei sintomi. In questo caso sono stati valutati esclusivamente gli outcomes critici: casi di ritenzione urinaria acuta, casi di chirurgia IPB correlata, peggioramento della QoL, eventi avversi generici ed inerenti la sfera sessuale.

Il confronto tra efficacia-danno delle molecole della stessa classe di farmaci è stato effettuato individuando come outcomes critici la variazione di QoL e di IPSS, il Qmax, gli eventi avversi generici ed inerenti la sfera sessuale; come outcomes importanti il residuo post-minzionale, i parametri urodinamici e l'insorgenza di IFIS. Trattandosi di un'analisi relativa agli effetti collaterali non sono stati considerati solo studi randomizzati controllati, ma qualunque tipologia di studio, anche in assenza di braccio di controllo, in modo da non avere perdita di dati.

6.5.1.1.3. Efficacia clinica ed eventi avversi

In relazione al miglioramento dei parametri soggettivi-oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB, l'analisi della letteratura ha consentito di ottenere due diverse raccomandazioni relative alla somministrazione di farmaci accomunati da simili caratteristiche di efficacia.

Nei pazienti affetti da LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita IPSSQ8 \geq 4 la monoterapia con al-fuzosina, tamsulosina e silodosina è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per il miglioramento dei parametri soggettivi/oggettivi (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e rapporto costo-beneficio giudicato favorevole); nella stessa popolazione di pazienti, invece, la monoterapia con doxazosina o terazosina è da considerarsi un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e rapporto costo-beneficio giudicato incerto).

Di seguito verranno prese in considerazione singolarmente le caratteristiche dei farmaci allo scopo di illustrare sinteticamente il percorso attraverso cui sono stati ottenuti i dati di efficacia/danno riportati con precisione nelle SOF.

Doxazosina

Nell'analisi della letteratura relativa alla monoterapia con doxazosina sono stati presi in considerazione due lavori in cui il farmaco è stato testato verso placebo e verso terapia con tamsulosina. Altri dati si evincono inoltre dal braccio di controllo dello studio MTOPS [2,3,7].

Il dosaggio 4 mg è quello più frequentemente impiegato nella pratica clinica per la cura dei pazienti affetti da LUTS/IPB.

La qualità dei lavori disponibili in letteratura è significativamente penalizzata dalla mancanza di alcuni parametri che la commissione ha invece individuato come outcomes critici nella valutazione dell'efficacia della monoterapia alfa-litica; per questa ragione, molti lavori risultanti dalla ricerca bibliografica sono stati successivamente esclusi dall'analisi.

Negli studi considerati, infatti, non vengono valutati né la variazione di QoL né gli effetti collaterali relativi alla sfera sessuale.

E' riportata invece una variazione del punteggio IPSS compresa tra - 4.7 e - 7.2 rispetto alla condizione basale e di -3.5 rispetto a placebo.

La monoterapia con doxazosina produce un significativo incremento di Qmax, compreso tra +0.6 e +2.8 mL/sec rispetto alla condizione basale.

La somministrazione di doxazosina è gravata da una significativa percentuale di eventi avversi di natura cardiovascolare, soprattutto ipotensivanti, compresa tra 6% e 22% dei casi.

I dati emersi dall'analisi della letteratura sembrano limitare l'impiego di doxazosina a pazienti selezionati che non siano affetti da co-patologie di natura cardio-vascolare che potrebbero amplificare gli eventi avversi indotti dalla somministrazione del farmaco stesso.

Terazosina

Nell'analisi della letteratura sono stati considerati due studi randomizzati controllati ed una review della Cochrane del 2002 [1,16,17]. Si è riscontrata una disomogeneità di dati, difficilmente paragonabili tra loro, a causa della diversità di dosaggi impiegati negli studi presi in esame. I dati presenti in letteratura, infatti, si riferiscono non solo al dosaggio 5 mg ma anche al dosaggio 10 mg, non disponibile in Italia.

Inoltre, analogamente a quanto detto con riferimento alla letteratura relativa a doxazosina, anche i lavori analizzati per terazosina non forniscono dati circa la variazione di QoL e gli eventi avversi inerenti la sfera sessuale, considerati dalla commissione outcomes critici per la valutazione dell'efficacia del farmaco.

Si sono rilevate variazioni significative del punteggio IPSS, comprese tra -6.1 e -7.6 rispetto alla condizione basale e tra -3.1 e -3.5 rispetto a placebo.

Si è rilevato un incremento di Qmax compreso tra +1.1 e +2.7 mL/sec rispetto alla condizione basale e tra +0.6 e +1.3 rispetto a placebo.

Sono riportati in letteratura dati relativi agli eventi avversi di natura cardio-vascolare, che raggiungono il 7% nonostante la titolazione della dose.

Come precedentemente detto per doxazosina questi dati limitano l'impiego di terazosina a pazienti selezionati in cui gli effetti ipotensivanti indotti dalla somministrazione del farmaco non complichino patologie coesistenti di natura cardio-vascolare.

Alfuzosina

Il dosaggio 10 mg viene correntemente impiegato nella pratica clinica. Non si sono pertanto presi in considerazione lavori relativi a differenti dosaggi. Gli studi randomizzati e controllati disponibili in letteratura forniscono significativi dati di efficacia del farmaco in termini di miglioramento della qualità di vita, variazione del punteggio IPSS ed incremento del Qmax benchè non diano informazioni relative alla variazione dei parametri urodinamici e del residuo post-minzionale dopo somministrazione di terapia medica.

Sono stati considerati quattro lavori relativi all'efficacia di alfuzosina 10 mg testata verso placebo e verso alfuzosina 2.5 mg (dosaggio per altro non comunemente impiegato nella pratica clinica) (5,6,8,9).

Dall'analisi della letteratura è emerso che la terapia con alfuzosina 10 mg produce un miglioramento della qualità di vita, valutata mediante questionario IPSSQ8, quantificabile in una variazione di punteggio IPSSQ8 compresa tra -0.7 e -1.5 rispetto alla condizione basale e tra 0 e -0.3 rispetto a placebo.

Le variazioni del punteggio IPSS, nei lavori considerati, sono invece comprese tra -4.5 e -7.5 rispetto alla condizione basale e tra -0.7 e -0.9 rispetto a placebo.

La somministrazione di alfuzosina ha inoltre prodotto, negli studi esaminati, un incremento di Qmax compreso tra +1.0 e +1.5 mL/sec rispetto alla condizione basale e tra +0.5 e +1.1 verso placebo.

La terapia con alfuzosina si caratterizza per una minore frequenza di eventi avversi di natura cardiovascolare (soprattutto in termini di effetti ipotensivanti) rispetto a doxazosina o terazosina. Globalmente, infatti, gli eventi avversi di natura cardio-vascolare si sono verificati con una frequenza compresa tra 4 e 8%.

I parametri di efficacia precedentemente analizzati e la ridotta frequenza degli effetti collaterali ipotensivanti rendono alfuzosina un farmaco preferibile ad altri alfa-litici, come doxazosina o terazosina, nei pazienti affetti da copatologia di natura cardio-vascolare.

Non è invece possibile, data la carenza di dati in letteratura, definire con precisione l'entità degli effetti prodotti dal farmaco sulla sfera sessuale.

Tamsulosina

Il dosaggio 0.4 mg viene correntemente impiegato nella pratica clinica. Non si sono pertanto presi in considerazione studi relativi a differenti dosaggi. In letteratura gli studi randomizzati e controllati relativi a tamsulosina forniscono dati di efficacia del farmaco testato verso placebo, verso terapia con doxazosina e silodosina [3,4,10-13,15]. Ulteriori dati si evincono dal braccio di controllo dello studio COMBAT [11]. La terapia con tamsulosina produce un significativo miglioramento della qualità di vita, dell'IPSS e del Qmax rispetto alla condizione basale. Un significativo miglioramento degli stessi parametri, seppur di minore entità, si riscontra anche verso placebo.

Secondo quanto riportato in letteratura, la somministrazione di tamsulosina è in grado di produrre una variazione di QoL compresa tra -0.9 e -1.4 rispetto alla condizione basale e tra -0.1 e -0.4 rispetto a placebo.

Le variazioni del punteggio IPSS, negli studi considerati, sono invece comprese tra -4.8 e -8.9 rispetto alla condizione basale e tra -2.4 e -3.2 rispetto a placebo.

La monoterapia con tamsulosina produce un incremento di Qmax compreso tra +0.9 e +3.5 mL/sec.

Analogamente ad alfuzosina non sono emersi dalla letteratura dati rilevanti circa la variazione dei parametri urodinamici e del residuo post-minzionale.

La terapia con tamsulosina si caratterizza per una ridotta frequenza di eventi avversi di natura cardiovascolare (compresi tra 0.6 e 2.1%).

A differenza di quanto precedentemente detto con riferimento alla monoterapia con alfuzosina, sono riportati in letteratura dati relativi alla frequenza di effetti collaterali inerenti la sfera sessuale, che, nei lavori considerati, raggiungono il 2.97% dei casi.

E' stata inoltre eseguita un'analisi combinata della letteratura, con riferimento specifico ai casi di disturbi dell'eiaculazione conseguente alla monoterapia con tamsulosina, i cui dati sono riportati nella **tabella 6.5.1.1.3-1**. E' stato calcolato un intervallo di confidenza compreso tra 2.56 e 3.45, con limiti compresi tra 2.1 e 16%.

Silodosina

Nell'analisi della letteratura relativa alla monoterapia con silodosina sono stati valutati quattro lavori in cui il farmaco è stato testato verso placebo e verso analogo terapia con tamsulosina (19-21,23). E' stato preso in considerazione il dosaggio 8 mg, in uso corrente nella pratica clinica.

Tabella 6.5.1.1.3-1. Disturbi dell'eiaculazione in corso di terapia con Tamsulosina			
Autore	N. eventi disturbi dell'eiaculazione	N. pazienti	% (C.I.)
Chapple, 1996 (12)	17	381	4,4
Chapple, 2005 (13)	16	1069	1,5
Kaplan, 2006 (14)	4	215	1,8
Narayan, 1998 (15)	27	248	10,1
Roehrborn, 2008 (11)	68	1610	4,2
Chapple, 2011 (23)	8	384	2,1
Totale	140	4013	2,97 (2,56-3,45)

Dagli studi considerati è emerso che la somministrazione di silodosina in monoterapia è in grado di produrre un significativo miglioramento della QoL, quantificabile in variazioni comprese tra -1.1 e -1.5 rispetto alla condizione basale e -0.3 verso placebo.

Il miglioramento dei sintomi indotto dalla somministrazione del farmaco è stato valutato in termini di variazione del punteggio IPSS, compresa tra -6 e -7 rispetto alla condizione basale e quantificabile in -2.4 rispetto a placebo.

Si è rilevato un significativo incremento del Qmax, con variazioni comprese tra +1.7 e +3.7 mL/sec rispetto alla condizione basale e quantificabile in un incremento di +1 verso placebo.

Data la selettività recettoriale che caratterizza l'azione di silodosina si è riscontrata una ridotta percentuale di eventi avversi di natura cardio-vascolare (compresa tra 1.6 e 2.7%) a scapito di una più elevata frequenza di effetti collaterali inerenti la sfera sessuale.

Come per la monoterapia con tamsulosina, anche per silodosina è stata eseguita un'analisi combinata della letteratura in relazione ai casi riportati di disturbi dell'eiaculazione conseguenti alla somministrazione del farmaco. Globalmente la monoterapia con silodosina, negli studi considerati, ha prodotto il 19,5% di casi di eiaculazione retrograda. È stato calcolato un intervallo di confidenza compreso tra 16,9 e 22,4 con limiti di 14,2% e 29,2%. I dati relativi all'analisi combinata vengono riportati con precisione nella tabella 6.5.1.1.3-2.

Tabella 6.5.1.1.3-2. Disturbi dell'eiaculazione in corso di terapia con Silodosina			
Autore	N. eventi disturbi dell'eiaculazione	N. pazienti	% (C.I.)
Kawabe, 2006 (21)	39	175	22,3
Marks, 2009 (19)	108	347	31,1
Miyakita, 2010 (10)	7	46	8,7
Totale	154	790	19,5 (16,9-22,4)

6.5.1.1.4 Monoterapia alfa-litica e prevenzione della progressione nei pazienti affetti da LUTS/IPB

Nell'analisi della letteratura sono stati valutati tre lavori, ALTESS, MTOPS e COMBAT, considerati dalla commissione di qualità elevata con le uniche limitazioni relative alla durata di soli due anni dello studio ALTESS e alla mancanza di braccio placebo nello studio COMBAT[2,11,18,22].

Gli studi considerati fanno riferimento all'azione di alfuzosina (ALTESS), doxazosina (MTOPS) e tamsulosina (COMBAT). Non sono stati trovati lavori relativi all'impatto sulla progressione di IPB indotto

dalla somministrazione di terazosina e silodosina in monoterapia.

Lo studio ALTESS evidenzia che alfuzosina non produce, dopo due anni di monoterapia, una significativa riduzione dei casi di ritenzione urinaria verso placebo (-0.3 rispetto a placebo con incidenza di RAU a due anni di 2.1%).

Analogamente, dallo studio MTOPS emerge che doxazosina, dopo quattro anni di monoterapia, non produce una significativa diminuzione dei casi di ritenzione urinaria verso placebo (-1 rispetto a placebo con incidenza di RAU a quattro anni di 1%).

Nello studio COMBAT è riportata un'incidenza dei casi di ritenzione urinaria acuta di 6.8% dopo quattro anni di monoterapia con tamsulosina; come già detto in precedenza non sono disponibili in questo caso dati di confronto con placebo.

Globalmente, i dati emersi dall'analisi della letteratura non hanno evidenziato una riduzione significativa dei casi di chirurgia IPB correlata dopo somministrazione prolungata di monoterapia alfa-litica.

In particolare, dopo somministrazione di alfuzosina in monoterapia per due anni, lo studio ALTESS riporta un'incidenza di 5.1% di casi di chirurgia IPB correlata (-1.4% rispetto a placebo).

Dallo studio MTOPS, dopo quattro anni di monoterapia con doxazosina, emerge un'incidenza di 3% di casi di chirurgia IPB correlata (-2 rispetto a placebo).

Lo studio COMBAT riporta un'incidenza di 7.8% di casi di chirurgia IPB correlata dopo somministrazione di tamsulosina in monoterapia per quattro anni.

A differenza di quanto detto con riferimento ai casi di ritenzione urinaria e di chirurgia IPB correlata, la somministrazione prolungata di monoterapia alfa-litica ha dimostrato di produrre un significativo miglioramento in termini di progressione della sintomatologia riferita dal paziente.

Sono disponibili però soltanto dati relativi al miglioramento dei sintomi prodotto da alfuzosina (riduzione della progressione dei sintomi di 5.1% verso placebo con incidenza di 11.7% e $p < 0.001$) e da doxazosina (riduzione della progressione dei sintomi di 7% verso placebo con incidenza di 6.6% e $p < 0.001$).

L'assenza di studi relativi a terazosina e silodosina e la non significativa riduzione dei casi di ritenzione urinaria acuta e di chirurgia IPB correlata riscontrata nei lavori esaminati, nonostante l'impatto positivo sulla progressione dei sintomi, limitano a casi selezionati la somministrazione di monoterapia alfa-litica al fine di ridurre il rischio di progressione nei pazienti affetti da LUTS/IPB.

6.5.1.1.5 Differenze di efficacia/danno tra alfa-litici

Una volta valutati singolarmente i farmaci ed analizzato l'effetto di classe degli alfa-litici nella prevenzione della progressione di IPB, è stata effettuata un'ulteriore ricerca della letteratura al fine di ottenere dati di confronto tra l'efficacia di ciascun alfa-litico.

Benché la commissione avesse deciso di valutare tutte le tipologie di lavori disponibili in letteratura, non soltanto gli studi randomizzati controllati, al fine di limitare la perdita di dati, sono stati rilevati soltanto due lavori di comparazione tra farmaci alfa-litici[2,11,18,22].

I due studi sono accomunati dall'analisi di tamsulosina, messa a confronto con alfuzosina nel primo caso e silodosina nel secondo.

La qualità delle evidenze del primo studio analizzato, tuttavia, risulta significativamente penalizzata dall'assenza di confronto diretto tra farmaci, in quanto tamsulosina ed alfuzosina vengono testate singolarmente verso placebo. Il confronto diretto tra farmaci si rileva quindi unicamente nello studio relativo a tamsulosina e silodosina.

Gli outcomes critici individuati dalla commissione, allo scopo di ottenere un confronto di efficacia tra farmaci, sono i medesimi precedentemente citati a proposito della valutazione delle singole molecole: variazione di QoL, variazione di IPSS, incremento di Qmax, eventi avversi generici ed inerenti la sfera sessuale. Allo stesso modo, residuo post-minzionale, parametri urodinamici ed IFIS sono stati considerati outcomes importanti.

Nel confronto tra alfuzosina e tamsulosina non è stata valutata la variazione di QoL, mentre è stato riscontrato un identico miglioramento di IPSS dopo somministrazione di ciascuno dei due farmaci rispetto a placebo (1.9 punti IPSS sia per tamsulosina sia per alfuzosina).

Anche la variazione di Qmax è risultata sovrapponibile (1.0 mL/sec per alfuzosina, 0.9 mL/sec per tamsulosina). Non sono emerse invece differenze significative tra alfuzosina e tamsulosina circa gli eventi avversi di natura cardiovascolare ed inerenti la sfera sessuale.

Lo studio di confronto tra tamsulosina e silodosina non ha evidenziato significative differenze della variazione di qualità di vita (punteggio IPSSQ8), del punteggio IPSS e del Qmax. Anche in questo caso non sono emerse differenze significative circa gli eventi avversi di natura cardiovascolare. E' stata riscontrata invece una maggiore frequenza di casi di disturbi dell'eiaculazione conseguenti alla somministrazione di silodosina (14.2% vs 2.1%).

L'assenza in letteratura di lavori di comparazione di doxazosina e terazosina con gli altri alfa-litici e la mancanza di confronto diretto tra alfuzosina e tamsulosina non hanno consentito di giungere a considerazioni conclusive circa le differenze di efficacia/danno tra farmaci appartenenti alla stessa classe. Il dato che emerge invece con certezza è la non inferiorità di silodosina rispetto a tamsulosina, a fronte però di una più elevata frequenza di disturbi dell'eiaculazione.

6.5.1.1.6 Bibliografia

1. Benign prostatic Hyperplasia: AUA Guidelines 2003. Sito internet AUA: http://www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph_management.cfm
2. McConnell JD, Roherborn C, Bautista OM, et al: The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New Engl. J. Med* 2003; 349, 2385-2396
3. Kirby RS: A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2003; 91(1):41-44
4. Wilt TJ, MacDonald R, Nelson D: Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *J Urol*, 2002; 167(1):177-183
5. Roherborn 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*, 2006; 58(6):953-959
6. Van Kerrebroeck PE: The efficacy and safety of a new once-a-day formulation of an alpha-blocker. *Eur Urol*, 2001;39 Suppl 6:19-26
7. 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; 87(3):192-200
8. Van Kerrebroeck PE, 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; 37(3), 306-313
9. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Gelfriaud-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; 34(3):169-175
10. Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, Utsonomiya T, Tokunaga M, Tojo T, Fujii N, Yanada S: Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*, 2010; 17(10):869-875
11. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT Study. *Eur Urol*, 2010; 57(1), 123-131
12. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P: Tamsulosin, the first prostate-selective alpha1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized placebo-controlled multicenter studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European tamsulosin study group. *Eur Urol*, 1996; 29 (2):155-167
13. Chapple CR, Al Shukri SH, Gattegno B, Holmes S, Martinez-Sagarra JM, Scarpa RM: Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase IIIA study. *Eur Urol Supplements*, 2005;4(2): 33-44

14. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z: Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract. *JAMA*, 2006; 296(19):2319-2328
15. Narayan P, Tewari A: a second phase III multicenter placebo-controlled study of two dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1998; 160(5):1701-1706
16. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DE: The hytrin community assessment trial study: a one-year study of terazosin vs placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT investigator group. *Urology*, 1996; 47(2):159-168
17. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, Narayan P, Soloway M, Lowe F, Moon T, Leifer G, Madsen P: A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J.Urol*, 1992;148(5):1467-74.
18. Lepor H: Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev. Urol.*, 2007 ;9(4):181-90.
19. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G: Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology*, 2009; 74(6), 1318-1322
20. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G: Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol*, 2009; 181(6), 2634-2640
21. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y: Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in japanese men. *BJU Int*, 2006; 98(5): 1019-1024
22. Roehrborn CG: BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT and ALF-ONE. *BJU Int*, 2008; 101 Suppl 3: 17-21
23. Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A: Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol*, 1997 Oct;80(4):597-605.
24. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TLJ, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E on behalf of the European Silodosin Study group: Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: Results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*, 2011; 59, 342-352

6.5.1.2 INIBITORI DELLA 5 ALFA-REDUTTASI

6.5.1.2.1. Analisi del contesto

Attualmente la monoterapia con inibitori della 5 alfa reduttasi (5-ARI) è utilizzata in Italia nelle prostate voluminose con sintomi disurici ostruttivi. I dati che dimostrano l'efficacia dei 5-ARI nel ridurre l'iperplasia prostatica benigna (IPB) ed i relativi sintomi del basso tratto urinario (LUTS) sono ben conosciuti dagli specialisti urologi. [1-4]

L'azione dei 5-ARI avviene attraverso la riduzione del volume della prostata iperplastica, diminuendo così la pressione esercitata sull'uretra prossimale e il ripristino del normale flusso urinario. Il razionale di utilizzo degli inibitori della 5 alfa reduttasi (5-ARI) si fonda sul fatto che la crescita della prostata dipende dalla presenza di androgeni ed in particolare del diidrotestosterone (DHT). Lenzima 5alfa-reduttasi converte il testosterone in DHT all'interno della cellula della prostata. L'uso di 5-ARI quindi riduce i livelli di DHT che si traduce in riduzione del volume della prostata. Diminuendo il volume della prostata si riduce la componente statica di ostruzione dello svuotamento vescicale [2-3].

A causa del loro meccanismo d'azione, i 5-ARI sono lenti nell'azione sui sintomi (lenta insorgenza d'azione), ma sembrano avere un maggior impatto sulla storia naturale a lungo termine della malattia, intervenendo sul processo di ingrandimento della prostata [4].

6.5.1.2.2. Quesiti e sintesi della metodologia

Per la terapia 5ARI la commissione ha definito i quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato

La monoterapia con 5ARI riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi

La monoterapia con 5ARI riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB con volume prostatico aumentato

Vi è differenza tra farmaci della stessa classe per quanto riguarda gli effetti clinici

I relativi PICOT sono illustrati nell'appendice 9.6. Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare solo gli studi di durata di almeno 2 anni in quanto nella LG precedente è stato rilevato che studi di durata inferiore non erano in grado di rispondere ai quesiti clinici. Sono stati viceversa presi in considerazione anche gli studi condotti in un arco di tempo più breve quando sono stati valutati gli eventi avversi.

La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'appendice 9.7. il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'appendice 9.11. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti lavori per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi appendice 9.10) e compilato una "extraction form" (vedi appendice 9.8). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'appendice 9.9.

6.5.1.2.3 Quesito: La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?

Finasteride

Sull'utilizzo della Finasteride sono stati rilevati 6 studi randomizzati di qualità moderata, controllati con placebo della durata di uno, due e quattro anni [5-10]. Lo studio più rilevante per dimensionamento e follow up è il PLESS che ha arruolato 3040 pazienti randomizzati verso placebo, seguiti per 4 anni[10]. La qualità del lavoro è moderata per mancanza di chiarezza nel meccanismo del mascheramento e per l'alta percentuale di persi nel follow up (oltre il 30% per braccio). Gli altri studi selezionati hanno anch'essi problemi concernenti le modalità di mascheramento o di randomizzazione.

Rapporto beneficio/rischio: Il miglioramento sintomatologico ottenuto dal trattamento con finasteride rispetto a placebo varia da 0,6 a 2,2 punti dei questionari sintomatologici utilizzati (AUA-SS, I-PSS, Boyarsky modificato). Il miglioramento del flusso urinario massimo ottenuto rispetto a placebo varia da 0,2 mL/sec a 1,7 mL/sec, con maggior effetto dopo i 12 mesi di trattamento [5-10]. Pochi studi hanno

valutato l'impatto sulla qualità di vita (molto spesso con strumenti non validati, o sulla nicturia). Il miglioramento è di entità modesta rispetto al placebo, e rimane al limite della significatività [11-13].

Gli effetti collaterali di carattere generale sono modesti e non è stata rilevata una differenza sostanziale con il placebo. Per quanto riguarda gli eventi avversi sulla sfera sessuale durante il 1° anno di terapia vengono registrati nel 15% dei soggetti in terapia con finasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. In particolare la disfunzione erettile (8,1% vs 3,7% per il placebo), la diminuzione del volume dell'eiaculato (3,7% vs 0,8%) e le alterazioni della libido (6,4% vs 3,4) risultarono statisticamente significative ($p < 0.001$), mentre meno rilevanti si sono rivelate la disfunzione eiaculatoria, la ginecomastia o la mastodinia, presenti in percentuali $< 1\%$. Nello studio PLESS, nei rimanenti 3 anni di follow up, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità è stata del 7% per entrambi i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; l'unica differenza significativa rilevata a sfavore di finasteride è stata la diminuzione del volume dell'eiaculato (1.5 vs 0.5; $p = 0.003$) [14-15].

Dutasteride

Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che prendessero in considerazione gli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia sul trattamento con dutasteride allo scopo di migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB con volume prostatico < 30 ml. La popolazione esaminata negli studi sulla Dutasteride comprende unicamente uomini a rischio di progressione (volume prostatico ≥ 30 ml e PSA ≥ 1.5 ng/ml) [4].

6.5.1.2.4. Quesito: La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato?

Finasteride

Sono state rilevate metanalisi e analisi di sottogruppi di qualità bassa. La metanalisi di Boyle e Coll. [16] ha considerato studi molti diversi per volume prostatico basale (37-59cc) e per criteri di arruolamento. Lo studio di Roehrborn e Coll. [17], analizza i dati sul volume in sottogruppi di pz dello studio PLESS su pochi soggetti per cui perde di qualità. Lo studio di Kaplan e Coll. [18], analizza il sottogruppo di soggetti del braccio finasteride contro il braccio placebo dello studio MTOPS. Il disegno di questo studio non prevedeva questo tipo di analisi e il "cut point" di volume di 30ml è una scelta arbitraria degli autori.

Rapporto beneficio/rischio: La metanalisi di Boyle e al. ha rilevato una correlazione positiva tra volume basale medio della prostata e miglioramento del punteggio dei sintomi e del Qmax. I sintomi sono diminuiti di 1,8 punti del Quasi-IPSS e il Qmax è aumentato di 0,9 ml/sec per volumi prostatici < 20 ml rispetto a 2,8 punti e 1,8 ml/sec per volumi > 60 ml. La differenza vs placebo diventa significativa nei soggetti con un volume basale > 40 ml [16]. Roehrborn e Coll. analizzano i dati per sottogruppi di volumi da 14 a 41 cc, 41-57cc e 58-150cc correlati con PSA da 0 a 1,3ng/ml, 1,4-3,2ng/ml e 3,3-12ng/ml. Il miglioramento dell'IPSS vs placebo nei gruppi con volume e PSA più basso è di -0,5/-1, con valori intermedi di -1/-2,8 e con volume e PSA elevati di -3,2. Il miglioramento del Qmax nei tre sottogruppi è rispettivamente +1, +2,2 e +3ml/sec [17].

Kaplan e Coll. rilevano a 2 anni di follow up un miglioramento dell'IPSS di -1,19 per volumi prostatici < 30 ml vs -1,36/-2 per volumi > 30 ml. Il Qmax aumenta rispettivamente nei due gruppi di 0,87 e 1,57 ml/sec. Gli effetti si mantengono a 4 anni e le differenze tra i due gruppi sono statisticamente significative [18].

Per gli effetti collaterali della terapia si rimanda ai dati rilevati per il trattamento con finasteride della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

Nessun lavoro ha preso in considerazione l'impatto di questi miglioramenti sulla qualità di vita dei pazienti.

Dutasteride

È stata rilevata un'analisi combinata di 3 trials (ARIA 3001, 3002 e ARIB 3003) di fase III, randomizzati, controllati con placebo, della durata di due anni che hanno arruolato una popolazione di 4.325 soggetti a rischio di progressione (volume prostatico ≥ 30 ml e PSA ≥ 1.5 ng/ml) [19]. In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi la qualità delle evidenze è stata giudicata alta.

Rapporto beneficio/rischio: È stato rilevato un miglioramento significativo verso placebo del BPH Impact Index dopo 6 mesi di terapia che si mantiene a due anni (-0,77 punti) [20]. L'IPSS si riduce di 4,5

punti verso il basale e di 2,2 punti rispetto al placebo (differenze staticamente significative). Il Qmax migliora significativamente nel gruppo dutasteride dal primo mese con un aumento a 24 mesi di follow up di 2,2ml/sec (vs 0,6ml/sec nel gruppo placebo).

Gli effetti collaterali di carattere generale sono modesti e non è stata rilevata differenza sostanziale con il placebo. Gli eventi avversi sulla sfera sessuale, durante il primo anno di terapia, sono stati registrati nel 15% dei soggetti in terapia con dutasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. In particolare la disfunzione erettile (+3,3% rispetto al placebo), la diminuzione del volume dell'eiaculato (+1,8% vs placebo) e le alterazioni della libido (+1,8% vs placebo) risultano statisticamente significative ($p < 0.001$) mentre meno rilevanti sono la ginecomastia o la mastodinia (+1,7% e +1% vs placebo). Nel secondo anno degli studi, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità è stata del 7% per entrambe i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; l'unica differenza significativa rilevata risulta comunque a sfavore di dutasteride (1.5 vs 0.5; $p = 0.003$) [21].

6.5.1.2.5 Quesito: La monoterapia con 5ARI riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi?

Finasteride

Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che fornissero dati affidabili sugli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia sul trattamento con finasteride allo scopo di allo scopo di ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

Sono stati rilevati e, alla fine, esclusi dall'analisi:

lo studio PROWESS che ha arruolato pazienti con prostate "ingrandite" alla esplorazione rettale, nei quali solo in un terzo dei casi (1074) è stata effettuata la misurazione del volume ghiandolare con metodica affidabile (ecografia trans rettale), di queste 680 erano sotto i 40 cc e 394 sopra i 40 cc con sbilanciamento verso i bassi volumi (su 3270 pz arruolati); inoltre sono state evidenziate differenze notevoli tra i numeri delle tabelle e quelli del testo. Per tali incongruenze non è stato possibile trarre conclusioni [9];

Il lavoro di Kaplan E Coll. che valuta un sottogruppo dello studio MTOPS che non era disegnato per confrontare le monoterapie verso il placebo [18].

Dutasteride

Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori che prendessero in considerazione gli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia sul trattamento con dutasteride allo scopo di ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

6.5.1.2.6 Quesito: La monoterapia con 5ARI riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB con volume prostatico aumentato?

Finasteride

Sono stati analizzati gli studi PLESS e PROWESS, che hanno indagato il rischio di RAU e chirurgia IBP correlata nei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato [9,10]. La qualità dei lavori è moderata per problemi nel mascheramento dei dati. Per gli effetti collaterali ci si riferisce al trattamento della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

Rapporto beneficio/rischio: Rispetto al placebo, dopo 2-4 anni di trattamento si evidenzia una riduzione relativa del rischio di RAU del 34-57% e del rischio di chirurgia del 40-55%. I benefici e la loro entità sono direttamente correlati in modo continuo alla durata del trattamento e con i fattori di rischio di progressione (i.e. volume prostatico e PSA). Questi diventano evidenti dopo 1 anno di terapia, raggiungono il massimo dopo 2 anni e si mantengono inalterati fino ai 4 anni [9,10]. Maggiore è il volume prostatico, maggiore è la riduzione relativa del rischio di RAU e chirurgia IPB correlata che raggiunge il 70% nelle ghiandole di volume >55 cc [22].

Gli effetti collaterali di carattere generale sono modesti e non è stata rilevata una differenza sostan-

ziale con il placebo. Per quanto riguarda gli eventi avversi sulla sfera sessuale durante il 1° anno di terapia vengono registrati nel 15% dei soggetti in terapia con finasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. In particolare la disfunzione erettile (8,1% vs 3,7% per il placebo), la diminuzione del volume dell'eiaculato (3,7% vs 0,8%) e le alterazioni della libido (6,4% vs 3,4) risultarono statisticamente significative ($p < 0.001$), mentre meno rilevanti si sono rivelate la disfunzione eiaculatoria, la ginecomastia o la mastodinia, presenti in percentuali $< 1\%$. Nello studio PLESS, nei rimanenti 3 anni di follow up, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità è stata del 7% per entrambi i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; l'unica differenza significativa rilevata a sfavore di finasteride è stata la diminuzione del volume dell'eiaculato (1.5 vs 0.5; $p = 0.003$) [14-15].

Dutasteride

È stata rilevata un'analisi combinata di 3 trials (ARIA 3001, 3002 e ARIB 3003) di fase III, randomizzati, controllati con placebo, della durata di due anni che hanno arruolato una popolazione di 4.325 soggetti a rischio di progressione (volume prostatico ≥ 30 ml e PSA ≥ 1.5 ng/ml) [19]. In relazione alla modalità con cui sono stati condotti gli studi la qualità delle evidenze è stata giudicata alta. Per gli effetti collaterali ci si riferisce al trattamento della popolazione generale di pazienti con LUTS/IPB.

Rapporto beneficio/rischio: Il trattamento con dutasteride comporta una riduzione relativa del rischio (RRR) di ritenzione urinaria acuta (RAU) verso placebo del 57% ($p < 0,001$). Un'analisi di sottogruppi ha evidenziato che per prostate di 30-40 ml la RRR è del 50% contro una RRR del 60% per prostate > 40 ml [23]. Il numero di pazienti da trattare (NNT) per evitare l'evento RAU dopo 2 anni di trattamento è 26.

La RRR di intervento chirurgico IPB correlato rispetto al placebo è del 48% ($p < 0,001$). L'analisi di sottogruppi ha evidenziato che per prostate di 30-40 ml la RRR è del 46% contro una RRR del 55% per prostate > 40 ml. [23]. I NNT per evitare a chirurgia IPB correlata dopo 2 anni di terapia è 18.

Gli effetti collaterali di carattere generale sono modesti e non è stata rilevata differenza sostanziale con il placebo. Gli eventi avversi sulla sfera sessuale, durante il primo anno di terapia, sono stati registrati nel 15% dei soggetti in terapia con dutasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. In particolare la disfunzione erettile (+3,3% rispetto al placebo), la diminuzione del volume dell'eiaculato (+1,8% vs placebo) e le alterazioni della libido (+1,8% vs placebo) risultano statisticamente significative ($p < 0.001$) mentre meno rilevanti sono la ginecomastia o la mastodinia (+1,7% e +1% vs placebo). Nel secondo anno degli studi, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità è stata del 7% per entrambi i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; l'unica differenza significativa rilevata a sfavore di dutasteride (1.5 vs 0.5; $p = 0.003$) [21, 24].

6.5.1.2.7 Quesito: Vi è differenza tra farmaci della stessa classe (5ARI) per quanto riguarda gli effetti clinici ?

Nel periodo in esame della ricerca della letteratura eseguita per queste linee guida non sono stati rilevati lavori, randomizzati di confronto diretto tra Finasteride e Dutasteride, che prendessero in considerazione gli outcomes giudicati essenziali per dare un giudizio di efficacia dei trattamenti.

Sono stati rilevati pochi lavori, di qualità molto bassa, insufficiente per valutare l'efficacia di una terapia medica e di disegno che comportava la loro esclusione a priori dalla valutazione della commissione (vedi PICOT), dai quali non emergerebbe una superiorità tra una molecola e l'altra [25-26].

6.5.1.2.8 Informazioni aggiuntive: 5ARI e PSA

I 5-ARI sopprimono la formazione intra prostatica di DHT dal Testosterone diminuendo così la produzione di PSA [1-4].

La concentrazione serica di PSA è utilizzata come parametro indicativo del volume della prostata e marker per il sospetto diagnostico di carcinoma prostatico. Nella maggior parte delle linee guida cliniche, la valutazione del PSA è raccomandata durante la prima valutazione dei pazienti con sintomi delle basse vie urinarie [27]. Un valore elevato di PSA è un fattore di previsione per il rischio di RAU e per la necessità di un intervento chirurgico negli uomini con IPB e LUTS [28].

L'impiego dei 5ARI comporta la diminuzione del PSA serico di circa il 50% dopo 6-12 mesi [29-32].

Nello studio Pless i livelli sierici di PSA dopo trattamento con Finasteride 5 mg per un massimo di 4 anni sono scesi del 57% (mediana) nei pazienti a cui il carcinoma della prostata non era stato diagnosticato e del 42% negli uomini con cancro della prostata. Nel gruppo trattato con placebo dello studio Pless il PSA è aumentato del 10% nei pazienti con IPB e del 16% nei pazienti oncologici. La sensibilità del test del

PSA è stata del 66% per un limite superiore del valore normale di 2,0 ng/ml su Finasteride versus 70% con placebo. La specificità, invece, ha raggiunto 82 versus 74% per il placebo ($P < 0,001$). Così moltiplicando PSA per 2 viene mantenuta la sua utilità per il rilevamento del cancro alla prostata [29-30]. Negli studi di ARIA 3001, 3002 e ARIB 3003, la terapia con Dutasteride di durata maggiore di 12 mesi ha abbassato il PSA totale e libero mediamente del 45,7 e del 55,5%, mentre con placebo complessivamente i livelli di PSA aumentano del 8,4% e il PSA libero del 14% dopo 12 mesi. Il rapporto tra libero e PSA totale ha mostrato un andamento simile, con una riduzione in media del 6,7% con Dutasteride contro l'aumento in media del 6,7% con placebo. Dopo 24 mesi si è registrato un calo del PSA totale del 52,4% con Dutasteride rispetto a un incremento del 15,8% con placebo. [31]

Andriole e Coll. [30-31] hanno concluso che un fattore di raddoppio è efficace per mantenere l'efficacia del PSA per il rilevamento del cancro alla prostata. L'aumento del PSA nel siero negli uomini trattati con Dutasteride dovrebbe essere considerato come sospetto. L'equilibrio ottimale di sensibilità e specificità è stato ottenuto con un aumento del PSA di 0,8 ng/ml rispetto al basale. Marks e Coll. hanno eseguito un esame approfondito degli studi disponibili e hanno concluso che il raddoppio della concentrazione di siero PSA negli uomini che hanno ricevuto 5ARI per più di 6-9 mesi sovrastimava il reale PSA, mentre era più corretto valutare la concentrazione effettiva testando il PSA durante il periodo di trattamento (1-3 anni) e basarsi sul valore più basso (nadir). È stato proposto da questi Autori che un aumento del PSA $\geq 0,3$ $\mu\text{g/l}$ dal nadir debba essere utilizzato come indicazione della biopsia prostatica negli uomini che assumono i 5ARI [32]; questi soggetti dovrebbero comunque essere seguiti regolarmente nel tempo e qualsiasi aumento del PSA dovrebbe essere valutato con attenzione. Le commissioni congiunte delle Associazioni Americane di Oncologia Clinica e degli Urologi (ASCO/AUA) non hanno potuto proporre alcun cut-off di PSA o valore della PSA velocity in questo contesto perché non è stato da loro rilevato alcuno studio convalidato in modo prospettico in uomini che assumessero un 5-ARI [33].

Tre studi prospettici e randomizzati di fase 3 hanno dimostrato che tutti i 5-ARI migliorano le prestazioni di diagnostica del PSA e della modificazione dei livelli di PSA per identificare il cancro alla prostata [34-36]. Questi agenti migliorano la specificità del PSA bloccando la quantità di PSA che entra nel siero dalla componente di IPB e, probabilmente, dai tumori di basso grado. Di conseguenza, un aumento del PSA negli uomini che assumono un 5-ARI dovrebbe essere più indicativo di un cancro clinicamente importante di un aumento del PSA negli uomini non trattati. Questo è stato verificato nello studio Reduce, in cui gli uomini con un aumento del PSA in dutasteride avevano significativamente più probabilità di presentare tumori ad alto grado (cioè, Gleason 7-10) (13,2%) rispetto a uomini con un aumento del PSA nel gruppo placebo (7,7%) [36].

Gli uomini che stanno assumendo un 5-ARI e manifestano un aumento del PSA sono a un rischio relativamente elevato di tumore ad alto grado [35]. Viene quindi consigliato di eseguire la biopsia nei soggetti che assumono 5ARI con un consistente aumento del PSA.

6.5.1.2.9. Bibliografia

1. Spatafora S, Conti G, Perachino M, Casarico A, Mazzi G, Pappagallo GL; AURO.it BPH Guidelines Committee. Evidence-based guidelines for the management of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jul;23(7):1715-32.
2. Smith AB, Carson CC. Finasteride in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009, 5:535-545.
3. Evans HC, Goa KL: Dutasteride. *Drugs Aging.* 2003; 20(12): 905-16.
4. Emberton M, Cornel EB, Bassi PF et al Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract* 2008 62:1076-1086
5. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al, for the Finasteride Study Group. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1992;327:1185-1191.
6. Tammela TLJ, Kontturi MJ. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology* 1995; 154:1466-9.
7. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K, and The Scandinavian BPH Study Group. Can Finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. *Urology* 1995;46(5):631-7.

8. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault J-P, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT Study). *Canadian Medical Association Journal* 1996;155(9):1251-9.
9. Marberger MJ, on behalf of the PROWESS Study Group. Long term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998; 51:677-86.
10. 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.
11. 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): 670-82.
12. 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
13. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, et al. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:791-6.
14. Wessels H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, Herlihi 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
15. 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
16. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996;48:398-405.
17. 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.
18. Steven A. Kaplan, Jeannette Y. Lee, Alan G. Meehan and John W. Kusek for the MTOPS Research Group Long-Term Treatment With Finasteride Improves Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia in Men With an Enlarged Versus a Smaller Prostate: Data From the MTOPS Trial- 2011 Apr;185(4):1369-73
19. 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.
20. O'Leary MB, 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.
21. 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
22. 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.
23. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol.* 2006 Sep;176(3):1045-50

24. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, P, Reis M, Tammela TLJ, Roehrborn Cl.; on behalf of the ARIA3001, ARIA3002 and ARIB3003 Study Investigators. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46:488-95
25. Thomas C. Fenter,; E. Anne Davis, Manan B. Shah, and Pei-Jung Lin,. Dutasteride vs Finasteride: Assessment of Differences in Acute Urinary Retention Rates and Surgical Risk Outcomes in an Elderly Population Aged 65 Years *Am J Manag Care*. 2007 Feb;13 Suppl 1:S23-8.
26. J. Curtis Nickel: Comparison of Clinical Trials With Finasteride and Dutasteride. *Rev Urol*. 2004; 6(Suppl 9): S31–S39.
27. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. Guidelines of conservative treatment of non –neurogenic male LUTS. European Association of Urology 2010, <http://www.uroweb.org> last accessed 12/30/2010
28. 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. *NEJM* 2003 349:2387–2398
29. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE (1996) The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol* 155:3–9
30. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. *Proscar Long-term Efficacy and Safety Study*. *Urology* 1998; 52:195-201.
31. Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride. *J Urol* 2006; 175:1657-62.
32. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM et al The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5 α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol* 2006; 176:868–874
33. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, Ballentine Carter H, Costantino JP, Epstein JI, Godley PA, Harris RP, Wilt TJ, Wittes J, Zon R, Schellhammer P; Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1502-16
34. I.M. Thompson, C. Chi, D.P. Ankerst, et al.. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 98 (2006) 1128 - 1133
35. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. The effect of dutasteride on the utility of PSA for the diagnosis of high-grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):126-31. Epub 2010 Nov 12..
36. G.L. Andriole, H.A. Guess, J.I. Epstein, et al.. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS study group. *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study*. *Urology* 52 (1998) (195 - 201) discussion 201–2

6.5.1.3. ANTICOLINERGICI

6.5.1.3.1. Analisi del contesto

Benché l'indicazione classica per l'impiego degli anticolinergici non comprenda il trattamento dei LUTS secondari ad IPB, se ne riscontra di frequente l'utilizzo nella pratica clinica.

È stata quindi eseguita una ricerca della letteratura allo scopo di verificare se esistano dati a sostegno dell'impiego degli anticolinergici in monoterapia per il trattamento dei pazienti affetti da LUTS/IPB.

Nel corso della ricerca bibliografica non sono stati trovati studi relativi all'impiego degli anticolinergici, in monoterapia o in associazione con alfa-litici, nella popolazione generale di pazienti affetti da LUTS/IPB. Quanto verrà riportato di seguito farà quindi riferimento ad una sottopopolazione di pazienti con LUTS/IPB e concomitanti sintomi di vescica iperattiva, definiti dagli autori come sintomi di urgenza-frequenza con o senza incontinenza, valutati sulla base del diario minzionale [1-3].

Non è stato quindi possibile estendere le raccomandazioni relative all'impiego di farmaci anticolinergici alla popolazione generale di pazienti affetti da LUTS/IPB a causa dell'assenza di dati in letteratura.

6.5.1.3.2 Quesiti e sintesi della metodologia

Per la terapia con anticolinergici la commissione ha definito i quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La monoterapia con anticolinergici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

La monoterapia con anticolinergici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e sintomi soggettivi di vescica iperattiva

La ricerca bibliografica è stata rivolta esclusivamente a studi randomizzati controllati o prospettici con braccio placebo, in cui valutare i parametri individuati dalla commissione come outcomes critici (qualità di vita, IPSS, Qmax, residuo post-minzionale, eventi avversi generici ed inerenti la sfera sessuale) ed importanti (pressione detrusoriale e parametri urodinamici).

6.5.1.3.3 Efficacia clinica ed eventi avversi

Nella ricerca della letteratura è stato trovato un unico studio relativo alla somministrazione di tolterodina in monoterapia in pazienti affetti da LUTS secondari ad IPB (IPSS>12) e concomitanti sintomi di vescica iperattiva, definita, sulla base del diario minzionale, come presenza di sintomi di urgenza-frequenza con o senza incontinenza [1].

La monoterapia con tolterodina, dopo dodici settimane di trattamento, è in grado di produrre un significativo miglioramento della qualità di vita (valutata mediante IPSSQ8) rispetto a placebo (-1.4, $p<0.05$) ma non rispetto a monoterapia con tamsulosina (-0.2). Analogamente, tolterodina produce un significativo miglioramento di IPSS rispetto a placebo (-6.7, $p<0.05$) ma non rispetto a monoterapia con tamsulosina (-0.5).

Dallo studio considerato emerge solo un modesto miglioramento di Qmax rispetto a placebo dopo monoterapia con tolterodina (+0.6 mL/sec, $p<0.05$). Non sono disponibili dati circa la variazione del residuo post-minzionale, la pressione detrusoriale ed altri parametri urodinamici.

La xerostomia è l'evento avverso più frequente, riscontrato nell'8% dei casi. Lo studio riporta una percentuale di casi di ritenzione urinaria del 2% senza differenze significative rispetto a placebo.

La commissione ha giudicato di qualità moderata le evidenze emerse dall'unico lavoro disponibile, in relazione all'assenza di dati circa gli effetti della terapia anticolinergica sulla popolazione generale di pazienti affetti da IPB. Soprattutto questo elemento, oltre alla breve durata dello studio ed all'assenza di dati relativi ad altri farmaci anticolinergici, non consente di estendere alla popolazione generale la raccomandazione relativa alla somministrazione di monoterapia anticolinergica per il trattamento dei LUTS secondari ad IPB.

La commissione ha quindi concluso che la monoterapia con anticolinergici è un'opzione da limitare a casi selezionati di pazienti affetti da LUTS/IPB e concomitanti sintomi soggettivi di vescica iperattiva.

6.5.1.3.4. Altre considerazioni

Di non secondaria importanza è stato il contributo fornito dagli esperti geriatri, in sede di Consensus Conference, circa il possibile peggioramento dei disturbi cognitivi secondari alla somministrazione di anticolinergici nel paziente anziano: in Letteratura sono presenti infatti alcuni lavori che pongono l'attenzione su questo fenomeno [4-6]. La popolazione analizzata in questi lavori però è una popolazione mista (uomini e donne con vescica iperattiva) e in nessuno di questi l'attenzione si focalizza esclusivamente su soggetti maschi con LUTS/IPB trattati con anticolinergici. Inoltre in tutti gli studi valutati, molti pazienti assumevano anche altri farmaci con proprietà anticolinergiche (es. antistaminici, calcioantagonisti, anti-coagulanti, benzodiazepine, corticosteroidi, miorilassanti, ecc.) per cui non è sempre chiaro a quale farmaco attribuire un eventuale deterioramento delle funzioni cognitive o se eventualmente l'associazione tra più farmaci potrebbe aggravare il problema.

Queste sono le ragioni per cui studi di questo tipo non erano emersi dalla ricerca bibliografica o erano stati scartati in sede di valutazione lavori. La Commissione ha inteso però fare suo questo avvertimento da parte degli esperti geriatri ed inserirlo nella trattazione. Estrapolando i dati, emergerebbe come nella scelta del farmaco andrebbero privilegiati quelli a minore permeabilità della barriera ematoencefalica, quindi principalmente quelli maggiormente selettivi e di ultima generazione (ad es. solifenacina, fesoterodina). È importante quindi che il clinico valuti anche questo elemento nella scelta di associare un farmaco anticolinergico in pazienti anziani con LUTS/IPB e sintomi di vescica iperattiva.

6.5.1.3.5. Bibliografia

1. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE: Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2005; 174:2273-2276
2. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z: Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract. *JAMA*, 2006; 296(19):2319-2328
3. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, Nitti VW: Efficacy and safety of extended-release oxybutinin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc*, 2008;83(9):1002-1010
4. Scheife R, Takeda, M: Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther.*, 2005;27(2):144-53.
5. Landi F, Russo A, Liperoti R, Cesari M, Barillaro C, Pahor M, Bernabei R, Onder G: Anticholinergic drugs and physical function among frail elderly population. *Colin Pharmacol Ther* 2007;81(2):235-41.
6. Ancelin ML, Artero D, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K: Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 2006;332(7539):455-9.

6.5.1.4. FITODERIVATI

6.5.1.4.1 Analisi del contesto

Attualmente la fitoterapia, con vari prodotti e preparati, è ampiamente utilizzata nell'ambito del trattamento dei sintomi della ipertrofia prostatica in tutti i paesi [1].

Questo utilizzo ha origine storiche : sostanze fitoderivate venivano utilizzate prima dello sviluppo di farmaci validati e i prodotti a estrazione vegetale vengono percepiti dagli utenti come sostanze “naturali” e perciò benefiche.

Solo i prodotti definiti come “farmaci”, inseriti come tali nel prontuario del Farmaco in Italia, per i quali siano presenti in Letteratura dei lavori clinici randomizzati contro placebo, sono stati considerati in questa revisione (Serenoa repens, Pigeum Africanum, Mepartricina, Serenoa Repens e Urtica Dioica).

Serenoa repens è un estratto di Serenoa repens frutto. Data la presenza di diversi sistemi di estrazione del prodotto farmacologicamente attivo, i lavori in Letteratura possono non essere comparabili. Per tali motivi la commissione ha deciso di analizzare separatamente i preparati ed i lavori che analizzavano il prodotto ottenuto con il processo di estrazione ad esano, e la Serenoa Repens ottenuta con altri metodi di estrazione [2].

La Mepartricina, derivato semisintetico di un antibiotico a struttura polienica, isolato dai terreni di coltura di un ceppo di Streptomyces aureofaciens, non è a tutti gli effetti un fitoderivato. Viene storicamente comunemente trattata tra i fitoterapici [3].

6.5.1.4.2 Quesiti e sintesi della metodologia

Per la terapia con fitoterapici la commissione ha definito i quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La monoterapia con fitoterapici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

La combinazione di fitoterapici migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB

La Fitoterapia è superiore alla terapia con 5 ARI nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

La Fitoterapia è superiore alla terapia con alfalitici nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

I relativi PICOt sono illustrati nell'appendice 9.6. Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare solo gli studi randomizzati..

La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'appendice 9.7. il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'appendice 9.11. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti lavori per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi appendice 9.10) e compilato una “extraction form” (vedi appendice 9.8). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'appendice 9.9.

6.5.1.4.3 Quesito: La monoterapia con fitoterapici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB ?

Serenoa Repens (estratta ad esano)

È stato valutato uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, che ha arruolato 85 pz seguiti per 6 mesi [4] e una revisione sistematica che ha analizzato i dati di 4.280 pazienti arruolati in 14 studi clinici randomizzati e 3 “open label” [5]. I lavori disponibili sono di qualità molto bassa per la metodica di randomizzazione non chiara, lo scarso dimensionamento e il breve follow up.

Gerber e Coll.l hanno rilevato un miglioramento significativo dell'IPSS (Δ -2,2 vs placebo) e un aumento non significativo vs il placebo del Qmax [4], mentre alla revisione sistematica è emersa una diminuzione media dell'IPSS di 4,78 punti e un miglioramento del Qmax verso placebo di 0,8ml/sec [5]. Gli eventi avversi sono stati rari : in particolare sono stati segnalati lievi problemi gastrointestinali [4-5].

Non è disponibile alcun dato sull'impatto sulla qualità di vita del paziente della terapia con serenoa repens esano-estratta.

Serenoa Repens (altre estrazioni)

Sono stati reperiti e analizzati uno studio randomizzato controllato di fase III con dimensionamento (225 pazienti) e follow up (12 mesi) adeguati [6] e una revisione sistematica eseguita dalla Cochrane [7]. I lavori sono stati giudicati di alta qualità.

Entrambi i lavori rilevati non hanno trovato differenze significative tra il trattamento attivo e il placebo per qualità della vita, score sintomatologico e Qmax [6,7].

Gli eventi avversi sono stati rari : in particolare sono stati segnalati lievi problemi gastrointestinali.

Pygeum africanum

È stata rilevata una metanalisi della Cochrane, pubblicata nel 2002, che ha valutato l'efficacia del pygeum africanum utilizzato sia da solo sia in associazione con altri fitoterapici [8]. I dati provengono tuttavia da studi clinici inadeguati per disegno dello studio, per utilizzo di scale non validate, per dimensionamento inadeguato, per insufficiente follow up e per variabilità dei dosaggio utilizzati. La qualità delle evidenze è pertanto molto bassa.

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 si riduce nel 19% dei casi. Il flusso urinario massimo aumenta del 23% con una variazione media di 2 mL/sec rispetto al valore basale, mentre non è stato effettuato il confronto verso il placebo. Non è stato esaminato l'impatto della terapia sulla QoL.

Gli eventi avversi riportati sono rari.

Dal 2002 non sono stati pubblicati altri lavori clinici di confronto tra placebo e pygeum africanum.

Mepartricina

In letteratura si rilevano 4 studi su mepartricina confrontata al placebo eseguiti prima del 1998, di dimensionamento molto piccolo e di breve follow up (2-6mesi) [9-12]. Uno studio, di qualità giudicata bassa, ha arruolato 196 pazienti seguiti per 6 mesi [13].

Lo studio di qualità migliore ha rilevato un miglioramento della qualità di vita, dell'IPSS e del flusso urinario massimo con differenze rispetto al placebo di 0,3 punti, 2,1 punti e 1,5ml/sec, non statisticamente significative[13].

Gli eventi avversi riportati sono rari.

Dal 1998 non è stato pubblicato alcun lavoro randomizzato di confronto tra Mepartricina e placebo.

6.5.1.4.4. Quesito: La combinazione di fitoterapici migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB?

Solo la combinazione tra Serenoa Repens (altre estrazioni) e l'Urtica dioica è registrata in Italia come farmaco. Su questa associazione sono stati rilevati due lavori : uno randomizzato e controllato con placebo che ha arruolato 257 soggetti seguiti per 24 settimane [14] e un secondo che è un'estensione "open label" del precedente [15]. La qualità dell'evidenza è bassa per la limitata validità interna dello studio randomizzato. Del lavoro "open label" sono stati valutati solo i dati sugli effetti collaterali dell'associazione terapeutica.

È stato rilevato un miglioramento dell'IPSS di 2 punti rispetto al placebo, con un simile risultato per quel che riguarda il Qmax ($\Delta +0,1\text{ml/sec}$). Non è riportato l'impatto sulla qualità della vita della terapia.

Non è stata rilevata una differenza sostanziale con il placebo di effetti collaterali generali o sulla sfera sessuale.

6.5.1.4.5 Quesito: La Fitoterapia è superiore alla terapia con 5 ARI nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?

È stato rilevato uno studio randomizzato di comparazione tra serenoa repens (esano-estratta) e finasteride[16]. Il disegno dello studio, di qualità moderata, non è congruo per tale confronto per la durata del follow up troppo breve per poter rilevare l'efficacia di finasteride nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB e QoL ≥ 4 .

6.5.1.4.6 Quesito: La Fitoterapia è superiore alla terapia con alfalitici nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?

È stato rilevato uno studio randomizzato di comparazione tra serenoa repens (esano-estratta) e tamsulosina [17]. L'elevato numero di soggetti persi nel follow up (110 su 704) e la mancanza di dati sulla metodica di randomizzazione rende la qualità delle evidenze bassa e non idonea per trarre delle conclusioni su un confronto di efficacia/danno tra terapie mediche. Lo studio di confronto non avrebbe rilevato differenze di efficacia per quanto riguarda QoL, IPSS e Qmax.

Tra gli effetti collaterali l'unica differenza rilevata è una maggiore incidenza di disturbi della eiaculazione (Δ 3,6%) nel braccio trattato con tamsulosina [17].

6.5.1.4.7 Considerazioni economiche

I farmaci fitoderivati e la Mepartricina, necessitano di prescrizione medica su ricettario intestato e non sono rimborsati dal Sistema Sanitario e vengono pagati direttamente dall'utente. Questo evita ripercussioni economiche sulla comunità. Non esistono lavori comparativi in questo ambito con altri farmaci.

6.5.1.4.8 Altre considerazioni: meccanismi di azione proposti per la fitoterapia.

Serenoa Repens

Sono stati studiati diversi possibili meccanismi d'azione in base ai risultati degli studi in vitro e in vivo su animali e sull'uomo.

3 meccanismi di azione sottenderebbero proprietà anti-infiammatorie, anti-androgeniche e pro-apoptotiche [18]. Il ruolo ipotizzato di Serenoa repens come un agente anti-infiammatorio deriva dalla sua inibizione in vitro della biosintesi della ciclo ossigenasi e della 5-lipossigenasi attraverso i suoi componenti acidi lipofili [18].

L'effetto antiandrogeno di Serenoa Repens Esano estratta suggerisce che i composti attivi agiscono analogamente ai 5-ARI, impedendo la conversione del testosterone in DHT. Alcuni studi in vitro hanno dimostrato che l'estratto IDS 89 della dose di Sabal serrulata potesse inibire l'attività della 5alfa-riduttasi nell'epitelio e nello stroma del BPH umano [19].

Tuttavia, altri studi hanno dimostrato che l'effetto del 5-ARI di Serenoa Repens Esano estratta è debole in confronto a quello della finasteride [20] o l'effetto non è presente a dosi fisiologiche [21]. Infine, è stato indicato che l'assunzione di Serenoa Repens Esano estratta esercita i suoi effetti attraverso l'induzione di apoptosi e l'inibizione di proliferazione cellulare [22].

Vela-Navarrete e Coll. hanno osservato che S. repens ha aumentato il rapporto d'espressione del bax-to-bcl-2 e l'attività della caspasi-3 nei pazienti con IPB dopo la somministrazione di Serenoa Repens Esano estratta 3 mesi prima dell'intervento chirurgico [23]. Tuttavia, un recente studio ha dimostrato che la Serenoa Repens non ha avuto effetto sulla apoptosi in vitro utilizzando linee cellulari prostatiche [20].

Un quarto meccanismo di azione proposto comporta il rilassamento della muscolatura liscia via recettori alfa1-adrenergici. All'inizio questo meccanismo d'azione è apparso promettente in esperimenti in vitro [24] e ha opportunamente offerto un meccanismo parallelo agli alfa-bloccanti per il sollievo dei sintomi dei LUTS secondari a iperplasia prostatica benigna. Tuttavia, studi più recenti indicano che serenoa repens non blocca i recettori adrenergici alfa1 in vivo [25].

In conclusione la tesi più accreditata prevede un meccanismo di azione anti-flogistico [18,23] che interverrebbe favorevolmente nella componente infiammatoria causante i LUTS della IPB [26,27].

Pygeum africanum

Il Pygeum africanum (Pygeum) ha un meccanismo di azione scarsamente definito. I meccanismi rilevati del Pygeum africanum assomigliano molto a quelli della Serenoa repens. Attualmente esistono dati di qualità variabile per 3 meccanismi principali, tra cui inibizione dei fattori di crescita cellulare, attività anti infiammatoria e azione anti androgenica. Il Pygeum è stato testato in vitro con inibizione della crescita basale di colture cellulari di miofibroblasti e fibroblasti prostatici umani [28], così come blocca gli effetti di stimolazione dei fattori di crescita, tra cui il fattore di crescita epidermico e il fattore di crescita dei fibroblasti basali [29]. In termini di anti-infiammazione il Pygeum ha dimostrato di provocare la inibizione della sintesi di leucotriene nella coltura di cellule di polimorfonucleari umane [30]. Alcuni dati sarebbero a sostegno della attività antiandrogenica del Pygeum e coinvolgono la sua interazione con il DHT, il pretrattamento con il Pygeum ha dimostrato in modello sperimentale una diminuzione significativa degli effetti

ostruttivi del DHT esogeno sulla minzione e sulla crescita della prostata [31]. Un altro studio sul topo ha mostrato che il Pygeum, quando viene somministrato contemporaneamente o dopo il trattamento con DHT, inibisce gli effetti del DHT sulla minzione [32]. Il preciso meccanismo di azione o la validità dei 3 meccanismi in vivo non è mai stata dimostrata [33].

Mepartricina

Derivato semisintetico di un antibiotico a struttura polienica, isolato dai terreni di coltura di un ceppo di *Streptomyces aureofaciens*.

Indipendentemente dalle attività antimicotiche ed antiprotozoarie, la mepartricina per via orale si è rivelata attiva nel migliorare la funzionalità del complesso uretroprostato-vescicale nei soggetti affetti da iperplasia prostatica benigna. Il meccanismo d'azione proposto non avrebbe effetti di tipo ormonale diretto, è riconducibile alla spiccata proprietà del composto di legarsi in forma irreversibile con le frazioni steroliche intestinali a livello del circolo enteroepatico; poiché l'incrementata deposizione di colesterolo, di estrogeni e di androgeni nel lume degli acini ghiandolari rappresenterebbe un fattore concausale nel determinismo dell'iperplasia prostatica benigna, una diminuzione del pool ormonale porterebbe a modificazioni del metabolismo prostatico, con riduzione del volume e ripercussioni favorevoli del corteo sintomatologico tipico dell'affezione [9,34].

Urtica dioica

Si tratta di un estratto della ortica comune. Foglie e fusti sono ricoperti da tricomi (peli) contenenti una sostanza urticante. Quando si sfiora la pianta, l'apice dei peli si rompe e ne fuoriesce un liquido irritante formato principalmente da acetilcolina, istamina, serotonina e probabilmente acido formico.

Come dice il nome stesso, l'Urtica dioica è una pianta dioica, vale a dire che ci sono piante che portano solo fiori femminili e piante che portano solo fiori maschili.

Utilizzata come pianta medicinale da secoli, questa pianta contiene svariati lignani, che hanno dimostrato la capacità di legarsi alle cellule della prostata, riducendo in esse l'azione del testosterone e quindi la loro proliferazione [35,36]. Inoltre secondo alcuni autori l'estratto secco di Ortica favorirebbe il rilasciamento del muscolo detrusore, riducendo in tal modo la sintomatologia [36]. Studi su tessuto prostatico di ratto in degenerazione adenomatosa hanno dimostrato che l'estratto di questa pianta è in grado di ridurre di circa il 50% la crescita di questo tipo di tessuto [36]. Diversi studi clinici hanno associato gli estratti alcolici di urtica con la serenoa con effetto sinergico tra i 2 prodotti fitoderivati. Non sono stati osservati evidenti effetti collaterali. [14,15,37-39].

6.5.1.4.9. Bibliografia.

1. Oelke M, Bachmann A, Descoteaux A, Emberton M, Grivas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. Guidelines of conservative treatment of non –neurogenic male LUTS. European Association of Urology 2010, <http://www.uroweb.org> last accessed 12/30/2010
2. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, et al. Comparison of the potency of different brands of *Sereonoa repens* extract on 5 α -reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82(4):270-5
3. Spatafora S, Conti G, Perachino M, Casarico A, Mazzi G, Pappagallo GL; AURO.it BPH Guidelines Committee. Evidence-based guidelines for the management of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jul;23(7):1715-32.
4. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC and Burstein JD: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2001; 58: 960.
5. Boyle P, Robertson C, Lowe F and Roehrborn C: Updated meta-analysis of clinical trials of *Sereonoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 93: 751.
6. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H et al: Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354: 557.
7. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ.: *Sereonoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001423.
8. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, et al. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;

9. De Bernardi M, Santucci V, Colombo L: Pharmacologic treatment of benign prostatic hyperplasia. A multicenter clinical study with mepartricin. *Curr Ther Res* 1988;24:1159–1172.
10. Tosto A, Dattolo E, Serni S, Rizzo M, Costantini A: A doubleblind study of the effects of mepartricin in the treatment of obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Curr Ther Res* 1995;56:1270–1275
11. Lotti T, Mirone V, Prezioso D, De Bernardi M, Rapocci MP, Ruozi P: Observations on some hormone fractions in patients with BPH treated with mepartricin. *Curr Ther Res* 1988;44:3402–409.
12. Micali F, Giurioli A, Virgili G, Vespasiani G. Mepartricin as medical treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol (Paris)*. 1993;99(6):293–5.
13. Denis L, Pagano F, Nonis A, et al. Double-blind, placebo controlled trial to assess the efficacy and tolerability of mepartricin in the treatment of BPH. *Prostate* 1998;37: 246–52
14. N. Lopatkin , A. Sivkov, C. Walther, S. Schlalfke, A. Medvedev, J. Avdeichuk, G. Golubev K. Melnik, N. Elenberger, U. Engelmann: Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms—a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol* (2005) 23: 139–146
15. Lopatkin N, Sivkov A, Schläfke S, Funk P, Medvedev A, Engelmann U.: Efficacy and safety of a combination of Sabal and Urtica extract in lower urinary tract symptoms--long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(4):1137–46.
16. Carraro J-C, Raynaud J-P, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *The Prostate* 1996;29:231–40.
17. Debruyne F, Koch G, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP, Groupe d'étude PERMAL. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α -blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study *Progrès en Urologie* 2002;41:497–507.
18. Buck AC: Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004; 172: 1792
19. Weissner H, Tunn S, Behnke B and Krieg M: Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 α reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1996; 28: 300
20. Hill B and Kyprianou N: Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. *Prostate* 2004; 61: 73
21. Rhodes L, Primka RL, Berman C, Vergult G, Gabriel M, Pierre-Malice M et al: Comparison of finasteride (Proscar), a 5 α reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in vitro and in vivo 5 α reductase inhibition. *Prostate* 1993; 22: 43
22. Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, Colombel M, De La Taille A, Lefrere Belda MA et al: Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of Serenoa repens (LSESr, Permixon®) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000; 45: 259
23. Vela-Navarrete R, Escribano-Burgos M, Farre AL, Garcia-Cardoso J, Manzarbeitia F and Carrasco C: Serenoa repens treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 173: 507.
24. Goepel M, Hecker U, Kregge S, Rubben H and Michel MC: Saw palmetto extracts potently and non-competitively inhibit human α 1-adrenoceptors in vitro. *Prostate* 1999; 38: 208.
25. Goepel M, Dinh L, Mitchell A, Schafers RF, Rubben H and Michel MC: Do saw palmetto extracts block human α 1-adrenoceptor subtypes in vivo? *Prostate* 2001; 46: 226.
26. St. Sauver JL, Jacobsen SJ, Inflammatory Mechanisms Associated with Prostatic Inflammation and Lower Urinary Tract Symptoms *Curr Prostate Rep*. 2008 May 1; 6(2): 67–73.
27. J. Curtis Nickel, Claus G. Roehrborn, Michael P. O'Leary, David G. Bostwick, Matthew C. Somerville, Roger S. Rittmaster The Relationship between Prostate Inflammation and Lower Urinary Tract Symptoms: Examination of Baseline Data from the REDUCE Trial *Eur Urol*, 54,(6), 1379–1384
28. Boulbes D, Soustelle L, Costa P, Haddoum M, Bali JP, Hollande F et al: Pygeum africanum extract inhibits proliferation of human cultured prostatic fibroblasts and myofibroblasts. *BJU Int* 2006; 98: 1106.

29. Lawson RK: Role of growth factors in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1997; 32: 22
30. Paubert-Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, Delacroix D, Dupont C, Hedef N et al: Effect of *Pygeum africanum* extract on A23187-stimulated production of lipoxigenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1994; 9: 285.
31. Choo MS, Bellamy F and Constantinou CE: Functional evaluation of Tadenan on micturition and experimental prostate growth induced with exogenous dihydrotestosterone. *Urology* 2000; 55: 292.
32. Yoshimura Y, Yamaguchi O, Bellamy F and Constantinou CE: Effect of *Pygeum africanum* tadenan on micturition and prostate growth of the rat secondary to coadministered treatment and post-treatment with dihydrotestosterone. *Urology* 2003; 61: 474
33. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, Rutks I and Wilt TJ: *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Am J Med* 2000; 109: 654.
34. Barbero R, Badino P, Odore R, Galmozzi MR, Cuniberti B, Zanatta R, Re G.: Mepartricin long-term administration regulates steroid hormone and adrenergic receptor concentrations in the prostate of aged rats *J Vet Pharmacol Ther.* 2006 Aug;29(4):289-97
35. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine.* 2007;14(7-8):568-79.
36. Konrad L, Muller HH, Lenz C, Laubinger H, Aumuller G, Lichius JJ. Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract. *Planta Med.* 2000;66(1):44-7.
37. Koch E. Extracts from fruits of saw palmetto (*Sabal serrulata*) and roots of stinging nettle (*Urtica dioica*): viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms. *Planta Med.* 2001;67(6):489-500.
38. Lopatkin NA, Sivkov AV, Medvedev AA, Walter K, Schlefke S, Avdeichuk IuI, et al. Combined extract of *Sabal palm* and nettle in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms in double blind, placebo-controlled trial. *Urologiia.* 2006 Mar-Apr;(2):12, 14-9.
39. Popa G, Hagele-Kaddour H, Walther C. Efficacy of a combined *Sabal-urtica* preparation in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study. *MMW Fortschr Med.* 2005 Oct 6;147 Suppl 3:103-8.

6.5.1.5. INIBITORI DELLA 5 FOSFODIESTERASI

6.5.1.5.1. Analisi del contesto

Gli inibitori delle fosfodiesterasi-tipo 5 (PDE5i) sono considerati come terapia di prima linea per la disfunzione erettile (DE). [1] La farmacocinetica dei diversi PDE5i (Sildenafil, Vardenafil e Tadalafil) è differente. L'utilizzo dei PDE5i nei pazienti con LUTS/IPB non è ancora un trattamento approvato (attualmente in fase di registrazione EMEA per il Tadalafil). La terapia con PDE5i con uno schema di somministrazione giornaliero potrebbe indurre un miglioramento sintomatologico nei pazienti con LUTS/IPB. In tal caso bisognerebbe stabilire se l'indicazione è valida in tutti i pazienti con LUTS/IPB indipendentemente dalla validità della loro funzione erettiva.

6.5.1.5.2. Quesiti e sintesi della metodologia

Per la monoterapia con PDE5i la commissione ha definito i 3 quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La monoterapia con Tadalafil migliora i parametri soggettivi ed oggettivi in pazienti con LUTS/IPB?

La monoterapia con Vardenafil migliora i parametri soggettivi ed oggettivi in pazienti con LUTS/IPB?

La monoterapia con Sildenafil migliora i parametri soggettivi ed oggettivi in pazienti con LUTS/IPB?

I relativi PICoT sono illustrati nell'*appendice 9.6*. Gli outcomes considerati fondamentali sono stati: Qol, I-PSS, Qmax, Eventi avversi ed Eventi avversi sulla sfera sessuale. La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'*appendice 9.7*. il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'*appendice 9.11*. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti 34 lavori. Sono stati eliminati con motivo 26 lavori e valutati 8, per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi *appendice 9.10*) e compilato una "extraction form" (vedi *appendice 9.8*). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'*appendice 9.9*.

Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare solo gli studi RCT o Prospettici con braccio di controllo.

6.5.1.5.3 Altre considerazioni iniziali

Gli studi analizzati valutarono l'efficacia della monoterapia con Sildenafil, Tadalafil e Vardenafil. La commissione ritiene peraltro che, pur considerando l'effetto di classe rilevato per queste molecole, la differente farmacocinetica debba far valutare i dati separatamente per ogni molecola.

L'utilizzo off-label dei PDE5i e il costo della terapia cronica con somministrazione giornaliera sono fattori da tenere in considerazione.

6.5.1.5.4 Efficacia clinica ed eventi avversi

Tadalafil

Tra quelli valutati [2-6] è stato rilevato un solo lavoro prospettico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico internazionale, della durata di 12 settimane con Tadalafil 2,5/5/10/20 mg vs placebo [6]. Lo studio ha arruolato 1813 soggetti con IPSS ≥ 13 e Qmax 4-15 ml/sec., con o senza DE., 1058 dei quali sono stati randomizzati.

Endpoint primario dello studio era la valutazione dello score IPSS di Tadalafil 5mg vs Placebo. Endpoint secondari erano: la valutazione dello score IPSS in risposta ai differenti dosaggi di Tadalafil (2,5/5/10/20mg) vs Placebo, la valutazione dello score IPSS per disturbi di riempimento e di svuotamento, la valutazione dell'impatto della terapia sulla qualità della vita (valutata con IPSS Qol - BPH-II - GAQ).

La qualità delle evidenze è stata giudicata moderata per la non completa trasferibilità dei dati e per la durata breve dello studio. I risultati relativi al Tadalafil da 2,5 mg non sono stati considerati perché non in vendita in Italia.

La qualità di vita (QoL), lo score IIEF e l'IPSS sono risultati significativamente migliori verso il placebo per i 3 dosaggi commercializzati in Italia (5, 10 e 20 mg):

Qol: Δ vs placebo rispettivamente di 0,37, 0,43 e 0,39 per i dosaggi di 5, 10 e 20 mg

IIEF: Δ vs placebo rispettivamente di 4,77, 5,78 e 6,14

IPSS: Δ vs placebo rispettivamente di 2,6, 2,9 e 2,9.

Il lieve miglioramento ottenuto per il Qmax (Δ 0,4, 0,34 e 0,72) non si è rilevato significativo.

Gli eventi avversi vs placebo sono aumentati sensibilmente con l'aumentare del dosaggio (Δ 9,5%, 13,5%, 18,5%). Peraltro gli EA severi sono stati molto rari (11 in totale, 8 escludendo il dosaggio da 2,5mg) e numericamente inferiori rispetto al placebo per ogni dosaggio di Tadalafil (Tabella 6.5.1.5.4 -1)

In considerazione della sostanziale equivalenza nel miglioramento di IPSS e Qol a fronte di un netto incremento degli eventi avversi con l'aumento del dosaggio la commissione ha deciso di prendere in considerazione solo il Tadalafil da 5 mg.

L'utilizzo della terapia con Tadalafil nei pazienti con LUTS/IPB non è al momento un trattamento approvato dagli enti regolatori.

Vardenafil

È stato rilevato un solo lavoro prospettico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico, della durata di 8 settimane con Vardenafil 10 mg ogni 12 ore vs placebo. [7] Il lavoro era sponsorizzato da Bayer Healthcare AG che era coinvolta nel disegno, conduzione, management, analisi ed interpretazione dei dati, preparazione, revisione ed approvazione del manoscritto.

La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per la non completa trasferibilità dei dati (il campione, infatti, includeva solo soggetti con LUTS/IPB e DE), per la durata molto breve dello studio e per le limitazioni metodologiche che comportavano un elevato risk of Bias.

Lo studio arruolò 247 soggetti tra i 45 ed i 64 anni con LUTS (IPSS \geq 12) da almeno 6 mesi e DE (IIEF 15,9), randomizzati (n 222) a Vardenafil 10 mg ogni 12 ore (n 109) vs placebo (n113) per 8 settimane.

Endpoint primari dello studio erano la valutazione dello score IPSS vs Placebo e, se significativo il miglioramento dello score IPSS (Δ 2,2), la valutazione del Qmax (giudicato clinicamente rilevante se Δ 2 ml/sec). Endpoint secondari erano: la valutazione dello score IPSS per disturbi di riempimento e di svuotamento, la valutazione del residuo postmizionale, la valutazione dell'impatto della terapia sulla qualità della vita (valutata con Urolife Qol-9), la valutazione dello score IIEF.

Il miglioramento dello score IPSS (Δ 2,3 vs placebo) è risultato significativo.

Analogamente significativo anche il miglioramento della qualità di vita valutata con lo score Urolife Qol-9 (Δ 9,3 vs placebo) e dello score IIEF (Δ 6).

Non era significativo il lieve miglioramento del Qmax (Δ 0,6 ml/sec).

Gli eventi avversi sono stati sensibilmente superiori nel braccio di trattamento attivo vs placebo (Δ 13,7%).

Va sottolineato inoltre che l'utilizzo della terapia con Vardenafil nei pazienti con LUTS/IPB non è al momento un trattamento approvato dagli enti regolatori e che la farmacocinetica (T 1/2= 3,9 h) ne renderebbe necessaria la somministrazione ogni 12 ore.

Sildenafil

Tra quelli valutati [8-10], è stato rilevato un solo lavoro, prospettico, randomizzato, in doppio cieco vs placebo, a gruppi paralleli, multicentrico, della durata di 12 settimane con Sildenafil 50 oppure 100 mg assunti prima di dormire. [10].

La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per la non completa trasferibilità dei dati (il campione includeva solo soggetti con LUTS/IPB e DE), per la durata breve dello studio e le limitazioni metodologiche (risk of Bias, indirectness e dosaggio variabile a scelta del paziente).

Lo studio arruolò 370 soggetti con LUTS (IPSS \geq 12) presente da almeno 5 anni e DE (IIEF \leq 25) presente da almeno 6 anni, randomizzati (n 369) a Placebo (n 180) vs Sildenafil 50 mg (n 189) per 12 settimane. Il braccio attivo con Sildenafil prevedeva dopo 6 settimane la titrazione della dose a 100mg. Il paziente poteva scegliere se proseguire con questa posologia o ritornare al dosaggio da 50 mg.

Endpoint primario era il miglioramento della DE (IIEF-EF). Endpoint secondari: la valutazione degli altri domini del questionario IIEF, dello score sintomatologico IPSS, dell'impatto della terapia sulla qualità della vita (IPSS Qol - BII) e la valutazione del Qmax.

Sono risultati significativi i miglioramenti verso placebo della qualità di vita (Δ 0,68) dello score IPSS (Δ 4,4) e dello IIEF (Δ 7,6).

Non è stato rilevato un miglioramento significativo del Qmax (Δ 0,15 ml/sec).

Gli eventi avversi sono stati sensibilmente superiori nel braccio di trattamento attivo vs placebo (Δ 32%). (Tabella 6.5.1.5.4 -2)

Anche per Sildenafil è da rilevare che la terapia non è al momento un trattamento approvato dagli enti regolatori, che la farmacocinetica (T 1/2= 3-5 h) ne renderebbe necessaria la somministrazione ogni 12 ore e che il trattamento presenta un'alta percentuale di eventi avversi.

Tabella 6.5.1.5.4. -1: Eventi avversi della monoterapia con Tadalafil¹

	Placebo	Tadalafil 5mg	Tadalafil 10mg	Tadalafil 20mg
N pazienti	211	212	216	209
EA correlati al trattamento n (%)				
Cefalea	6 (2,8%)	6 (2,8%)	11 (5,1%)	7 (3,3%)
Dispepsia	0	10 (4,7%)	6 (2,8%)	10 (4,8%)
Mal di schiena – Mialgia	1 (0,5%)	5 (2,3%)	16 (7,4%)	18 (8,6%)
Nasofaringite	2 (0,9%)	4 (1,9%)	2 (0,9%)	5 (2,4%)
Diarrea	3 (1,4%)	6 (2,8%)	1 (0,5%)	5 (2,4%)
Reflusso GE	0	2 (0,9%)	6 (2,8%)	3 (1,4%)
Dolore agli arti	0	5 (2,4%)	2 (0,9%)	3 (1,4%)
Influenza	1 (0,5%)	4 (1,9%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)
Bronchite	1 (0,5%)	1 (0,5%)	5 (2,3%)	0
Spasmi muscolari	0	0	2 (0,9%)	5 (2,4%)
1 o > EA	45 (21,2%)	65 (30,7%)	75 (34,7%)	83 (39,7%)
1 o > EA severi	6 (2,8%)	1 (0,5%)	2 (0,9%)	5 (2,4%)
1 o > EA con interruzione del trattamento	5 (2,4%)	12 (5,7%)	11 (5,1%)	14 (6,7%)

Tabella 6.5.1.5.4 -2: Eventi avversi della monoterapia con Sildenafil

	Placebo	Sildenafil
n. pazienti	180	189
EA correlati al trattamento n (%)	25 (14%)	86 (46%)
Cefalea	6 (3%)	21 (11%)
Vampate di calore	1 (1%)	9 (5%)
Dispepsia	2 (1%)	12 (6%)
Rinite	3 (2%)	8 (4%)
Interruzione per EA (n/%)	6 (3%)	10 (5%)
Interruzione per EA correlati al trattamento (n/%)	2 (1%)	9 (5%)
EA severi (n/%)	3 (2%)	2 (1%)

6.5.1.5.5. Bibliografia

1. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E; European Association of Urology. *Eur Urol.* 2010 May;57(5):804-14. Epub 2010 Feb 20. PMID: 201897123
2. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. *J Urol.* 2007 Apr;177(4):1401-7. PMID: 17382741
3. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. *BJU Int.* 2010 Feb;105(4):502-7. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19732051
4. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminetsky J, Kraus S. *J Urol.* 2010 Mar;183(3):1092-7. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20092847
5. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG, Watts SD, Elion-Mboussa A, Viktrup L. *Urology.* 2010 Jun;75(6):1452-8. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20163842
6. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. *J Urol.* 2008 Oct;180(4):1228-34. Epub 2008 Aug 22. PMID: 18722631
7. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. *Eur Urol.* 2008 Jun;53(6):1236-44. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18281145
8. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(2):287-92. Epub 2008 Jul 22. PMID: 18649004
9. Sildenafil citrate improves erectile function and lower urinary tract symptoms independent of baseline body mass index or LUTS severity. McVary KT, Siegel RL, Carlsson M. *Urology.* 2008 Sep;72(3):575-9. Epub 2008 Jul 2. PMID: 18597830
10. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):1071-7. PMID: 17296414

6.5.2. Terapie di combinazione

6.5.2.1. alfa LITICI-INIBITORI DELLA 5 alfa REDUTTASI

6.5.2.1.1. Analisi del contesto

Attualmente la monoterapia con alfa litici è il trattamento di scelta per i LUTS/IPB nel maschio [1]. Questo scenario potrebbe essere modificato se la terapia di combinazione alfa litici-5ARI dimostrasse di avere effetti sinergici che portano a rilevanti miglioramenti dei risultati clinici almeno nei pazienti a rischio di progressione. Le linee guida EAU reputano razionale la sospensione della terapia alfa litica dopo 6 mesi di trattamento di combinazione[2], ma su questa strategia terapeutica non vi è identità di vedute.

6.5.2.1.2. Quesiti e sintesi della metodologia

Per la terapia di combinazione alfa litici-5ARI la commissione ha definito i 5 quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La terapia di combinazione alfa litici-5ARI è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?

La terapia di combinazione alfa litici-5ARI è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB a rischio di progressione (volume ≥ 30 ml, PSA ≥ 1.5 ng/ml)?

La terapia di combinazione alfa litici-5ARI è superiore alle monoterapie nel ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi?

La terapia di combinazione alfa litici-5ARI è superiore alle monoterapie nel ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi a rischio di progressione (volume ≥ 30 ml, PSA ≥ 1.5 ng/ml)?

Dopo un periodo di terapia di combinazione alfa litici-5ARI si può sospendere l' alfa litico senza peggioramento dei parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?

I relativi PICOT sono illustrati nell'appendice 9.6. Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare solo gli studi di durata di almeno 2 anni in quanto nella LG precedente è stato rilevato che studi di durata inferiore non erano in grado di rispondere ai quesiti clinici. Sono stati viceversa presi in considerazione anche gli studi condotti in un arco di tempo più breve quando sono stati valutati gli eventi avversi.

La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'appendice 9.7. il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'appendice 9.11. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti 17 lavori per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi appendice 9.10) e compilato una "extraction form" (vedi appendice 9.8). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'appendice 9.9.

6.5.2.1.3 Altre considerazioni iniziali

Gli studi analizzati valutavano l'efficacia delle associazioni doxazosina/finasteride e tamsulosina/du-tasteride. La commissione ritiene peraltro presumibile che, in considerazione dell'effetto di classe rilevato per queste molecole, i dati siano applicabili per ogni combinazione tra alfa litici e 5ARI.

6.5.2.1.4 Efficacia clinica

Sono stati estratti due lavori sulla terapia di combinazione alfa litici-5ARI della durata superiore a 2 anni: MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) [3] e CombAT (Combination of Avodart® and Tamsulosin) [4]. Entrambi gli studi sono durati 4 anni, ma hanno differenze sostanziali le principali delle quali sono i criteri di inclusione. Il secondo infatti ha arruolato uomini a rischio di progressione (volume prostatico ≥ 30 ml e PSA ≥ 1.5 ng/ml) e una popolazione con volume prostatico e PSA medi superiori a MTOPS (rispettivamente 55 vs 36.3ml e 4 vs 2.4ng/ml). I risultati ottenuti in CombAT sono pertanto applicabili solo ai pazienti a maggior rischio di progressione.

6.5.2.1.4.1 Sintomi, parametri urodinamici, qualità di vita

La terapia di combinazione è risultata superiore alle monoterapie, ma i dati sulla qualità di vita sono disponibili solo per i pazienti a rischio di progressione

Lo studio MTOPS ha rilevato una riduzione dello score dei sintomi AUA-SS di 7, 5 e 6 punti rispettivamente nei bracci di trattamento con la terapia di combinazione, con finasteride e con doxazosina.

TABELLA 6.5.2.1.4.1. - 1. Efficacia della terapia di combinazione 5ARI-alfalitico su sintomi, parametri urodinamici e qualità di vita

		MTOPS [3]					CombAT [4]				
		C	5ARI	alfa litico	Δ C/5ARI	Δ C/alfalitico	C	5ARI	alfalitico	Δ C/5ARI	Δ C/alfalitico
Symptom Score		-7	-5	-6	2 p<.001	1 p=.006	-6,3	-5,3	-3,8	1 p<.001	2,5 p<.001
Qmax (ml/sec)		+3,7	+2,2	+2,5	1,5 p<.001	1,2 p=.002	+2,4	+2	+0,7	0,4 p=.006	1,7 p<.001
QoL	I-PSS Q8	NR	NR	NR	NR	NR	-1,5	-1,3	-1,1	0,2 p<.001	0,4 p<.001
	BPH-II	NR	NR	NR	NR	NR	-2,2	1,8	-1,2	0,4 p<.001	1 p<.001

C: terapia di combinazione; NP: non riportato

Le differenze tra terapia combinata e monoterapie sono risultate statisticamente significative ($p < 0.01$ per entrambi i confronti) (Tabella 6.5.2.1.4.1 - 1).

Anche i miglioramenti del flusso massimo sono stati significativamente differenti: 3,7ml/sec per la terapia di combinazione, 2,2ml/sec per finasteride e 2,5ml/sec per doxazosina (Tabella 6.5.2.1.4.1 - 1).

Nonostante nello studio del disegno [5] fosse specificato che sarebbe stato valutato anche l'impatto delle terapie sulla qualità di vita, questi dati non sono mai stati resi pubblici, pertanto non si conosce l'eventuale efficacia della terapia combinata su questo parametro nella popolazione studiata. Siccome la QoL è stata considerata dalla commissione un "outcome critico" in grado di influenzare la decisione per stilare le raccomandazioni, la mancanza di questo dato è un limite importante del lavoro.

Nello studio CombAT si sono registrati miglioramenti dell'I-PSS rispettivamente di 6,3, 5,3 e 3,8 punti nei bracci di trattamento con combinazione, con dutasteride e con tamsulosina. Le differenze tra terapia combinata e monoterapie sono risultate staticamente significative (Tabella 6.5.2.1.4.1 - 1).

Un post-hoc analisi preplanificata ha preso in considerazione gli effetti della terapia combinata sui sintomi della fase di riempimento e di svuotamento vescicale [6]. I dati disponibili alla data della ricerca bibliografica erano quelli dell'analisi a 2 anni. L'ipotesi di una superiorità della terapia di combinazione si è mantenuta in entrambi i sottogruppi:

IPSS Q 2,4,7 (riempimento): -2.2 (± 0.07) Combinazione, -1.7 (± 0.07) dutasteride, -1.6 (± 0.07) tamsulosina, Δ C/D -0.5, Δ C/T -0.6, $p < 0.001$ C vs D e T;

IPSS Q1,3,5,6 (svuotamento) -4.0 (± 0.10) Combinazione, -3.2 (± 0.10) dutasteride, -2.7 (± 0.10) tamsulosina, Δ C/D -0.8; Δ C/T -1.3, $p < 0.001$ C vs D e T.

Per quanto riguarda il Qmax i miglioramenti rilevati sono stati di 2,4, 2 e 0,7ml/sec nei tre bracci con differenze statisticamente significative tra trattamento combinato e monoterapie (Tabella 6.5.2.1.4.1 - 1).

Per lo studio CombAT sono disponibili anche i dati sulla QoL, illustrati in un'analisi apposita [7]. In questo lavoro non si evince in modo chiaro su quanti pazienti fossero state effettuate le misurazioni, ma, dopo la richiesta di chiarimenti al primo autore, è giunta la precisazione dai proprietari dei dati che le analisi riguardavano tutta la popolazione ITT. Sono state rilevate differenze statisticamente significative in favore della terapia di combinazione rispetto alle monoterapie sia per la domanda I-PSS Q8 sia per il BPH-

II (Tabella 6.5.2.1.4.1 - 1). Lo studio ha inoltre indagato la soddisfazione dei pazienti per la terapia con il questionario validato Patient Perception of Study Medication (PPSM). Anche in questo caso la terapia di combinazione è risultata superiore alle monoterapie registrando un miglioramento degli score di 7 punti contro i 5,5 punti ottenuti con dutasteride e i 4,1 con tamsulosina. Le differenze (C vs D 1.5; C vs T 2.9) sono risultate statisticamente significative ($p < .001$)

6.5.2.1.4.2 Riduzione del rischio di progressione

Sono stati identificati 3 “outcome critici” per valutare l'efficacia clinica della terapia di combinazione nella riduzione del rischio di progressione dell'IPB: peggioramento ≥ 4 punti dell'I-PSS, RAU e chirurgia IPB correlata.

La terapia di combinazione si è dimostrata in grado di ridurre del 37% il rischio di progressione dei sintomi rispetto alla monoterapia con 5ARI. Rispetto alla monoterapia alfa litica riduce del 39% il rischio di

TABELLA 6.5.2.1.4.2-1. Terapia di combinazione 5ARI-alfa litico: riduzione del rischio di progressione dell'IPB [3,4]										
	Combinazione		5ARI		alfa litico		RRR C vs 5ARI		RRR C vs alfa litico	
	Eventi	Pazienti	Eventi	Pazienti	Eventi	Pazienti	% (CI)	p	%(CI)	p
Peggioramento ≥ 4 punti dell'I-PSS	177	2396	277	2391	284	2367	37 (24, 47)	<.001	39 (27, 49)	<.001
RAU	30		43		91		34 (-10, 56)	<.15	67 (51, 78)	<.001
Chirurgia IPB correlata	50		70		152		28 (-2, 50)	<.08	67 (56, 76)	<.001

peggioremento dei sintomi, del 67% il rischio di RAU e di chirurgia IPB correlata (Tabella 6.5.2.1.4.2- 1).

Nello studio MTOPS sono risultati bassi il numero di eventi di progressione (Tabella 6.5.2.1.4.2- 2) ed elevati gli NNT per evitarli (combinazione rispetto al braccio placebo 8.4; finasteride 15; doxazosina 13.7). Questi dati mettono in dubbio la rilevanza clinica dei benefici ottenuti. Un'analisi esplorativa pre-pianificata [8] fa porre l'ipotesi che l'efficacia della terapia di combinazione sia evidente solo per volumi prostatici ≥ 25 ml [RR di eventi di progressione per volumi prostatici < 25 ml: combinazione vs doxazosina 0.74 (0.36, -1.51), ns; vs finasteride 0.54 (0.27-1.09) ns]

TABELLA 6.5.2.1.4.2- 2. Progressione dell'IPB: incidenza cumulativa degli eventi				
		Combinazione	5ARI	alfa litico
Peggioramento ≥ 4 punti dell'I-PSS	MTOPS[3]	5%	9%	7%
	CombAT [4]	8.6%	13.1%	14.2%
RAU	MTOPS[3]	<1%	<1%	1%
	CombAT[4]	2.2%	2.7%	6.8%
Chirurgia IPB correlata	MTOPS[3]	1%	2%	3%
	CombAT[4]	2.4%	3.5%	7.8%

Nel trial CombAT l'incidenza cumulativa degli eventi è stata superiore rispetto a MTOPS (p.es le incidenze nel braccio della monoterapia alfa litica andavano dal 7 al 14% (Tabella 6.5.2.1.4.2- 2) e la riduzione dei rischi assoluti era dell'ordine del 4-6%, confermando che nei soggetti con volumi prostatici maggiori i benefici della terapia di combinazione assumono rilevanza clinica.

Un'analisi dei risultati a 4 anni dei sottogruppi dello studio CombAT è stato presentata al 25° Congresso dell'European Association of Urology (EAU) del 2010 [9]. L'abstract è stato valutato in quanto i dati sono estratti da uno studio di alta qualità. L'analisi rileva che l'incidenza cumulativa di RAU e chirurgia IPB correlata e la riduzione del rischio assoluto sono bassi nei pazienti con volumi prostatici <40ml (Tabella 6.5.2.1.4.2- 3) ponendo l'ipotesi che l'efficacia nella prevenzione della progressione sia rilevante solo nei pazienti con prostate di volume ≥40ml. D'altro canto non si è rilevata una differente efficacia sugli score sintomatici a secondo del volume prostatico basale.

TABELLA 6.5.2.1.4.2-3. Incidenza cumulativa degli eventi di RAU e chirurgia IPB correlata e riduzione del rischio assoluto nei sottogruppi divisi per volume prostatico totale dello studio CombAT [9]

		Incidenza cumulativa Combinazione	Incidenza cumulativa 5ARI	Incidenza cumulativa alfa litico	Riduzione Rischio Assoluto vs 5ARI	Riduzione Rischio Assoluto vs alfa litici
RAU + Chirurgia IPB correlata	Volume prostatico <40ml	3.4%	4.2%	6.1%	0.8%	2.7%
	Volume prostatico ≥40ml	4.5%	5.6%	14.2%	1.1%	9.8%

6.5.2.1.5 Eventi avversi

La terapia di combinazione comporta una maggior percentuale di eventi avversi rispetto alla monoterapie. Nello studio CombAT l'incidenza degli effetti collaterali correlati ai farmaci è stata del 28% nel braccio della combinazione, del 21% in quello trattato con dutasteride e del 19% in quello in cui era assunta tamsulosina.

Le recenti linee guida del NICE [10,11] hanno sintetizzato gli eventi avversi di 5 RCTs [3,12-15] della durata variabile da 6 mesi a 4 anni. La metodologia utilizzata nel produrre le linee guida, sia per quel che riguarda la ricerca della bibliografia sia per l'analisi di qualità dei lavori (è stato utilizzato il metodo GRADE), è sovrapponibile a quella usata per queste linee guida pertanto le analisi sono trasferibili. I lavori analizzati non hanno serie limitazioni, i dati sono congruenti (a parte quelli sui disturbi eiaculatori), applicabili alla popolazione in oggetto della LG, ma hanno serie imprecisioni.

Nei confronti con la monoterapia con 5ARI la terapia di combinazione aumenta il RR degli effetti cardiovascolari quali l'ipotensione posturale, le vertigini e l'astenia rispettivamente di 2.7, 2.2 e 2 volte. Aumenta anche il RR di anomalie dell'eiaculazione di 3.5 volte, ma non quello di riduzioni delle libido e di disfunzione erettile. (Tabella 6.5.2.1.5-1). In particolare quando l'associazione è costituita da 5ARI e tamsulosina il RR di anomalie dell'eiaculazione è di 6.9 (Tabella 6.5.2.1.5-2). Con questa combinazione, inoltre, è stato registrato un aumento statisticamente significativo di effetti collaterali definiti con il termine composito "insufficienza cardiaca" [4], ma l'incidenza di eventi rilevati non è superiore a quello della popolazione generale.

Nei confronti con la monoterapia alfa litica non vi è un aumento del rischio di effetti cardiovascolari, mentre si registra un RR maggiore per la riduzione della libido (1.7), le anomalie della eiaculazione (4.75) e la disfunzione erettile (2) (Tabella 6.5.2.1.5-3).

D'altro canto le incidenze cumulative dei vari eventi avversi sono basse andando dall'1 al 5% per gli effetti collaterali cardiovascolari e dall'1 al 6% per quelli sessuali. Ancora più basse sono le differenze di incidenze degli eventi avversi tra la terapia di combinazione e le monoterapie. Esse vanno dal -0,2 al + 2,4% per gli effetti collaterali cardiovascolari e dal + 0,3 al 3% per quelli sessuali (Tabella 6.5.2.1.5-1).

Tabella 6.5.2.1.5-1. Terapia di combinazione 5ARI-alfa litico vs monoterapie: incidenze cumulative e rischio relativo di eventi avversi [11]

	Combinazione			5 ARI					alfa litici				
	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%	ΔC vs 5ARI %	RR C vs 5ARI % (CI)	Eventi	Pz	%	ΔC vs alfa litici %	RR C vs alfa litici % (CI)
Ipotensione posturale	41	1730	2.4	15	1686	0.8	+1.6	2.69 (1.50-4.82)	45	1694	2.6	-0.2	ns
Vertigini	144	3340	4.3	64	3309	1.9	+2.4	2.20 (1.66-2.91)	159	3306	4.8	-0.5	ns
Astenia	75	1730	4.3	36	1686	2.1	+2.2	2.02 (1.38-2.95)	61	1683	3.6	+0.7	ns
Ridotta libido	86	3340	2.6	76	3309	2.3	+0.3	ns	49	3305	1.5	+1.1	1.74 (1,23-2,46)
Disturbi dell'eiaculazione	102	3340	3.0	29	3323	0.9	+2.1	3.50 (2.33-5.26)	21	3305	0.6	+2.4	4.75 (2.99-7.53)
Disfunzione erettile	180	3031	5.9	138	2999	4.6	+1.3	ns	89	3000	3.0	+2.9	2.01 (1.57-2.58)

Tabella 6.5.2.1.5-2. Incidenza e rischio relativo di disturbi dell'eiaculazione nella terapia di combinazione tamsulosina e dutasteride[11]

	Tamsulosina + Dutasteride			Dutasteride			ΔC vs 5ARI %	RR C vs 5ARI % (CI)
	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%		
Disturbi dell'eiaculazione	68	1610	4.2	10	1623	0.6	+3.2	6.85 (3.54, 13.27)

In particolare la differenza di incidenza dei disturbi della eiaculazione tra terapia combinata tamsulosina e dutasteride e monoterapia con 5ARI è del 3.2% (Tabella 6.3.2.1.5-2). Questi valori rendono il costo biologico della terapia di combinazione accettabile.

Bisogna peraltro tenere in considerazione che i pazienti possono dare diversa importanza ai vari tipi di eventi avversi a causa della loro situazione clinica o personale.

6.5.2.1.6 Sospensione dell' alfa litico

La sospensione della terapia alfa litica dopo un periodo di terapia di combinazione è ritenuta una pratica attuabile nei pazienti con sintomi moderati [2]. Esclusi due studi retrospettivi su database, due lavori hanno investigato questa possibilità. Il primo dopo 6 mesi di terapia combinata tamsulosina-dutasteride randomizzava i pazienti in un braccio di trattamento combinato e uno di associazione 5ARI-placibo [16]. Il secondo era uno studio osservazionale prospettico che confrontava 9 mesi di terapia combinata alfa litico-finasteride con i successivi 3 mesi di monoterapia con finasteride [7]. Lo studio è stato completato con una estensione di 6 mesi di monoterapia per confrontare periodi uguali di trattamento (9 mesi). Ambedue gli studi hanno serie limitazioni: in entrambi gli studi la durata delle fasi è troppo breve per valutare l'efficacia della terapia di combinazione [12-14]; il primo utilizzava come outcome primario una domanda non validata che poteva introdurre importanti bias, non descriveva il processo di mascheramento e di allocazione dei bracci randomizzati ed era sottodimensionato per valutare gli effetti sull'I-PSS; il secondo era uno studio open label, senza braccio di controllo, con un elevato numero di pazienti persi nel follow up e con importanti bias di selezione nell'arruolamento nella fase di estensione.

La qualità molto bassa di questi due lavori non permette di valutare gli effetti della sospensione dell'alfa litico, mentre è accertato che la terapia di combinazione nei confronti della monoterapia con 5-ARI riduce del 37% il rischio di peggioramento ≥ 4 punti dell'I-PSS (vedi sopra) e ottiene i migliori punteggi, che si mantengono nel tempo, negli score che misurano la qualità della vita [7].

6.5.2.1.7 Considerazioni economiche

Nelle linee guida NICE è illustrata una modellizzazione economica costo-efficacia che compara la terapia di combinazione con le monoterapie [10,11]. L'analisi è di moderata qualità metodologica ma è interamente applicabile solo nel contesto del servizio sanitario del Regno Unito e non prende in considerazione i pazienti a rischio di progressione. Lo studio rileva che la terapia di combinazione porta ad un valore di QALY di -0.0072 a fronte di un incremento di costo per paziente di 2587€, con un ICER (Incremental costeffectiveness ratio -€/QALY) a sfavore della terapia combinata nella popolazione generale, ma potrebbe essere costo efficace nella popolazione a rischio di progressione [10].

6.5.2.1.8 Bibliografia

1. Jones C, Hill J, Chapple C; Guideline Development Group. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010 May 19;340:c2354.
2. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Grivas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. Guidelines of conservative treatment of non-neurogenic male LUTS. European Association of Urology 2010, <http://www.uroweb.org> last accessed 12/30/2010
3. 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 effects 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
4. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill B, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effect of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urology* 2010 Jan; 57 (1): 123-31
5. Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, McConnell JD, Bain RP, Miller G, Crawford ED, Kaplan SA, Sihnlik 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. Becher E, Roehrborn CG, Siami P, Gagnier RP, Wilson TH, Montorsi F. The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009; 12 (4): 369-74

7. Montorsi F, Henkel T, Geboers A, Mirone V, Arrosagaray P, Morrill B, Black L. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT study. *Int J Clin Pract.* 2010 Jul; 64 (8): 1042-51
8. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, Meehan AG, Lee MW, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM Jr. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J Urol* 2006 Jan; 175 (1): 217-20
9. Tubaro A, Roehrborn CG, Barkin J, Montorsi F, Wilson TH, Morill B, Gagnier RP. Clinical outcomes after combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized double-blind, Combat trial. *Eur Urol Suppl* 2010 Apr; 9 (2): 310-11
10. Chapple C, Billington A, Joachim P, Ladds T, Latham R, Lucas M, N'Dow J, Rees J, Spinks J, Speakman M, Turner W, Wagg A. The management of lower urinary tract symptoms in men: methods, evidence and guidance, produced by the National Clinical Guidelines Center 2010, <http://guidance.nice.org.uk/CG97> last accessed 12/30/2010
11. Chapple C, Billington A, Joachim P, Ladds T, Latham R, Lucas M, N'Dow J, Rees J, Spinks J, Speakman M, Turner W, Wagg A. The management of lower urinary tract symptoms in men. Appendices A-H, produced by the National Clinical Guidelines Center 2010, <http://guidance.nice.org.uk/CG97> last accessed 12/30/2010
12. Lepor H, Wiliford 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
13. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Gelfriaud-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
14. 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
15. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008 Feb; 179 (2): 616-21
16. 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 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 Oct; 44 (4): 461-6
17. Nickel CJ, Barkin J, Koch C, Dupont C, Elhilali M. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha-blockers. *Can Urol Assoc J* 2008 Feb; 2 (1): 16-21

6.5.2.2. alfa LITICI-ANTICOLINERGICI

6.5.2.2.1. Analisi del contesto

Analogamente a quanto affermato per la monoterapia con anticolinergici, benché l'indicazione classica per l'impiego degli anticolinergici non comprenda il trattamento dei LUTS secondari ad IPB, se ne riscontra di frequente l'utilizzo nella pratica clinica.

È stata quindi eseguita una ricerca della letteratura allo scopo di verificare se esistano dati a sostegno dell'impiego degli anticolinergici in associazione con alfa-litici per il trattamento dei pazienti affetti da LUTS/IPB.

Nel corso della ricerca bibliografica non sono stati trovati studi relativi all'impiego degli anticolinergici, in monoterapia o in associazione con alfa-litici, nella popolazione generale di pazienti affetti da LUTS/IPB. Quanto verrà riportato di seguito farà quindi riferimento ad una sottopopolazione di pazienti con LUTS/IPB e concomitanti sintomi di vescica iperattiva, definiti dagli autori come sintomi di urgenza-frequenza con o senza incontinenza, valutati sulla base del diario minzionale [1-3].

Non è stato quindi possibile estendere le raccomandazioni relative all'impiego di farmaci anticolinergici alla popolazione generale di pazienti affetti da LUTS/IPB a causa dell'assenza di dati in letteratura.

6.5.2.2.2 Quesiti e sintesi della metodologia

Per la terapia di combinazione con anticolinergici la commissione ha definito i quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La terapia di combinazione alfa litico-anticolinergico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

La terapia di combinazione alfa litico-anticolinergico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e sintomi soggettivi di vescica iperattiva

La ricerca bibliografica è stata rivolta esclusivamente a studi randomizzati controllati o prospettici con braccio di controllo in cui valutare alcuni parametri individuati dalla commissione come outcomes critici (qualità di vita, IPSS, Qmax, residuo post-minzionale, eventi avversi generici ed inerenti la sfera sessuale) ed importanti (pressione detrusoriale ed altri parametri urodinamici)

6.5.2.2.3 Efficacia clinica ed eventi avversi

Nella ricerca della letteratura non sono stati trovati lavori relativi alla somministrazione della terapia di associazione anticolinergico-alfa-litico nella popolazione generale di pazienti affetti da LUTS/IPB.

Sono stati invece rilevati due studi relativi all'associazione di tolterodina con tamsulosina e di ossibutinina con tamsulosina in una sottopopolazione di pazienti affetti da LUTS secondari ad IPB e concomitanti sintomi di vescica iperattiva (definita come sintomi di urgenza frequenza con o senza incontinenza sulla base delle informazioni riportate nel diario minzionale)[2,3].

Nei lavori esaminati, entrambi della durata di dodici settimane, l'associazione di tolterodina con tamsulosina è stata testata verso monoterapia alfa-litica, mentre l'associazione di ossibutinina con tamsulosina è stata testata verso l'associazione di alfa-litico con placebo.

L'associazione di tolterodina con tamsulosina non produce una significativa variazione di qualità di vita (valutata mediante questionario IPSS Q8) rispetto a monoterapia alfa-litica. Viceversa, l'associazione di ossibutinina con tamsulosina è in grado di produrre un significativo miglioramento della qualità di vita (-0.5 p<0.05) rispetto all'associazione di alfa-litico con placebo.

L'associazione di tolterodina con tamsulosina produce un significativo miglioramento di IPSS (-1.7 p<0.05) rispetto a monoterapia alfa-litica, mentre non sono state rilevate differenze significative di IPSS con l'associazione di ossibutinina con tamsulosina rispetto all'associazione di tamsulosina con placebo. Entrambi i lavori considerati non mostrano significative variazioni di Qmax, del residuo post-minzionale e dell'incidenza di ritenzione urinaria acuta.

La xerostomia è l'evento avverso che viene più frequentemente riscontrato in entrambi gli studi (10.5% -14% dei casi).

Gli unici dati disponibili in letteratura riguardano tolterodina ed ossibutinina in associazione con tamsulosina; non sono stati rilevati lavori relativi agli altri farmaci anticolinergici ed alfa-litici.

In relazione alla qualità elevata dei lavori esaminati, la commissione ritiene comunque che l'associazione alfa-litico – anticolinergico sia un'opzione che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi-oggettivi dei pazienti affetti da LUTS secondari ad IPB e concomitanti sintomi di vescica iperattiva.

Come già detto in precedenza con riferimento alla monoterapia con anticolinergici, non è possibile estendere la raccomandazione alla popolazione generale di pazienti affetti da LUTS/IPB, poiché le evidenze emerse dalla letteratura si riferiscono ad una sottopopolazione di pazienti con concomitanti sintomi di vescica iperattiva.

6.5.2.2.4 Altre considerazioni

Di non secondaria importanza è stato il contributo fornito dagli esperti geriatri, in sede di Consensus Conference, circa il possibile peggioramento dei disturbi cognitivi secondari alla somministrazione di anticolinergici nel paziente anziano: in Letteratura sono presenti infatti alcuni lavori che pongono l'attenzione su questo fenomeno [4-6]. La popolazione analizzata in questi lavori però è una popolazione mista (uomini e donne con vescica iperattiva) e in nessuno di questi l'attenzione si focalizza esclusivamente su soggetti maschi con LUTS/IPB trattati con anticolinergici. Inoltre in tutti gli studi valutati, molti pazienti assumevano anche altri farmaci con proprietà anticolinergiche (es. antistaminici, calcioantagonisti, anticoagulanti, benzodiazepine, corticosteroidi, miorelassanti, ecc.) per cui non è sempre chiaro a quale farmaco attribuire un eventuale deterioramento delle funzioni cognitive o se eventualmente l'associazione tra più farmaci potrebbe aggravare il problema.

Queste sono le ragioni per cui studi di questo tipo non erano emersi dalla ricerca bibliografica o erano stati scartati in sede di valutazione lavori. La Commissione ha inteso però fare suo questo avvertimento da parte degli esperti geriatri ed inserirlo nella trattazione. Estrapolando i dati, emergerebbe come nella scelta del farmaco andrebbero privilegiati quelli a minore permeabilità della barriera ematoencefalica, quindi principalmente quelli maggiormente selettivi e di ultima generazione (ad es. solifenacina, fesoterodina). È importante quindi che il clinico valuti anche questo elemento nella scelta di associare un farmaco anticolinergico in pazienti anziani con LUTS/IPB e sintomi di vescica iperattiva.

6.5.2.2.5 Bibliografia

1. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE: Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2005; 174:2273-2276
2. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z: Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract. *JAMA*, 2006; 296(19):2319-2328
3. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, Nitti VW: Efficacy and safety of extended-release oxybutinin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc*, 2008;83(9):1002-1010
4. Scheife R, Takeda, M: Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther.*, 2005;27(2):144-53.
5. Landi F, Russo A, Liperoti R, Cesari M, Barillaro C, Pahor M, Bernabei R, Onder G: Anticholinergic drugs and physical function among frail elderly population. *Colin Pharmacol Ther* 2007;81(2):235-41.
6. Ancelin ML, Artero D, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K: Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 2006;332(7539):455-9.

6.5.2.3 alfa LITICI-FITOTERAPICI

6.5.2.3.1. Analisi del contesto

In considerazione del frequente impiego nella pratica clinica dell'associazione tra alfa-litico e fitoterapico, è stata effettuata una ricerca della letteratura al fine di ottenere dati che ne sostenessero la superiorità rispetto alle monoterapie.

6.5.2.3.2. Quesiti e sintesi della metodologia

Per la terapia di combinazione alfa litici-5ARI la commissione ha definito i quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La terapia di combinazione alfa litico-fitoterapico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB.

Sono stati trovati soltanto due studi relativi al confronto tra la monoterapia alfa-litica e l'associazione alfa-litico-fitoterapico. In entrambi i casi tamsulosina in monoterapia è stata messa a confronto con l'associazione di tamsulosina e serenoa repens. Questi lavori, uno dei quali randomizzato e l'altro osservazionale prospettico, sono stati considerati dalla commissione di qualità globalmente molto bassa.

Gli stessi outcomes critici ed importanti, individuati per la monoterapia alfa-litica, sono stati considerati anche nella valutazione dell'associazione di alfa-litico e fitoterapico

6.5.2.3.3. Efficacia clinica ed eventi avversi

In considerazione del frequente impiego nella pratica clinica dell'associazione tra alfa-litico e fitoterapico, è stata effettuata una ricerca della letteratura al fine di ottenere dati che ne sostenessero la superiorità rispetto alle monoterapie.

Sono stati trovati soltanto due studi relativi al confronto tra la monoterapia alfa-litica e l'associazione alfa-litico-fitoterapico [1.2]. In entrambi i casi tamsulosina in monoterapia è stata messa a confronto con l'associazione di tamsulosina e serenoa repens. Questi lavori, uno dei quali randomizzato e l'altro osservazionale prospettico, sono stati considerati dalla commissione di qualità globalmente molto bassa.

Gli stessi outcomes critici ed importanti, individuati per la monoterapia alfa-litica, sono stati considerati anche nella valutazione dell'associazione di alfa-litico e fitoterapico.

Dagli studi analizzati non è emersa significativa variazione della qualità di vita tra i pazienti trattati con tamsulosina in monoterapia e quelli trattati con tamsulosina + serenoa repens. Analogamente non si sono rilevate significative variazioni del punteggio IPSS (comprese tra -0.3 e-0.8), né significativi incrementi di Qmax (+0.5mL/sec).

L'analisi della letteratura ha inaspettatamente evidenziato una diminuzione degli eventi avversi globali (-45%) e dell'iaculazione retrograda in particolare (-20%) nei pazienti trattati con terapia di combinazione rispetto a monoterapia alfa-litica: gli autori non forniscono alcuna spiegazione su questo fenomeno.

Benché la letteratura non fornisca sufficienti dati di qualità accettabile e la commissione abbia definito incerto il bilancio beneficio/rischio della terapia di associazione alfa-litico-fitoterapico rispetto a monoterapia alfa-litica, il 43% degli esperti della Consensus Conference considera il bilancio beneficio/rischio favorevole, contro il 44,5% che lo ritiene sfavorevole.

In relazione alla qualità molto bassa delle evidenze ed al rapporto beneficio/rischio giudicato incerto, la commissione ritiene comunemente che la terapia di combinazione alfa-litico-fitoterapico sia un'opzione da limitare a casi selezionati allo scopo di migliorare i parametri soggettivi-oggettivi dei pazienti affetti da LUTS/IPB, cioè ai pazienti in terapia alfa-litica che desiderino essere trattati anche con fitoterapici.

6.5.2.3.4. Bibliografia

1. Hizli F, Cemil Uygur M: A prospective study of the efficacy of Serenoa repens, Tamsulosin, and Serenoa repens plus Tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol*, 2007; 39:879-886
2. 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; 12(3):395-403

6.6.

Terapia chirurgica

6.6.1. Terapia Chirurgica (parte A)

6.6.1.1. CHIRURGIA A CIELO APERTO

6.6.1.1.1 Analisi del contesto

La Chirurgia a cielo aperto è una procedura terapeutica sempre meno utilizzata nel trattamento chirurgico della IPB. La metodica viene abitualmente eseguita con tecnica transvescicale o retropubica; negli ultimi anni sono apparsi in letteratura lavori che fanno riferimento all'utilizzo della tecnica laparoscopica, sia con accesso tradizionale che single port. I lavori presenti in letteratura sono, in genere, datati, di bassa qualità e fanno riferimento ad una popolazione di pazienti con dimensioni della prostata mediamente > 80 gr. Quasi il 95% degli esperti invitati alla Consensus Conference ha votato in favore del fatto che la procedura non dovrebbe essere utilizzata in pazienti con prostate di dimensioni < 80 gr.

6.6.1.1.2 Quesiti e sintesi della metodologia

Per la terapia chirurgica a cielo aperto la commissione ha definito il seguente quesito clinico a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La Chirurgia a cielo aperto migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB ?

Il relativo PICOT è riportato nell'appendice 9.6 Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare tutti gli studi, con un follow up variabile fra 6 mesi e 5 anni. Nella valutazione delle complicanze intra e postoperatorie sono stati presi in considerazione tutti gli studi disponibili.

La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'appendice 9.7. il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'appendice 9.11. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti 10 lavori per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi appendice 9.10) e compilato una "extraction form" (vedi appendice 9.8). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'appendice 9.9.

6.6.1.1.3 Efficacia clinica e complicanze

Sono stati valutati 10 lavori, di cui 5 prospettici randomizzati, nei quali sono stati analizzati i dati dei bracci dei pazienti sottoposti a Chirurgia a cielo aperto versus metodiche chirurgiche alternative (TURP, Holep, KTP, TUMT) con un follow up fra 6 mesi e 5 anni [1,2,3,4,5]. Nell'ambito dei 5 lavori prospettici randomizzati, 2 lavori confrontavano i risultati a lungo termine della Chirurgia a cielo aperto vs la Holep [1,2] ; 1 lavoro confrontava i risultati vs TURP monopolare [3], 1 vs laser KTP [4], 1 vs TUMT [5]. Sono stati inoltre valutati 5 studi di tipo osservazionale [6,7,8,9,10], prevalentemente per l'analisi delle complicanze. La qualità delle evidenze è stata giudicata molto bassa per la scarsa numerosità negli studi randomizzati, la sostanziale imprecisione dei dati raccolti ed il follow up, mediamente troppo breve.

Il peso medio prostatico riportato nei lavori analizzati è generalmente > 80 gr.

La Chirurgia a cielo aperto consente un miglioramento sia della QoL che dei sintomi del basso tratto urinario.

In due studi randomizzati vs Holep e KTP è riportato, a 18 e 24 mesi dall'intervento, un miglioramento della QoL rispetto al basale in un range compreso fra 2 e 2.8 punti (IPSS Q8) [2,4].

La Chirurgia a cielo aperto, indipendentemente dalla tecnica utilizzata, consente un significativo miglioramento della sintomatologia urinaria, come riportato in tutti gli studi analizzati.

In particolare è riportata una riduzione dell' IPSS compresa fra 11.1 e 20.3, ad un follow up variabile fra 6 e 18 mesi [3,4,6,7]; non vi sono peraltro solide evidenze che questo beneficio possa essere mantenuto a lungo termine. In un unico studio randomizzato vs Holep viene confermata la persistenza del miglioramento dei sintomi (Δ vs baseline -18 punti) a 5 anni dall'intervento, su una popolazione di soli

32 pazienti [1].

I dati relativi alla misurazione del Qmax e del residuo postmizionale (RPM) confermano un significativo miglioramento ($\Delta + 7-21$ ml/sec) del flusso urinario ed una notevole riduzione ($\Delta - 70-290$ ml) del RPM [1,2,3,4,6,7,10].

Le complicanze intraoperatorie non sono state riportate in maniera sistematica, in nessuno degli studi valutati. Uno studio prospettico multicentrico su oltre 900 pazienti riporta un tasso complessivo di complicanze precoci (entro 30 giorni dalla esecuzione dell'intervento) pari al 17.3%, in una popolazione di pazienti con prostate di volume medio pari a 96 ml; le complicanze più frequenti sono le UTI 5.1% ed il reintervento per sanguinamento 3.7%, con necessità di ricorrere a trasfusioni nel 7.5% dei casi [10]. In altri lavori prospettici (con numerosità campionaria inferiore) vengono descritte altre complicanze quali: ritenzione urinaria acuta (RUA) 1.4-16.7%, RUA da coaguli 2.4-3.6%, epididimite 3.9% [4,8,9]; viene inoltre segnalata la presenza di disuria postoperatoria nel 20% circa dei casi, con tendenza alla risoluzione in circa la metà dei pazienti a 3 mesi dall'intervento [4]. Fra le complicanze tardive vengono riportate l'incontinenza urinaria (0-10%) [1,2,4], la sclerosi del collo vescicale (0.4-5%) [1,4,6,9], la stenosi uretrale (1.7%) [1,4]; in un lavoro è riportata una incidenza globale di sclerosi del collo e stenosi uretrale pari al 5.7% [2]. Relativamente ai dati sull'incontinenza urinaria, mancano precisazioni circa il grado di severità della stessa, che risulta peraltro caratterizzata prevalentemente da una componente di urgenza (8.5%) [2]. I reinterventi a distanza incidono fra il 5 ed il 6.7% (mediamente 12 mesi dopo l'intervento); si tratta abitualmente di interventi endoscopici per la risoluzione di stenosi uretrali e/o sclerosi del collo vescicale [1,2,4]. Relativamente agli eventi avversi della sfera sessuale gli studi esaminati offrono dati imprecisi e numericamente scarsi. Tre studi riportano un punteggio IIEF sostanzialmente invariato dopo l'intervento [2,4,7]; questi dati sono relativi a valutazioni effettuate fra 1 e 24 mesi [2,4,7]. L'incidenza della eiaculazione retrograda varia fra il 73 ed il 79% [1,9]; i dati in questione si riferiscono ad un numero limitato di pazienti, nei quali l'analisi viene basata su dati anamnestici.

La valutazione comparativa dei risultati clinici della Chirurgia a cielo aperto può essere estrapolata dai 5 studi randomizzati vs metodiche chirurgiche alternative (2 vs Holep, 1 vs TURP, KTP, TUMT) [1,2,3,4,5]. Nei due lavori vs Holep, per un totale di 200 pazienti con un follow up compreso fra 2 e 5 anni, non si evidenziano differenze significative in termini di miglioramento dei sintomi e della QoL, di aumento del flusso urinario e riduzione del RPM, né di effetti negativi sulla sfera sessuale. Nella valutazione delle complicanze la Chirurgia a cielo aperto è gravata da un maggior tasso di trasfusioni (13-18% vs 0-4%; $p < 0,003$), da tempi di ospedalizzazione più lunghi (5.4-10.5 vs 2.7-2.9 giorni; $p < 0,001$), da tempo di cateterismo più lungo (4.1 vs 1.5 giorni; $p < 0,001$). La comparsa di disuria postoperatoria è invece meno frequente dopo chirurgia (8.5% vs 10.8% a 12 mesi; $p < 0,02$) [1,2]. Nello studio randomizzato vs TURP (80 pazienti arruolati con volume prostatico medio di circa 130 ml) i risultati in termini di miglioramento dei sintomi (IPSS $\Delta -20.3$ vs 13.6; $p < 0,001$), della QoL (IPSS Q8 $\Delta -3.1$ vs 1.8; $p < 0,001$), del Qmax ($\Delta + 11.4$ vs 6.3; $p < 0,001$), e riduzione del RPM ($\Delta -71$ vs 65; $p < 0,001$) sono significativamente a favore della Chirurgia a cielo aperto. La TURP prevede minor tempo di cateterismo e di ricovero ospedaliero [3]. Nel confronto vs KTP (125 pazienti arruolati con prostate di volume medio di 90 ml) la Chirurgia a cielo aperto consente un miglioramento più evidente dei sintomi (n.s.) e della QoL ($p < 0,001$) ed un più breve tempo operatorio (50 vs 80 min; $p < 0,001$); risultano invece maggiori i tempi di cateterismo e di ospedalizzazione [4]. Nello studio vs TUMT (120 pazienti cateterizzati per ritenzione urinaria cronica, con volumi prostatici medi di 70 cc) la Chirurgia consente un significativo miglioramento dei sintomi ed una più precoce rimozione del catetere; non sono riportate differenze significative in termini di miglioramento del Qmax e della QoL. L'incidenza di complicanze postoperatorie è a favore della TUMT. I dati dello studio sono parzialmente inficiati dal fatto che alcuni pazienti del braccio chirurgico, sono stati in realtà trattati con chirurgia endoscopica [5].

6.6.1.2. TURP MONO E BIPOLARE

6.6.1.2.1. Analisi del contesto

La TURP monopolare è la procedura più utilizzata nel trattamento chirurgico della IPB. I risultati clinici a medio e lungo termine sono soddisfacenti sia in termini di miglioramento della QoL che della sintomatologia clinica. Fra le complicanze intraoperatorie la TUR syndrome risulta ancora riportata in una piccola percentuale di casi (0-5%); le complicanze postoperatorie sono relativamente poco frequenti. Il tasso di reinterventi è compreso fra il 3 ed il 5.6%. La procedura non ha impatto negativo sulla funzione

erettile, mentre una eiaculazione retrograda post-operatoria è riportata nel 53-75% dei casi. La mortalità globale non supera lo 0.4%. Non esiste un limite superiore assoluto di volume prostatico, in quanto prevalentemente legato alla esperienza dell'operatore.

La TURP bipolare è una procedura ormai affermata nel trattamento chirurgico della IPB. I risultati clinici a medio e lungo termine sono soddisfacenti, sia in termini di miglioramento della QoL che della sintomatologia clinica. L'utilizzo della soluzione salina, come liquido di irrigazione, ha determinato la sostanziale scomparsa della TUR syndrome intraoperatoria; le complicanze postoperatorie sono relativamente poco frequenti, con un trend favorevole rispetto alla TURP monopolare. Il tasso di reinterventi è compreso fra lo 0 ed il 3%. La procedura non ha impatto negativo sulla funzione erettile, mentre non sono riportati dati sulla funzione eiaculatoria. L'utilizzo della soluzione salina consente tempi operatori più lunghi, con risvolti favorevoli nell'apprendimento della procedura e nel trattamento di pazienti con ghiandole più voluminose. L'utilizzo della energia bipolare sembra fornire una maggiore efficacia coagulativa delle fonti emorragiche. Gli esperti invitati alla Consensus Conference hanno espresso perplessità circa il rischio di una maggiore incidenza di stenosi uretrali post-operatorie, correlato all'impiego di endoscopi di calibro maggiore.

6.6.1.2.2. Quesiti e sintesi della metodologia

Per la TURP la commissione ha definito i seguenti quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La TURP monopolare migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB ?

La TURP bipolare migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB ?

I relativi PICoT sono riportati nell'appendice 9.6 Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare tutti gli studi, con un follow up di almeno 12 mesi per la TURP monopolare e 12 mesi per la TURP bipolare. Nella valutazione delle complicanze intra e postoperatorie sono stati presi in considerazione tutti gli studi disponibili.

La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'appendice 9.7. il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'appendice 9.11. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti 27 lavori per la TURP monopolare e 15 per la TURP bipolare, per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi appendice 9.10) e compilato una "extraction form" (vedi appendice 9.8). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'appendice 9.9.

6.6.1.2.3. Efficacia clinica e complicanze

6.6.1.2.3.1. TURP monopolare

Il volume prostatico medio riportato negli studi analizzati è generalmente di 50-60 ml.

La QoL è stata valutata in 11 lavori, di cui 9 prospettici randomizzati versus metodiche chirurgiche alternative (3 studi vs Holep, KTP, Laser Tullio) o vs TURP bipolare (6 studi) con follow up ad 1 anno [11-19] e 2 studi osservazionali con un follow up a 12 anni [20,21]. I sintomi urinari sono stati valutati in 15 studi randomizzati con follow up ad 1 anno [11,14-19,22-29] ed uno studio osservazionale con follow up a 12 anni [21]. Le complicanze intraoperatorie, , postoperatorie precoci e tardive sono state valutate in 12 studi randomizzati vs TURP bipolare [14-18, 23,25-29,37], 1 metanalisi di studi randomizzati [30], 1 review di studi retrospettivi [31], e 5 studi osservazionali [32,33,34,35,36]. I reinterventi /durabilità sono stati considerati in 2 studi (1 review, 1 osservazionale) [31,33]. Gli eventi avversi della sfera sessuale sono stati considerati in 3 studi (1 review, 2 osservazionali) [31,32,35].

Negli studi randomizzati la QoL migliora rispetto al basale di 1,8-3,6 punti con un follow up medio di 12 mesi [11-19]. Questi risultati vengono confermati nel tempo negli studi che riportano un follow up a 2 [11] e 4 anni [18]. Nei 2 studi osservazionali, a 12 anni, il miglioramento è di 4,4 [20] e di 2,4 (IPSS Q8) [21]; questi dati provengono dalla valutazione retrospettiva di circa 150 pazienti. In 15 studi randomizzati, nei quali vengono analizzati più di 500 pazienti, è stato rilevato un miglioramento del punteggio IPSS, con follow up ad 1 anno, variabile fra 10,5 e 20 punti [11,14-19,22-29]; il miglioramento della sintomatologia sembra persistere nel tempo negli studi con un follow up a 2 [11] e 4 anni [18]. Nello studio osservazionale a 12 anni il miglioramento è stato di 6,8 punti [21]; il valore di questi dati è parzialmente inficiato dal ridotto numero di pazienti effettivamente valutati (34 pazienti valutati a 12 anni).

Le complicanze intraoperatorie riportate si riferiscono all'analisi di 1 metanalisi di studi randomizzati [30], 1 review di studi retrospettivi [31] ed 1 studio osservazionale [32], che valutano globalmente circa

10.000 pazienti. Le complicanze riportate più di frequente si riferiscono alla perforazione della capsula nello 0-5% dei casi, emorragia nello 0-7,7% dei casi, TUR syndrome nello 0-5% dei casi [30,31,32]. Nella metanalisi degli studi più recenti la perforazione della capsula si verifica mediamente nello 0,1% dei casi e la TUR syndrome nello 0,8% dei casi, per un tasso globale medio di complicanze intraoperatorie pari al 3,2% [30]. Le complicanze postoperatorie precoci si riferiscono alla valutazione di circa 19.000 pazienti; quelle riportate più di frequente sono la RUA da coaguli (5%), la RUA (0-13,3%), le UTI (1,7-4,1%), la revisione endoscopica (0-8%) [30,31,33]. La mortalità viene considerata sulla valutazione di circa 25.000 pazienti, con una incidenza variabile fra lo 0 e lo 0,4% [33,34,35]. Le complicanze postoperatorie si riferiscono alla valutazione di circa 10.000 pazienti; quelle riportate più di frequente sono l'incontinenza urinaria (1,8-5%), la stenosi uretrale (0-11,4%), la sclerosi del collo vescicale (0,3-9,2%), l'urgenza minzionale (0-38%) [14-18, 23,25-31, 36,37]. Il tasso di reinterventi per IPB varia tra il 3 e il 5,6% [31,33].

La funzione erettile risulta sostanzialmente immutata dopo TURP monopolare [32,35]. La funzione eiaculatoria risulta peggiorata in maniera statisticamente significativa [35] con una incidenza di eiaculazione retrograda postoperatoria variabile tra il 53 ed il 75% [31].

Per i risultati degli studi randomizzati di confronto rispetto a trattamenti alternativi con utilizzo di laser (Holep, KTP, Tullio) si rimanda al capitolo successivo.

6.6.1.2.3.2. TURP bipolare

Il volume prostatico medio riportato negli studi analizzati è generalmente di 50-60 ml.

Sono stati valutati complessivamente 15 lavori di cui 14 randomizzati vs Turp monopolare con follow up medio ad 1 anno [14-19, 22-29] ed 1 metanalisi di studi randomizzati su circa 900 pazienti (TURP monopolare vs Terapie chirurgiche mininvasive) [30]. Gli eventi avversi della sfera sessuale sono stati considerati in 1 studio randomizzato vs TURP monopolare [28]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per evidenti bias metodologici degli studi randomizzati, la scarsa numerosità dei pazienti ed il follow up relativamente breve degli studi selezionati.

La QoL migliora da 1,6 a 3,5 punti ad un follow up medio di 12 mesi (vs un miglioramento di 1,8-3,4 ottenuto dalla TURP monopolare) [14-19]. È stata rilevata una riduzione dell'IPSS variabile fra 10,1 e 21 punti (vs -10,5/-20 punti con TURP monopolare) [14-19, 22-29]. Questi risultati (QoL e IPSS) sembrano persistere nel tempo, ad un follow up di 4 anni [18].

Nella valutazione delle complicanze è stata analizzata una metanalisi di studi randomizzati di confronto fra TURP bipolare e monopolare con circa 450 pazienti per ogni braccio [30]. Le complicanze intraoperatorie riportate sono state globalmente pari al 1,9% (vs 3,2% TURP monopolare) [30]. Non è stato riportato nessun caso di perforazione della capsula o di TUR syndrome, mentre il tasso di trasfusioni è sovrapponibile nelle due metodiche (TURP bipolare vs monopolare). Le complicanze postoperatorie precoci sono state pari al 12% (vs 18,7% con TURP monopolare; $p < 0.03$). Nello specifico sono state rilevate: RUA da coaguli (4,3%), RUA (3,6%), UTI (2,6%), revisione endoscopica (0,5%) [30]. Le complicanze postoperatorie tardive sono state pari al 3,5% (vs 10,5% con TURP monopolare, differenza non statisticamente significativa). Sono state riportate: stenosi uretrale (0-8,4%), sclerosi del collo vescicale (0-4%), urgenza minzionale (0-2%). Il tasso di reinterventi per IPB varia tra lo 0 e il 2,9% (vs 0-7% con TURP monopolare) [30].

La funzione erettile risulta sostanzialmente immutata [28], mentre non sono riportati dati relativi alla funzione eiaculatoria.

Negli studi randomizzati di confronto fra la TURP monopolare e quella bipolare emerge come entrambe le metodiche possano garantire un significativo miglioramento dei parametri relativi alla QoL ed alla sintomatologia urinaria. In riferimento alla insorgenza di complicanze intra e/o post operatorie si nota una riduzione statisticamente significativa della TUR syndrome a favore della TURP bipolare; l'insorgenza di altre complicanze, quali in particolare la RUA da coaguli, dimostrano un trend in favore della TURP bipolare, senza che i risultati raggiungano valori statisticamente significativi. Alcuni lavori riportano tempi più brevi di cistoclisi postoperatoria, più precoce rimozione del catetere, più breve degenza ospedaliera. L'interpretazione dei dati è tuttavia condizionata negativamente da limiti di carattere metodologico degli studi considerati, relativi a scarsa numerosità del campione, eterogeneità delle procedure chirurgiche utilizzate, brevità del follow up.

6.6.1.2.4. Considerazioni economiche

Vedi capitolo 6.8.7

6.6.1.3. TUIP

6.6.1.3.1. Analisi del contesto

La TUIP garantisce risultati funzionali statisticamente non inferiori alla TURP monopolare con una incidenza di complicanze tendenzialmente inferiore. L'incidenza di reinterventi per IPB è invece significativamente più frequente dopo TUIP ($p < 0.002$ vs TURP). La eiaculazione retrograda risulta invece nettamente meno frequente dopo TUIP. I pazienti arruolati negli studi valutati avevano un volume prostatico medio di 30-40 gr. Esiste una consolidata pratica clinica che vuole questa metodica applicata a prostate di dimensioni medio-piccole. La grande maggioranza degli esperti invitati alla Consensus Conference ha indicato la metodica in pazienti con volume prostatico ≤ 30 gr.

6.6.1.3.2. Quesiti e sintesi della metodologia

Per la TUIP la commissione ha definito il seguente quesito clinico a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La TUIP migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB ?

I relativi PICOT sono riportati nell'appendice 9.6. Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare tutti gli studi, con un follow up compreso fra 12 e 60 mesi per la TUIP. Nella valutazione delle complicanze intra e postoperatorie sono stati presi in considerazione tutti gli studi disponibili.

La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'appendice 9.7. il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'appendice 9.11. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti 7 lavori per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi appendice 9.10) e compilato una "extraction form" (vedi appendice 9.8). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'appendice 9.9.

6.6.1.3.3 Efficacia clinica e complicanze

Sono stati valutati complessivamente 7 lavori di cui 6 randomizzati vs TURP monopolare con follow up variabile fra 12 e 60 mesi pubblicati tra il 1987 ed il 2002 [38-43] ed 1 metanalisi di studi randomizzati vs TURP monopolare per un numero complessivo di oltre 400 pazienti [44]. In particolare la QoL è stata valutata in un unico lavoro randomizzato vs TURP monopolare su 100 pazienti con prostate di peso < 30 gr e con follow up di 24 mesi [38]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per la scarsa numerosità dei pazienti dei lavori randomizzati, la presenza di rilevanti bias metodologici e la sostanziale imprecisione dei dati degli studi selezionati.

Il peso medio prostatico riportato negli studi analizzati è di circa 30 gr.

La TUIP determina un miglioramento della QoL di 2.5 punti (non significativo vs TURP) ad un follow up medio di 24 mesi [38]. È stato ottenuto un miglioramento dell'IPSS di 13 punti a 24 mesi che si mantiene fino a 60 mesi (12,24 punti) (non significativo vs TURP) [38-43].

Le complicanze intraoperatorie riportate nella metanalisi di studi randomizzati vs TURP monopolare sono state: TUR syndrome 0% (vs TURP 5%), emorragie 0% (vs TURP 4,5%) [44]. Le complicanze postoperatorie precoci rilevate sono state la RUA nel 4,8% (non significative vs TURP: 2,4%), le UTI nel 4,5% (non significative vs TURP: 3,5%) [44]. Le complicanze postoperatorie tardive registrate sono state la incontinenza urinaria 1,8% (non significativo vs TURP: 4,2%), la stenosi uretrale 8,7% (non significativo vs TURP: 6,4%) [7]. A favore della TUIP risultano la minore incidenza di trasfusioni (1.1% vs 28% TURP; $p < 0.001$), la minore durata della procedura chirurgica (17 min vs 36 TURP; $p < 0.001$) e della degenza postoperatoria (5.9 giorni vs 8.2 TURP; $p < 0.004$) [44]. Il tasso di reinterventi per IPB è risultato pari al 18,4% (vs 7,2% con TURP monopolare, $p < 0.002$) [44].

La funzione erettile risulta sostanzialmente invariata dopo TUIP [44]. La disfunzione eiaculatoria è riportata nel 23% dei casi con una incidenza nettamente inferiore rispetto alla TURP ($p < 0.001$) [44].

La TUIP garantisce risultati funzionali statisticamente non inferiori alla TURP monopolare con una incidenza di complicanze tendenzialmente inferiore. L'incidenza di reinterventi per IPB è invece significativamente più elevata dopo TUIP ($p < 0.002$ vs TURP). La eiaculazione retrograda risulta invece nettamente meno frequente dopo TUIP. Esiste una consolidata pratica clinica che vuole questa metodica applicata a prostate di dimensioni medio-piccole.

6.6.1.4 TUVAP MONO E BIPOLARE

6.6.1.4.1 Analisi del contesto

La TUVAP monopolare è una procedura poco utilizzata nella pratica clinica; le evidenze scientifiche scaturiscono da un numero limitato di studi clinici con poco più di 300 pazienti arruolati. I risultati funzionali, relativi a pazienti con prostate medio-piccole sembrano essere statisticamente non inferiori alla TURP monopolare con una incidenza di complicanze tendenzialmente inferiore. Gli esperti invitati alla Consensus Conference hanno votato per il 70% la opportunità di riservare la metodica a pazienti selezionati. Il 20% ritiene però che la metodica non andrebbe utilizzata.

La TUVAP bipolare è una procedura poco utilizzata nella pratica clinica; le evidenze scientifiche scaturiscono da un numero limitato di studi clinici con poco più di 460 pazienti arruolati. I risultati funzionali, relativi a pazienti con prostate medio-piccole ed a follow up a medio termine, sembrano essere statisticamente non inferiori alla TURP con una incidenza di complicanze tendenzialmente inferiore. La procedura potrebbe essere utilizzata in pazienti con problemi emocoagulativi. Gli esperti invitati alla Consensus Conference hanno votato per oltre l'80% un utilizzo da riservare a casi limitati. Il 10.9% ritiene però che la metodica non andrebbe utilizzata.

6.6.1.4.2 Quesiti e sintesi della metodologia

Per la TUVAP la commissione ha definito i seguenti quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La TUVAP monopolare migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB ?

La TUVAP bipolare migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB ?

I relativi PICOt sono riportati nell'appendice 9.6 Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare tutti gli studi, con un follow up di almeno 12 mesi per la TUVAP monopolare e 6 mesi per la TUVAP bipolare. Nella valutazione delle complicanze intra e postoperatorie sono stati presi in considerazione tutti gli studi disponibili.

La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'appendice 9.7. il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'appendice 9.11. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti 3 lavori per la TUVAP monopolare e 4 per la TUVAP bipolare, per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi appendice 9.10) e compilato una "extraction form" (vedi appendice 9.8). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'appendice 9.9.

6.6.1.4.3. Efficacia clinica e complicanze

6.6.1.4.3.1. TUVAP monopolare

Sono stati analizzati 3 studi randomizzati verso TURP su un totale di circa 330 pazienti con un volume prostatico medio pari a circa 30-40 gr. [45,46,47]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per il numero limitato di pazienti arruolati, il follow up breve, e per alcuni bias metodologici degli studi esaminati. La QoL e la valutazione sui sintomi urinari sono state considerate in 1 studio randomizzato vs TURP monopolare su 109 pazienti con prostate di peso inferiore a 60 gr [45]. Le complicanze postoperatorie sono state considerate in 3 studi randomizzati vs TURP [45,46,47]. Per la valutazione dei reinterventi/durabilità sono stati considerati 2 studi randomizzati vs Turp [45,46]. Per la valutazione degli eventi avversi della sfera sessuale è stato considerato 1 studio randomizzato vs TURP [45].

La TUVAP monopolare determina un miglioramento della QoL di 3,7-3,9 e 3,8 punti, rispettivamente a 1, 3 e 5 anni (a 3 anni p 0,04; NS vs TURP a 1 e 5 anni) [45]. Si è ottenuto un miglioramento del punteggio IPSS di 22,1 - 22,4 e 20,6 rispettivamente a 1, 3 e 5 anni di follow up (a 3 anni p 0,01; NS vs TURP a 1 e 5 anni) [45]. I risultati relativi al Qmax riportano un miglioramento sovrapponibile nei 2 gruppi a 5 anni di follow up (12.3 vs 9.3) [45]. I tempi di cateterismo (21 vs 47 h; p <0,001) e di ospedalizzazione (2-4 vs 3-5 giorni; p <0,001) sono in favore della TUVAP [45,46].

La complicanza intraoperatoria riportata è stata la perforazione della capsula (1.4%) [46]. Le complicanze postoperatorie precoci sono state: RUA da coaguli (0%, p 0,05 vs Turp), UTI (6%, NS vs Turp), ematuria (4-6%, NS vs Turp), RUA (17-23%, p 0,04 vs Turp), epididimite (1.4%, NS vs Turp). Le complicanze postoperatorie tardive sono state: stenosi uretrale (4%, NS vs Turp), sclerosi del collo vescicale (2%, NS vs Turp), incontinenza urinaria (0-5.7%) [45,46,47]. Il tasso di reinterventi è stato pari a 1.4-13% [45,46]. La funzione erettile risulta sostanzialmente immodificata (17%, NS vs Turp) [45]; i dati relativi alla funzione eiaculatoria riportano una eiaculazione retrograda post operatoria nel 72% dei casi (NS vs Turp) [45].

Dall'analisi di soli 3 studi clinici randomizzati, peraltro datati, la TUVAP monopolare sembrerebbe

garantire risultati funzionali paragonabili alla TURP monopolare con una incidenza di complicanze tendenzialmente sovrapponibile; il tasso di RUA da coaguli risulta significativamente inferiore dopo TUVAP, mentre la RUA postoperatoria risulta significativamente meno frequente dopo TURP. Alcuni lavori riportano per la TUVAP una più precoce rimozione del catetere, con più breve tempo di degenza ospedaliera.

6.6.1.4.3.2. TUVAP bipolare

Sono stati analizzati 4 studi randomizzati verso TURP bipolare con follow up variabile da 6 mesi a 10 anni [48,49,50,51]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per il basso dimensionamento degli studi (in particolare solo 17 soggetti analizzati con un follow up a 10 anni) e per la presenza di bias metodologici. La QoL e la valutazione sui sintomi urinari sono stati considerati in 3 lavori randomizzati vs TURP su 465 pazienti complessivamente con prostate di peso compreso fra 20 e 80 gr, con follow up da 6 mesi a 10 anni [48,49,50]. La TUVAP bipolare determina un miglioramento della QoL di 2.5-3, 4 e 3 punti, rispettivamente a 6 mesi, 4 e 10 anni (NS vs TURP; a 10 anni solo 17 pazienti nel braccio TUVAP) [48,49,50]. È stato riportato un miglioramento del punteggio IPSS di 14-19 a 6 mesi (NS vs TURP), 12.5 a 4 anni (NS vs TURP), di 7 a 10 anni di follow up (NS vs TURP). Il tasso di trasfusioni, il tempo di degenza ed il tempo di cateterismo risultano significativamente inferiori dopo TUVAP bipolare [48,50].

La complicanza intraoperatoria riportata è la perforazione della capsula nel 1.3% dei casi (TURP 8.7%, p 0.04) [48]. Le complicanze postoperatorie sono state considerate in 4 studi randomizzati vs TURP [48,49,50,51]. Le complicanze postoperatorie precoci sono state: RUA da coaguli (0%) (p 0.05 vs TURP), UTI (8%) (NS vs TURP), ematuria (4%) (p 0.01 vs TURP), RUA 1.3% (NS vs TURP) [48]. Le complicanze postoperatorie tardive sono state: stenosi uretrale (0-4%) (NS vs TURP), sclerosi del collo vescicale (0-1.2%) (NS vs TURP) [49,50,51]. Il tasso di reinterventi per IPB è stato pari a 8.3% a 10 anni (NS vs TURP) [49]. Per la valutazione degli eventi avversi della sfera sessuale è stato considerato 1 studio randomizzato vs TURP bipolare [51]. La funzione erettile risulta sostanzialmente immodificata (12% vs 13% dopo TURP) [51]; i dati relativi alla funzione eiaculatoria riportano una eiaculazione retrograda post operatoria nel 56% dei casi (NS vs TURP) [51].

La TUVAP bipolare sembrerebbe garantire risultati funzionali paragonabili alla TURP monopolare per prostate di dimensioni < 80 gr. Alcuni lavori riportano un minor calo di emoglobina, un minor tasso di trasfusioni, con più breve tempo di degenza ospedaliera. I risultati a medio-lungo termine però non sono ancora supportati da dati sufficientemente attendibili. La Consensus Conference di esperti ha sollevato il problema della possibile maggiore incidenza di stenosi uretrali, dovute all'utilizzo di strumenti endoscopici di calibro elevato.

6.6.1.4.4 Considerazioni economiche

Vedi capitolo 6.8.7

6.6.1.5 BIBLIOGRAFIA

1. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):160-6
2. Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *European Urology* 2006, 50(3):563-8
3. Ou R, You M, Tang P, Chen H, Deng X, Xie K. A randomized trial of transvesical prostatectomy versus transurethral resection of the prostate for prostate greater than 80 mL. *Urology.* 2010 Oct;76(4):958-61.
4. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol.* 2008 Oct;22(10):2333-40
5. Schelin S, Geertsen U, Walter S, Spångberg A, Duelund-Jacobsen J, Krøyer K, Hjertberg H, Vatne V, Richthoff J, Nordling J. Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. *Urology.* 2006 Oct;68(4):795-9
6. Suer E, Gokce I, Yaman O, Anafarta K, Göğüş O. Open prostatectomy is still a valid option for large

- prostates: a high-volume, single-center experience. *Urology*. 2008 Jul;72(1):90-4.
7. 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. *BJU Int*. 2003; 91: 196-200
 8. Helfand B, Mouli S, Dedhia R, McVary KT. Management of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia with open prostatectomy: results of a contemporary series. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2557-61
 9. Moslemi MK, Abedin Zadeh M. A modified technique of simple suprapubic prostatectomy: no bladder drainage and no bladder neck or hemostatic sutures. *Urol J*. 2010 Winter;7(1):51-5
 10. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, Stief CG, Reich O. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1419-22
 11. Wilson LC, Gilling PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM et al. A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *European Urology* 2006, 50(3):569-73.
 12. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello AJ. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *Journal of Endourology* 2006, 20(8):580-5.
 13. Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, Han BM, Shao Y, Zhang YN. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *European Urology* 2008, 53(2):382-9.
 14. Yang S, Lin WC, Chang HK, Hsu JM, Lin WR, Chow YC, Tsai WK, Lee TA, Lo KY, Chow K, Chen M. Gyrus plasmasect: is it better than monopolar transurethral resection of prostate? *Urol Int*. 2004;73(3):258-61.
 15. Singh H, Desai MR, Shrivastav P, Vani K. Bipolar versus monopolar transurethral resection of prostate: randomized controlled study. *Journal of Endourology* 2005, 19(3):333-8.
 16. Seckiner I, Yesilli C, Akduman B, Mungan NA. A prospective randomized study for comparing bipolar plasmakinetic resection of the prostate with standard TURP. *Urology international* 2006, 76(2):139-43
 17. Iori F, Franco G, Leonardo C, Laurenti C, Tubaro A, Amico F et al. Bipolar transurethral resection of prostate: clinical and urodynamic evaluation. *Urology* 2008, 71(2):252-5.
 18. Autorino R, Damiano R, Di LG, Quarto G, Perdoni S, D'Armiento M et al. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *European Urology* 2009, 55(4):922-31.
 19. Kong CH, Ibrahim MF, Zainuddin ZM. A prospective, randomized clinical trial comparing bipolar plasma kinetic resection of the prostate versus conventional monopolar transurethral resection of the prostate in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ann Saudi Med*. 2009 Nov-Dec;29(6):429-32.
 20. Mishriki SF, Grimsley SJ, Nabi G, Martindale A, Cohen NP. Improved quality of life and enhanced satisfaction after TURP: prospective 12-year follow-up study. *Urology* 2008, 72 (2): 322-6
 21. Masumori N, Furuya R, Tanaka Y, Furuya S, Ogura H, Tsukamoto T. The 12-year symptomatic outcome of transurethral resection of the prostate for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction compared to the urodynamic findings before surgery. *BJU Int*. 2010 May; 105(10): 1429-33.
 22. Singhanian P, Nandini D, Sarita F, Hemant P, Hemalata I. TRANSURETHRAL RESECTION OF PROSTATE: A COMPARISON OF STANDARD MONOPOLAR VERSUS BIPOLAR SALINE RESECTION. *Int Braz J Urol*, 2010; 36: 183-9.
 23. Nuhoglu B, Ayyildiz A, Karaguzel E, Cebeci O, Germiyanoglu C. Plasmakinetic prostate resection in the treatment of benign prostate hyperplasia: results of 1-year follow up. *Int J Urol* 2006;13: 21-4.
 24. Patankar S, Jamkar A, Dobhada S, Gorde V. PlasmaKinetic Superpulse transurethral resection versus conventional transurethral resection of prostate. *Journal of Endourology* 2006, 20(3):215-9
 25. Erturhan S, Erbagci A, Seckiner I, Yagci F, Ustun A. Plasmakinetic resection of the prostate versus standard transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases* 2007, 10(1):97-100
 26. Ho HS, Yip SK, Lim KB, Fook S, Foo KT, Cheng CW. A prospective randomized study comparing

- monopolar and bipolar transurethral resection of prostate using transurethral resection in saline (TURIS) system. *European Urology* 2007, 52(2):517-22.
27. Yoon CJ, Kim JY, Moon KH, Jung HC, Park TC. Transurethral resection of the prostate with a bipolar tissue management system compared to conventional monopolar resectoscope: one-year outcome. *Yonsei Med J*. 2006 Oct 31;47(5):715-20
 28. Chen Q, Zhang L, Fan QL, Zhou J, Peng YB, Wang Z. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. *BJU Int*. 2010 Nov; 106(9): 1339-43.
 29. Bhansali M, Patankar S, Dobhada S, Khaladkar S. Management of large (>60 g) prostate gland: PlasmaKinetic Superpulse (bipolar) versus conventional (monopolar) transurethral resection of the prostate. *Journal of Endourology* 2009, 23(1):141-5.
 30. Ahyai SA, Gillig P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, Speakman MJ, Stief CG. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol*. 2010 Sep;58(3):384-97.
 31. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of Transurethral Resection of the Prostate (TURP)—Incidence, Management, and Prevention. *Eur Urol*. 2006 (50): 969-980.
 32. Poulakis V, Ferakis, N., Witzsch, U., de Vries, R., Becht, E. Erectile dysfunction after transurethral prostatectomy for lower urinary tract symptoms: results from a center with over 500 patients. *Asian J Androl* 2006; 8: 69.
 33. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, Lack N, Stief CG. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):246-9.
 34. Jeldres C, Isbarn H, Capitanio U, Zini L, Bhojani N, Shariat SF, Cloutier V, Lattouf JB, Duclos A, Jolivet-Tremblay M, Valiquette L, Saad F, Graefen M, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI. Development and external validation of a highly accurate nomogram for the prediction of perioperative mortality after transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2009 Aug;182(2):626-32.
 35. Muntener M, Aellig S, Kuettel R, Gehrlach C, Sulser T, Strebelt RT. Sexual function after transurethral resection of the prostate (TURP): results of an independent prospective multicentre assessment of outcome. *Eur Urol*. 2007 Aug;52(2):510-5.
 36. Kim TI, Song JM, Chung HC. Analysis of the factors causing bladder irritation after transurethral resection of the prostate. *Korean J Urol*. 2010 Oct;51(10):700-3.
 37. Michielsen DP, Coomans D, Peeters I, Braeckman JG. Conventional monopolar resection or bipolar resection in saline for the management of large (>60 g) benign prostatic hyperplasia: an evaluation of morbidity. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2010 Aug;19(4):207-13.
 38. Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourology and Urodynamics* 2002, 21(2):112-6.
 39. Larsen EH, Dorflinger T, Gasser TC, Gravensen PH, Bruskevitz RC. Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hypertrophy. A preliminary report. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplementum* 1987, 104:83-6.
 40. Dorflinger T, Jensen FS, Krarup T, Walter S. Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1992, 26(4):333-8
 41. Riehmman M, Knes JM, Heisey D, Madsen PO, Bruskevitz RC. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 1995, 45(5):768-75.
 42. Saporta L, Aridogan IA, Erlich N, Yachia D. Objective and subjective comparison of transurethral resection, transurethral incision and balloon dilatation of the prostate. A prospective study. *European Urology* 1996, 29(4):439-45.
 43. Jahnson S, Dalen M, Gustavsson G, Pedersen J. Transurethral incision versus resection of the prostate for small to medium benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Urology* 1998, 81(2):276-81.
 44. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of

- transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol.* 2010 Feb;28(1):23-32
45. 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* 2003, 61(6):1166 - 71
 46. Gallucci M, Puppo P, Perachino M, Fortunato P, Muto G, Breda G et al. Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *European Urology* 1998, 33(4): 359-64.
 47. Nuhoglu B, Ayyildiz A, Fidan V, Ersoy E, Huri E, Germiyanoglu C. Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than standard transurethral prostatectomy? 5-year follow-up. *Journal of Endourology* 2005, 19(1):79-82.
 48. Geavlete B, Multescu R, Dragutescu M, Jecu M, Georgescu D, Geavlete P. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate: 'the better choice' in benign prostatic hyperplasia? *BJU Int.* 2010 Dec;106(11):1695-9.
 49. Hoekstra RJ, Van Melick HH, Kok ET, Ruud Bosch JL. A 10-year follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia; long-term results of a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2010 Sep;106(6):822-6
 50. Hon NH, Brathwaite D, Hussain Z, Ghiblawi S, Brace H, Hayne D, Coppinger SW. A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with PlasmaKinetic vaporization of the prostate: physiological changes, early complications and long-term followup. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):205-9.
 51. Kaya C, Ilktac A, Gokmen E, Ozturk M, Karaman IM. The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. *BJU Int.* 2007 Apr;99(4):845-8

6.6.2.

Terapia Chirurgica (parte B): Laserterapie

6.6.2.1. ANALISI DEL CONTESTO

Attualmente la TURP monopolare e la chirurgia a cielo aperto sono le terapie chirurgiche per i pazienti affetti da LUTS/IPB. La TURP monopolare resta efficace sia da un punto di vista clinico che di costi offrendo un miglioramento sintomatologico duraturo nel tempo .

La chirurgia a cielo aperto è stata considerata fino ad oggi il trattamento standard per pazienti sintomatici con adenomi voluminosi.

Nel 21° secolo il trattamento chirurgico della BPH continua ad evolvere, tendendo alla min invasività ricercando procedure endoscopiche alternative alla chirurgia a cielo aperto.

Tra le nuove opzioni chirurgiche rientrano tutte le resezioni transuretrali con i diversi tipi di laser (Olmio, KTP, Tullio).

6.6.2.2. QUESITI E SINTESI DELLA METODOLOGIA

Per la terapia chirurgica con laser la commissione ha definito i 3 quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

La HOLEP migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

Il laser Tullio migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

Il Laser KTP migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

I relativi PICoT sono illustrati nell'appendice 9.6 Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare solo gli studi prospettici randomizzati o prospettici con durata di almeno 2 anni.

La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'appendice 9.7. il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'appendice 9.11. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti lavori per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi appendice 9.10) e compilato una "extraction form" (vedi appendice 9.8). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'appendice 9.9.

6.6.2.3. ALTRE CONSIDERAZIONI INIZIALI

Gli studi analizzati valutavano l'efficacia della holep vs chirurgia a cielo aperto,vs TURP monopolare e vs TURP bipolare. Valutavano inoltre l'efficacia del KTP vs la chirurgia a cielo aperto e TURP monopolare e l'efficacia della Vaporesezione con TULLIO vs TURP monopolare e l'efficacia della vaporenucleazione senza confronto.

6.6.2.4. ENUCLEAZIONE PROSTATICA CON LASER AD OLMIO (HOLEP)

Sono stati estratti 6 lavori, 5 prospettici randomizzati[1-5] di confronto vs TURP monopolare, bipolare e chirurgia a cielo aperto con follow up variabili da 2-3 aa, 1 aa e 2-5 aa rispettivamente ed uno che riportava i dati della TURP monopolare con un follow up di 72 mesi . In questo lavoro i dati si riferiscono ai soli pazienti sottoposti a TURP originariamente inseriti in 3 studi prospettici randomizzati [6].

6.6.2.4.1. Sintomi e qualità di vita

La HOLEP ha mostrato un miglioramento costante per quanto riguarda la Qol rispetto ai dati preoperatori e questo miglioramento era sovrapponibile alla terapia chirurgica di confronto. Lo studio di Gil-ling[6] permette di certificare che i miglioramenti si mantenevano anche a 72 mesi (Tabella 6.6.2.4.1- 1).

Nello studio di confronto con la chirurgia a cielo aperto dove veniva riportato questo dato il miglioramento della Qol rispetto ai dati preoperatori è risultato del 60% ($\Delta 2,6$) ad un follow up di 24 m [1].

Nello studio di confronto con TURP monopolare dove veniva analizzata la Qol, il miglioramento rispetto ai dati preoperatori è risultato del 70% ($\Delta 3,6$) ad un follow up di 24 mesi [3].

Il miglioramento della Qol si manteneva anche a 72 mesi + 60% ($\Delta 3,1$) come dimostrato dallo studio

nested di Gilling[6]

Per quanto riguarda l'IPSS, la HOLEP evidenzia anche qui un miglioramento rispetto ai dati preoperatorii miglioramento che risulta sovrapponibile a quello ottenuto con le tecniche chirurgiche di confronto (Tabella 6.6.2.4.1- 1).

I miglioramenti dell'IPSS con la HOLEP rispetto ai dati preoperatori erano sovrapponibili a quelli ottenuti con la chirurgia a cielo aperto: -60% (Δ 12,2) a 24 mesi [1] e -80% (Δ 18,9) a 60 mesi di follow up [2].

Anche negli studi di confronto con la TURP monopolare i miglioramenti dell'IPSS evidenziati con la HOLEP rispetto ai dati preoperatori erano sovrapponibili alla tecnica chirurgica di confronto -70%,-80% (Δ 19,9 e 19,4) ad un follow up di 24 e 36 mesi rispettivamente [3,4].

Questi miglioramenti si mantenevano anche a 72 mesi -66% (Δ 17,2) [6]

Nello studio di confronto con la TURP monopolare i miglioramenti dell'IPSS rispetto ai dati preoperatori risultava del -70% (Δ 18,2) sovrapponibile anche qui alla tecnica confrontata) [5] (Tabella 6.6.2.4.1- 1).

TABELLA 6.6.2.4.1-- 1. Efficacia della HOLEP su sintomi, e qualità di vita [1-6]							
		Vs Chirurgia cielo aperto 24 m	Vs Chirurgia cielo aperto 60 m	Vs TURP Monopolare 24 m	Vs TURP monopolare 36 mesi	72 mesi	Vs TURP bipolare 12 m
Symptom Score		60%	80%	70%	80%	66%	70%
		Δ 12,2	Δ 18,9	Δ 19,9	Δ 19,4	Δ 17,2	Δ 18,2
QoL	I-PSS Q8	-60%	NR	-70%	NR	60%	NR
		Δ 2,6	NR	Δ 3,6	NR	Δ 3,1	NR
NR: non riportato							

6.6.2.4.2. Tempo di cateterizzazione e di degenza

Entrambi i parametri si sono dimostrati inferiori per la HOLEP nei confronti della TURP monopolare e della chirurgia a cielo e sovrapponibili invece nei confronti della TURP bipolare.

TABELLA 6.6.2.4.2.- 1 Tempo di cateterizzazione e di degenza		
	Tempo di cateterizzazione espresso in giorni	Tempo di Degenza espresso in giorni
HOLEP	0,75-1,5	1-4,1
TURP monopolare	1,8	2,1-3,5
TURP bipolare	1	1,3
Chirurgia a cielo aperto	4,1-8,1	5,5-10,4

6.6.2.4.3. Eventi avversi

In tutti gli studi presi in considerazione le complicanze post-operatorie tardive erano difficilmente valutabili, in quanto era presente una imprecisione assoluta dei dati e pertanto la commissione ha deciso di non riportarle.

Sono stati perciò presi in considerazione le complicanze intraoperatorie quando riportate: Bladder mucosal injury e diatermocoagulazione per sanguinamento (DTC); e le complicanze post-operatorie precoci quali : emotrasfusioni e ritenzione urinaria acuta ed il numero di reinterventi occorso durante il follow up per ogni procedura chirurgica (Tabella 6.6.2.4.3- 1)

Per quanto riguarda la HOLEP i pazienti analizzati sui 6 studi sono risultati 271 per la percentuale dei reinterventi e delle emotrasfusioni. Mentre per la percentuale delle complicanze intraoperatorie e per quella della Rau i pazienti analizzati sono stati 200 visto che mancavano i 71 del lavoro nested di Gilling [6].

Il numero dei pazienti analizzati era di 80 per la TURP monopolare, 20 per la TURP bipolare e 100 per la chirurgia a cielo aperto.

Analizzando i dati riportati in tabella 6.6.2.4.3- 1 bisogna tener conto che la bladder mucosal injury è una complicanza di esclusiva competenza della HOLEP che però non ha richiesto nessun intervento ancillare ed era peraltro riportata solo nello studio di Naspro (3/40: 7,3%).

Solo la HOLEP e la TURP bipolare non hanno presentato emotrasfusioni contro percentuali del 3,7% e del 10% riportate nella TURP monopolare e nella chirurgia cielo aperto [Tabella 6.6.2.4.3- 1].

Le percentuali di Rau erano più alte nella TURP bipolare: 20%, rispetto alla HOLEP, TURP monopolare e chirurgia a cielo aperto: 9%, 11%,5% rispettivamente.

Il numero di pazienti che richiedevano una dtc intraoperatoria era più alto nella TURP monopolare : 5% rispetto alla chirurgia a cielo aperto e d HOLEP : 3% e 2,5% rispettivamente. Questo evento non si è mai presentato nei 20 pazienti sottoposti a TURP bipolare.

Il numero totale dei reinterventi totale (per IPB, stenosi uretrale e sclerosi del collo) era inferiore per la HOLEP e TURP bipolare: 6,6% e 5% rispettivamente rispetto alla chirurgia a cielo aperto e la TURP monopolare: 7% e 10% rispettivamente

Il dato dei reinterventi per quanto riguarda la HOLEP è valutato su 271 pazienti ed un follow up molto lungo di 72 mesi che è testimonianza della durabilità dell'intervento stesso [Tabella 6.6.2.4.3- 1].

Tabella 6.6.2.4.3- 1. Eventi Avversi/Reinterventi:												
	HOLEP			TURP MONO-POLARE			TURP BIPOLARE			CHIRURGIA CIELO APERTO		
	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%
Bladder mucosal injury	3	271	1.1	0	80	0	0	20	0	0	100	0
Emotrasfusioni	0	271	0	3	80		0	20	0	10	100	10
RAU	18	200	9	9	80	11	4	20	4	5	100	5
DTC	5	200	2.5	4	80	5	0	0	0	3	100	3
Reinterventi	18	271	6.6	8	80	10	1	1	5	7	100	7

Al termine di questa analisi si può affermare che la HOLEP è una valida alternativa in termini di efficacia alle due chirurgie standard di riferimento TURP monopolare e chirurgia a cielo aperto, con una riduzione dei tempi di cateterizzazione e di degenza ed una assenza di emotrasfusioni.

La percentuale dei reinterventi che nonostante un follow up più lungo è leggermente inferiore per la HOLEP rispetto alle altre due metodiche standard permette di affermare che è un intervento duraturo nel tempo (6 aa).

Nonostante queste evidenze bisogna sottolineare che a tutt'oggi solo pochi centri in Italia utilizzano stabilmente questa metodica similmente a come avviene anche in altre nazioni.

6.6.2.4.4. Considerazioni economiche

Nelle linee guida NICE è illustrata una modellizzazione economica costo-efficacia che compara la HOLEP con la TURP [8,9]. L'analisi è di moderata qualità metodologica ed è interamente applicabile solo nel contesto del servizio sanitario del Regno Unito. Lo studio rileva che la HOLEP porta ad un incremento di costo per paziente di 7862 £, con un ICER (Incremental costeffectiveness ratio -£/QALY) a sfavore della HOLEP stessa.

6.6.2.4.5. Bibliografia

1. Naspro R, Suardi N, Salonia A et al. Holmium Laser Enucleation of the Prostate vs Open Prostatectomy for Prostates > 70 g: 24-Month Follow-up Eur Urol 2006; 50:563-568
2. Kuntz RM, Lehrich K and Ahyai A. Holmium Laser Enucleation of the prostate vs Open Prostatectomy for Prostates greater than 100 grams: 5-year Follow-up Results of Randomised Clinical Trial Eur Urol 2008; 53:160-168
3. Wilson LC, Gilling PJ, Williams A. A Randomised Trial comparing Holmium Laser Enucleation vs Transurethral resection in the Treatment of Prostate larger than 40 grams. results at 2 years. Eur Urol 2006; 50: 569-573
4. Ahyai SA, Leirich K and Kuntz RM Holmium Laser Enucleation vs Transurethral Resection of the prostate: 3 -Year Followup Results of a Randomized Clinical Trial Eur Urol 2007; 52:1456-1464
5. Neill MG, Gilling PJ, Kennett KM et al. Randomized Trial Comparing Holmium Laser Enucleation of prostate with Plasmakinetic Enucleation of Prostate for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia Urology 2006; 68: 1020-1024
6. Gilling PJ, Aho TE, Frampton et al. Holmium Laser Enucleation of the Prostate: Results at 6 Years Eur Urol 2008; 53:744-749
7. Chapple C, Billington A, Joachim P, Ladds T, Latham R, Lucas M, N'Dow J, Rees J, Spinks J, Speakman M, Turner W, Wagg A. The management of lower urinary tract symptoms in men: methods, evidence and guidance, produced by the National Clinical Guidelines Center 2010, <http://guidance.nice.org.uk/CG97> last accessed 12/30/2010
8. Chapple C, Billington A, Joachim P, Ladds T, Latham R, Lucas M, N'Dow J, Rees J, Spinks J, Speakman M, Turner W, Wagg A. The management of lower urinary tract symptoms in men. Appendices A-H, produced by the National Clinical Guidelines Center 2010, <http://guidance.nice.org.uk/CG97> last accessed 12/30/2010.

6.6.2.5. LASER a TULLIO

Le tecniche endoscopiche che utilizzano il Tullio in letteratura sono diverse. Abbiamo analizzato:

la Vaporesezione o Thullium laser resection of the prostate-tangerine technique (TmLRP), tecnica simile alla TURP; il dispositivo utilizzato era Laser LISA con una potenza di 50 Watt;

la Vapoenucleazione, tecnica simile alla Holep che prevede anche l'uso di un morcellatore (Piranha Wolf) che utilizza un dispositivo laser LISA (RevoliX) con una potenza di 70 Watt.

6.6.2.5.1. Vaporesezione

E' stato valutato un solo lavoro prospettico randomizzato vs TURP con un follow up breve di soli 12 mesi)[1].

La qualità è stata giudicata bassa per il follow up inadeguato, per la presenza di expert bias per il braccio TURP che penalizzava tutti gli outcome analizzati e per avere selezionato una popolazione con sintomatologia estremamente severa. In questo lavoro va inoltre ricordato che la potenza usata era solo di 50 Watt.

6.6.2.5.1.1 Sintomi e qualità di vita

A 12 mesi dall'intervento, la Vaporesezione con Tullio mostra un miglioramento della Qol rispetto ai dati preoperatori paragonabile alla TURP: 80% ($\Delta 3,76$) costante per quanto riguarda la Qol rispetto ai dati preoperatori [Tabella 6.6.2.5.1.1.-1].

Per quanto riguarda l'IPSS, la Vaporesezione evidenzia anche qui un miglioramento rispetto ai dati preoperatori, miglioramento che risulta sovrapponibile a quello ottenuto con la TURP monopolare: -80% ($\Delta 18,4$) a 12 mesi [1] [Tabella 6.6.2.5.1.1.-1].

Tabella 6.6.2.5.1.1.-1 Efficacia di Vaporesezione e vapoenucleazione su sintomi e qualità di vita [1-2]		
	Vaporesezione Vs TURP 12 m	Vapoenucleazione 18 m
Symptom Score Q	80%	60%
	Δ 18,4	Δ11,6
QoL I-PSS Q8	-80%	-70%
	Δ3,76	Δ3,15

6.6.2.5.1.2. Tempo di cateterizzazione e degenza

Entrambi i parametri si sono dimostrati inferiori per la Vaporesezione rispetto alla TURP monopolare [Tabella 6.6.2.5.2.- 1]

TABELLA 6.6.2.5.2.- 1 Tempo di cateterizzazione e di degenza		
	Tempo di cateterizzazione espresso in giorni	Tempo di Degenza espresso in giorni
Vaporesezione	1,8	4,8
TURP monopolare	3,6	6,7

6.6.2.5.1.3- Eventi avversi

Non sono state riportate complicanze intraoperatorie in entrambi i trattamenti.

Le complicanze postoperatorie precoci analizzate sono state la Tur syndrome che era presente solo nel gruppo della TURP con percentuale del 2,1% e la urge incontinenza 23% vs 31%

Non c'è stato nessun caso di emotrasfusioni nel braccio del Tullio vs il 4,2% del braccio della TURP

Come complicanza postoperatoria tardiva è stata analizzata la Stress incontinenza con percentuali del 2,1% per la TURP e nessun caso per il Tullio [Tabella 6.6.2.5.1.3.-1].

Tabella 6.6.2.5.1.3.-1 Eventi Avversi/Reinterventi [1,2]									
	Vaporesezione			TURP Monopolare			Vapoenucleazione		
	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%	Eventi	PZ	%
Sanguinamento intraop.	0	52	0	0	48	0	5	88	5,6
Emotrasfusioni	0	52	0	2	48	4,2	2	88	2,2
Tur Syndrome	0	52	0	1	48	2,1	0	88	0
Urge Incontinenza	12	52	23	15	48	31	6	88	6,8
Disuria	0	52	0	0	48	0	17	88	27
Reinterventi	1	52	1,9	3	48	6,3	4	88	4,5

Il numero totale dei reinterventi totale (per IPB, stenosi uretrale e sclerosi del collo) era inferiore per la Vaporesezione rispetto alla TURP: 1,9 % e 6,3% rispettivamente.

Al termine di questa analisi scaturita da evidenze di bassa qualità si può affermare che la Vaporesezione è un'opzione terapeutica che mostra un miglioramento dei parametri soggettivi rispetto ai dati

preoperatori. Chiaramente questi dati vanno confermati da lavori di altri gruppi e da follow up adeguati

Nonostante i dati della letteratura siano ancora insufficienti bisogna sottolineare che a tutt'oggi esistono centri in Italia che utilizzano stabilmente questa metodica.

6.6.2.5.2. Vapoenucleazione

E' stato valutato un solo lavoro di fattibilità con dati di durabilità intermedia: follow up breve di 18 mesi)[2].

La qualità è stata giudicata molto bassa per il follow up inadeguato, per la mancanza di un gruppo di controllo e per la mancata valutazione di diversi outcome come tempo di cateterizzazione e di degenza e complicanze post-operatorie tardive.

In questo lavoro va inoltre ricordato che la potenza usata era di 70 Watt.

6.6.2.5.2.1. Sintomi e qualità di vita

A 18 mesi dall'intervento, la Vapoenucleazione con Tullio mostra un miglioramento della QoL rispetto ai dati preoperatori del 70% (Δ 3,15) [2] (Tabella 6.4.2.5.1.1-1).

Per quanto riguarda l'IPSS, la Vapoenucleazione evidenzia anche qui un miglioramento rispetto ai dati preoperatori: -60% (Δ 11.6) a 18 mesi [2] (Tabella 6.4.2.5.1.1-1).

6.6.2.5.2.2. Tempo di cateterizzazione e di degenza

Non sono riportati i dati sulla durata della cateterizzazione e della degenza.

6.9.2.5.2.3. Eventi avversi

Non sono state riportate complicanze post-operatorie tardive.

La complicanza intraoperatoria analizzata è stato il sanguinamento con percentuale del 3,4%

La percentuale di emotrasfusione è stata del 2,2%.

La complicanze postoperatorie precoci analizzata è stata la disuria con una incidenza del 6,8%. [Tabella 6.6.2.5.1.3.-1]

Il numero totale dei reinterventi (per IPB, stenosi uretrale e sclerosi del collo) è risultato del 4,5%. [Tabella 6.6.2.5.1.3.-1].

Al termine di questa analisi scaturita da evidenze di qualità veramente bassa si può affermare che la Vapoenucleazione è un'opzione terapeutica che mostra un miglioramento dei parametri soggettivi rispetto ai dati preoperatori. Chiaramente questi dati vanno confermati da lavori prospettici randomizzati con follow up adeguati

Nonostante i dati della letteratura siano ancora insufficienti bisogna sottolineare che a tutt'oggi esistono centri in Italia che utilizzano stabilmente questa metodica.

6.6.2.5.3. Bibliografia

1. Xia SJ, Zhuo J, Sun SW et al. Thulim Laser vs Standard Transurethral resection of the Prostate: A Randomized Prospective Trial Eur Urol 2008; 53: 382-390
2. Bach T, Netsch C, Haecker A et al. Thulim :YAG Laser Enucleation (VapoEnucleation) of the Prostate: safety and durability during intermediate –term follow up. World J Urol 2010; 28:39-43

6.6.2.6. KTP

Sono stati estratti 5 lavori, 4 prospettici randomizzati [1-4] di confronto: vs TURP Monopolare con follow up variabile da 6-36 mesi (3 lavori); vs chirurgia a cielo aperto (1 lavoro) con un follow up di 18 mesi ed uno prospettico non randomizzato vs TURP monopolare con follow up di 2 anni [5].

La fotovaporizzazione della prostata veniva eseguita in 4 studi con GeenLight PV laser generator con un sistema di 80 Watt [1,2,3,4]

Nel lavoro di Al-Ansari la fotovaporizzazione della prostata veniva eseguita con GreenLight HPS(GLL) con un sistema di 120 Watt [1].

A causa delle diverse apparecchiature utilizzate e del follow up inadeguato per testimoniarne la durabilità la qualità delle evidenze è stata giudicata bassa.

6.6.2.6.1. Sintomi e qualità di vita

Per quanto riguarda la valutazione della QOL abbiamo a disposizione i dati di 2 soli lavori: uno con follow up di 18 mesi per il confronto con la chirurgia a cielo aperto[1]; ed uno con follow up di 12 mesi per il confronto con la TURP[2]

I miglioramenti ottenuti rispetto ai dati preoperatori sono risultati paragonabili a quelli delle tecniche di confronto e rispettivamente del 66% (Δ 2,9) per il lavoro di confronto con la chirurgia a cielo aperto [1]; ed un miglioramento intorno al 60% (Δ 2) nel lavoro di confronto con la TURP [2] [Tabella 6.6.2.6.1-1] Ovviamente a causa dell'esiguo follow up questi miglioramenti andranno valutati nel tempo. Per quanto riguarda lo studio di Skolarikos i dati pubblicati erano un'analisi ad interim a cui dovrebbe seguire la pubblicazione con i risultati a 5 aa.

Per quanto riguarda l'IPSS, i dati relativi al KTP sono discordanti e non sempre in favore del KTP stesso [Tabella 6.6.2.6.1.-1].

Nello studio di confronto con la chirurgia a cielo aperto[1] si è avuto un miglioramento rispetto ai dati preoperatori pari al 50% (Δ 10) a 18 mesi un poco inferiore rispetto a quello ottenuto con la chirurgia a cielo aperto: 60% (Δ 12,5).

Nei confronti della TURP i dati sull'IPSS dei 3 studi RCT presi in considerazione sono discordanti tra loro e non permettono di trarre conclusioni certe. Nello studio di Bouchier Hayes [2] con un follow up di soli 12 mesi erano un poco superiori per il KTP: 65% (Δ 16,7) vs 57% (Δ 14,5), nello studio di All-Ansari[3]. I miglioramenti erano superiori per la TURP: 70% (Δ 19,6) vs 63% (Δ 19) ad un follow-up di 36 mesi; viceversa nello studio di Horasanli [4] con un follow-up di soli 6 mesi si evidenzia una netta differenza in favore della TURP: 68% (Δ 13,8) vs 30% (Δ 5,8) [Tabella 6.6.2.6.1.-1].

TABELLA 6.6.2.6.1-1. Efficacia del KTP su sintomi e qualità di vita [1-4]

	Vs Chirurgia cielo aperto 18 m	Vs TURP monopolare 6 m	Vs TURP monopolare 12 m	Vs TURP monopolare 36 mesi
Symptom Score Q	50%	30%	65%	63%
	Δ 10	Δ 5,8	Δ 16,7	Δ 17
QoL I-PSS Q8	-66%	NR	-60%	NR
	Δ 2,9	NR	Δ 2	NR
NR: non riportato				

6.6.2.6.2. Tempo di cateterizzazione e di degenza

Entrambi i parametri si sono dimostrati inferiori per il KTP nei confronti della TURP monopolare e della chirurgia a cielo aperto [Tabella 6.6.2.6.2.-1].

TABELLA 6.6.2.6.2-1

	Tempo di cateterizzazione espresso in giorni	Tempo di Degenza espresso in giorni
KTP	0,6-1,7	1-1,2
TURP monopolare	1,9-4,8	1,9-4,9
Chirurgia a cielo aperto	5	6

6.6.2.6.3. Eventi avversi

In tutti gli studi presi in considerazione le complicanze post-operatorie tardive erano difficilmente valutabili in quanto era presente una imprecisione assoluta dei dati e pertanto la commissione ha deciso di non riportarle.

Sono stati perciò prese in considerazione le complicanze intraoperatorie quando riportate (diatermocoagulazione per sanguinamento;) e le complicanze post-operatorie precoci quali: emotrasfusioni e disuria ed il numero di reinterventi occorso durante il follow up per ogni procedura chirurgica (Tabella 6.6.2.6.3-1).

Il numero dei pazienti analizzati per gli eventi avversi è stato di 336 per il KTP, 210 per la TURP monopolare e 60 per la chirurgia a cielo aperto.

La percentuale delle complicanze intraoperatorie per quanto riguarda il sanguinamento che richiedeva una diatermocoagulazione nei 3 lavori in cui era documentato era sempre presente per il KTP con percentuali variabili dal 5-8% ed in un solo lavoro per la TURP: 5% [2,3,5]. Per quanto concerne il il lavoro di confronto con la chirurgia a cielo aperto la percentuale di diatermocoagulazione per il gruppo del KTP era dell'8% vs 0%[1] [Tabella 6.6.2.6.3-1].

Per quanto riguarda le complicanze post-operatorie precoci in riferimento alla disuria, le percentuali nei 3 lavori che riportavano il dato variavano per il KTP dal 10 al 32% vs 5-93% per la TURP [2,3,5]. Nel lavoro di Skolarikos[1] la percentuale di disuria era del 15% per il KTP vs 20% per i pz sottoposti a chirurgia a cielo aperto [Tabella 6.6.2.6.3-1].

Non si verificavano emotrasfusioni nei pazienti sottoposti a KTP rispetto al 2-20% dei pazienti sottoposti a TURP. La percentuale di trasfusioni del 20% (12/60) pazienti riportata da Al-Ansari[3] è sicuramente superiore ai dati della letteratura. Per quanto concerne il lavoro di confronto con la chirurgia a cielo aperto anche in questo caso non vi erano emotrasfusioni nel gruppo del KTP vs un 13,3% del gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto [Tabella 6.6.2.6.3-1].

La percentuale dei reinterventi era nettamente superiore per i pz sottoposti a KTP rispetto alla TURP: 16-23,9% vs 5-9% [2,3,4], mentre era paragonabile tra KTP e chirurgia a cielo aperto: 4,6% vs 5% [2] [Tabella 6.6.2.6.3-1]

Tabella 6.6.2.6.3.-1. Eventi Avversi/Reinterventi									
	KTP			TURP MONOPOLARE			CHIRURGIA A CIELO APERTO		
	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%
Emotrasfusioni	0	336	0	16	210	7,6	8	60	13,3
Diatermocoagulazione	15	336	4,5	8	210	3,8	0	60	0
Perforazione capsulare	0	336	0	19	210	9	0	60	0
Tur Syndrome	0	336	0	4	210	1,9	0	60	0
Disuria	54	336	16	68	210	32,3	15	60	25
Reinterventi	34	336	10	15	210	7	3	60	5

Analizzando i dati riportati in Tabella 6.6.2.6.3-1 dove sono presenti gli eventi avversi cumulativi per procedura chirurgica, si evince che solo il KTP non ha presentato emotrasfusioni contro percentuali del 7,6% e del 13,3% riportate nella TURP monopolare e nella chirurgia cielo aperto rispettivamente..

Le percentuali di disuria erano più alte nella TURP monopolare (32,3%) rispetto alla chirurgia a cielo aperto (25%) ed al KTP (16%).

Il numero di pazienti che richiedevano una DTC intraoperatoria era più alto nel KTP : 4,5% rispetto alla TURP monopolare: 3,8%. Questo evento non si è mai presentato nei 60 pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto.

Il numero dei reinterventi totale (per IPB, stenosi uretrale e sclerosi del collo) era superiore per il

KTP: 10% rispetto alla TURP monopolare ed alla chirurgia a cielo aperto: 7% e 5%, rispettivamente.

Al termine di questa analisi scaturita da evidenze di bassa qualità si può affermare che il KTP è un'opzione terapeutica che mostra un buon miglioramento dei parametri soggettivi rispetto ai dati preoperatori a volte però inferiore alle tecniche chirurgiche di confronto. Inoltre questi risultati devono essere confermati con dati a lungo termine. Il KTP permette una riduzione sia dei tempi di cateterizzazione che dei tempi di degenza ed una assenza di emotrasfusioni.

La percentuale dei reinterventi nonostante un follow up non superiore ai 36 mesi in un solo lavoro [3] è risultata superiore nei pazienti sottoposti a KTP rispetto alle due metodiche standard di riferimento e pertanto non si può ancora affermare che è un intervento duraturo nel tempo.

Serviranno sicuramente studi RCT con follow up di almeno 5 anni per poter trarre conclusioni più sicure sull'efficacia della metodica.

Nonostante queste evidenze bisogna sottolineare che a tutt'oggi diversi centri in Italia utilizzano stabilmente questa metodica similmente a come avviene anche in altre nazioni.

6.6.2.6.4. Considerazioni economiche

Vedi capitolo 6.8.7.

6.6.2.6.5. Bibliografia

1. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G et al. Eighteen_Month Results of a Randomized prospective Study Comparing Transurethral Photoselective vaporization with Transvescical Open Enucleation for Prostatic Adenomas Greater Than 80 cc. J Endourol 2008; 22: 2333-2340
2. Bouchier-Hayes Dm, Van Appledorn S, Bugeja P et al. A randomized trial of Photoselective Vaporization of the Prostate Using the 80-W Potassium-Titanyl-Phosphate Laser vs Transurethral Prostatectomy, with a 1-year Follow-up BJU Int 2009; 105:964-969
3. Al-Ansari A, Younes N, Pai Sampige V et al. GreenLight HPS 120-W Laser Vaporization vs Transurethral Resection of the Prostate for treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Clinical Trial with midterm Follow-up Eur Urol 2010; 58: 349-355
4. Horasanli K, Silay MS, Altay B et al. Photoselective Potassium-Titanyl Phosphate (KTP) laser Vaporization vs Transurethral Resection of the Prostate for Prostates larger than 70mL: a short-term Prospective Randomized Trial Urology 2008; 71: 247-251
5. Tugcu V, Tasci A, Sahin S et al. Comparison of Photoselective Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate: A Prospective non Randomized Bicenter Trial with 2-Year Follow-up J Endourol 2008; 22: 1519-1525

6.7. Terapie mininvasive

6.7.1. Analisi del Contesto

Attualmente la TURP monopolare e la chirurgia a cielo aperto sono le terapie chirurgiche per i pazienti affetti da LUTS/IPB .

Nel XXI secolo il trattamento chirurgico dell'IPB continua ad evolvere, tendendo alla miniinvasività ricercando procedure endoscopiche alternative alla chirurgia a cielo aperto.

Tra le nuove opzioni terapeutiche esistono quei trattamenti definiti miniinvasivi quali TUMT, TUNA, Stent che sono stati studiati negli ultimi anni e quelli ancora in via sperimentale quali il botox.

6.7.2. Quesiti e Sintesi della Metodologia

Per le terapie mininvasive la commissione ha definito i 4 quesiti clinici a cui l'analisi della letteratura doveva rispondere:

- La TUMT migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- La TUMT migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- Gli Stent migliorano i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- Il Botox migliora i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

I relativi PICOT sono illustrati nell'*appendice 9.6* Per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica, è stato deciso di valutare solo gli studi prospettici randomizzati o prospettici con durata di almeno 2 anni.

La strategia della ricerca della letteratura è descritta in dettaglio nell'*appendice 9.7*. Il diagramma di selezione dei lavori è riportato nell'*appendice 9.11*. Alla fine dell'analisi della letteratura sono stati estratti lavori per i quali è stata fatta una formale analisi di qualità (vedi *appendice 9.10*) e compilato una "extraction form" (vedi *appendice 9.8*). La sintesi delle evidenze è consultabile nell'*appendice 9.9*.

6.7.3. Altre Considerazioni Iniziali

Gli studi analizzati valutavano l'efficacia della TUMT e della TUNA vs TURP monopolare e l'efficacia degli stent e del Botox A.

6.7.4. Transurethral Microwave Thermotherapy (TUMT)

Sono stati valutati 3 lavori prospettici randomizzati vs TURP.[1-3].

I lavori di D'Ancona e De la Rosette utilizzavano come device il Prostatron : device ad alta energia software version 2.5 . E' una procedura outpatient che richiede però una lunga cateterizzazione . Il follow up era rispettivamente di 2,5 e 3 ANNI [1-2].

Il lavoro di Mattiason utilizzava il Prostalund Feedback treatment usando il CoreTherm device E' una procedura anche essa outpatient che richiede una lunga cateterizzazione. Il follow up era di 5 aa [3].

La qualità è stata giudicata media per la imprecisione dei dati sulle complicanze intraoperatorie e per la mancata analisi del tempo di cateterizzazione e degenza (outpatients).

6.7.4.1. SINTOMI E QUALITÀ DI VITA

A 29 mesi dall'intervento, i pazienti trattati con Il Prostatron mostrano un miglioramento della Qol rispetto ai dati preoperatori paragonabile alla TURP: 60% (Δ 2,6) .[1]. Tale miglioramento a 36 mesi risultava inferiore alla TURP : 40 % vs 75% (Δ 1,7 vs Δ 3,4) [2] [Tabella 6.7.4.1-1].

Con il Prostalund la Qol a 60 mesi dall'intervento migliorava del 70% (Δ 3,2) rispetto al basale con dati paragonabili alla TURP [3].

Per quanto riguarda l'IPSS, il Prostatron a 29 mesi evidenzia anche qui un miglioramento rispetto ai dati preoperatori, miglioramento che risulta sovrapponibile a quello ottenuto con la TURP monopolare: -60% (Δ 13.1) [1]I dati di De la Rosette anche qui mostrano un miglioramento inferiore rispetto alla TURP:- 40 % vs -80 % (Δ 8,6 vs Δ 17) [2] [Tabella 6.7.4.1.-1].

Anche il Prostalund ad un follow up di 60 mesi mostra miglioramenti rispetto al basale paragonabili a quelli ottenuti con la TURP:- 65% (Δ 13,6) [3] [Tabella 6.7.4.1.-1].

Tabella 6.7.4.1-1. Efficacia di TUMT su sintomi e qualità di vita [1-3]			
	Prostatron Vs TURP		
	29 m	36 m	60 m
Symptom Score Q	60%	40%	65%
	Δ 13,1	Δ 8,6	Δ 13,6
QoL I-PSS Q8	-60%	-40%	-70%
	Δ 2,6	Δ 1,7	Δ 3,2

6.7.4.2. TEMPO DI CATETERIZZAZIONE E DEGENZA

Entrambi i parametri non sono stati riportati.

6.7.4.3. EVENTI AVVERSI

Non sono state riportate complicanze intraoperatorie in entrambi i trattamenti.

Le complicanze postoperatorie precoci analizzate sono state l'ematuria e l'urgenza minzionale: con incidenza del 0% e 8,2% per il Prostatron e dello 0% e 13 % per la TURP) [1-2] .

Il Prostalund ha mostrato una incidenza di ematuria ed urgenza minzionale dell'18% e 37% vs il 18% e 13% della TURP [3].

Non c'è stato nessun caso di emotrasfusioni in entrambi i trattamenti[1-2].

Come complicanza postoperatoria tardiva sono state analizzate. La RAU e l'UTI entrambe risultavano maggiori nel gruppo sottoposto a TUMT rispetto alla TURP : RAU nel Prostatron 1,8% vs 0% nel Prostalund 21%vs 21,7%; UTI nel Prostatron 4,6%vs 4%nel Prostalund 18% vs 13% rispettivamente[1-3] (Tabella 6.7.4.3-1).

Il numero dei reinterventi totale (per IPB, stenosi uretrale e sclerosi del collo) è risultato sempre maggiore per la TUMT rispetto al braccio di controllo [Tabella 6.7.4.3-1].

Al termine di questa analisi scaturita da evidenze di media qualità si può affermare che la TUMT è un'opzione terapeutica che mostra un miglioramento dei parametri soggettivi rispetto ai dati preoperatori, ma con percentuali di reinterventi elevata tale da giusti care la sua applicazione solo in casi selezionati.

Tabella 6.7.4.3-1. Eventi Avversi/Reinterventi [1-2]

	Prostatron			Prostalund			TURP		
	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%	Eventi	PZ	%
Emotrasfusioni	0	109	0	NR	100	NR	0	133	0
Ematuria	0	109	0	18	100	18	18	133	13,5
Urgenza	9	109	8,2	37	100	37	10	133	13,3
RAU	2	109	1,8	21	100	21	6	133	4,5
UTI	5	109	4,6	18	100	18	11	133	8,2
Reinterventi	15	109	13,8	10	100	10	4	133	3
NR: non riportato									

6.7.4.4. CONSIDERAZIONI ECONOMICHE

Vedi capitolo 6.8.7.

6.7.4.5. BIBLIOGRAFIA

1. D'Ancona FCH,FranciscaEAE, Witjes et al. Transurethral resection of the prostate vs high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia. Long-term results; BJU 1998 81;259-264
2. De La Rosette JJMCH,Laguan MP,Gravas S. et al. Transurethral Microwave thermotherapy: The gold standard for Minimally Invasive Therapies for patients with Benign Prostatic Hyperplasia? Journal of Endourology 2003; 17: 245-251
3. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S et al. Five Year Followup of Feedback Microwave Thermotherapy vs TURP for Clinical BPH: A Prospective Randomized Multicenter Study Urology 2007; 69: 91-97

6.7.5.

Transurethral Needle Ablation (TUNA)

La TUNA consiste di un generatore di radiofrequenza, un sistema ottico ed un catetere disponibile, si applica una bassa radiofrequenza 460KHz che produce necrosi.

E' stata analizzata una review sistematica della letteratura su studi RTC TUNA vs TURP [1], ed abbiamo estrapolato due lavori con un follow up di 5 e 7 anni rispettivamente [2,3].

La qualità è stata giudicata media per l'imprecisione dei dati sulle complicanze intraoperatorie e post-operatorie e per la mancata analisi del tempo di cateterizzazione. I dati sulla degenza sono riportati solo in un lavoro [2].

6.7.5.1. SINTOMI E QUALITÀ DI VITA

A 60 mesi dall'intervento, i pazienti trattati con TUNA mostrano un miglioramento della Qol rispetto ai dati preoperatori un poco inferiore alla TURP: 96% (Δ 8) vs 112 % (Δ 8,6)[2]. Tale miglioramento si manteneva a 84 mesi e sempre un poco inferiore alla TURP: 50 % vs 67% (Δ 4,17 vs Δ 5,18) rispettivamente [3] [Tabella 6.7.5.1.- 1].

Per quanto riguarda l'IPSS, la TUNA a 60 mesi evidenzia anche qui un miglioramento rispetto ai dati preoperatori, e sovrapponibile alla TURP: -61 % (Δ 13,3) [2]. Anche i dati a 84 mesi mostrano un miglioramento rispetto ai dati preoperatori ma inferiore a quelli ottenuti con la TURP :- 45 % (Δ 9,5) vs -67% (Δ 14,4) [3] [Tabella 6.7.5.1.- 1].

Tabella 6.7.5.1- 1 Efficacia di TUNA su sintomi e qualità di vita [2,3]		
	TUNA Vs TURP	
	60 m	84 m
Symptom Score Q	61%	45%
	Δ 13,3	Δ 9,5
QoL I-PSS Q8	-96%	-50%
	Δ 8	Δ 4.17

6.7.5.2. TEMPO DI CATETERIZZAZIONE E DEGENZA

Solo il Lavoro di Chandrasekar ha riportato i dati sul tempo di degenza: TUNA 1,2 gg vs TURP 2,6 gg [3].

6.7.5.3 EVENTI AVVERSI

Non sono state riportate complicanze intraoperatorie in entrambi i trattamenti.

Non ci sono state emostasi per i pazienti sottoposti a TUNA vs 10,5% dei pazienti sottoposti a TURP [3].

Le complicanze post-operatorie precoci e tardive erano mal valuate e solo nel lavoro di Hill [2] veniva riportato il dato della incontinenza: 3,1% per la TUNA e 3,6% per la TURP .

Il numero totale dei reinterventi (per IPB, stenosi uretrale e sclerosi del collo) è risultato sempre maggiore per i pazienti sottoposti a TUNA rispetto al braccio di controllo con TURP [Tabella 6.7.5.3.-1].

Tabella 6.7.5.3-1												
	TUNA 60 m			TUNA 84 m			TURP 60m			TURP 80m		
	Eventi	Pz	%	Eventi	Pz	%	Eventi	PZ	%	Eventi	PZ	%
Emotrasi-fusioni	NR	65	NR	0	76	0	NR	56	NR	8	76	10,4
Incontinenza	2	65	3,1	NR	76	NR	2	56	3,6	NR	76	NR
Reinterventi	10	65	15,3	12	76	15,8	5	56	8,9	5	76	6,5
N.R. non riportato												

Al termine di questa analisi scaturita da evidenze di media qualità si può affermare che la TUNA è un'opzione terapeutica che mostra un miglioramento dei parametri soggettivi rispetto ai dati preoperatori, ma con percentuali di reinterventi elevata tale da giustificare la sua applicazione solo in casi selezionati.

6.7.5.4. CONSIDERAZIONI ECONOMICHE

Vedi capitolo 6.8.7

6.7.5.5 BIBLIOGRAFIA

1. Bouza C, Lopez T, Magro A et al. Systematic Review and Meta-analysis of transurethral Needle Ablation in Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia BMC Urology 2006;

- Hill B, Belville W, Bruskevitz r et al. Transurethral Needle Ablation versus Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Symptomatic benign prostatic Hyperplasia : 5-year results of a prospective ,Randomized, Multicenter Clinical Trial. J Urol 2004; 171: 2336-2340
- Chandraskar P, Viridi JS and Kapasi F. Transurethral Needle Ablatio of the Prostate (TUNA) in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia; a Prospective Randomized Study, Long Term Results J Urol; 169:N 4 Suppl. :468

6.7.6.

Botox

Il Botulinum neurotoxin A (BoNT/A) viene applicato mediante iniezione prostatica che può essere trans perineale, transuretrale e transrettale. Il dosaggio ottimale non è stato ancora dimostrato e varia da 100 u a 300u con diverse soluzioni.

Le iniezioni che vengono effettuate sempre in anestesia locale, anche in di funzione del volume prostatico possono essere ripetute[1].

Abbiamo analizzato una Review che valutava 7 studi sul BoNT/A[1].

La qualità dei lavori è stata giudicata di qualità molto bassa perché non c'è uniformità di trattamento, il follow up era insufficiente e gli outcome analizzati erano solo l'IPSS, il QoL e le complicanze post-operatorie precoci

6.7.6.1. SINTOMI E QUALITÀ DI VITA

L'iniezione di BoNT/A ha mostrato un miglioramento della QoL del 32% ($\Delta 1,3$) rispetto al basale ad un follow up di 11 mesi.

Viceversa l'IPSS è migliorato del 52% ($\Delta 11$) rispetto ai dati preoperatori con lo stesso follow up di 11 mesi [1].

6.7.6.2. TEMPO DI CATETERIZZAZIONE E DEGENZA

Entrambi i parametri non sono stati riportati.

6.7.6.3. EVENTI AVVERSI

L'unico outcome riportato riguarda le complicanze post-operatorie precoci che hanno mostrato un 10 % di RAU.

Al termine di questa analisi scaturita da evidenze di qualità molto bassa non si possono trarre conclusioni. Servono studi randomizzati a lungo termine per definire il dosaggio, la diluizione e la via di somministrazione ottimali e che permettano inoltre di documentare l'efficacia e la durabilità con follow up adeguati.

6.7.6.4. BIBLIOGRAFIA

- Chartier -Kastler E, Mehnert U, Denys P et al. Botulinum Neurotoxin A for a male Lower Urinary Tract Symptoms Curr Opin Urol 2011 21: 13-21

6.7.7.

Stent Prostatici

Sono state analizzate due review sistematiche che valutavano rispettivamente lo Stent Urolume[1] ed il Memokath[2].

Lo Stent Urolume (Wallstent) è stato approvato Dall'FDA nel 1997 per pazienti a rischio chirurgico, è il primo stent epitelizzante con un lume di 42 French; con questo stent non si riesce ad ottenere una piena epitelizzazione in tutti i casi (non prevede l'incorporazione dell'epitelio) e risulta difficile da rimuovere in caso di fallimento.

Il Memokath è uno stent di seconda generazione descritto per la prima volta nel 1993, autoespandentesi utilizzato soprattutto in Europa, più semplice da rimuovere in caso di fallimento.

La qualità dei lavori è stata giudicata di qualità molto bassa a causa del follow up assolutamente inconsistente, tutti gli studi analizzati sono “case series” ed in nessuno è possibile documentare la durabilità oltre l'anno. Inoltre sono stati analizzati solo due outcome: IPSS e re interventi.

6.7.7.1. SINTOMI E QUALITÀ DI VITA

La QoL non è stata mai analizzata.

Ad un mese dall'intervento, i pazienti trattati con L'Urolume mostrano un miglioramento dell'IPSS rispetto al basale del 52% (Δ 11) ad un follow up di 1 mese [1].

Anche i pazienti trattati con Memokath mostrano un miglioramento rispetto al basale di - 60% (Δ 14) ad un follow up di 2-6 mesi [2].

6.7.7.2. TEMPO DI CATETERIZZAZIONE E DEGENZA

Entrambi i parametri non sono stati riportati.

6.7.7.3. EVENTI AVVERSI

L'unico outcome riportato è la percentuale dei fallimenti (rimozione degli stent). Per quanto riguarda L'Urolume la percentuale di rimozione degli Stent era del 16 % a 12 mesi per arrivare al 27 % a 60 mesi. Il Memokath mostra una percentuale di fallimenti nell'immediato del 45% per arrivare ad un totale di fallimenti del 29%.

Al termine di questa analisi scaturita da evidenze di qualità molto bassa si può affermare che gli stent prostatici sono un'opzione terapeutica da riservare a rarissimi casi di pazienti ad rischio anestesilogico molto alto in cui non è possibile eseguire nessun altro trattamento.

6.7.7.4 BIBLIOGRAFIA

1. Armitage JN, Catchart PJ, Rashidian A et al. Epithelializing Stent for Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review of the Literature J Urol 2007; 177: 1619-1624
2. Armitage JN, Rashidian A, Cathcart PJ et al. The Thermo expandable Metallic Stent for managing Benign Prostatic Hyperplasia : A Systematic Review BJU Int 2006; 98: 806-

6.8. Valutazioni Economiche

6.8.1. Analisi del Contesto

Per la stesura di questa Linee Guida si è deciso di utilizzare la metodologia GRADE che, per la formulazione delle raccomandazioni, prevede le seguenti fasi di analisi:

- Qualità delle evidenze
- Rapporto beneficio / rischio
- Valori e preferenze dei pazienti
- Utilizzo delle risorse disponibili

I risultati delle valutazioni economiche trovate in letteratura sono state quindi utilizzate in questa Linee Guida per formulare le raccomandazioni, fornendo dati utili per l'ultima fase di analisi "Utilizzo delle risorse disponibili" [1].

Nella formulazione delle raccomandazioni, oltre all'efficacia ed alla disponibilità dei trattamenti, si deve tener conto anche delle informazioni sul profilo costo-efficacia degli interventi sanitari.

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 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 [2]. Lottica 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.

6.8.2. Metodica delle Valutazioni Economiche

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.

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.

Le valutazioni economiche possono prevedere:

- la sola analisi dei costi dei due trattamenti a confronto: Studi di Analisi dei Costi o di Minimizzazione dei Costi, e non prevedere un confronto diretto tra efficacia dei trattamenti;
- un confronto tra costi ed efficacia delle due alternative: questi studi prevedono che le differenze di costo fra le alternative vengano poste al numeratore e le differenze di efficacia vengano poste al denominatore del rapporto. Ciò che le differenzia 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 tutti i costi diretti e indiretti legati ad una certa patologia. Questa tipologia di studi non rientra tra le valutazioni economiche in quanto non prevede il confronto di più alternative ma può essere utilizzata per calcolare il “peso” socio-sanitario della patologia in esame in un determinato contesto o società.

I trial clinici randomizzati (RCT) e le revisioni sistematiche rappresentano una base per prendere decisioni sull'allocazione di risorse sanitarie [3]. 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 ad interventi alternativi, ma anche più efficace in misura tale da giustificare il costo aggiuntivo.

Per leggere criticamente una valutazione vi sono diverse fasi:

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.

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 surrogate (es. colesterolemia).

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.

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.

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.

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 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.

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.

6.8.3.

Quesiti e Metodologia delle Valutazioni Economiche

L'obiettivo di questa ricerca bibliografica è stato quello di evidenziare tutte le valutazioni economiche condotte sul trattamento chirurgico o medico dell'ipertrofia prostatica benigna.

In particolare sono stati ricercati tutti i lavori condotti che rispondevano ai tre quesiti di seguito:

Ci sono differenze di "cost effectiveness" delle terapie mediche?

Ci sono differenze di "cost effectiveness" delle terapie chirurgiche?

Ci sono differenze di "cost effectiveness" tra terapia medica e chirurgica?

A questo fine sono state eseguite ricerche sulle banche dati Medline, Embase e sulle banche dati del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) dell'Università di York (DARE -Database of reviews of Effects; NHS EED -Economic Evaluation Database, HTA-Health Technology Assessment Database). Sono inoltre state valutate le Linee Guida sull'IPB di diverse società scientifiche.

I titoli e gli abstract dei lavori sono stati letti al fine di individuare solamente le valutazioni economiche (analisi di minimizzazione dei costi, analisi costi-efficacia, analisi costi-utilità e analisi costi-benefici).

6.8.3.1. RISULTATI DELLA RICERCA BIBLIOGRAFICA

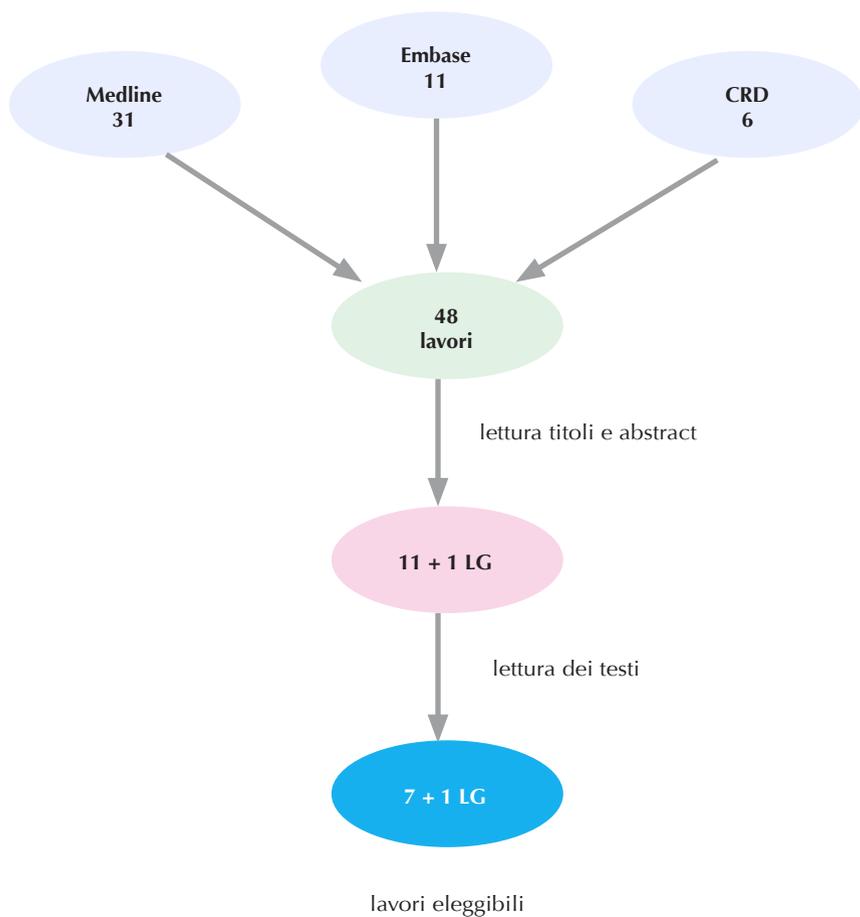
Dalla ricerca bibliografica sono stati estratti in totale 48 lavori, di cui dopo la lettura dei titoli e degli abstract solo 11 sono risultati essere valutazioni economiche (Figura 6.8.3.1-1). Di questi, 3 sono stati esclusi dopo la loro lettura poiché confrontavano terapie che non erano presenti nei quesiti proposti dalla commissione.

Oltre ai 7 articoli considerati eleggibili, sono state individuate anche 2 modellizzazioni effettuate all'interno di una Linea Guida.

Degli 8 lavori (7 articoli + 1 LG contenente 2 modellizzazioni), la maggior parte è relativa alle terapie chirurgiche. Fra le tecniche usate, compaiono sia le analisi dei costi o di minimizzazione dei costi, che analisi di costo-efficacia o costo-utilità [Tabella 6.8.3.1.-1].

Tabella 6.8.3.1-1 Tipologia e numero delle valutazioni economiche eleggibili				
Tipologia studi	T. medica vs T. medica	T. chirurgica vs T. chirurgica	T. medica vs T. chirurgica	Totale
Analisi dei costi o minimizzazione dei costi	-	3	2	5
Analisi costo efficacia	-	1	-	1
Analisi costi utilità	1 LG	1 +1 LG	-	1 + 1 LG
Totale	1 LG	5 + 1LG	2	7+ 1 LG

Figura 6.8.3.1.-1 Risultati ricerca bibliografica e analisi degli studi



6.8.4.

Altre considerazioni iniziali

Tutte le valutazioni economiche trovate in letteratura, con livelli di evidenza differenti (da qualità alta a molto bassa), sono caratterizzate dal fatto di essere state condotte in sistemi sanitari differenti dal nostro, per cui i loro risultati possono essere solo in parte trasferiti ed applicabili al nostro contesto sanitario. Nel contesto di alcuni Paesi, come è il caso del NHS (National Health System) inglese, sono storicamente formalizzate e condivise le soglie di costo-efficacia che permettono di confrontare due trattamenti alternativi e di allocare le risorse del sistema sanitario a favore della alternativa più costo-efficace. Nel contesto italiano non esiste una soglia omogenea e condivisa per cui i risultati delle valutazioni condotte negli altri Paesi possono essere presi in considerazione ma non trasferiti ed applicati tali e quali nel nostro sistema sanitario.

Alcune valutazioni, poi, si riferiscono a campioni selezionati di pazienti iscritti in compagnie assicurative private nel sistema sanitario statunitense, che ha caratteristiche completamente differenti dal sistema sanitario italiano.

Queste differenze vengono comunque sottolineate, di volta in volta, nell'analisi che in questa Linea Guida viene fatta dei vari studi.

6.8.5.

Differenze di “cost effectiveness” tra terapie mediche

Dalla ricerca bibliografica delle valutazioni economiche che confrontavano diversi trattamenti medici tra di loro è emersa una modellizzazione effettuata nell'ambito della stesura di una Linea Guida, la Linea Guida del NICE “The management of lower urinary tract symptoms in men” del 2010 [4]. In tale modellizzazione, costruita con un modello Markoviano, gli autori confrontano la monoterapia con alfa-litici con la terapia di combinazione con alfa-litici e 5-ARI. Per l'efficacia vengono valutati la variazione di IPSS e la comparsa di eventi avversi. I risultati della valutazione mostrano che la terapia di combinazione (alfa-litici e 5-ARI) non risulta costo-efficace rispetto alla monoterapia con alfa-litici nella popolazione studiata (uomini con sintomi da lievi a moderati ed ogni dimensione della prostata). Viene comunque suggerito dagli autori, alla luce dell'analisi del modello e dei risultati di studi precedenti, che la terapia di combinazione possa essere più costo-efficace nel sottogruppo rappresentato dagli uomini con prostate di volume aumentato.

Inoltre, sempre nella già citata Linea Guida del NICE [4], nel capitolo relativo al confronto tra terapia con alfa-litici e 5-ARI, viene riportato uno studio del 2006 [5], in cui gli autori utilizzano una modellizzazione per confrontare i costi e le conseguenze di diversi trattamenti medici e chirurgici a confronto. Dai risultati, proiettati a 20 anni, emerge che gli alfa-litici sono meno costosi e più efficaci dei 5-ARI, nel miglioramento dei sintomi dei pazienti e per il minor numero di eventi avversi, ma anche in questo caso i risultati non sono stratificati per volume prostatico.

Queste valutazioni sono state condotte nell'ambito del NHS inglese e sono state quindi tenute in considerazione le soglie di costo-efficacia dell'UK. Questo può rappresentare un fattore di ostacolo alla diretta applicabilità dei risultati nel nostro contesto sanitario, tuttavia è da rilevare che la qualità delle evidenze della modellizzazione del NICE è stata valutata come alta essendo stata condotta correttamente e prevedendo anche una sensitivity analysis, ed anche la qualità dello studio riportato nell'ambito della ricerca bibliografica è considerato di buona qualità poiché caratterizzato da limiti minori.

In uno studio che confrontava la TURP con Dutasteride, Finasteride e Tamsulosina [6], con una modellizzazione di Markov che prevedeva l'analisi dei costi e dell'efficacia dei diversi trattamenti su una ipotetica coorte di 1000 pazienti con sintomi da moderati a severi e con prostata ingrandita, per una proiezione di tempo a 4 e 15,5 anni, che però può essere considerato solo una valutazione di costi e non di costo-efficacia, emerge che la Dutasteride sarebbe la terapia meno costosa delle opzioni, seguita da Finasteride, e la Tamsulosina.

6.8.6.

Differenze di “cost effectiveness” tra terapie mediche e chirurgiche (TURP)

Dalla ricerca bibliografica sono emersi solo due lavori di comparazione tra terapia medica e terapia chirurgica (TURP). In entrambi i lavori venivano valutati solo i costi e non l'efficacia, per cui non si trattava di studi di valutazione di costo-efficacia ma di semplice confronto di costi.

Nel primo studio, già citato in precedenza, la TURP era confrontata con Dutasteride, Finasteride e Tamsulosina [6] con una modellizzazione di Markov che prevedeva l'analisi dei costi e dell'efficacia dei diversi trattamenti su una ipotetica coorte di 1000 pazienti con sintomi da moderati a severi e prostata ingrandita, per una proiezione di tempo a 4 e 15,5 anni.

Nei risultati del lavoro vengono tuttavia riportate solo le valutazioni e le differenze dei costi, per cui questo studio può essere considerato come un valutazione di costi ed non di costo-efficacia.

Dalle conclusioni emerge che la Dutasteride, in una proiezione di tempo di 4 e 15,5 anni, è la terapia meno costosa delle opzioni, seguita da Finasteride, Tamsulosina ed in ultimo dalla TURP.

Nel secondo studio la TURP era confrontata al trattamento medico che poteva essere dato da terapia con alfa-litici, o con 5-ARI o da terapia combinata [7]. Si trattava di uno studio retrospettivo condotto sui dati di circa 1000 pazienti con diagnosi di IPB, raccolti nei database amministrativi dei claims di una compagnia assicurativa privata statunitense. Un gruppo di pazienti sottoposti fin dall'inizio a terapia chirurgica, veniva confrontato con un gruppo di pazienti sottoposti a terapia medica (la maggior parte dei pazienti con alfa-litici, ma anche con 5-ARI e terapia combinata). I criteri di allocazione ad un gruppo di trattamento piuttosto che ad un altro gruppo non erano esplicitati e non vi era una stratificazione dei pazienti per livello di sintomi (lievi, moderati o severi). I risultati, con tutti i limiti citati, mostrano che la terapia chirurgica, con una proiezione di tempo a 5 anni, risulta essere più costosa della terapia medica, in particolare della terapia con alfa-litici.

La qualità di evidenze di questi due studi è stata valutata bassa poiché erano presenti diversi elementi di down-grading dell'evidenza: selezione del campione, allocazione nei bracci di trattamento e mancata effettuazione o reporting della valutazione dei possibili confondenti.

Inoltre, entrambi gli studi sono stati condotti in contesti sanitari differenti dal nostro: scandinavo e statunitense. In particolare, in quello statunitense sono stati presi in esame i soli pazienti assicurati con una compagnia privata.

Tutti i risultati si riferiscono alla semplice differenza di costi tra diversi trattamenti e non alla valutazione delle differenze di costo-efficacia.

Per quanto riguarda i soli costi, dagli studi rilevati l'unico dato che emerge, seppur caratterizzato da bassa qualità dell'evidenza e dalla scarsa trasferibilità al nostro contesto, è che la terapia medica sembra essere meno costosa della terapia chirurgica, anche nel lungo termine (da 4 a 15,5 anni).

6.8.7.

Differenze di “cost effectiveness” tra terapie chirurgiche

Dalla ricerca bibliografica sono emersi diversi lavori ed una modellizzazione, contenuta in una Linea Guida, che confrontano la terapia chirurgica TURP ad altre terapie chirurgiche e mininvasive.

Il primo studio è un lavoro di Technology Assessment condotto in UK nell'ambito dell'NIHR HTA Programme. [8] Con uno studio di costo-utilità, condotto con una revisione sistematica della letteratura ed una modellizzazione Markoviana, gli autori confrontano la TURP ad altre tecniche chirurgiche e mininvasive, in particolare la TUVAP, la TUMT, la KTP e la Holep. Per valutare l'efficacia vengono inseriti nel modello i dati derivanti da RCT e revisioni sistematiche relativi a IPSS, picco di flusso urinario, eventi avversi e qualità della vita; per valutare i costi vengono inseriti nel modello i costi diretti rilevati da precedenti valutazioni economiche. Dai risultati del modello emerge che la TURP è più costo-efficace della TUVAP, della TUMT, della KTP e pressoché sovrapponibile alla Holep nei casi in cui la Holep non sia seguita da interventi successivi. Gli autori concludono che, nell'NHS, la TURP resta la l'alternativa più clinicamente efficace e più costo-efficace tra tutte le terapie chirurgiche.

Questa valutazione economica è stata condotta molto bene e considerata di qualità alta ma, l'applicabilità dei suoi risultati nel nostro sistema è solo parziale poiché, come già specificato in precedenza, la costo-efficacia di un trattamento rispetto ad un altro dipende dalla soglia che definisce un sistema sanita-

rio. Nell’NHS la soglia è definita e le conclusioni dello studio possono essere direttamente applicate. Ciò non vale per il sistema sanitario nazionale.

Il secondo lavoro è una modellizzazione, condotta all’interno della stesura della Linea Guida del NICE sul trattamento dell’IPB [4], in cui la TURP viene confrontata con la Holep.

Dopo una revisione sistematica della letteratura gli autori costruiscono un modello Markoviano per confrontare dati di efficacia e di costo dei due trattamenti. I pazienti considerati sono quelli con sintomi di livello moderato o severo con prostata non ingrandita. Per i dati di efficacia sono stati presi in considerazione la variazione di IPSS e la comparsa di eventi avversi, per i dati di costo sono stati presi in esame i costi diretti. I risultati, calcolati su un periodo di proiezione lungo come lifetime, mostrano che la TURP e la Holep risultano essere ugualmente costo-efficaci nei setting in cui sia presente la necessaria expertise da parte dei chirurghi nel praticare la Holep. Diversamente la TURP risulta il trattamento più costo-efficace.

Questo lavoro, come il precedente, presenta alta qualità delle evidenze ma parziale applicabilità al nostro contesto poiché condotto sempre nell’ambito dell’NHS inglese.

Il terzo lavoro è una modellizzazione di costo-efficacia, condotta sempre nel NHS inglese, che confronta la TURP con TUMT, TUVAP, KTP ed Holep come singoli interventi o come più interventi in sequenza nel tempo[9]. Vengono inseriti nel modello pazienti con IPSS>7, dati di efficacia tratti da una revisione sistematica su IPSS ed eventi avversi e dati dei costi diretti ospedalieri ottenuti da fonti ufficiali NHS. Dai risultati emerge che la TURP, come singolo intervento, confrontata con ogni altro trattamento, come singolo intervento, risulta essere la terapia più costo-efficace. Gli autori sottolineano che i risultati potrebbero suggerire che la TUVAP seguita da Holep in caso di fallimento o ricaduta, potrebbe essere il trattamento più costo-efficace. Tuttavia, come sottolineano gli autori, i dati sono di evidenza moderata per cui la conclusione è che la TURP resta il trattamento più costo-efficace.

Questo lavoro, come i precedenti, presenta una parziale applicabilità al nostro contesto poiché condotto sempre nell’ambito dell’NHS inglese. Inoltre, a differenza dei precedenti, è caratterizzato da una qualità delle evidenze valutata moderata e non alta a causa della presenza di alcuni elementi che determinano un downgrading della qualità.

Il quarto lavoro è uno studio di analisi dei costi condotto negli USA, che confronta la KTP con altri trattamenti chirurgici tra cui la TURP. [10]. Il disegno di studio è una modellizzazione che raccoglie dati di efficacia quali IPSS, Qmax e QOL, dati di costo diretti sanitari e un tempo di proiezione di 2 anni. Tuttavia gli autori non riportano nella discussione e nei risultati una valutazione combinata di costi ed efficacia ma un semplice confronto di costi, per cui questo lavoro viene considerato come studio di analisi di costi.

Dai risultati emerge che la KTP, anche nella proiezione a 2 anni, è meno costosa di altri trattamenti ed in particolare della TURP.

La qualità delle evidenze dello studio risulta essere molto bassa e la trasferibilità dei risultati al nostro sistema sanitario difficile: infatti i dati relativi ai costi sono stati ottenuti dal sistema Medicare statunitense e quindi difficilmente applicabili a contesti diversi da quello USA.

Il quinto lavoro è uno studio retrospettivo di analisi dei costi, condotto in due ospedali USA, che confronta la KTP con la TURP [11]. Vengono presi in esame i costi diretti sanitari legati ai due trattamenti e non vengono specificate le caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio. Dai risultati emerge che la KTP è meno costosa della TURP, principalmente perché i pazienti sottoposti ai due trattamenti vengono seguiti in regimi differenti e quindi a diversa rimborsabilità. Nel complesso la qualità delle evidenze dello studio viene valutata come molto bassa. La qualità molto bassa dello studio, la mancata valutazione dell’efficacia dei trattamenti a confronto e la parziale trasferibilità dei risultati rendono scarsamente utilizzabili i risultati di questo studio.

L’ultimo lavoro, condotto in UK, è uno studio prospettico di analisi dei costi che confronta la TUNA con la TURP [12]. Vengono seguiti per 10 anni 2 gruppi di pazienti, il primo sottoposto a TUNA ed il secondo sottoposto a TURP e vengono calcolati i costi sanitari diretti sostenuti in tutti i 10 anni. Dai risultati emerge che la TUNA risulta essere, nel tempo, più costosa della TURP, ciò soprattutto a causa dell’alto tasso di re-intervento cui sono sottoposti i pazienti che hanno effettuato come primo intervento la TUNA.

A causa di diversi limiti nella conduzione dello studio, la qualità delle evidenze viene valutata molto bassa ed i risultati vengono riportati ma considerati scarsamente utilizzabili.

Complessivamente, la maggioranza dei lavori sopra-citati, seppur con diverso grado di qualità delle evidenze e diverso grado di trasferibilità al nostro contesto sanitario, depongono a favore della TURP come trattamento più costo-efficace rispetto alle altre terapie chirurgiche.

6.8.8.

Bibliografia

1. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Jaeschke R., Helfand M., Liberati A., Vist G.E., Schünemann H.J.; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*, 336 (7654): 1170-1173, 2008d.
2. Dirindin N, Vineis P *Elementi di economia Sanitaria* Il Mulino Editore 2003
3. Donaldson C, Mugford M, Vale L *Evidence based Health Economics* BMJ Books London 2002
4. "The managment of lower urinary tract symptoms in men", Chapple C et al, NICE Guidelines 2010
5. DiSantoStefano RL, Biddle AK and Lavelle JP "An evaluation of the economics costs and patient-related consequences of treatments for benign prostatic hyperplasia", *BJU International* 2006; 97:1007-1016
6. "Long-term cost-analysis of treatment options for benign prostatic hyperplasi in Norway", Bjerklund Johasen TE and Anders Istad J, *Scandinavian J of urology and nephrology*- 41 (2); 124-131, 2007
7. "Economic evaluation of treatment strategies for benign prostatic hyperplasia- is medical therapy more costly in the long run?" Saigal CS et al, *Journal of Urology*-177 april;1463-1467, 2006
8. "Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement", Lourenco T et al, *Health Technology Assessment* 2008; (12); n° 35, 2008
9. "Surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: cost effectiveness study", Armstrong N et al, *BMJ* 2009; 338:b1288, 2009
10. "A clinical outcomes and cost analysis comparing photoselective vaporization of the prostate to alternative minimally invasive therapies and transurethral prostate resection for the treatment of benign prostatic hyperplasia", Stovsky MD, Griffiths RI and SB Duff, *Journal of Urology*-Oct 2006: (176): 1500-1506, 2006
11. "Photoselective laser vaporization prostatectomy versus TURP: a cost-analysis", AC Goh and RR Gonzalez, *Journal of Urology*-Apr 2010: (183): 1469-1473, 2010
12. "Durability and cost-effectiveness of TUNA as an alternative to TURP when alpha-adrenergic antagonist herapy fails", Rosario DJ, Phillips JT and Chapple CR, *Journal of Urology*-177 march;1047-1051, 2007

6.9. Follow up delle terapie mediche e chirurgiche

6.9.1. Analisi del Contesto

Non esistono ad oggi studi sulla tempistica e durata del follow up nei pazienti affetti da LUTS/IPB e in terapia conservativa o sottoposti ad intervento chirurgico. Più precisamente, mentre per il follow up delle varie modalità di trattamento medico e conservativo ci si basa esclusivamente su dati empirici o considerazioni di esperti [Tabella 6.9.1-1] [1,2], per la terapia chirurgica non sono presenti evidenze scientifiche di alcun tipo in letteratura.

Tabella 6.9.1.-1 Intervalli di controlli ambulatoriali suggeriti da Linee Guida EAU e NICE					
	Cambiamenti stile vita	Alfa litici	Anticolinergici	5-ARI	5ARI + alfa litico
4/ 6 settimane		# &	# &		#
3 mesi				# &	
6 mesi	#	# &	# &	# &	#
12 mesi	#	# &	# &	# &	#
# LG EAU, & LG NICE					

6.9.2. Quesiti

Per la il follow up la commissione ha definito due quesiti cui rispondere attraverso l'analisi della letteratura:

Quale Follow up delle terapie mediche

Quale Follow up delle terapie chirurgiche

Gli outcomes definiti dalla commissione sono illustrati nell'appendice 9.6.

6.9.3. Intervalli dei controlli ambulatoriali

Considerate le varie incertezze sulla tempistica e durata del follow up, la commissione, per le varie terapie mediche e chirurgiche, ha proposto uno schema che la Consensus Conference ha discusso ed approvato (Tabella 6.9.3-1 e 6.9.3-2).

Gli schemi si basano sul parere dei panel delle commissioni delle linee guida EAU e NICE [1,2], sui dati empirici degli effetti delle terapie sul miglioramento dell'I-PSS correlato alla valutazione della uroflussometria e sul consenso degli esperti riuniti alla Consensus Conference

Tabella 6.9.3-1. Intervalli dei controlli ambulatoriali per i pazienti in terapia medica

	Cambiamenti stile vita	Fitoterapici	Alfa litici	Anticolinergici + Alfa litici	PDE5i	5-ARI	5ARI + alfa litico
4/ 6 sett.	x		x	x	x		x
3 m.		x				x	
6 m	x		x	x	x		x
12 m.	x	x	x	x	x	x	x

Tabella 6.9.3.-1. Intervalli dei controlli ambulatoriali per i pazienti in terapia chirurgiche e minivasive

	Tutti i trattamenti
4 – 6 settimane	X
3 mesi	
6 mesi	X
12 mesi	X (fine del follow up)

6.9.4.

Altre considerazioni

Gli esperti riuniti alla Consensus Conference auspicano un sempre maggior coinvolgimento del medico di medicina generale nel follow up del paziente in trattamento per LUTS/IPB, in modo che il controllo clinico di questi pazienti sia più costante ed efficace,.

6.9.5.

Bibliografia

1. M. Oelke (Chairman), A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, J. N'Dow, J. Nordling, J.J. de la Rosette Guideliens on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS European Association of Urology 2010
2. Chapple C, Billington A, Joachim P, Ladds T, Latham R, Lucas M, N'Dow J, Rees J, Spinks J, Speakman M, Turner W, Wagg A. The management of lower urinary tract symptoms in men: methods, evidence and guidance, produced by the National Clinical Guidelines Center 2010, <http://guidance.nice.org.uk/CG97> last accessed 12/30/2010

6.10.

Gestione della ritenzione acuta d'urina

6.10.1. Analisi Del Contesto

La ritenzione acuta d'urina (RAU) rappresenta il culmine della progressione dei sintomi di ipertrofia prostatica benigna con incidenza di 6.8 episodi per 100 soggetti/anno. Se si considerano solo gli uomini di età superiore a 70 anni, con sintomi moderati-severi di LUTS, la percentuale aumenta a 35.7 episodi per 100 soggetti anno [1]. Negli Stati Uniti questa evenienza portata indicazione chirurgica nel 25-30% dei soggetti colpiti per progressive dei sintomi urinari. Il rischio di chirurgia aumenta con il crescere dell'età, dei valori di PSA plasmatico e del volume prostatico [2].

La cateterizzazione vescicale è l'inserzione di un catetere attraverso uretra o la parete addominale (cateterizzazione sovrapubica) al fine permettere il deflusso della urina dalla vescica. Può essere usata come manovra in attesa di un trattamento delle cause che hanno determinato la ritenzione o può divenire una scelta definitiva qualora non siano possibili trattamenti medici efficaci o non sia indicata la soluzione chirurgica per le eventuali comorbidità.

6.10.2. Quesiti

Per la gestione della ritenzione acuta d'urina la commissione ha definito il quesito a cui rispondere attraverso l'analisi della letteratura:

Come gestire la ritenzione acuta d'urina

6.10.3. Cateterismo Vescicale Esclusivo

La ripresa della diuresi spontanea dopo cateterizzazione per RAU avviene nel 23-28% dei casi [3] ma il rischio che la ritenzione si ripresenti è stimata attorno il 15%. Almeno il 75% dei soggetti che rappresentano RAU vanno incontro a chirurgia disostruttiva [4].

6.10.4. Cateterismo vescicale associato a terapia alfa-litica

Una delle possibili cause di RAU è l'aumento del tono simpatico e quindi la somministrazione di alfa-litici potrebbe aumentare il tasso di successo della ripresa della diuresi spontanea dopo la rimozione del catetere e il mantenimento di adeguata diuresi nel tempo [5].

L'efficacia teorica del trattamento con alfa-litico in questa indicazione sembra chiaro [4,5,6] anche se la letteratura non fornisce dati definitivi. Infatti analizzando RCT, di migliore qualità, che prevedono sia il tentativo di rimozione del catetere vescicale (TWOC) in assenza di trattamento farmacologico con alfa-litico (braccio non trattato) che dopo somministrazione di alfa-litico (braccio di trattamento) i dati, anche per la bassa qualità degli studi, non sono definitivi.

Nello studio di Prieto, 2007 [8] furono arruolati 65 uomini di età compresa tra i 50 e i 90 anni con RAU; 19 vennero esclusi per la presenza di comorbidità. 23 soggetti ricevettero alfa-litico per un mese prima della rimozione del catetere vescicale e 24 nessun farmaco. Nel follow up a 2 anni, 15 (68.86%) dei pazien-

ti trattati con doxazina avevano ripresentato RAU dopo 2 anni; nel gruppo non trattato erano stati 16 (66.6%). Lo studio fu concluso in assenza di differenza staticamente significativa.

Lucas [4] arruolò 142 pazienti con RAU, età 51-91 anni cateterizzati nelle 72 ore precedenti; 71 soggetti furono trattati con 3-8 dosi di alfalítico (tamsulosina 0.4 mg) prima della rimozione del catetere vescicale. Veniva definita TWOC efficace la presenza di ripresa di flusso di urina >5 ml/sec, un volume di svuotamento >100 mL con volume post minzionale ≤200 mL: questo si ottenne in 24/71 (34%) dei soggetti sottoposti a trattamento farmacologico e in 17/70 (24%) dei soggetti non trattati farmacologicamente: anche in questo caso le differenze non erano statisticamente significative. La durata della cateterizzazione variava tra 3 e 8 giorni a discrezione dell'operatore.

Mc Neil [7] in uno studio multicentrico arruolò 360 soggetti con RAU di età superiore a 50 anni e con volume post minzionale di 500-1500 cc. I soggetti nel braccio trattamento (Alfuzolina 10 mg) ricevevano 2 dosi di farmaco e una ulteriore dose dopo la rimozione del catetere. La diuresi spontanea nelle 24 ore successive si ottenne in 146/236 soggetti trattati e in 58/121 soggetti nel braccio non trattato con una differenza significativa (p= 0.012).

Facendo un'analisi combinata di questi studi, il trattamento farmacologico con alfalítico associato al cateterismo vescicale pare ridurre il rischio di ricateterizzazione (RR 1.4, IC 1.14-1.68, p<0.001) ma il dato è fortemente incerto dalla bassa qualità degli studi non effettuati in cieco, con caratteristiche di arruolamento differenti e con durata dei tempi di cateterismo e di trattamento farmacologico variabile [Tabella 6.10.4.-1].

Tabella 6.10.4.-1. Rischio relativo di ricateterizzazione dopo cateterismo vescicale esclusivo vs cateterismo vescicale e terapia alfalítica .				
Tipo di trattamento	N° pazienti	N° pazienti con ripresa della minzione spontanea	N° di pazienti ricateterizzati	RR (intervalli di confidenza)
Cateterizzazione	215	83	132	1.4 (1.14-1.68)
Cateterizzazione + alfalítico	332	177	55	

Non vi neppure accordo in letteratura sulla durata della cateterizzazione. In uno studio su database, Reten World registry[9], si desume che la rimozione del catetere vescicale dopo 3 giorni pare essere lo standard nella pratica clinica (76% dei casi). Inoltre vi sono evidenze che il prolungamento della cateterizzazione sia legato ad un incremento della comorbidità, al prolungamento della degenza ospedaliera e a complicazioni soprattutto infettive e in special modo nei soggetti più anziani. [10]

6.10.5. Bibliografia

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2005 Apr;173(4):1256-61. PubMed PMID: 15758764.
2. Roehrborn CG. The epidemiology of acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia. Rev Urol. 2001 Fall;3(4):187-92. PubMed PMID: 16985717; PubMed Central PMCID: PMC1476058.
3. 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. PubMed PMID: 10096369.
4. Lucas MG, Stephenson TP, Nargund V. Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2005 Feb;95(3):354-7.
5. McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell ID, Shearer MG, Hargreave T I. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled. BJU Int. 1999 Oct;84(6):622-7.
6. McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG; Alfaur study group. Alfuzosin 10 mg once daily in the

- management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology*. 2005 Jan;65(1):83-9; discussion 89-90. PubMed PMID: 15667868
7. McNeill SA, Hargreave TB; Members of the Alfaur Study Group. Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2316-20. PubMed PMID: 15126812.
 8. Prieto L, Romero J, López C, Ortiz M, Pacheco JJ. Efficacy of doxazosin in the treatment of acute urinary retention due to benign prostate hyperplasia. *Urol Int*. 2008;81(1):66-71. Epub 2008 Jul 16. PubMed PMID: 18645274.
 9. Emberton M, Fitzpatrick JM. The Reten-World survey of the management of acute urinary retention: preliminary results. *BJU Int*. 2008 Mar;101 Suppl 3:27-32. Review. PubMed PMID: 18307683.
 10. Armitage JN, Sibanda N, Cathcart PJ, Emberton M, van der Meulen JH. Mortality in men admitted to hospital with acute urinary retention: database analysis. *BMJ*. 2007 Dec 8;335(7631):1199-202. Epub 2007 Nov 8. PubMed PMID: 17991937; PubMed Central PMCID: PMC2128656.

7.

Implementazione della Linea Guida

7.1.

Definizione di Implementazione di una Linea Guida

Una linea guida contiene raccomandazioni che hanno lo scopo di sintetizzare le migliori evidenze scientifiche tratte dalla letteratura, da trasferire poi nella pratica clinica ed assistenza sanitaria quotidiana.

La fase di stesura di una linea guida deve essere seguita quindi necessariamente da un programma di implementazione delle raccomandazioni che ne favorisca il loro trasferimento nella pratica clinica.

Un programma di implementazione deve avere come obiettivo l'attuazione di un cambiamento nelle aree di possibile miglioramento, ottenuto attraverso:

l'individuazione di fattori di ostacolo e dei fattori favorenti;

l'identificazione delle possibili strategie finalizzate a rimuovere i primi e potenziare i secondi.

Per predisporre un programma di implementazione sono necessari differenti passaggi, non tutti semplici e misurabili, come documentato dalla letteratura di settore [1-4].

Deve innanzitutto essere definito, a livello locale, un gruppo responsabile del programma di implementazione, che si occupi della definizione di quali raccomandazioni implementare, della identificazione dei fattori di ostacolo e favorenti ed infine della definizione di possibili strategie di intervento e di valutazione della introduzione delle raccomandazioni stesse nella realtà.

7.2.

Costituzione di un gruppo per il programma di implementazione

Nella fase di “trasferimento” delle raccomandazioni nella pratica clinica in un determinato contesto (Ospedaliero, Aziendale, Regionale, ecc...), deve essere costituito un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale che possa prendere in esame le raccomandazioni delle linee guida e definire gli ostacoli e le strategie per il loro trasferimento nel contesto sanitario di appartenenza.

Tale gruppo deve essere costituito preferibilmente da professionisti afferenti a diverse discipline e comprendere non solo clinici ma anche componenti dell'Organizzazione (Direzioni Sanitarie, Direzioni Ospedaliere, Direzioni di Distretto, Direzioni di Cure Primarie, ecc..) ed anche pazienti o loro rappresentanti. La multidisciplinarietà del gruppo favorisce un approccio più ampio ed un'analisi più dettagliata completa di tutti i fattori di ostacolo e favorenti l'adozione delle raccomandazioni.

7.3.

Scelta delle Raccomandazioni da implementare

Il gruppo deve procedere ad una lettura di tutte le raccomandazioni contenute nella Linea Guida e definire tra queste quelle che devono essere implementate nel proprio contesto.

Non tutte le raccomandazioni di una Linea Guida necessitano infatti di essere implementate. Le raccomandazioni sulle quali concentrarsi sono quelle che rispondono alle seguenti caratteristiche:

- la raccomandazione ha buona validità scientifica;
- la raccomandazione non è applicata o è applicata in maniera disomogenea;
- la raccomandazione riguarda esiti clinici rilevanti;
- l'adesione alla raccomandazione è misurabile/monitorabile.

In sintesi, il programma di implementazione deve essere riservato alle raccomandazioni che hanno un impatto importante sulla salute dei pazienti, che non sono diffusamente adottate nel proprio contesto e per le quali sia possibile misurare il tasso di adesione.

7.4.

Analisi dei fattori di ostacolo e dei fattori favorevoli all'adozione delle Raccomandazioni

Una volta identificate le raccomandazioni da implementare, deve essere effettuata un'accurata analisi del proprio contesto di lavoro al fine di individuare, per ogni raccomandazione, fattori che ne favoriscono l'adozione e barriere che la ostacolano.

I fattori favorevoli e le barriere possono afferire a diverse aree [1]:

motivazionale: si tratta di fattori legati alla sfera individuale. I professionisti possono essere o non essere convinti dell'opportunità di adottare la raccomandazione. Inoltre, anche i pazienti possono non essere convinti nell'aderire alla raccomandazione.

attitudinale: si tratta di fattori che riguardano le competenze e conoscenze cliniche dei professionisti. I professionisti, pur ritenendo valida la raccomandazione, possono non avere le competenze professionali necessarie per la sua attuazione.

clinico: si tratta di fattori legati alle caratteristiche cliniche dei pazienti. Possono esistere caratteristiche di popolazione o di un suo sottogruppo che rendono difficile o inapplicabile l'adozione della raccomandazione così come formulata.

organizzativo: si tratta di fattori che riguardano l'organizzazione, la struttura e non più i singoli individui. È possibile che l'organizzazione del lavoro e la modalità di utilizzo delle risorse possano rendere difficile la praticabilità della raccomandazione.

gestionale: si tratta di fattori strutturali che possono rendere difficile l'implementazione della raccomandazione. Possono essere vincoli normativi, vincoli legati alla scarsità delle risorse o ad accordi che regolano i rapporti tra organizzazione e professionisti o organizzazione e pazienti.

A seconda delle specificità dei contesti di lavoro in cui implementare le raccomandazioni, possono esistere fattori di ostacolo afferenti ad alcune piuttosto che ad altre aree principali elencate.

7.5.

Definizione delle strategie di Implementazione

Una volta condotta l'analisi dei diversi fattori favorenti e delle diverse barriere all'adozione delle raccomandazioni, il gruppo può individuare le azioni e gli strumenti necessari alla rimozione dei fattori di ostacolo.

Esistono numerose strategie di implementazione, come documentato dalla letteratura di settore, che possono essere utilizzate singolarmente o meglio sinergicamente per rimuovere i vari ostacoli e potenziare i fattori favorenti. Ogni strategia può agire su una o più aree ma non su tutte. Ad esempio, è evidente come la formazione, strategia spesso utilizzata, possa agire sui fattori attitudinali e motivazionali ma non su quelli gestionali ed organizzativi.

Di seguito un elenco non esaustivo delle possibili strategie di implementazione che sono state utilizzate e documentate in letteratura in studi secondari di revisione sul trasferimento delle raccomandazioni nella pratica clinica [1,3,5,6]:

Distribuzione e disseminazione delle linee guida: prevede la diffusione e distribuzione delle linee guida tramite pubblicazioni, presentazioni a convegni, incontri, produzione di materiale informativo quali poster ed opuscoli. Questo strumento viene considerato, nella maggior parte dei casi di efficacia molto limitata se attuato singolarmente, ma di variabile utilità se associato ad altri strumenti.

Formazione: prevede la presentazione delle raccomandazioni tramite interventi educativi che possono avere efficacia variabile a seconda della loro tipologia. Generalmente gli interventi di formazione tradizionali, didattici, che prevedono un atteggiamento passivo dei discenti ed un'informazione unidirezionale, risultano inefficaci. Al contrario, gli interventi di formazione di carattere interattivo, che prevedono la discussione con il pubblico, specie se attuati con piccoli gruppi ed a livello locale, e se accompagnati dalla distribuzione di materiale e da continuità della formazione ("educational outreach"), risultano essere efficaci.

Monitoraggio della pratica clinica e ritorno dei dati: prevedono l'esecuzione di audit clinici e successiva restituzione dei dati (feed-back) ai diretti interessati. L'efficacia di tale strategia appare variabile a seconda dell'argomento trattato e del contesto. Affinchè risulti utile deve essere attentamente progettata perché sia la raccolta dei dati che la presentazione dei risultati sia fattibile ed accettabile da parte dei professionisti interessati.

Sistemi di reminder: l'utilizzo di reminder, quali promemoria cartacei (poster, cartelli, opuscoli) o informatizzati (messaggi nello screen-saver, alert in posta elettronica, messaggi audio-visivi) rivolti sia ai professionisti che ai pazienti stessi, risultano avere una efficacia moderata e buona.

Supporti decisionali informatizzati: tale strategia prevede la formulazione di algoritmi diagnostico-terapeutici che possono fornire un supporto al clinico. Ove applicabili (per esempio nella prescrizione informatizzata dei farmaci), risultano essere efficaci.

Mass media: prevede l'utilizzo, per la diffusione delle raccomandazioni, di mezzi quali la televisione, i giornali, le radio, ma anche di opuscoli e brochure stampati su larga scala, per il raggiungimento di un grande numero di persone. È una strategia rivolta non solo ai professionisti ma ai pazienti ed utenti. È ritenuta di efficacia variabile e comunque generalmente modesta a seconda dell'argomento trattato. Viene considerata efficace per alcune tematiche come quella delle vaccinazioni.

Marketing: si tratta di strategie quali l'effettuazione di interviste personali, la conduzione di focus group e risultano essere di efficacia limitata.

Opinion leader locali: l'utilizzo di opinion leader locali, che possano indirizzare verso l'adozione locale delle raccomandazioni, risulta di efficacia variabile e generalmente considerata scarsa.

Condivisione e processi di consenso locale: il coinvolgimento, nella stesura delle raccomandazioni, degli utilizzatori finali, attraverso incontri locali e conduzione di consensus conference, viene considerata una strategia molto efficace in tutti gli ambiti. La condivisione da parte dei diretti utilizzatori della

raccomandazione, prima ancora della loro pubblicazione, permette infatti una maggiore accettabilità e comprensione delle evidenze.

Incentivi economici e materiali: tale strategia risulta essere generalmente inefficace nell'implementazione delle linee guida.

Combinazione di più strategie: l'utilizzo di più strategie tra quelle indicate sembra avere un effetto sinergico e quindi, in generale, rappresentare una strategia di buona efficacia.

Tutte le strategie descritte in letteratura mostrano un'efficacia variabile a seconda dei contesti in cui vengono utilizzati e delle aree interessate dalle raccomandazioni. È quindi difficile definire in modo assoluto l'efficacia di una strategia. Inoltre in letteratura sono presenti pochi studi sulla costo-efficacia di queste strategie, per cui risulta difficile definire confini entro i quali un intervento possa essere ritenuto commisurato o meno alle risorse disponibili. Ogni gruppo di implementazione, tenendo conto delle caratteristiche strutturali, organizzative ed individuali del contesto di riferimento, delle risorse a disposizione e delle raccomandazioni da implementare, deve valutare quali siano le migliori strategie di intervento.

7.6. Processo di valutazione

Una volta identificate le strategie più utili ad attuare il piano di implementazione delle raccomandazioni, il gruppo deve prevedere la possibilità di definire quanto le strategie individuate siano state utilizzate e monitorare l'adesione alle raccomandazioni da parte degli utilizzatori finali.

Devono essere quindi definiti indicatori che permettano di valutare il processo di implementazione ed il suo esito nella pratica clinica. Per il monitoraggio dell'utilizzo delle strategie di implementazione possono essere definiti indicatori differenti a seconda delle strategie utilizzate (partecipazione e gradimento negli incontri formativi, numero di persone raggiunte con le differenti strategie di disseminazione e pubblicazione, creazione ed utilizzo dei supporti informatizzati, grado di partecipazione alle consensus conference).

Per quanto riguarda gli esiti del piano di implementazione, gli strumenti più utilizzati per valutare l'adesione dei clinici alle raccomandazioni risultano essere l'audit ed il feed-back che permettono una riflessione a posteriori e condivisa tra utilizzatori e promotori delle raccomandazioni.

7.7. Conclusioni

Il passaggio dalla teoria alla pratica, cioè dalle migliori prove scientifiche alla migliore pratica clinica, non è semplice. Prevede diverse fasi che costituiscono il piano di implementazione di una linea guida e che possono essere complesse quanto la fase di elaborazione della linea guida stessa. A livello locale, deve essere individuato un gruppo di lavoro in cui siano rappresentate tutte le figure necessarie ad affrontare un piano di implementazione completo e ben studiato.

La multidisciplinarietà, l'apertura ai pazienti ed utenti, l'analisi delle caratteristiche strutturali, organizzative e professionali di ogni contesto, e delle barriere che ne derivano ed infine la valutazione delle risorse a disposizione per l'implementazione a livello locale, sono elementi necessari per l'elaborazione di un buon piano di implementazione.

7.8. Bibliografia

1. Grol R, Grimshaw J “From best evidence to best practice: effective implementation of change in patient’s care” *Lancet* 2003; 362:1225-30
2. Ballini L, Liberati A, “Linee-guida per la pratica clinica: metodologia per l’implementazione” *Il Pensiero Scientifico* 2004
3. Gross PA, Greenfield S et al. “Optimal methods for guideline implementation. Conclusions from Leeds Castle meeting”. *Medical Care* 2001;39(8, Suppl2):II85-II92
4. Grimshaw J, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L et al. “Changing provider behaviour: an overview of systematic reviews of interventions to promote implementation of research findings by healthcare professionals”. *Getting research findings into practice*. 2nd edition. London UK: BMJ Publishing Group; 2002.
5. Prior M, Guerin M, Grimmer-Somers K. “The effectiveness of clinical guideline implementation strategies--a synthesis of systematic review findings” *J Eval Clin Pract*. 2008 Oct;14(5):888-97
6. Medves J, Godfrey C, Turner C, Paterson M, Harrison M, MacKenzie L, Durando P. “Systematic review of practice guideline dissemination and implementation strategies for healthcare teams and team-based practice”. *Int J Evid Based Healthc*. 2010 Jun;8(2):79-89

8.

Acronimi

5ARI	Inibitori della 5 Alfa Reduttasi
ACE	Analisi costo efficacia
ACU	Analisi costi-utilità
AIMEF	Associazione Italiana Medici di Famiglia
ALTESS	Alfuzosin Long Term Efficacy and Efficacy and Safety Study
AMC	Analisi di minimizzazione dei costi
AUA	American Urologic Academy
AUA-SS	American urological association symptom score
AURO.it	Associazione degli urologi italiani
bFGG	Basic fibroblastic growth factor
BII	Bother Impact Index
BLSA	Baltimore Longitudinal Study of Aging
BMI	Indice di massa corporea
BNC	Bladder-neck contracture
BoNT/A	Botulinum neurotoxin type A
BOO	Bladder outlet obstruction
BPE	Benign prostate enlargement
BPH	Benign Prostatic Hypeplasia
BPH-II	Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index
CBA	Cost-Benefit Analysis
CeVEAS	Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria
CI	Intervallo di confidenza
CombAT	Studio Combination of Avodart® and Tamsulosin
Con CC	Con complicanze
Cost-effectiveness	Rapporto costo-efficacia
COX-2	Cicloossigenasi 2 prostaglandina-endoperossido sintasi 2
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DARE	Database of reviews of Effects
DDD	Dose definita giornaliera
DH	Day hospital

DE	Disfunzione erettile
DO	Degenza ordinaria
DRG	Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi/Diagnosis-related group
EA	Eventi Avversi
EAU	European Association of Urology
EBCG	Evidence Based Clinical Guideline
EGFs	Epidermal growth factors
EMA	European Medicines Agency
FISM	Federazione Italiana delle Società Medico scientifiche
GE	Gastro esofageo
GAQ	Global Assessment Questionnaire
GLL	Green Light laser
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
He-TUMT	High-energy transurethral microwave thermotherapy
HoLEP	Holmium laser enucleation of the prostate
HPS	Health Professional Follow up Study
HPS	High-Performance system 120 W
HR	Hazard ratio:il tasso di eventi per persona-tempo
IPB	Iperplasia prostatica benigna
HRQL	Urinary specific health related quality
HTA	Health technology assessment
IC 95%	Intervallo di confidenza al 95%
ICER	Incremental cost effectiveness ratio
IIEF	International index for erectile function
IIEF-EF	International Index of Erectile Function – parte del questionario dedicata alla valutazione della funzione erettile
IGFs I-II	Insulin like growth factors
IPB	Iperplasia prostatica benigna
I-PSS	International prostate symptom score
I-PSS Q8	Domanda 8 dell'International prostate symptom score

I-PSS QoI	Domanda sulla qualità della vita dell'International prostate symptom score
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
ITT	Intention to treat
KTP	Potassium tytanil phosphate
LBO	Lithium triborate
LG	Linee guida
LOC	Length of catheterization
LOS	Length of hospital stay
LUTS	Sintomi delle basse vie urinarie
LUTS/IPB	Sintomi delle basse vie urinarie correlati all'iperplasia prostatica benigna
Memokath	Self-expanding metallic prostatic stent
MITs	Minimally-Invasive techniques
ml	Millilitri
MTOPS	Studio Medical Therapy of Prostatic Symptoms
ng/ml	nanogrammi/millilitro
NHS	National Health System
NHS-EED	National Health System- Economic Evaluation Database
NICE	National Institute of Health and Clinical Excellence
NIHR-HTA-programme	National Institute for Health research- Health Technology Assessment-programme
NNT	Numbers needed to treat
ns	Non significativo
OP	Open Prostatectomy
PDE5i	Inibitori delle fosfodiesterasi tipo 5
PICoT	Pazienti/Intervento/Controlli/Risultati (outcomes)/Tipi dello studio
PkEP	Plasmakinetic enucleation of the prostate
PLFT	Prostalund Feedback Treatment
PNLG	Piano Nazionale delle Linee Guida
PPSM	Patient Perception of Study Medication
PSA	Antigene Prostatico Specifico

PVP	Photovaporization of the prostate
PVR	Post void residual
QALY	Quality Adjusted Life Years
Qmax	Flusso urinario massimo
QoL	Qualità della vita (quality of life)
RAU	Ritenzione acuta d'urina
RCTs	Studi randomizzati e controllati(Randomized controlled trials)
RR	Rischio relativo
RPM residuo post	minzionale
RUA	ritenzione urinaria acuta
SD	Deviazione standard
Senza CC	Senza complicanze
SM	Self management – modifiche stile di vita e di comportamenti minzionali
SoF	Sintesi delle evidenze (summary of findings)
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TmLRP-TT	Thulium laser resection of the prostate-tangerine technique
TUIP	Transurethral incision of prostate
TUMT	Transurethral microwave thermotherapy
TUNA	Transurethral Needle Ablation
TURP	Transurethral resection of the prostate
TUVAP	Transurethral electrovaporization of prostate
Urolife Qol-9	BPH-QL9-UROLIFE: Benign Prostatic Hypertrophy Health-related Quality of Life
VapoEnucleation	Thulium.Yag laser enucleation
TWOC	Trial without catheter: tentativo di ripresa della diuresi spontanea dopo rimozione del catetere vescicale
UTI	infezioni del tratto urinario
VA	Vigile attesa
VA +SM	Vigile attesa associata al self management
vs	Versus

9.

Appendici

9.1. Commissione della 13^a AUROline

Spatafora Sebastiano	Coordinatore, Urologo	U.O. Urologia, Dpt Chir., ASMN, v.le Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia
Casarico Antonio	Urologo	S.C. Urologia E.O. Ospedali Galliera Mura delle Cappuccine 14, 16128 Genova
Fandella Andrea	Urologo	U.O. Urologia, Casa di Cura Giovanni XXIII, 31050 Monastier (TV)
Galetti Caterina	Geriatra	U.O. Geriatria Salsi, Az S.Orsola-Malpighi, via Albertoni 15, 40110 Bologna
Hurle Rodolfo	Urologo	U.O. Urologia, Humanitas Gavazzeni, via Gavazzeni 21, 24125 Bergamo
Mazzini Elisa	Medico di Direzione Sanitaria	Direzione Sanitaria ASMN, v.le Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia
Niro Ciro	Medico di Medicina Generale	Dpt Uro-Andrologia AIMEF (Gruppo di Capitanata) Piazza Duca d'Aosta 12, 20124 Milano.
Pappagallo Giovanni Luigi	Epidemiologo	U.O.C. Oncologia, Dipartimento Scienze Mediche, ULSS 13, 30035 Mirano (VE)
Perachino Massimo	Urologo	U.O.A. Urologia Ospedale Santo Spirito, ASL AL Casale Monferrato, Viale Giolitti 3, 15033 Casale Monferrato (AL)
Sanseverino Roberto	Urologo	U.O. Urologia, Ospedale Umberto 1°, AUSL Salerno, via San Francesco, 84014 Nocera Inferiore (SA)

Collaboratori

Costa Nunzio	Medico di Medicina Generale	Dpt Uro-Andrologia AIMEF (Gruppo di Capitanata) Piazza Duca d'Aosta 12, 20124 Milano.
Marchesotti Federica	Urologo	U.O.A. Urologia Ospedale Santo Spirito, ASL AL Casale Monferrato, Viale Giolitti 3, 15033 Casale Monferrato (AL)
Mazzi Giorgio	Direttore Sanitario	Direzione Sanitaria ASMN, v.le Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia
Napodano Giorgio	Urologo	U.O. Urologia, Ospedale Umberto 1°, AUSL Salerno, via San Francesco, 84014 Nocera Inferiore (SA)
Salsi Afro	Geriatra	UO Geriatria Salsi, Az S.Orsola-Malpighi, via Albertoni 15, 40110 Bologna
Viola Domenico	Urologo	U.O. Urologia, Dpt Chir., ASMN, v.le Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia

Revisori

Biagini Carlo Adriano	Geriatra	U.O. Geriatria, Ospedale del Ceppo, Viale Matteotti, 9/D, 51100 Pistoia
Brunetti Massimo	Economista sanitario	Direzione Sanitaria, AUSL Modena, via San Giovanni del Cantone 23, 41121 Modena
Campo Salvatore	Medico di Medicina Generale	Responsabile nazionale Area Urologica SIMG, via del Pignoncino 42, 50142 Firenze
Conti Giario	Urologo	U.O. Urologia, Nuovo Presidio Ospedaliero Sant'Anna, via Ravona, 22020 San Fermo della Battaglia (Como)
Gontero Paolo	Urologo	Urologia 1, Ospedale Molinette, Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche, C.so Dogliotti 14, 10126 Torino
Muto Giovanni	Urologo	S.C. Urologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Piazza Donatore del Sangue 3, 10154 Torino
Pagliarulo Arcangelo	Urologo	U.O. di Urologia, Clinica Urologica, Ospedale Consorziale Policlinico, piazza G.Cesare 11, 70124, Bari
Pirozzi Farina Furio	Urologo	U.O. Urologia Andrologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, viale San Pietro, 43/b, 07100 Sassari
Prayer Galletti Tommaso	Urologo	U.O. Urologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
Prezioso Domenico	Urologo	Clinica Urologica, Università di Napoli "Federico II", Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Via S.Pansini 5, 80131 Napoli
Puppo Paolo	Urologo	Oncologia Urologica, IST istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Largo R. Benzi 10, 16132 Genova
Sciarra Alessandro	Urologo	U.O. di Urologia, Policlinico Umberto I, Università la Sapienza, Viale Policlinico 155, 00161 Roma
Tubaro Andrea	Urologo	U.O.C. Urologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Andrea, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Via di Grottarossa 1035, 00189 Roma

9.2.

Dichiarazione di Conflitto di Interesse

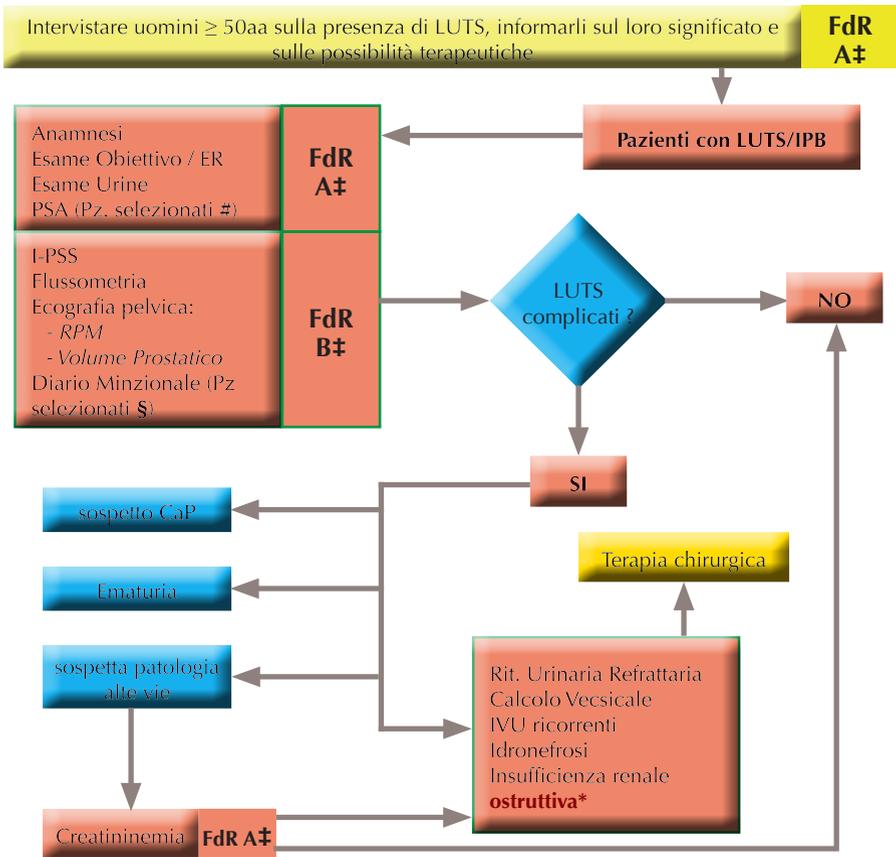
Membro	Tipologia di Conflitto di Interesse	Ditta
SS	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	GlaxoSmithKline, Nycomed
	Compensi per relazioni scientifiche	Recordati, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, Nycomed
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	GlaxoSmithKline
	Supporti per ricerche cliniche	Nessuno
	Supporti per partecipazioni a congressi	GlaxoSmithKline
	Quote azionarie	Nessuna
CA	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	Eli-Lilly, Pfizer
	Compensi per relazioni scientifiche	Nessuno
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	Nessuno
	Supporti per ricerche cliniche	Nessuno
	Supporti per partecipazioni a congressi	GlaxoSmithKline, Astellas
	Quote azionarie	Nessuna
FA	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	GlaxoSmithKline
	Compensi per relazioni scientifiche	GlaxoSmithKline
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	Astellas
	Supporti per ricerche cliniche	Nessuno
	Supporti per partecipazioni a congressi	Sigma-Tau, Pierre-Fabre
	Quote azionarie	Nessuna
GC	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	Nessuna
	Compensi per relazioni scientifiche	Nessuno
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	Nessuno
	Supporti per ricerche cliniche	Nessuno
	Supporti per partecipazioni a congressi	Sanofi-Aventis
	Quote azionarie	Nessuna

Membro	Tipologia di Conflitto di Interesse	Ditta
HR	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	Nessuna
	Compensi per relazioni scientifiche	Nessuno
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	Nessuno
	Supporti per ricerche cliniche	Nessuno
	Supporti per partecipazioni a congressi	GlaxoSmithKline
	Quote azionarie	Nessuna
ME	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	Nessuna
	Compensi per relazioni scientifiche	Nessuno
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	Nessuno
	Supporti per ricerche cliniche	Nessuno
	Supporti per partecipazioni a congressi	Nessuno
	Quote azionarie	Nessuna
NC	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	Nessuna
	Compensi per relazioni scientifiche	Sigma-Tau
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	Nessuno
	Supporti per ricerche cliniche	Nessuno
	Supporti per partecipazioni a congressi	Nessuno
	Quote azionarie	Nessuna
PGL	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	Pfizer, Merck-Serono, Bayer, Eli-Lilly, IBSA
	Compensi per relazioni scientifiche	Sanofi-Aventis, Pfizer, IBSA
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	Nessuno
	Supporti per ricerche cliniche	Nessuno
	Supporti per partecipazioni a congressi	GlaxoSmithKline
	Quote azionarie	Nessuna
PM	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	GlaxoSmithKline, Nycomed
	Compensi per relazioni scientifiche	Nycomed
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	Nessuno
	Supporti per ricerche cliniche	Nessuno
	Supporti per partecipazioni a congressi	GlaxoSmithKline, Nycomed, Bayer
	Quote azionarie	Nessuna

Membro	Tipologia di Conflitto di Interesse	Ditta
SR	Consulenze/Partecipazione a Board Scientifici	GlaxoSmithKline, Nycomed
	Compensi per relazioni scientifiche	GlaxoSmithKline, Nycomed, Pfizer, PierreFabre
	Compensi per pubblicazioni scientifiche	GlaxoSmithKline, Nycomed
	Supporti per ricerche cliniche	JansenCilag
	Supporti per partecipazioni a congressi	GSK, Nycomed, Teleflex, Johnson & Johnson, Olympus, PierreFabre
	Quote azionarie	Nessuna

9.3. Algoritmo Diagnostico

Care Patway 1: Inquadramento diagnostico



LEGENDA

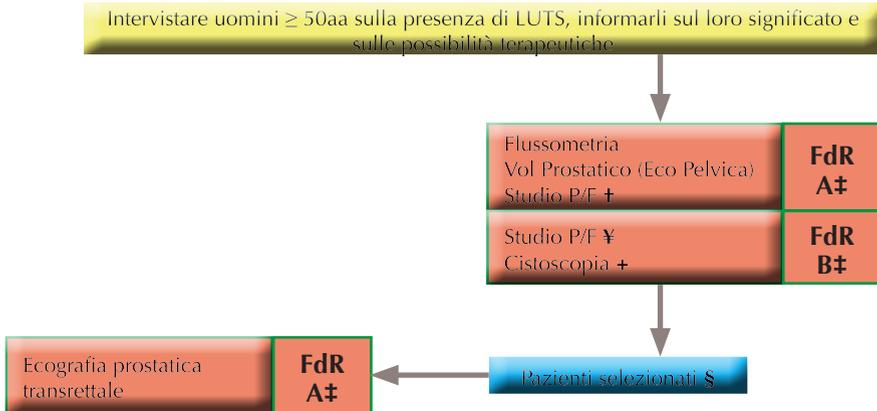
pazienti per i quali la progressione potrebbe influenzare la scelta del trattamento*

§ pazienti con prevalenti disturbi della fase di riempimento vescicale

‡ Classificazione secondo sistema CeVEAS 2005: **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

* NUOVA DEFINIZIONE

Care Patway 2: Inquadramento diagnostico dopo fallimento della terapia medica

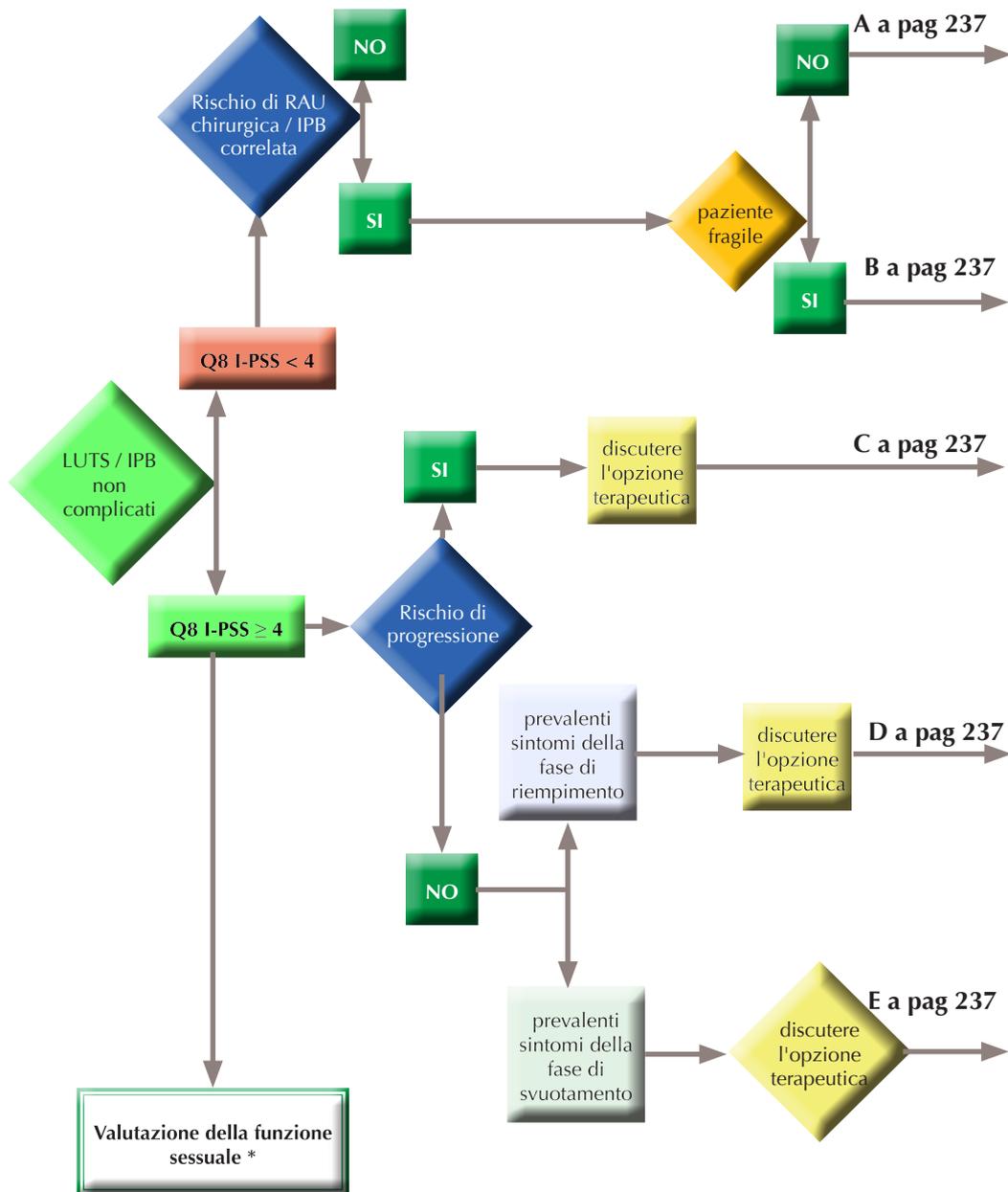


LEGENDA

- † 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 sottoporsi a terapie mininvasive***
- ‡ Classificazione secondo sistema CeVEAS 2005: **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

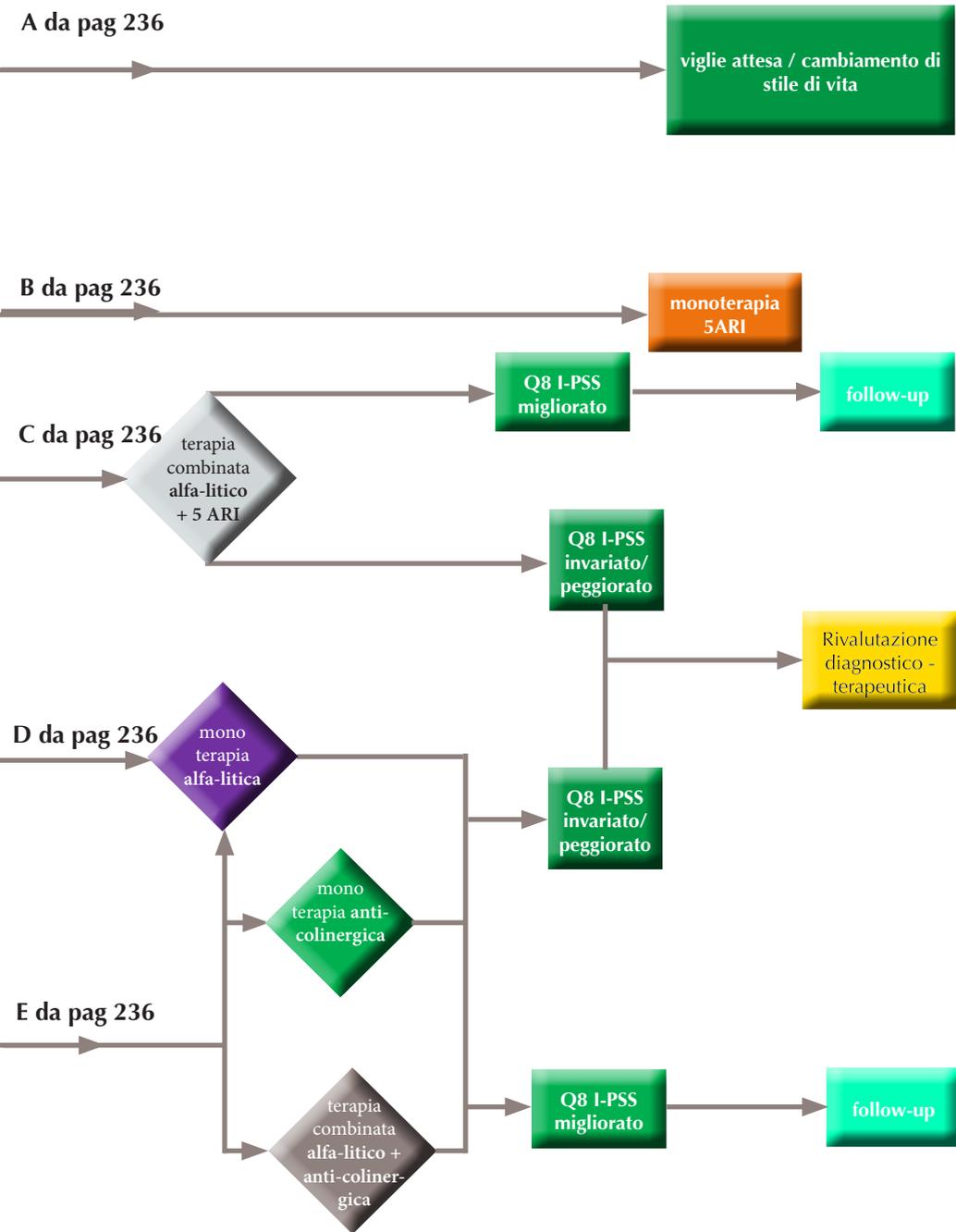
* **NUOVA DEFINIZIONE**

9.4. Clinical care pathways

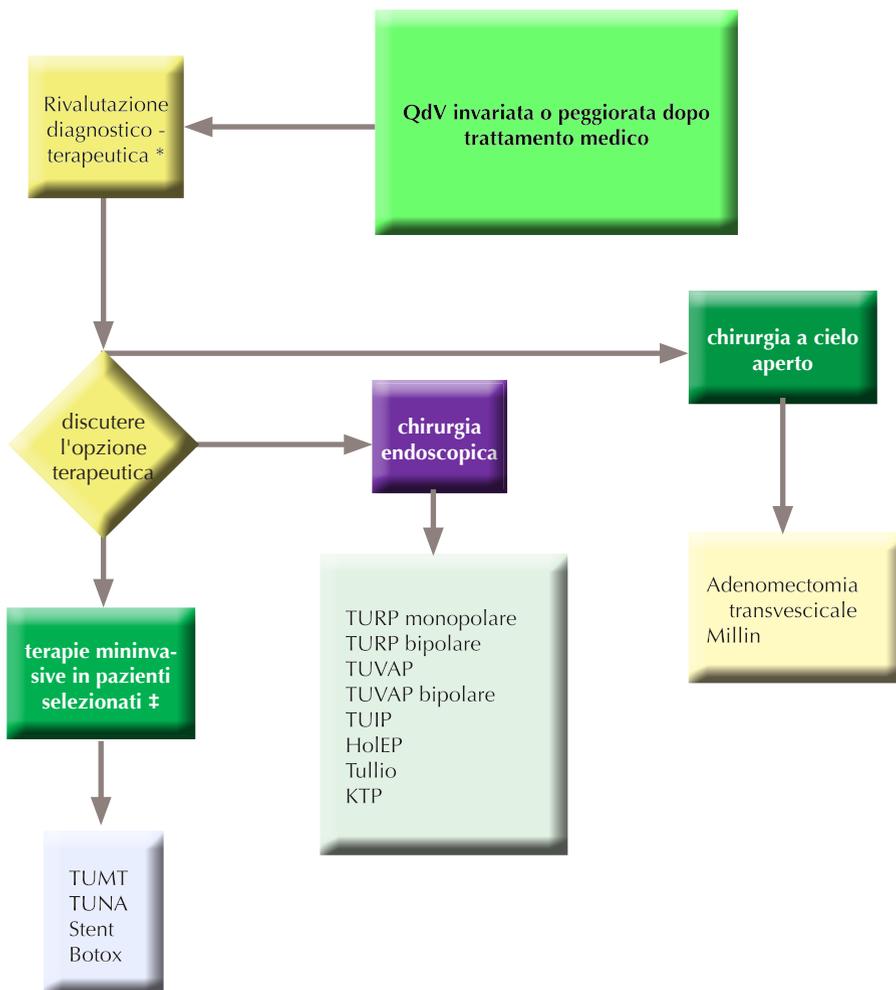


* In presenza di LUTS/IPB di grado severo e/o insorti da lungo tempo

Care Patway 3: Trattamento medico



Care Patway 4: Trattamento chirurgico



* Per la rivalutazione diagnostico - terapeutica si rimanda alla Linea Guida precedente (8ª AU-ROline). **VEDI Appendice.**

‡ Pazienti che preferiscono evitare la chirurgia, che non rispondono o non tollerano la terapia medica e/o con importanti disturbi della coagulazione e/o ad alto rischio operatorio.

9.5.

Quesiti Clinici

- 1) Quali sono i fattori di rischio di progressione dell'IPB
- 2) Indicazioni della vigile attesa nei pazienti con LUTS/IPB con impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 ≥ 4)
- 3) I cambiamenti di stile di vita come opzione terapeutica esclusiva possono migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB con impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8 ≥ 4)
- 4) La monoterapia con alfa₁-litici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 5) La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 6) La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato
- 7) La monoterapia con anticolinergici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 8) La monoterapia con anticolinergici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e sintomi soggettivi di vescica iperattiva
- 9) La monoterapia con fitoterapici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 10) La fitoterapia è superiore alla terapia con 5ARI nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 11) La fitoterapia è superiore alla terapia con alfa₁-litici nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 12) La monoterapia con PDE5-I migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 13) La monoterapia con alfa₁-litici riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi
- 14) La monoterapia con 5ARI riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi
- 15) La monoterapia con 5ARI riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB con volume prostatico aumentato
- 16) La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 17) La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB a rischio di progressione (volume >30ml, PSA >1.5ng/ml)?
- 18) La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è superiore alle monoterapie nel ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi
- 19) La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è superiore alle monoterapie nel ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB a rischio di progressione (volume >30ml, PSA >1.5ng/ml)?
- 20) Dopo un periodo di terapia di combinazione alfa litico-5ARI si può sospendere l' alfa litico senza peggioramento dei parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 21) La terapia di combinazione alfa litico-anticolinergico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
- 22) La terapia di combinazione alfa litico-anticolinergico è superiore alle monoterapie nel migliorare i

- parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e sintomi soggettivi di vescica iperattiva
- 23) La terapia di combinazione alfa litico-fitoterapico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 24) Ci sono differenze di efficacia/danno tra molecole della stessa classe di farmaci (5ARI)
 - 25) Ci sono differenze di efficacia/danno tra le molecole della stessa classe di farmaci (alfalitici)
 - 26) La chirurgia open migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 27) La TURP monopolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 28) La TURP bipolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 29) La TUIP migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 30) La TUVAP monopolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 31) La TUVAP bipolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 32) La HoLEP migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 33) La Tullio vaporesezione migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 34) La Tullio enucleazione migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 35) Il Laser KTP migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 36) La TUMT migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 37) La TUNA migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 38) Gli Stent, migliorano i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/ IPB
 - 39) Il Botox, migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB
 - 40) Ci sono differenze di “cost effectiveness” delle terapie mediche
 - 41) Ci sono differenze di “cost effectiveness” delle terapie chirurgiche
 - 42) Ci sono differenze di “cost effectiveness” tra terapia medica e chirurgica
 - 43) Come gestire la ritenzione acuta d’urina
 - 44) Quale Follow up delle terapie mediche
 - 45) Quale Follow up delle terapie chirurgiche

9.6. PICOT

OUTCOMES

Codice colore del Grado
Critico
Importante
Non importante

QUESITO 1	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Quali sono i fattori di rischio di progressione	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Follow up	Non applicabile	Comparsa di uno dei seguenti eventi : Chirurgia IPB correlata, Calcoli vescicali, IR ostruttiva, Incontinenza, UTI, Peggioramento della QoL, Peggioramento dei sintomi	Tutti (della durata di almeno 2 anni)

QUESITO 2	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Quando è indicata la vigile attesa	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Follow-up clinico e/o strumentale	Pazienti in trattamento farmacologico*	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/parametri urodinamici	
Drop out dovuto agli AE					

*Se non saranno trovati lavori con pazienti di controllo, verranno accettati anche lavori senza braccio controllo, ma la evidenza sarà di grado inferiore

QUESITO 3	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
I cambiamenti di stile di vita possono migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Cambiamento di stile di vita: 1. restrizione idrica 2 ore prima di coricarsi 2. riduzione della caffeina, the 3. riduzione di alcool 4. riduzione di cibi piccanti 5. variazione assunzione di diuretici, anti congestionanti, antistaminici, antidepressivi 6. trattamento della stitichezza 7. vita non sedentaria 8. rieducazione vescicale	Pazienti in trattamento farmacologico o in vigile attesa	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 4	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con alfa litici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con alfa litici	Pazienti in trattamento con placebo	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				IFIS (per alfa litici)	
Drop out dovuto agli AE					

QUESITO 5	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con 5ARI	Pazienti in trattamento con placebo	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 6	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con 5ARI migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato	Pazienti con LUTS riferibili a IPB e volume prostatico aumentato	Monoterapia con 5ARI	Pazienti in trattamento con placebo	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 7	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con anticolinergici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con anticolinergici	Pazienti in trattamento con placebo	QoL	RCT o Prospettici con braccio placebo
				I-PSS	
				Qmax	
				RPM	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 8	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con anticolinergici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e sintomi soggettivi di vescica iperattiva	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con anticolinergici	Pazienti in trattamento con placebo	QoL	RCT o Prospettici con braccio placebo
				I-PSS	
				Qmax	
				RPM	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 9	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con fitoterapici migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con Fitoterapici	Pazienti in trattamento con placebo	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 10	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La fitoterapia è superiore alla terapia con 5ARI nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con Fitoterapici	Pazienti in trattamento con 5ARI	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 11	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La fitoterapia è superiore alla terapia con alfalitici nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con Fitoterapici	Pazienti in trattamento con alfalitici	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
Drop out dovuto agli AE					

QUESITO 12	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con PDE5-I migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con PDE5-I	Pazienti in trattamento con placebo	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
Drop out dovuto agli AE					

QUESITO 13	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con alfa litici riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi?	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con alfa litici	Pazienti in trattamento con placebo	RAU	RCT o Prospettici con braccio placebo della durata di almeno di 1 anno
				Chirurgia IPB-correlata	
				Peggioramento della QoL	
				Peggioramento dei sintomi	
				Eventi avversi	
				Disfunzione sessuale(libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	

QUESITO 14	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con 5ARI riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con 5ARI della durata di almeno un anno	Pazienti in trattamento con placebo	RAU	RCT o Prospettici con braccio placebo della durata di almeno di 1 anno
				Chirurgia IPB-correlata	
				Peggioramento della QoL	
				Peggioramento dei sintomi	
				Eventi avversi	
				Disfunzione sessuale(libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	

QUESITO 15	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La monoterapia con 5ARI riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB con volume prostatico aumentato	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Monoterapia con 5ARI della durata di almeno un anno	Pazienti in trattamento con placebo	RAU	RCT o Prospettici con braccio placebo della durata di almeno di 1 anno
				Chirurgia IPB-correlata	
				Peggioramento della QoL	
				Peggioramento dei sintomi	
				Eventi avversi	
				Disfunzione sessuale(libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	

QUESITO 16	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Terapia medica di combinazione alfa litici+ARI (≥ 2 anni per efficacia)	Pazienti in trattamento con monoterapia alfa litica/5ARI	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				IFIS (per alfa litici)	
Drop out dovuto agli AE					

QUESITO 17	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB a rischio di progressione (volume >30 ml, PSA >1.5 ng/ml)	Pazienti con LUTS riferibili a IPB a rischio di progressione (volume >30 ml, PSA >1.5 ng/ml)	Terapia medica di combinazione alfa litici+5ARI ≥ 2 anni	Pazienti in trattamento con monoterapia alfa litica/5ARI	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				IFIS (per alfa litici)	
Drop out dovuto agli AE					

QUESITO 18	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è superiore alle monoterapie nel ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Terapia medica di combinazione alfa litici+ARI ≥ 2 anni	Pazienti in trattamento con monoterapia alfa litica/5ARI	RAU	RCT della durata di almeno di 2 anni
				Chirurgia IPB-correlata	
				Peggioramento della QoL	
				Peggioramento dei sintomi	
				Eventi avversi	
				Disfunzione sessuale(libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	

QUESITO 19	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La terapia di combinazione alfa litico-5ARI è superiore alle monoterapie nel ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB a rischio di progressione (volume >30 ml, PSA >1.5 ng/ml)	Pazienti con LUTS riferibili a IPB a rischio di progressione (volume >30 ml, PSA >1.5 ng/ml)	Terapia medica di combinazione alfa litici+ARI ≥ 2 anni	Pazienti in trattamento con monoterapia alfa litica/5ARI	RAU	RCT della durata di almeno di 2 anni
				Chirurgia IPB-correlata	
				Peggioramento della QoL	
				Peggioramento dei sintomi	
				Eventi avversi	
				Disfunzione sessuale(libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	

QUESITO 20	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Dopo un periodo di terapia di combinazione alfa litico-5ARI si può sospendere l'alfa litico senza peggioramento dei parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Terapia medica di combinazione alfa litici+ARI con sospensione dell'alfalitico	Pazienti in trattamento con terapia di combinazione alfa litica/5ARI	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/parametri urodinamici	
				IFIS (per alfa litici)	
Drop out dovuto agli AE					

QUESITO 21	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La terapia di combinazione alfa litico- anticolinergico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Terapia medica di combinazione alfa litico-anticolinergico	Pazienti in trattamento con monoterapia alfa litico/ anticolinergico	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				RPM	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 22	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La terapia di combinazione alfa litico- anticolinergico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB e sintomi soggettivi di vescica iperattiva?	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Terapia medica di combinazione alfa litico-anticolinergico	Pazienti in trattamento con monoterapia alfa litico/anticolinergico	QoL	RCT o Prospettici con braccio controllo
				I-PSS	
				Qmax	
				RPM	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 23	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La terapia di combinazione alfa litico- fitoterapico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Terapia medica di combinazione alfa litico-anticolinergico	Pazienti in trattamento con monoterapia alfa litico/anticolinergico	QoL	RCT
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/parametri urodinamici	
				IFIS (per alfa litici)	
Drop out dovuto agli AE					

QUESITO 24	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Ci sono differenze di efficacia/ danno tra molecole della stessa classe di farmaci (5ARI)?	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Molecole della stessa classe	Non applicabile	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/parametri urodinamici	
				IFIS (per alfa litici)	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 25	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Ci sono differenze di efficacia/ danno tra le molecole della stessa classe di farmaci (alfalitici)?	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Molecole della stessa classe	Non applicabile	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Qmax	
				Eventi avversi	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/parametri urodinamici	
				IFIS (per alfa litici)	
				Drop out dovuto agli AE	

QUESITO 26	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La chirurgia open migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Chirurgia open	Altra procedura, quando applicabile	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Reinterventi/durabilità	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Qmax	
				RPM	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/parametri urodinamici	
				Tempo di cateterizzazione	

QUESITO 27	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La TURP monopolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	TURP	Altra procedura, quando applicabile	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Reinterventi/durabilità	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Qmax	
				RPM	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Tempo di cateterizzazione	

QUESITO 28	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La TURP bipolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	TURP bipolare	Altra procedura, quando applicabile	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Reinterventi/durabilità	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Qmax	
				RPM	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Tempo di cateterizzazione	

QUESITO 29	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La TUIP migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	TUIP	Altra procedura, quando applicabile	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Reinterventi/durabilità	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Qmax	
				RPM	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Tempo di cateterizzazione	

QUESITO 30	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La TUVAP monopolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	TUVAP	Altra procedura, quando applicabile	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Reinterventi/durabilità	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Qmax	
				RPM	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Tempo di cateterizzazione	

QUESITO 31	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La TUVAP bipolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	TUVAP bipolare	Altra procedura, quando applicabile	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Reinterventi/durabilità	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Qmax	
				RPM	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	
				Tempo di cateterizzazione	

QUESITO 32	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
L' HoLEP. migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	HoLEP	Altra procedura quando applicabile	QoL	tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Tempo di cateterizzazione	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Reinterventi/durabilità	
				Qmax	
				RPM	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	

QUESITO 33	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La Tullio vaporescezione migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Laser a Tullio	Altra procedura quando applicabile	QoL	tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Tempo di cateterizzazione	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Reinterventi/durabilità	
				Qmax	
				RPM	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	

QUESITO 34	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La Tullio enucleazione migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Laser a Tullio	Altra procedura quando applicabile	QoL	tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Tempo di cateterizzazione	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Reinterventi/durabilità	
				Qmax	
				RPM	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	

QUESITO 35	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Il laser KTP migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	KTP	Altra procedura quando applicabile	QoL	tutti
				I-PSS	
				Complicanze intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Tempo di cateterizzazione	
				Emotrasfusioni /Hb	
				Tempo di Degenza	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Reinterventi/durabilità	
				Qmax	
				RPM	
				Recovery time	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	

QUESITO 36	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La TUMT migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	TUMT	Altro trattamento	QoL	RCT e Coorte
				I-PSS	
				Complicazioni intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Tempo di cateterizzazione	
				Reinterventi/durabilità	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Qmax	
				Emotrasfusioni /Hb	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	

QUESITO 37	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
La TUNA migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	TUNA	Altro trattamento	QoL	RCT e Coorte
				I-PSS	
				Complicazioni intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Tempo di cateterizzazione	
				Reinterventi/durabilità	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				Qmax	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/parametri urodinamici	
				Emotrasfusioni /Hb	

QUESITO 38	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Gli Stent migliorano i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Stent	Altro trattamento quando applicabile	QoL	Tutti
				Complicazioni intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Reinterventi/durabilità	
				I-PSS	
				Qmax	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/parametri urodinamici	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	

QUESITO 39	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Il Botox migliora i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Botox	Altro trattamento quando applicabile	QoL	tutti
				I-PSS	
				Complicazioni intraoperatorie postoperatorie precoci postoperatorie tardive	
				Reinterventi/ durabilità	
				Qmax	
				Tempo di cateterizzazione	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici					

QUESITO 40	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Ci sono differenze di "cost effectiveness" delle terapie mediche	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Terapia alfalitica	Terapia con 5ARI	Costi per outcome ritenuto "critico"	Analisi di cost-effectiveness Modelli di cost-effectiveness Analisi di cost-utility RCT
		Terapia combinata alfa litico+5ARI	Monoterapia alfalitica		
		Terapia combinata alfa litico+5ARI	Monoterapia con 5ARI		

QUESITO 41	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Ci sono differenze di "cost effectiveness" delle terapie chirurgiche	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Chirurgia a cielo aperto TURP bipolare TUIP TUVAP TUVAP bipolare HoLEP Laser Tullio Laser KTP TUMT TUNA Stent Botox	TURP monopolare	Costi per outcome ritenuto "critico" Incremental cost effectiveness ratio	Analisi di cost-effectiveness Modelli di cost-effectiveness Analisi di cost-utility RCT

QUESITO 42	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Ci sono differenze di "cost effectiveness" tra terapia medica e chirurgica	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Terapia medica	Terapie chirurgiche/ mininvasive	Costi per outcome ritenuto "critico" Incremental cost effectiveness ratio	Analisi di cost-effectiveness Modelli di cost-effectiveness Analisi di cost-utility RCT

QUESITO 43	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Come gestire la ritenzione acuta d'urina	Pazienti con RAU	Cateterismo, terapia medica, terapia chirurgica	Altro intervento	Risoluzione della ritenzione acuta	Tutti

QUESITO 44	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Quale Follow up delle terapie mediche	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Modalità Follow-up clinico e/o strumentale	Altre modalità di follow up	QoL I-PSS Qmax Eventi avversi Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione) RPM Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici IFIS (per alfa litici) Drop out dovuto agli AE	Tutti

QUESITO 45	Pazienti	Intervento	Controllo	OUTCOMES	Tipo di Studi
Quale Follow up delle terapie chirurgiche	Pazienti con LUTS riferibili a IPB	Modalità Follow-up clinico e/o strumentale	Altre modalità di follow up	QoL	Tutti
				I-PSS	
				Complicazioni i postoperatorie tardive	
				Reinterventi/ durabilità	
				Qmax	
				Eventi avversi sulla sfera sessuale (libido / desiderio / erezione / orgasmo / eiaculazione)	
				RPM	
				Pressione detrusoriale/ parametri urodinamici	

Sintassi delle ricerche della letteratura

Fattori di rischio di progressione

MEDLINE “Prostatic Hyperplasia”[Majr] AND “Disease Progression”[All Fields] AND (“humans”[MeSH Terms] AND “male”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang]) AND (“2005/01/01”[PDAT] : “2010/12/31”[PDAT]))

MEDLINE (((“disease progression”[MeSH Terms] OR (“disease”[All Fields] AND “progression”[All Fields]) OR “disease progression”[All Fields] OR “progression”[All Fields]) AND (“disease”[MeSH Terms] OR “disease”[All Fields])) AND (risk factor[All Fields] OR risk factor/1[All Fields] OR risk factor/behaviour[All Fields] OR risk factor/disease[All Fields] OR risk factor/epidemiology[All Fields] OR risk factor/marker[All Fields] OR risk factor/predictor[All Fields] OR risk factor/protective[All Fields] OR risk factor/etiology[All Fields] OR risk factor/etiology[All Fields] OR risk factors[All Fields] OR risk factors/comorbidities[All Fields] OR risk factors/diseases[All Fields] OR risk factors/events[All Fields] OR risk factors/exposure[All Fields] OR risk factors/indicators[All Fields] OR risk factors/markers[All Fields] OR risk factors/prevention[All Fields] OR risk factory[All Fields])) AND (“prostatic hyperplasia”[MeSH Terms] OR (“prostatic”[All Fields] AND “hyperplasia”[All Fields]) OR “prostatic hyperplasia”[All Fields] OR (“benign”[All Fields] AND “prostatic”[All Fields] AND “hyperplasia”[All Fields]) OR “benign prostatic hyperplasia”[All Fields]) AND (“humans”[MeSH Terms] AND “male”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang]) AND (“2005/01/01”[PDAT] : “2010/12/31”[PDAT]))

COCHRANE “prostatic hyperplasia and risk factor* and disease progression in Cochrane Database of Systematic Reviews

COCHRANE (prostatic hyperplasia) and (risk factor*) and (disease progression)

COCHRANE (prostatic hyperplasia) and (risk factor*) and (disease progression*) or (progression)

COCHRANE “MeSH descriptor Prostatic Hyperplasia explode all trees in Cochrane Database of Systematic Reviews” AND “MeSH descriptor Disease Progression explode all trees in Cochrane Database of Systematic Reviews”

Vigile attesa

(“prostatic hyperplasia”[MeSH Terms]) AND watchful waiting. Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

Stile di vita

(“prostatic hyperplasia”[MeSH Terms] AND (education[MeSH Terms] OR lifestyle modification OR self management OR behavioural intervention) NOT surgery AND (“quality of life”[MeSH Terms] OR “ipss/qol”[All Fields] OR “qmax”[All Fields] OR “sexual dysfunction”[All Fields]) AND “lower urinary tract symptoms”[All Fields] Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

(“prostatic hyperplasia”[MeSH Terms] AND (education[MeSH Terms] OR lifestyle modification OR self management OR behavioural intervention) AND (“quality of life”[MeSH Terms] OR “ipss/qol”[All Fields] OR “qmax”[All Fields] OR “sexual dysfunction”[All Fields]) AND “lower urinary tract symptoms”[All Fields] Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

(“prostatic hyperplasia”[MeSH Terms] AND (education[MeSH Terms] OR lifestyle modification OR self management OR behavioural intervention) NOT surgery AND (“quality of life”[MeSH Terms] OR “ipss/qol”[All Fields] OR “qmax”[All Fields] OR “sexual dysfunction”[All Fields]) Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

(“prostatic hyperplasia”[MeSH Terms] AND (education[MeSH Terms] OR lifestyle modification OR self management OR behavioural intervention) NOT surgery Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

“prostatic hyperplasia”[MeSH Terms] AND (education[MeSH Terms] OR lifestyle modification OR self management OR behavioural intervention) Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publi-

cation Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) AND (education[MeSH Terms] OR lifestyle modification OR self management OR behavioural intervention) Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

(((((("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND behavioural intervention NOT surgery) OR #7) OR #6) OR #5) OR #4 Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND behavioural intervention NOT surgery Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND self management NOT surgery Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND lifestyle modification NOT surgery Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND (education[MeSH Terms] NOT surgery Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

Terapia medica con alfa litici

"Tamsulosin or alfuzosin or doxazosin or terazosin or silodosin" Limits: RCT, review, male, 45+, inglese o italiano, abstract

"Adrenergic alpha-Antagonists"[Mesh] AND "Prostatic Hyperplasia"[Mesh]

[Mesh] Adrenergic alpha antagonists AND [Mesh] prostatic hyperplasia AND risk Limits: RCT, review, male, 45+, inglese o italiano, abstract

Terapia medica con 5ARI

"Prostatic Hyperplasia"[Majr] AND "humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND "dutasteride"[All Fields] AND ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "biomedical research"[MeSH Terms] OR ("biomedical"[All Fields] AND "research"[All Fields]) OR "research"[All Fields]) OR "biomedical research"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp]) AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND "2003"[PDAT] : "2010"[PDAT] AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006"[PDAT] : "2010"[PDAT]))

"Prostatic Hyperplasia"[Majr] AND "Drug Therapy"[Mesh] AND "humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND "finasteride"[MeSH Terms] OR "finasteride"[All Fields] AND ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "biomedical research"[MeSH Terms] OR ("biomedical"[All Fields] AND "research"[All Fields]) OR "research"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp]) AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006"[PDAT] : "2010"[PDAT]))

Terapia medica con anticolinergici

[Mesh] anticholinergic drugs AND prostate hyperplasia

Terapia medica alternativa

Search: "Prostatic Hyperplasia"[Majr] AND "humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND "phytotherapy"[All Fields] AND ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "biomedical research"[MeSH Terms] OR ("biomedical"[All Fields] AND "research"[All Fields]) OR "biomedical research"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp]) AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND "2006"[PDAT] : "2010"[PDAT] AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006"[PDAT] : "2010"[PDAT])) Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, daterange, 2006, 2010

Search: "Prostatic Hyperplasia"[Majr] AND "humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND "serenoa repens"[All Fields] AND "saw palmetto"[All Fields] AND ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "biomedical research"[MeSH Terms] OR ("biomedical"[All Fields] AND "research"[All Fields]) OR "biomed-

cal research"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp]) AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND "2006"[PDAT] : "2010"[PDAT] AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006"[PDAT] : "2010"[PDAT])) Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, daterange, 2003, 2010
"Prostatic Hyperplasia"[Majr] AND "mepartricin"[All Fields] Limits: Humans, Male, Clinical Trial, English, All Adult: 19+ years, date range, 2006, 2010
"Prostatic Hyperplasia"[Majr] AND "pygeum africanum"[All Fields] Limits: Humans, Male, Clinical Trial, English, All Adult: 19+ years, daterange, 2006, 2010
"Prostatic Hyperplasia"[Majr] AND "urtica dioica"[All Fields] Limits: Humans, Male, Clinical Trial, English, All Adult: 19+ years, date range, 2006, 2010

Terapia medica con PDE5

("phosphodiesterase 5 inhibitors"[MeSH Terms] OR "phosphodiesterase 5 inhibitors"[All Fields] OR ("pde5"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "pde5 inhibitors"[All Fields] OR "phosphodiesterase 5 inhibitors"[Pharmacological Action]) AND ("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "hyperplasia"[All Fields]) OR "prostatic hyperplasia"[All Fields] OR ("benign"[All Fields] AND "prostatic"[All Fields] AND "hyperplasia"[All Fields]) OR "benign prostatic hyperplasia"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND medline[sb] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006/08/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT]))
Terapia combinata 5ARI-alfa litici
"Prostatic Hyperplasia"[Majr] AND "Drug Therapy"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006/08/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT])), Limits Activated: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31
(("finasteride"[MeSH Terms] OR "finasteride"[All Fields]) OR ("dutasteride"[Supplementary Concept] OR "dutasteride"[All Fields])) AND (("tamsulosin"[Supplementary Concept] OR "tamsulosin"[All Fields]) OR ("alfuzosin"[Supplementary Concept] OR "alfuzosin"[All Fields]) OR ("KMD 3213"[Supplementary Concept] OR "KMD 3213"[All Fields] OR "silodosin"[All Fields]) OR ("doxazosin"[MeSH Terms] OR "doxazosin"[All Fields]) OR ("Terazosin"[Supplementary Concept] OR "Terazosin"[All Fields] OR "terazosin"[All Fields]) OR ("naftopidil"[Supplementary Concept] OR "naftopidil"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006/08/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT])) Limits Activated: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31
"Prostatic Hyperplasia"[Mesh] AND ("combined modality therapy"[MeSH Terms] OR ("combined"[All Fields] AND "modality"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combined modality therapy"[All Fields] OR ("combination"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combination therapy"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006/08/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT])) Limits Activated: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31
mtops[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006/08/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT])) Limits Activated: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31
("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "biomedical research"[MeSH Terms] OR ("biomedical"[All Fields] AND "research"[All Fields]) OR "biomedical research"[All Fields]) AND ("dutasteride"[Supplementary Concept] OR "dutasteride"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006/08/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT])) Limits Activated: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31
("dutasteride"[Supplementary Concept] OR "dutasteride"[All Fields]) AND combat[All Fields] No Limits Activated

Terapia chirurgica

"Prostatic Hyperplasia"[Mesh] AND (open[All Fields] AND ("prostatectomy"[MeSH Terms] OR "prostatectomy"[All Fields])) OR (("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields] OR "prostatic"[All Fields]) AND adenomectomy[All Fields]) OR (millin[All Fields] AND ("prostatectomy"[MeSH Terms] OR "prostatectomy"[All Fields])) OR ("transurethral resection of prostate"[MeSH Terms] OR

("transurethral"[All Fields] AND "resection"[All Fields] AND "prostate"[All Fields]) OR "transurethral resection of prostate"[All Fields] OR "turp"[All Fields] OR ("transurethral resection of prostate"[MeSH Terms] OR ("transurethral"[All Fields] AND "resection"[All Fields] AND "prostate"[All Fields]) OR "transurethral resection of prostate"[All Fields] OR ("transurethral"[All Fields] AND "prostate"[All Fields]) OR "transurethral prostate resection"[All Fields] OR (bipolar[All Fields] AND ("transurethral resection of prostate"[MeSH Terms] OR ("transurethral"[All Fields] AND "resection"[All Fields] AND "prostate"[All Fields]) OR "transurethral resection of prostate"[All Fields] OR ("transurethral"[All Fields] AND "prostate"[All Fields] AND "resection"[All Fields]) OR "transurethral prostate resection"[All Fields])) OR tuip[All Fields] OR (transurethral[All Fields] AND ("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields]) AND incision[All Fields]) OR tuv[All Fields] OR (transurethral[All Fields] AND ("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields]) AND ("vaporisation"[All Fields] OR "volatilization"[MeSH Terms] OR "volatilization"[All Fields] OR "vaporization"[All Fields] OR "laser therapy"[MeSH Terms] OR ("laser"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "laser therapy"[All Fields])) OR (bipolar[All Fields] AND transurethral[All Fields] AND ("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields]) AND ("vaporisation"[All Fields] OR "volatilization"[MeSH Terms] OR "volatilization"[All Fields] OR "vaporization"[All Fields] OR "laser therapy"[MeSH Terms] OR ("laser"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "laser therapy"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006/08/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT]))

Laser terapie/terapie mininvasive

"Prostatic Hyperplasia"[Mesh] AND Holep[All Fields] OR (("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields]) AND photoselective[All Fields] AND ("vaporisation"[All Fields] OR "volatilization"[MeSH Terms] OR "volatilization"[All Fields] OR "vaporization"[All Fields] OR "laser therapy"[MeSH Terms] OR ("laser"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "laser therapy"[All Fields])) OR KTP[All Fields] OR TUMT[All Fields] OR ("thulium"[MeSH Terms] OR "thulium"[All Fields]) OR (("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields] OR "prostatic"[All Fields]) AND ("stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields])) OR ("tuna"[MeSH Terms] OR "tuna"[All Fields]) OR (minimally[All Fields] AND invasive[All Fields] AND ("Geka Chiryo"[Journal] OR ("surgical"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "surgical therapy"[All Fields])) OR ("botulinum toxins, type a"[MeSH Terms] OR "type a botulinum toxins"[All Fields] OR "botulinum neurotoxin a"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006/08/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT]))

Valutazioni economiche

MEDLINE: Sintassi della ricerca con MESH; ("hyperplasia"[MeSH Terms] OR "hyperplasia"[All Fields]) AND (("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields] OR "prostatic"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])) NOT ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2006/08/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT]))

EMBASE: Sintassi della ricerca con sinonimi: Prostatic/syn AND 'hyperplasia'/syn AND 'cost'/syn AND [male]/lim AND [adult]/lim AND [1-8-2006]/sd NOT [31-12-2010]/sd da cui poi sono stati eliminati gli articoli che contenevano la parola "cancer"

CRD: Sintassi: Hyperplasia AND prostatic AND benign AND cost

Ritenzione acuta d'urina

MEDLINE ("Urinary Retention"[Majr] AND "Prostatic Hyperplasia"[Majr]) AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "therapy"[Subheading] OR "Treatment Outcome"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "male"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang])) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT]))

COCHRANE "acute urinary retention and prostatic hyperplasia and treatment* and therap* in Cochrane Database of Systematic Reviews"

COCHRANE "MeSH descriptor Urinary Retention explode all trees in Cochrane Database of Systematic Reviews" AND "MeSH descriptor Drug Therapy explode all trees in Cochrane Database of Systematic Reviews" AND "MeSH descriptor Urinary Catheterization explode all trees in Cochrane Database of Systematic Reviews"

Follow up delle terapie mediche e chirurgiche

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) AND ("follow up"[All Fields] OR "recall"[All Fields]) AND ("surgery therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[All Fields]) Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) AND "follow up"[All Fields]) AND ("surgery therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[All Fields]) Limits: Humans, Male, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

"prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND ("follow up"[All Fields] AND "surgery therapy"[All Fields]) Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND "follow up"[All Fields]) AND "surgery therapy"[All Fields] Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND "follow up"[All Fields]) AND ("surgery therapy"[All Fields]) Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) AND "follow up"[All Fields]) AND ("surgery therapy"[All Fields]) Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) AND "follow up"[All Fields]) AND ("surgery therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[All Fields]) Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

((("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) AND "follow up"[All Fields]) AND "surgery therapy"[All Fields]) AND "drug therapy"[All Fields] Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

((("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) AND "follow up"[All Fields]) AND "surgery therapy"[All Fields]) Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

((("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) AND "follow up"[All Fields]) AND "surgery therapy"[All Fields]) AND "drug therapy"[All Fields] Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

((("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) AND "follow up"[All Fields]) AND "drug therapy"[All Fields]) Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

((("prostatic hyperplasia") AND "follow up studies/therapeutic use"[MeSH Terms]) AND "drug therapy"[MeSH Terms] Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia") AND "follow up studies/therapeutic use"[MeSH Terms]) AND "drug therapy"[MeSH Terms] Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND follow up) AND drug therapy[MeSH Terms] Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

((("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] AND follow up) AND drug therapy[MeSH Terms] Limits: Humans, English, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006/08/01 to 2010/12/31

Informazioni peculiari del quesito	Outcomes critici	
	Outcomes importanti	

Grado di evidenza	<input type="checkbox"/> high <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> low <input type="checkbox"/> very low
-------------------	--

9.9.

Profili di Prova

Quesito 1a: L'età è un fattore di rischio di progressione ?			
Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Chirurgia IPB correlata	50-59 vs 40-49: OR 6,1 (3,3-11,2)* 60-70 vs 40-49: OR 27,3 (15,1-49,4)* 60-70 vs 50-59: OR 4,5 (3,1-6,4)* * p<0,001	Popolazione selezionata	[H] [M] [L] [VL]
RAU	Olm: >70 vs 40-49: RR 7,8 (3,1-10) HPS: 70-79 vs 45-49: RR 12,8 (3,3-48,8)	Popolazione selezionata Dati rilevati con intervista strutturata	[H] [M] [L] [VL]
Calcolosi vescicale	ND		[H] [M] [L] [VL]
IR ostruttiva	ND		[H] [M] [L] [VL]
Incontinenza urinaria	ND		[H] [M] [L] [VL]
UTI	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento dei sintomi	ND		[H] [M] [L] [VL]
Giudizio globale:	qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL]	bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]	

Quesito 1b: Il PSA è un fattore di rischio di progressione?			
Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Chirurgia IPB correlata	Olm PSA<1,4: RR 3 (1,1-10,9) Mtops PSA ≥1,6: Δ 1% p<0,05 Mtops PSA<1,6: 0,8%		[H] [M] [L] [VL]
RAU	Mtops PSA<1,6: 0,3% Olm PSA ≥1,4: RR 4		[H] [M] [L] [VL]
Chirurgia IPB correlata + RAU	Pless Pia ≥1,4: OR 2,3 (1,6-3,3) Pless PSA<1,6: 7,8%	Fenomeno continuo. All'aumentare del PSA aumenta il rischio. PSA 1,4-3,2 vs <1,4: OR 1,7 (1,1-2,6) PSA >3,3 vs 1,4-3,2: OR 1,7 (1,2-2,5) Pless.	[H] [M] [L] [VL]
Calcolosi vescicale	ND		[H] [M] [L] [VL]
IR ostruttiva	ND		[H] [M] [L] [VL]
Incontinenza urinaria	ND		[H] [M] [L] [VL]
UTI	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggior. dei sintomi	Mtops PSA ≥1,6: Δ 1,7% p 0,03		[H] [M] [L] [VL]
Giudizio globale:	qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL]	bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]	

Quesito 1c: Il volume prostatico è un fattore di rischio di progressione?			
Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Chirurgia IPB correlata	Olm ≥30ml: RR 9,2 (2-42,7) Mtops ≥31 ml: RR 5,6 Mtops ≥31 ml: Δ 1,4% p<0,001 Mtops <31ml: 0,6%		[H] [M] [L] [VL]
RAU	Olm ≥30ml: RR 3 (1,4-3) Mtops ≥31 ml: Δ 0,7% p0,03 Mtops <31ml: 0,3% Mtops	Olm calcolato sul 25% dei soggetti	[H] [M] [L] [VL]
Chirurgia IPB correlata + RAU	Pless >41ml: OR 1,5 (0,6-3,7) Pless ≤41: 8,9%	Bassa numerosità Alto numero persi al follow up Fenomeno continuo. All'aumentare del volume aumenta il rischio. 42-57 vs 14-41: OR 1,3 (0,4-4,6) 58-150 vs 42-57: OR 2,1 (0,8-5,8) Pless.	[H] [M] [L] [VL]
Calcolosi vescicale	ND		[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 1c "continua": Il volume prostatico è un fattore di rischio di progressione			
Outcome	Pro's	Con's	Qualità
IR ostruttiva	ND		[H] [M] [L] [VL]
Incontinenza urinaria	ND		[H] [M] [L] [VL]
UTI	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento dei sintomi	Mtops ≥31ml Δ 1,3% p0,001 < 31ml 3%		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:	qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL]	bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]	
--------------------------	---	---	--

Quesito 1d: Il Qmax è un fattore di rischio di progressione ?			
Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Chirurgia IPB correlata	Olm: <12 ml/sec RR 2,7 (1,2-5,3) Mtops: ≤10,6 ml/sec Δ 0,9% p<0,01 >10,6 ml/s: 0,9% Mtops	Informazione solo su unico valore soglia	[H] [M] [L] [VL]
RAU	Olm: <12 ml/sec RR 3,9 (1,1-5,9) Mtops: ≤10,6 ml/sec Δ -0,1% p NS	Informazione solo su unico valore soglia	[H] [M] [L] [VL]
Calcolosi vescicale	ND		[H] [M] [L] [VL]
IR ostruttiva	ND		[H] [M] [L] [VL]
Incontinenza urinaria	ND		[H] [M] [L] [VL]
UTI	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento dei sintomi	Mtops: ≤10,6 ml/sec Δ 2,5% p0,005 >10,6 ml/s: 2,1% Mtops		[H] [M] [L] [VL]
Giudizio globale:	qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL]	bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]	

Quesito 1e: La gravità dei sintomi è un fattore di rischio di progressione ?			
Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Chirurgia IPB correlata	ND		[H] [M] [L] [VL]
RAU	Olm: AUA-SS >7: RR 3,4 (2-5,8)		[H] [M] [L] [VL]
calcolosi vescicale	ND		[H] [M] [L] [VL]
IR ostruttiva	ND		[H] [M] [L] [VL]
Incontinenza urinaria	ND		[H] [M] [L] [VL]
UTI	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento dei sintomi	Olm: AUA-SS >7: RR 5 (3,6-7)		[H] [M] [L] [VL]
Giudizio globale:	qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL]	bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]	

Quesito 1f: Il RPM è un fattore di rischio di progressione ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Chirurgia IPB correlata	MtopS: 239ml Δ 0,9 p0,004 <39ml: 0,8% Altres: 35-93 vs <35 ml: OR 1 (0,5-2,1) >93 vs 35-93ml: OR 1,5 (0,7-2,9) >93 vs <35ml: OR 1,5 (0,7-3)	MtopS: p value: analisi univariata Difficile standardizzazione della valutazione ecografica del RPM	[H] [M] [L] [VL]
RAU	MtopS: 239ml Δ 0,2 p NS Altres: 35-93 vs <35ml: OR 0,81 (0,2-2,8) >93 vs 35-93 ml: OR 1,25 (0,4-4,3) >93 vs <35 ml: OR 0,99 (0,3-3,2)	MtopS: p value: analisi univariata Difficile standardizzazione della valutazione ecografica del RPM	[H] [M] [L] [VL]
calcolosi vescicale	ND		[H] [M] [L] [VL]
IR ostruttiva	ND		[H] [M] [L] [VL]
Incontinenza urinaria	ND		[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 1g: L'infiammazione è un fattore di rischio di progressione?

outcome	Pro's	Con's	qualità
Chirurgia IPB correlata	Mishra et al: OR 4,69 (2,07-10,85)	La presenza in questi pazienti di calcolosi vescicale è un dato confondente in quanto esso stesso causa di segni di infiammazione	[H] [M] [L] [VL]
RAU	MTOPS segni bioptici di infiammazione acuta o cronica > 5,5%, p<0,03	MTOPS dati ricavati da un abstract e non disponibili in esteso	[H] [M] [L] [VL]
calcolosi vescicale	ND		[H] [M] [L] [VL]
IR ostruttiva	ND		[H] [M] [L] [VL]
Incontinenza urinaria	ND		[H] [M] [L] [VL]
UTI	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento dei sintomi	MTOPS (sottogruppo placebo vs trattati) AUA SS: 13,7 vs 11,2	MTOPS dati ricavati da un abstract e non disponibili in esteso	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:	qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
	[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 2: Quando è indicata la Vigile attesa?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	ND		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	ND		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	- Veterans: 76/222 (34%) chi-IPB; - 58/222 (26%) "fallimento terapeutico" - QoL unico fattore indipendente per il cross over a chirurgia	Non trasferibilità dei dati al 2210 Inadeguatezza degli outcomes	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sulla sfera sessuale	ND		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:	qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
	[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 4a: La monoterapia con Alfuzosina migliora i parametri soggettivi ed oggettivi di pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	IPSS Q8 (BA: -0,7/-1,5) Δ 0,3 vs placebo		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	(BA: -4,5/-7,5) Δ 0,7-2,9 vs placebo	Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	(BA: +1,0/+2,5) Δ 0,5-1,1 vs placebo		[H] [M] [L] [VL]
EA		4-8% cardiovasc.	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:	qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
	[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 1f "continua": Il RPM è un fattore di rischio di progressione?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
UTI	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento dei sintomi	MtopS: 239ml Δ 1,5 p0,003 <39 ml: 2,8% Altres: <35 ml: 12%; 35-93ml: 17%; >93ml: 21% p0,01	MtopS: p value: analisi univariata Difficile standardizzazione della valutazione ecografica del RPM	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:	qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
	[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 1h: "Altro" parametro è un fattore di rischio di progressione?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Chirurgia IPB correlata	ND		[H] [M] [L] [VL]
calcolosi vescicale	ND		[H] [M] [L] [VL]
IR ostruttiva	ND		[H] [M] [L] [VL]
Incontinenza urinaria	ND		[H] [M] [L] [VL]
UTI	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento dei sintomi	ND		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:	qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
	[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 3: I cambiamenti di stile di vita possono migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi di pazienti con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	BII Δ 1,3 (SS) a 12 mesi IPSS-Q8 Δ 0,5 (SS) a 12 mesi	Contaminazione e difficoltà di randomizzazione Problemi di trasferibilità (pazienti più severi)	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ -6,3	Contaminazione e difficoltà di randomizzazione Problemi di trasferibilità (pazienti più severi)	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Non valutato		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	N.A.		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	N.A.		[H] [M] [L] [VL]
Failure (RAU, chirurgia, terapia medica)	17/73 self management; 40/67 standard care RRR 61% (SS)	Contaminazione e difficoltà di randomizzazione Problemi di trasferibilità (pazienti più severi)	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:	qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
	[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 4b: La monoterapia con Doxazosina migliora i parametri soggettivi ed oggettivi di pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	No data		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	(BA: -4,7/-7,2) Δ -3,5 vs placebo	Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ 0,6/2,8		[H] [M] [L] [VL]
EA		6-22% cardiovasc (titratron)	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:	qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
	[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 4c: La monoterapia con Tamsulosina migliora i parametri soggettivi ed oggettivi di pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	(BA -0.9 / -1.4) Δ 0.1-0.4 vs placebo SS	Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	(BA -4.8 / -8.9) Δ 2.4 -3.2 vs placebo SS		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ 0.9/3.5		[H] [M] [L] [VL]
EA		Eiaculazione retrograda 2.97% (C 12,56-3,45) Limiti: 2.1-16% Cardiovascolari 0.6- 2.1% Dizziness 3.3%	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 4e: La monoterapia con Silodosina migliora i parametri soggettivi ed oggettivi di pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	(BA -1.1/ -1.5) Δ 0.3 vs placebo	Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	(BA -6/ -7) Δ 2.4 vs placebo		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	(BA +1.7 / + 3.7) Δ 1 vs placebo		[H] [M] [L] [VL]
EA		Disturbi dell'eiaculazione 19.5% (C116.9 -22,4) limiti:14.2 / 29.2% Cardiovascolari 1.6 / 2.7%	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 5a: La monoterapia con Finasteride migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Bill Δ -1,12 <12 mesi	Non differenze statisticamente significative nelle metaanalisi Rilevanza clinica molto dubbia	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ da -1,6 (2 anni) a -2,3 (4 anni)	Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ da +1 (2 anni) a +1,7 (4 anni)	Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	generali / non differenze con placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	"decreased libido" Δ +3% "impotence" Δ + 4,5% "decreased ejaculate volume" Δ + 3% "ejaculation disorder", Δ +3,7% Gynecomastia Δ +1-2%		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 6b: La monoterapia con Dutasteride migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato (> 30 ml)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Bill Δ - 0,77 dopo 2 anni IPSS Δ -1,4 / -1,7 VAS	- VAS e IPSS Δ da open label study senza placebo – confronto con base line Rilevanza clinica	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ -2,2 30-40ml Δ -2/ >40ml Δ -2,3	Pazienti con volume prostatico >30cc Rilevanza clinica ?	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ + 1,8 / 2,2 30-40ml Δ +1,8/ >40ml Δ +2,2	rilevanza clinica ?	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali	generali / non differenze con placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	"decreased libido" Δ +1,7% /2,1% "impotence" Δ + 3,3% "ejaculation disorder", Δ +1,8% Gynecomastia Δ + 3,7%	Differenze in sottogruppi e nei diversi lavori	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 4d: La monoterapia con Terazosina migliora i parametri soggettivi ed oggettivi di pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	No Data		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	(BA -6.1/ - 7.6) Δ 3.1- 3.5 vs placebo	Rilevanza clinica? Dosaggi differenti (5-10mg)	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	(BA + 1.1/ + 2.7) Δ 0.6- 1.3 vs placebo	Dosaggi differenti (5-10mg)	[H] [M] [L] [VL]
EA		Dosaggi differenti (5-10mg) 7% cardiovasc. 7% dizziness	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 5b: La monoterapia con Dutasteride migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL			[H] [M] [L] [VL]
IPSS			[H] [M] [L] [VL]
Qmax		Non rilevati lavori in letteratura	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali			[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale			[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 6a: La monoterapia con Finasteride migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato (> 30/40ml)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Mtopos < 30ml Δ -1,19 />30 Δ -1,36 / -2 Boyle < 30ml Δ -1,8/ >30ml Δ -2,6 Roehrborn PSA<1,4 Δ 0,5/-1/PSA>1,4 Δ -1 /-2,8 Psa >3,3 Δ -3,2	Analisi sottogruppi/rilevanza clinica? Differenza statistica tra risultati a volume/Psa basso e alto.	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Mtopos < 30ml Δ+0,87 / >30 Δ-1,57 Boyle < 30ml Δ +0,89/ >30ml Δ +1,8 Roehrborn PSA<1,4Δ+0,7/+1/ PSA>1,4 Δ+1 /+2,2/ Psa > 3,3 Δ+2/+3	Analisi sottogruppi/rilevanza clinica? Boyle afferma che il volume critico sia 46cc. Differenza statistica tra risultati a volume/Psa basso e alto.	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	generali / non differenze con placebo	Vedi 5a	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale		vedi 5a	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 7: La monoterapia con anticolinergici migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL			[H] [M] [L] [VL]
IPSS		Non rilevato alcun articolo in letteratura	[H] [M] [L] [VL]
Qmax			[H] [M] [L] [VL]
EA			[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 8: La monoterapia con anticolinergici migliora i parametri soggettivi ed oggettivi in pazienti con LUTS/IPB e sintomi soggettivi di vescica iperattiva?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ -1.4 vs placebo p<0,05 Δ 0.2 (NS vs alfa-litico)	Non è uno studio di non inferiorità vs terapia standard	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ -6.7 vs placebo p<0,05 Δ 0.5 (NS vs alfa-litico)		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ + 0.6 vs placebo p<0,05 Δ 0.0 (NS vs alfa-litico)		[H] [M] [L] [VL]
EA	Xerostomia 8% RAU 2% (Δ 0.0 vs placebo)		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 9b: La monoterapia con Serenoa Repens (altre estrazioni) migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ non differenza con placebo		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ + 0,04 punti		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ non differenza con placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali	generali / non differenze con placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	scarsi effetti sulla sfera sessuale		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 9d: La monoterapia con Mepartricina migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ -0,31	Limitata validità interna con numerosità insufficiente	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ -2,1		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ + 1,5 ml rispetto al placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali	6 eventi avversi vs 0 placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	0 eventi avversi vs 4 placebo		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 9f: La terapia con Serenoa Repens (altre estrazioni) + Urtica Dioica migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	no	24 settimane Limitations: Baseline assessments: Initial diagnosis of BPH was systematically longer in patients randomised to intervention.	[H] [M] [L] [VL]
IPSS -	Δ - 2		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ - 0,1 ml rispetto al placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali	equivalenza eventi avversi vs placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	0 eventi avversi		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 9a: La monoterapia con Serenoa Repens (hexane extracted) migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ - 1,5 / - 4,8 punti	Lavori di qualità low per validità interna. Imprecisione nella valutazione della qualità globale	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ +1,2/ + 3,71 ml/sec	Lavori di qualità low per validità interna. Imprecisione nella valutazione della qualità globale	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali	generali / non differenze con placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	scarsi effetti sulla sfera sessuale		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 9c: La monoterapia con Pygeum Africanum migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	ND		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ 2 ml rispetto al basale		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali	generali / non differenze con placebo		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	scarsi effetti sulla sfera sessuale		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 9e: La monoterapia con Urtica Dioica migliora i parametri soggettivi ed oggettivi nei pazienti con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL		Non esistono in Italia nella farmacoepia prodotti a base di sola urtica dioica	[H] [M] [L] [VL]
IPSS - AUA-SI			[H] [M] [L] [VL]
Qmax			[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali			[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale			[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 10: La Fitoterapia è superiore alla terapia con 5ARI nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ non differenza con finasteride Δ + 0,3 punto IPSS-8	Confronto non congruo per durata dello studio troppo breve che non permette di valutare l'efficacia della finasteride	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ - 0,4 punti		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ - 0,5 differenza con finasteride		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali	generali / non differenze con finasteride		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	decreased libido* Δ - 1% "impotenza" Δ - 1%		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 11: La Fitoterapia è superiore alla terapia con alfaliti nel migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ -0,1 Δ + 0,1 punto IPSS 8	Alto numero di persi al F-U (110/704)	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ - 0,7 punti a favore di sereno	Alto numero di persi al F-U (110/704)	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ -0,1 differenza con tamsulosina	Alto numero di persi al F-U (110/704)	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi generali	generali / non differenze con tamsulosina		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	MSF-4 Δ + 0,1 differenza con tamsulosina Disordini eiaculatori Δ -3,6 a favore sereno		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 12a "continua": La monoterapia con Tadalafil migliora i parametri soggettivi ed oggettivi in pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Eventi avversi		5mg Δ +9,5% vs placebo 10mg Δ +13,5% vs placebo 20mg Δ +18,5% vs placebo	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sulla sfera sessuale	IEF: 5mg Δ 4,7 vs placebo * 10mg Δ 5,7 vs placebo * 20mg Δ 6,1 vs placebo * *p <0,001	Trasferibilità?	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

5 mg vs placebo [H] [M] [L] [VL] [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

10 mg vs placebo [H] [M] [L] [VL] [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

20 mg vs placebo [H] [M] [L] [VL] [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 12c: La monoterapia con Sildenafil migliora i parametri soggettivi ed oggettivi in pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	IPSS Q8: Δ 0,7 p0,0001	Trasferibilità? Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ 4,4 p0,0001	Indirectness "Risk of Bias"	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ +0,15 NS	Dosaggio variabile a scelta del paziente	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi		Δ +32%	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sulla sfera sessuale	IEF Δ 7,6 p0,0001	Trasferibilità? Rilevanza clinica? Indirectness "Risk of Bias"	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 14a: La monoterapia con Finasteride riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, peggioramento dei sintomi?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
RAU			[H] [M] [L] [VL]
Chirurgia IPB-correlata			[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento della QoL	Non dati disponibili in letteratura		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento dei sintomi			[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale			[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 12a: La monoterapia con Tadalafil migliora i parametri soggettivi ed oggettivi in pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	5mg Δ 0,37 vs placebo * 10mg Δ 0,43 vs placebo* 20mg Δ 0,39 vs placebo* *p <0,01	Trasferibilità? Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	5mg Δ 2,6 vs placebo * 10mg Δ 2,9 vs placebo* 20mg Δ 2,9 vs placebo* *p <0,001	Trasferibilità? Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	5mg Δ 0,4 vs placebo * 10mg Δ 0,3 vs placebo* 20mg Δ 0,7 vs placebo* *p NS	Trasferibilità? Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 12b: La monoterapia con Vardenafil migliora i parametri soggettivi ed oggettivi in pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Urolife Δ +15% vs placebo		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ +2,3 p0,0013	Presenza di "risk of Bias" Follow up breve Trasferibilità?	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ 0,6 NS	Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi		Δ +13,7%	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sulla sfera sessuale	IEF Δ +6 p 0,0001	Presenza di "risk of Bias" Follow up breve Trasferibilità? Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 13: La monoterapia con alfa litici riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, peggioramento dei sintomi?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
RAU	Incidenza a 2 anni 2,1% (Altess) a 4 anni: 1,6,8% (Mtops, Combat) Δ vs placebo: <0,3 a 2 anni NS (Altess) Δ vs placebo: -1,4 a 4 anni NS (Mtops)	ALTSS solo 2 anni alfuzosina non significativa vs placebo	[H] [M] [L] [VL]
Chirurgia IPB correlata	Incidenza a 2 anni 5,1% (Altess) a 4 anni: 3 - 7,8% (Mtops, Combat) Δ vs placebo: -1,4 a 2 anni NS (Altess) Δ vs placebo: -2,4 a 4 anni NS (Mtops)	ALTSS solo 2 anni	[H] [M] [L] [VL]
Progressione dei sintomi	Incidenza a 2 anni 11,7% (Altess) a 4 anni: 3 - 7,8% (Mtops, Combat) Δ vs placebo: -1,4 a 2 anni NS (Altess) Δ vs placebo: -7% a 4 anni p<0,001 (Mtops)	ALTSS solo due anni	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 14b: La monoterapia con Dutasteride riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, peggioramento dei sintomi?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
RAU			[H] [M] [L] [VL]
Chirurgia IPB-correlata			[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento della QoL	Non dati disponibili in letteratura		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento dei sintomi			[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale			[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 15a: La monoterapia con Finasteride riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato (> 30/40 ml)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
RAU	RRR volume >40ccΔ 61% > 58cc Δ 74% RRR PSA >1,4 63% RRR S1-57 % ARR 5% (Numero di eventi rilevanti 199 vs100)	volume dipendente Dipendenza da durata del trattamento non significativa <1 anno	[H] [M] [L] [VL]
Chirurgia IPB-correlata	RRR Δ 40 - 55% RRR 55% ARR 5% (numero di eventi rilevanti 152 vs 69)	volume dipendente Dipendenza da durata del trattamento non significativa <1 anno Dato di difficile estrapolazione per assenza di indicazioni standardizzate alla chir.	[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento della QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 15b: La monoterapia con Dutasteride riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB con volume prostatico aumentato (> 30 ml)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
RAU	RRR 57% ARR 2.4% (valutata solo dopo 2 aa di terapia) NNT 26 a 2 aa * 30-40ml RRR 50%/ >40ml RRR -60%	* Studio sottogruppi / protate piccole 60Z/ grandi 1546 non differenza statisticamente significativa	[H] [M] [L] [VL]
Chirurgia IPB-correlata	RRR 48% pazienti NNT 18 a 2 aa * < 30-40ml RRR 46% / >40ml RRR 55%	* Studio sottogruppi / mal definito nel lavoro Rilevanza clinica ?	[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento della QoL	ND		[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 16: La terapia di combinazione alfa litico-SARI è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	IPSS QR Δ 0.2 vs D; 0.4 vs T BII 0.4 vs D; 1 vs T PPSM 1.5 vs D; 2.9 vs T	Solo pazienti a rischio di progressione Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Mtpps: Δ vs F 2; vs Do 1; Combat Δ vs D 1; vs Tam 2.5	Rilevanza clinica? Combat: solo pts a rischio progressione	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Mtpps: Δ 1.5 vs F 1.2 vs Do Combat: Δ vs D 0.4; vs T 1.7	Rilevanza clinica? Combat: solo pts a rischio progressione	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	Vs AB: Dati non precisi, pochi eventi / Vs ARI ipotensi 8%, vertigini 3%, astenia 3%	NICE: Vs AB NS per gli effetti avversi cardiovascolari / Vs ARI ipotensione posturale RR 1.59, SS Vertigini 2.20, SS Astenia 2.02, SS	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	Vs AB: Riduzione libido 2.0%, Anomalie eiaculazione 2.8%, DE 4.5%, Vs ARI anomalie eiac 2.0%, P 74%	Vs AB: Riduzione libido RR 1.74 ss Anomalie eiaculazione RR 4.75 ss DE RR 2.21 SS vs ARI anomalie eiaculazione RR 3.50, DE RR 1.29	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 18: La terapia di combinazione alfa litico-SARI è superiore alle monoterapie nel ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
RAU	RRR 30% vs SARI p<.15 RRR 67% vs AL p<.0001 Combat: RRR=68% vs T (SS), 18% vs D (NS) RRR 67% vs Do (NS), 65% vs F (NS)	Combat solo pza a rischio progressione MTOPS pochi eventi	[H] [M] [L] [VL]
Chirurgia IPB correlata	RRR 29% vs SARI p<.08 RRR 67% vs AL p<.0001 Combat: RRR=73% vs T (SS), 13% vs D (NS) MTOPS RRR=56% vs Do (SS), 16% vs F (NS)	Combat solo pza a rischio progressione MTOPS pochi eventi	[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	Non evidenze		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento sintomi	RRR 37% vs SARI p<.0001 RRR 39% vs AL p<.0001 Combat: RRR=43% vs T (SS), 31% vs D (SS) MTOPS RRR 37% vs Do (SS), 48% vs F (p<.002)	Combat solo pza a rischio progressione	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	Vedi tabella questo 11		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	Vedi tabella questo 11		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 15a "continua": La monoterapia con Finasteride riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB e volume prostatico aumentato (> 30/40 ml)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Peggioramento dei sintomi	Mtpps < 30ml Δ -2.3% / >30 Δ -11.3%	analisi sottogruppi/criteri di progressioni mtpps	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	Vedi quesito 5a	Vedi quesito 5a	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 15b "continua": La monoterapia con Dutasteride riduce il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL, peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB con volume prostatico aumentato (> 30 ml)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Peggioramento dei sintomi	ND		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale		Vedi quesito 5b	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 17: La terapia di combinazione alfa litico-SARI è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB a rischio di progressione (volume > 30ml, PSA ≥1.5ng/ml)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	IPSS QR Δ 0.2 vs D; 0.4 vs T BII 0.4 vs D; 1 vs T PPSM 1.5 vs D; 2.9 vs T	Rilevanza clinica?	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Mtpps: Δ vs D 1; vs Tam 2.5	Rilevanza clinica? MTpps: analisi sottogruppi	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Mtpps: Δ 2,1 vs F; 2 vs Do Combat: Δ vs D 0.4; vs T 1,7	Rilevanza clinica? MTpps: analisi sottogruppi	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	Combat 4aa any drug related AE Δ VS D 7%, VS T 9%, SS Cardiac failure 0.7% vs D, 0.3% vs T		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	Eventi nel complesso rari	Combat 4aaDE 2% vs D, 4% vs T, NS; Loss Of Libido 1% vs D, 1% vs T, NS; Eiac retrograda 3% vs D, 3% vs T; Ejaculation failure 2% vs D, 2% vs T; Libido alterata 1% vs D, 2% vs T	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 19: La terapia di combinazione alfa litico-SARI è superiore alle monoterapie nel ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata peggioramento della QoL, o peggioramento dei sintomi nei pazienti con LUTS/IPB a rischio di progressione (volume > 30ml, PSA ≥1.5ng/ml)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
RAU	Combat: RRR=68% vs T (SS), 18% vs D (NS)		[H] [M] [L] [VL]
Chirurgia IPB correlata	Combat RRR=71% vs T(SS), 31% vs D (NS)		[H] [M] [L] [VL]
RAU +Chirurgia IPB correlata	RRA 4-6% (vs altitici)	RRA maggiori (10% per pz. con vol. prostatico ≥40 ml)	[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento QoL	Non evidenze		[H] [M] [L] [VL]
Peggioramento sintomi	Combat RRR=41% vs T (SS), 35% vs D (SS)		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	Vedi tabella questo 11 bis		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	Vedi tabella questo 11 bis		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 20: Dopo un periodo di terapia di combinazione alfa litico-SARI si può sospendere l' alfa litico senza peggioramento dei parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL		Disegno inadeguato Δ 0,24 (SS)	[H] [M] [L] [VL]
IPSS		Disegno inadeguato Δ 1,26 (SS) Δ 0,83	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	non valutato		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	non evidenza		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale	non evidenza		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 21: La terapia di combinazione alfa litico- anticolinergico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi dei pazienti con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL			[H] [M] [L] [VL]
IPSS			[H] [M] [L] [VL]
Qmax		Non rilevato alcun articolo in letteratura	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi			[H] [M] [L] [VL]
PVR			[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 22: La terapia di combinazione alfa-litico-anticolinergico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi in pazienti con LUTS/IPB e sintomi soggettivi di vescica iperattiva ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Mc Diarmid Δ 0,5 p<0,05 Kaplan Δ 0,2 NS		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Mc Diarmid Δ 1,7 p<0,05 Kaplan Δ 0 NS		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Mc Diarmid Δ -0,3 NS Kaplan Δ 0,15 NS		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi		Xerostomia Mc Diarmid Δ 10,5% SS Kaplan Δ 14% SS RAU Kaplan Δ 1% NS	[H] [M] [L] [VL]
PVR		Mc Diarmid Δ +11ml NS	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 23: La terapia di combinazione alfalitico-ftoterapico è superiore alle monoterapie nel migliorare i parametri soggettivi e oggettivi in pazienti con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ -0,1 NS (Hiziti) Δ NS (Glemain)	Open label, manca braccio placebo (Hiziti) Randomizzato, manca braccio placebo (Glemain)	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ - 0,3 NS (Hiziti) Δ -0,8 NS (Glemain)		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ + 0,5 NS (Hiziti) Δ + 0,5 NS (Glemain)		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	Δ -45% (Hiziti) Δ NS (Glemain)		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	Δ -20% (Hiziti) Δ NS (Glemain)		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 24: Ci sono differenze di efficacia/danno tra i SARI?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL			[H] [M] [L] [VL]
IPSS			[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Non sono stati rilevati in letteratura lavori di qualità accettabile		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi			[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi su sfera sessuale			[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 25a: Ci sono differenze di efficacia/danno tra le molecole della stessa classe di farmaci (Silodosina vs Tamsulosina)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ 0 (NS)		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ 0,3 (NS) dimostrazione di non inferiorità		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ 0,2 (NS)		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	Press sistolica (-0,4) e diastolica (-0,7) supina e freq cardiaca (+0,5) in favore di Silo (NS)		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sulla sfera sessuale	Eiaculazione retrograda 14,2% SIL vs 2,1% Tam (SS)		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 25b: Ci sono differenze di efficacia/danno tra le molecole della stessa classe di farmaci (Alfuzosina vs Tamsulosina)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Non valutata		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ vs placebo: -1,9 A ; -1,9 T	Non previsto confronto tra principi attivi	[H] [M] [L] [VL]
Qmax	Δ vs placebo 1,0 A ; 0,9 T	Non previsto confronto tra principi attivi	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi	Non previsto confronto tra principi attivi Eventi molto rari	vs placebo CV* RR 1,49 (NS) A; 0,81 T (NS)	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sulla sfera sessuale	Non previsto confronto tra principi attivi Eventi molto rari	Vs placebo Disordini eiaculazione 2/154A - 5/158 T	[H] [M] [L] [VL]

*Cardiovascolari: sincope, ipotensione, vertigini

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 26: La chirurgia open migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	A vs basale: IPSSOR Δ -2, -3,8*	Prevenza di possibili bias Non valutato esperti bias * Valutato a 6 mesi	[H] [M] [L] [VL]
I-IPSS	A vs basale: Δ -11,1, -20,3 (x 12 mesi) Δ -18 (Δ 5 anni)*	Prevenza di possibili bias Non valutato esperti bias * Pochi pazienti	[H] [M] [L] [VL]
Complic intraop	NR		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci		17,3% totali Mortali 0,2% Reinterventi per sanguinamento 3,7% UTI 5,5% Impressione delle stime sugli studi randomizzati	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive		incontinenza 0-10% Stenosi collo vescicale 0,4-5% Stenosi uretra 1,7% Sclerosi e stenosi 5,7%* Impressione delle stime * Un solo studio	[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi/durabilità		5% (Skalaristo) Impressione delle stime	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	IEP5 Δ + 0,8 IEP5 invariato Δ -2,2 IEP15 (ns)	Eiaculazione retrograda: 73 - 79% Impressione delle stime negli studi più recenti	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 27: La TURP monopolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ vs basale: AUA-SS Δ -4,5; IPSS-Q8 Δ -2,4 (12 anni) * Δ -1,8 - 3,6 (1 anno)** **Randomizzato	* Studi osservazionali (risultati a 12 anni) Bias metodologici Scarsa validità interna	[H] [M] [L] [VL]
I-PSS	Δ vs basale: Δ -6,8 (12 anni) * Δ -10,5-20 (1 anno)** **Randomizzati	* Studio osservazionale (12 anni) *Bias metodologici	[H] [M] [L] [VL]
Complic intraop	Perf capsula 0-5% Emorragia 0,3% (0-7,7) TUR Synd 0-5% Studi retrospettivi Dati eterogenei		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci	RUA coag 5% RUA 0-13,3% UTI 1,7 - 4,1% Revisione endo 0-8% Mortalità 0-0,4% Studi retrospettivi Dati eterogenei		[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 27 "continua": La TURP monopolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Complicanze postop tardive		Incontinenza 1,8-5% Stenosi uretra 0-13,4% Scioccio colico 0,3-0,2% Urgenza 2,2% (0-38) Studi retrospettivi Dati eterogenei	[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi/durabilità	3 - 5,6%	* Studi retrospettivi Dati eterogenei	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	Δ vs baseline: IEF Δ -1 (p 0,79); DAN PSS Erez: Δ -0,19 (p 0,11) DAN PSS Eiac dot: Δ -0,08 (p <0,29)	DAN PSS Eiac: 1,27-2,34 (Δ +1,07, p <0,001) Eiaculazione retrograda 53-75%	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 28: La TURP bipolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ vs basale: IPSS QB: Δ -1,6-3,5 (TURP monopolare Δ -1,8-3,4)	Bias metodologici	[H] [M] [L] [VL]
I-PSS	Δ vs basale: IPSS: Δ -10,1- 21 (TURP monopolare Δ -10,5-20)	Bias metodologici	[H] [M] [L] [VL]
Complic intraop	Totale 1,3% (ns vs TURP mono 3,2%) Perforazione 0 (TURP mono 0-2,7%) TUR syndrome 0 (TURP mono 0-3,8%)	Bias metodologici	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci		Totale 12% (p 0,03 vs TURP mono 18,7%) RUA da coaguli 4,3% (TURP monopolare 4,9%) RUA 3,6% (TURP monopolare 4,5%) Rev endoscopica prec: 0,5% (TURP monopolare 0,5%) UTI 2,6% (TURP monopolare 4,1%)	[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 28 "continua": La TURP bipolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Complicanze postop tardive		Totali 3,5% (ns vs TURP monopolare 10,5%) Stenosi uretra 2,4% (0-8,4%) (TURP mono 4,1% (0-23%)) Scioccio del collo v 0,5% (0-4%) (TURP mono 2% (0-21%)) Urgenza 0,2% (0-2%) (TURP mono 2,2% (0-38%)) Stress incont 0% (TURP mono 0,6% (0-5%))	[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi/durabilità	0,2% (0-0,9%) (TURP mono 0,5% (0-7%))	Follow-up breve	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	Δ vs basale: IEF-5 24 mesi Δ +1,5 (ns vs TURP mono Δ +0,1)		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 29: La TUIP migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ vs basale: IPSSQB: Δ 2,5 (NS vs TURP) (24m)	Risultati provenienti da unico studio	[H] [M] [L] [VL]
I-PSS	Δ vs basale: IPSS: Δ 13 v (NS vs TURP) (24 m) Madsen-herskov Δ -44-45 (NS vs TURP) (12 m) Δ 8,5-10,9 (NS vs TURP) (24 m) Δ -10,9 (NS vs TURP) (60 m) *	* N° pazienti ridotto	[H] [M] [L] [VL]
Complic intraop	TUR synd: 0% (TURP 5% NS) Emorragie 0% (TURP 4,5% NS)*	* Dati provenienti da un unico studio	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci		RUA 4,8% (TURP 2,4% NS) UTI 4,5% (TURP 3,5% NS)	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive	Incontinenza 1,8% (TURP 4,2% NS)	Stenosi uretra 8,7% (TURP 6,4% NS)	[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi/durabilità		18,4% (TURP 7,2% p 0,002)	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	DE 3,4% (TURP 5,8% NS) ? fiac retr: 23% (TURP 47,4% <0,05) ?		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 30: La TUVAP monopolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ vs basale: Δ 3,7 a 1 anno (NS vs TURP) Δ -3,9 a 3 anni (0,04 vs TURP) Δ -3,8 a 5 anni (NS vs TURP)		[H] [M] [L] [VL]
I-PSS	Δ vs basale: Δ -22 a 1 anno (NS vs TURP) Δ -22 a 3 anni (0,01 vs TURP) Δ -20,5 a 5 anni (NS vs TURP)		[H] [M] [L] [VL]
Complic intraop	Perforazione capsula 0 - 1,4% TUR syndrome 0	Dati su pochi pts Bias metodologico	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci	Clot retention 0 (0,05 vs TURP) Emorragia 4,4% (NS vs TURP) UTI 6% (NS vs TURP) RUA 17,2% (0,04 vs TURP) Epistimide 1,4%	Pochi pts con fup lungo	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive	Stenosi uretra 4% (NS vs Turp) Scioccio colico 2% (NS vs Turp) Incontinenza 0 - 5,7%		[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi/durabilità	1,4-33% (NS vs Turp)		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	DE 17% (NS vs Turp) Eiaculazione retrograda 72% (NS vs Turp)		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 31: La TUVAP bipolare migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB ?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ vs basale: Δ -2,5-3 a 6 mesi (NS vs Turp) Δ -4 a 4 anni (NS vs Turp) Δ -3 a 10 anni (NS vs Turp)		[H] [M] [L] [VL]
I-PSS	Δ vs basale: Δ -14-19 a 6 mesi Δ -11,2 a 4 anni Δ -7,5 a 10 anni (NS vs Turp)		[H] [M] [L] [VL]
Complic intraop	Perforazione capsula 1,3%	Dati su pochi pts Bias metodologico	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci	Clot retention 0 Ematuria 4% RUA 1,3% UTI 8%	Pochi pts con f up lungo	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive	Stenosi uretra 0-4%		[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi/durabilità	Per IPB 8,3 a 10 anni		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale: qualità delle evidenze [H] [M] [L] [VL] bilancio beneficio/rischio [favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 32: La Holep migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ vs baseline 2,6 a 24 mesi (paragonabile all'open) Δ vs baseline 3,6 a 24 mesi (paragonabile alla Turp) Δ vs baseline 3,1 a 72 mesi	studio a 72 mesi nested non randomizzato	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ vs baseline 12,2 a 24 mesi; Δ vs baseline 18,9 a 60 mesi (entrambi paragonabili all'open) Δ vs baseline 19,9 a 24 mesi Δ vs baseline 19,4 a 36 mesi (entrambi paragonabili alla Turp)	studio a 72 mesi nested non randomizzato	[H] [M] [L] [VL]
Emotrasfusioni/Hb	Δ vs baseline 18,2 a 12 mesi (paragonabile a Turp bipolare) Δ vs baseline 17,2 a 72 mesi		[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 32 "continua": La Holep migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Complicanze intraop.	0-7,3% vs 0-4% Turp vs 0% open vs 0% bipolare		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci	0-25% vs 5% open vs 5-13% Turp vs 20% bipolare	Imprecisione dei dati	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive		Imprecisione assoluta	[H] [M] [L] [VL]
Tempo cateterizzazione	0,75-1,5 gg vs 4,1-8,1 open vs 1,8 Turp vs 1 bipolare		[H] [M] [L] [VL]
Tempo di degenza	1,2-4,1 vs 5,4-10,4 open vs 2,1-3,5 Turp vs 1,9 bipolare		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale		Imprecisione assoluta	[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi/durabilità	0,7-8,2% vs 6,7-7,7% Open vs 6,6-10% Turp	Imprecisione dei dati	[H] [M] [L] [VL]
Incremental costeffectiveness ratio (E/QALY)	+ 7682 vs TURP	Analisi applicabile nel contesto del servizio sanitario UK	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 33 "continua": La Tullio Vapo-resection migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Tempo di cateterizzazione	1,8 gg vs 3,6 gg TURP	Alta % di tempo di cateterizzazione per la TURP Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]
Tempo di degenza	4,8 gg vs 6,7 gg TURP	Alta % di tempo di degenza per la TURP Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	Eiac retr 55% vs 65% TURP nei sessualmente attivi	Bassa % di eiac retrograda per TURP Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi	1,9% vs 6,3% TURP	Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 34 "continua": La Tullio enucleazione migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Tempo di degenza	Non riportato		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	Non riportato		[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi		4,5%	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 35 "continua": Il laser KTP migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Tempo di cateterizzazione	KTP: 0,6-1,7 gg Turp: 1,9-4,8gg Open: 5 gg	Skolarikos: Analisi Interim Skolarikos + Bouchier 80W	[H] [M] [L] [VL]
Tempo di degenza	KTP: 1,1-2,3 gg Turp: 1,9-4,9 gg Open: 6 gg	Skolarikos: Analisi Interim Skolarikos + Bouchier 80W	[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	Non valutabile		[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi	KTP: 10% Turp: 7% Open: 5%	Skolarikos: Analisi Interim Skolarikos + Bouchier 80W	[H] [M] [L] [VL]
Costi	- 2590 vs Turp - 831 vs Turp	Costi valutati senza considerare l'efficacia dei trattamenti	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 33: La Tullio Vapo-resection migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ 3,7 (paragonabile TURP)	Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ 18,4 (vs Δ16,9 TURP)	Popolazione a sintomatologia severa Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]
Emotrasfusioni/Hb	0% (vs 4,2% TURP)	Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze intraop	0% (vs 0% TURP)	Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci	0% (vs 2,1% TUR syndrome) Urga inc 23% (vs 31% TURP)	Alta % di complicanze per la TURP Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive	Stress inc 0% (vs 2,1% TURP)	Alta % di complicanze per la TURP Expert bias per TURP Tullio 50 W	[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 34: La Tullio enucleazione migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ 3,15		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ 11,6		[H] [M] [L] [VL]
Emotrasfusioni/Hb	2,2%		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze intraop	Sanguinamento 3,4%		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci	Disuria 6,8%		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive		Non definite	[H] [M] [L] [VL]
Tempo di cateterizzazione		Non ben definita	[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 35: Il laser KTP migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ 2-2,9 (paragonabile all'open e alla Turp)	Skolarikos: Analisi Interim Skolarikos + Bouchier 80W	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ 10 (vs 12,5 Open)18M Δ 16,7 (vs 14,5 Turp)12 M Δ 5,8 (vs 13,8 Turp) 6 M Δ 17 (vs 19,6 Turp)36M	Skolarikos: Analisi Interim Skolarikos + Bouchier 80W Dati imprecisi	[H] [M] [L] [VL]
Emotrasfusioni/Hb	0 vs 2-20% TURP vs 13,3% open	Skolarikos: Analisi Interim Skolarikos + Bouchier 80W	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze intraop		DTC per sanguinamento 5-8% vs 5% Turp vs 0% Open Skolarikos: Analisi Interim Skolarikos + Bouchier 80W	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci		Disuria: Ktp 10-32% vs 5-9% Turp 20% Open Skolarikos: Analisi Interim Skolarikos + Bouchier 80W	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive	Non riportate		[H] [M] [L] [VL]

segue

Quesito 36: La TUMT migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ 2,6-3,2 (paragonabile a turp) D'Ancona, Mathiasson Δ 1,7 vs 2,4 de la rosette Dancona** Δ 13,1 (vs 13,3 Turp) de la rosette** Δ 8,6 (vs 16,8 Turp) Mathiasson* Δ 13,6 (vs 14,4 Turp)		[H] [M] [L] [VL]
IPSS			[H] [M] [L] [VL]
Emotrasfusioni/Hb	0% vs 0%		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze intraop	Dati non valutabili		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci		Mathiasson Ematuria 18% (vs 18%) Urga 37% (vs 13%) Dancona + de la rosette Ematuria 0% (vs 0%) Urga 8,2% (vs 13%)	[H] [M] [L] [VL]

*ProstaLund
**Prostatron

segue

Quesito 36 "continua": La TUMT migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Complicanze postop tardive		Mathiasen : RAU: 21% vs 21,7%; UTI:18% vs 13% Dancona + de la rosette: RAU: 3,8%vs 0%; UTI:4,6% vs 4%	[H] [M] [L] [VL]
Tempo di cateterizzazione	Dati non valutabili		[H] [M] [L] [VL]
Tempo di degenza	Outpatients		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	Dati non riportati		[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi	Mathiasen: 10% vs 3%; Prostraton 13,8 vs 3%	Dancona 6.4% vs 4.8% De la rosette 17% vs 8%	[H] [M] [L] [VL]
Incremental costeffectiveness ratio (€/QALY)	-€/QALY 4087 vs TURP	Analisi interamente applicabile nel contesto del servizio sanitario di UK	[H] [M] [L] [VL]
ICER(€/QALY)	-€/QALY 6609 (EQSD score) -€/QALY 9529(EQSD VAS) vs altri		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 38: Gli Stent migliorano i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
IPSS (outcome importante)	M Δ14 U Δ 11	Follow up estremamente variabile	[H] [M] [L] [VL]
Complicanze intraop	ND		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci	ND		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive	ND		[H] [M] [L] [VL]
Reintervento/durabilità		M 4% immediato M 29% totale U 16% (a 12 mesi)* U 27% (a 60 mesi)* * Rimozione stent	[H] [M] [L] [VL]

M: Memocath
U: Urolemac

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 40: Ci sono differenze di "cost effectiveness" delle terapie mediche (Alfalitici +SARI vs monoterapia alfalitici)

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Incremental costeffectiveness ratio (€/QALY)	QALY di +0.0072 Incremento di costo per paziente di 2587€. Rapporto costo-efficacia favorevole di alfalitico	Limitato a pazienti con misura della prostata normale	[H] [M] [L] [VL]
Incremental costeffectiveness ratio (€/QALY)	Nelle prostata con volume prostatico aumentato probabile rapporto a favore della terapia di combinazione	Non effettuata misurazione diretta	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 42: Ci sono differenze di "cost effectiveness" tra terapia medica e chirurgica (terapia medica vs TURP)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Costi	D 3923€ (15,5aa) F 4539€ (15,5aa) T 4945 € (15,5aa) TURP 6164 € (15,5aa)	Non associa i benefici ai costi	[H] [M] [L] [VL]
Costi	+10506 \$ (5aa) TURP vs T. med	Difficile trasferibilità dei dati al contesto sanitario italiano; Non valutata l'efficacia; Braccio controllo terapia medica eterogeneo (Do, F e Comb)	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 37: La TUNA migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ 8 (vs 8,6 Turp) a 5 aa 4,17 (vs 5,18 Turp) a 7 aa	Non specificato il questionario di valutazione	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ 9,53 (vs 14,4 Turp) a 5 aa 13,3 (vd 13,3 Turp) a 7 aa		[H] [M] [L] [VL]
Emorragie/fusione/Hb	0 (vs 10% Turp)		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze intraop	Dati non valutabili		[H] [M] [L] [VL]
Compl. postop precoci			[H] [M] [L] [VL]
Compl. postop tardive	Incontinenza:3,1 % vs 3,6%		[H] [M] [L] [VL]
Tempo di cateterizzazione	Dati non valutabili		[H] [M] [L] [VL]
Tempo di degenza	Dati non valutabili		[H] [M] [L] [VL]
Eventi avversi sfera sessuale	Dati non valutabili		[H] [M] [L] [VL]
Reinterventi	Tuna 5 aa:15,3% vs 8,9%; Tuna 7 aa: 15,8% vs 6,6%		[H] [M] [L] [VL]
Costi a 10 anni	Rilevante allocation bias	+1377 \$ vs Turp	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 39: Il Botox migliora i parametri soggettivi e oggettivi in pz con LUTS/IPB?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
QoL	Δ 1,3		[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Δ 11		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze intraop	Non riportati		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop precoci	RAU 10%		[H] [M] [L] [VL]
Complicanze postop tardive	Non riportati		[H] [M] [L] [VL]
Reintervento/durabilità	Non riportati		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 41: Ci sono differenze di "cost effectiveness" delle terapie chirurgiche (Turp vs altre procedure non mediche)?

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Incremental costeffectiveness ratio (€/QALY)	-48100 €/QALY vs TURAP	Analisi interamente applicabile nel contesto del servizio sanitario di UK	[H] [M] [L] [VL]
Incremental costeffectiveness ratio (€/QALY)	-€/QALY 4087 vs TUMT	Analisi interamente applicabile nel contesto del servizio sanitario di UK	[H] [M] [L] [VL]
Incremental costeffectiveness ratio (€/QALY)	Dominante vs KTP	Analisi interamente applicabile nel contesto del servizio sanitario di UK	[H] [M] [L] [VL]
Costi	+2590 vs KTP + 831 vs KTP	Costi valutati senza considerare l'efficacia dei trattamenti	[H] [M] [L] [VL]
Costi a 10 anni	-1377 \$ vs Tuna	Rilevante allocation bias	[H] [M] [L] [VL]
Incremental costeffectiveness ratio (€/QALY)	• €/QALY 7682 vs Holep* • costi equivalenti vs Holep*	Analisi interamente applicabile nel contesto del servizio sanitario di UK *Estrapolato solo il dato vs HOLEP in quanto l'altro gruppo di confronto era eterogeneo per efficacia *Holep andrebbe applicata solo dove c'è la giusta formazione dei professionisti	[H] [M] [L] [VL] [H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 43a: Come gestire la ritenzione acuta d'urina (solo cateterizzazione)

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Risoluzione della RAU	8/24 Prieto 17/70 Lucas 58/121 McNeal Totale: 83/215 (38,6%) CI 32,1-45,1	Studi non in cieco Presenza di possibili bias Tempi di cateterizzazione da 3 a 32 gg	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 43b: Come gestire la ritenzione acuta d'urina (dilitici)

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Risoluzione della RAU	7/23 doxazosina 24/71 tamsulosina 146/238 alfuzosina 10 mg Totale: 177/332 (53.3%) CI 47.9-58.7 RR dilitici vs no trattamento 1.4 (1.14-1.68), p<0.001	Studi non in cieco Presenza di possibili bias Tempi di catterizzazione da 3 a 32 gg	[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 44: Quale follow-up delle le terapie mediche

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Qol	2 panel di esperti(NICE e EAU) in base ai dati del miglioramento dell'IPSS in pz in tp medica/modifica stili di vita consigliano: WW 6 mesi (EAU)	Nessuna evidenza scientifica per tutti gli outcomes rilevati	[H] [M] [L] [VL]
IPSS	Tp medica FU iniziale: alfalitici/anticolnerfici /combo 4-6 w (EAU)		[H] [M] [L] [VL]
Qmax	SARI monotp alfalitici/anticolnerfici 4-6 w (NICE)		[H] [M] [L] [VL]
EA	SARI monotp 3-6 mesi SARI monotp (NICE)		[H] [M] [L] [VL]
EA sessuali	FU long-term: 6-12 mesi (EAU e NICE)		[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

Quesito 45: Quale follow-up delle le terapie chirurgiche

Outcome	Pro's	Con's	Qualità
Qol		Nessuna evidenza scientifica per tutti gli outcomes rilevati	[H] [M] [L] [VL]
IPSS			[H] [M] [L] [VL]
Qmax			[H] [M] [L] [VL]
EA			[H] [M] [L] [VL]
EA sessuali			[H] [M] [L] [VL]

Giudizio globale:

qualità delle evidenze	bilancio beneficio/rischio
[H] [M] [L] [VL]	[favorevole] [incerto] [sfavorevole]

9.10.

Check list qualità dei lavori

RCT

1. La randomizzazione è stata corretta (i gruppi sono stati stratificati correttamente per età, fattori prognostici, comorbidità etc)?
2. L'allocation nei due gruppi è descritta ed è corretta?
3. È definito chi è "cieco" (pazienti, sperimentatori, chi ha raccolto i dati, chi ha analizzato i dati)?
4. È stata fatta un'analisi Intention To Treat?
5. Sono stati persi molti pazienti nel follow up?
6. Le caratteristiche della popolazione studiata corrispondono totalmente/in parte a quelle del quesito? I dati sono trasferibili alla popolazione del quesito?
7. Il numero dei pazienti studiati è sufficiente?
8. Il numero degli eventi valutati sono sufficienti?
9. I dati sono maturi? C'è stata una interruzione precoce dello studio?
10. I dati sono precisi (intervalli di confidenza consoni)?
11. Per gli studi su tecniche chirurgiche sono stati considerati gli expertice bias (quanto gli investigatori sono esperti nelle due tecniche, analisi della curva di apprendimento)?

Review/Metanalisi

1. La ricerca della Letteratura è illustrata in dettaglio ed è stata esaustiva?
2. Sono stati analizzati lavori di alta qualità?
3. L'analisi di qualità dei lavori è illustrata, corretta e riproducibile?
4. I risultati degli studi considerati vanno tutti nella stessa direzione?
5. I risultati della metanalisi sono precisi (intervalli di confidenza consoni)?

Studi osservazionali

1. Gli effetti rilevati sono di grande dimensione?
2. C'è una forte associazione intervento/outcome (grande variazione di rischio relativo)?
3. C'è corrispondenza dose/risposta (effetto proporzionale alla dose di trattamento)?
4. I risultati sono precisi (stretti intervalli di confidenza)?
5. Ci sono effetti confondenti (bias) che avrebbero potuto diminuire l'effetto rilevato?
6. Per gli studi su tecniche chirurgiche sono stati considerati gli expertice bias (quanto gli investigatori sono esperti nelle due tecniche, analisi della curva di apprendimento)?

9.11.

Diagramma di selezione della ricerca bibliografica

ricerca bibliografica		Lavori rilevati	Estratti	Eliminati con motivo	Valutati
	Nuova ricerca della letteratura	1398	772	525	247
	Articoli valutati nella precedente linee guida	930	918	832	86
	Totale	2328	1690	1357	333
Argomento		Lavori rilevati	Estratti	Eliminati con motivo	Valutati
Progressione	Nuova ricerca della letteratura	154	89	53	36
	Articoli valutati nella precedente linee guida	28	28	0	28
vigile attesa	Nuova ricerca della letteratura	17	5	3	2
	Articoli valutati nella precedente linee guida	9	9	7	2
cambiamenti di stile di vita	Nuova ricerca della letteratura	12	11	10	1
	Articoli valutati nella precedente linee guida	4	4	4	0
alfa-litici	Nuova ricerca della letteratura	118	19	15	4
	Articoli valutati nella precedente linee guida	41	41	33	8
alfa-litici e riduzione di progressione	Nuova ricerca della letteratura	42	10	8	2
	Articoli valutati nella precedente linee guida	41	41	40	1
differenze di efficacia/ danno tra alfa litici	Nuova ricerca della letteratura	93	17	15	2
	Articoli valutati nella precedente linee guida	41	41	41	0

Argomento		Lavori rilevati	Estratti	Eliminati con motivo	Valutati
dutasteride	Nuova ricerca della letteratura	28	21	13	8
	Articoli valutati nella precedente linee guida	6	6	0	6
anticolinergici	Nuova ricerca della letteratura	79	29	25	4
	Articoli valutati nella precedente linee guida	0	0	0	0
urtica	Nuova ricerca della letteratura	4	4	2	2
	Articoli valutati nella precedente linee guida	2	2	0	2
pigeum africanum	Nuova ricerca della letteratura	4	4	4	0
	Articoli valutati nella precedente linee guida	2	2	0	2
mepartricina	Nuova ricerca della letteratura	2	2	2	0
	Articoli valutati nella precedente linee guida	2	2	12	2
serenoa repens - saw palmetto	Nuova ricerca della letteratura	18	6	2	4
	Articoli valutati nella precedente linee guida	6	5	0	5
PDE5i	Nuova ricerca della letteratura	34	34	26	8
	Articoli valutati nella precedente linee guida	0	0	0	0
combina-zione 5 ARI - alfa litico	Nuova ricerca della letteratura	114	42	32	10
	Articoli valutati nella precedente linee guida	8	8	1	7
combina-azione alfa litico - anticolinergico	Nuova ricerca della letteratura	79	29	27	2
	Articoli valutati nella precedente linee guida	0	0	0	0
terapia di combinazione alfa litico - fitoterapico	Nuova ricerca della letteratura	9	9	7	2
	Articoli valutati nella precedente linee guida	24	24	23	1
chirurgia a cielo aperto	Nuova ricerca della letteratura	40	21	5	16
	Articoli valutati nella precedente linee guida	28	28	26	2

Argomento		Lavori rilevati	Estratti	Eliminati con motivo	Valutati
TURP	Nuova ricerca della letteratura	50	26	5	21
	Articoli valutati nella precedente linee guida	34	34	29	5
TURP bipolare	Nuova ricerca della letteratura	41	18	1	17
	Articoli valutati nella precedente linee guida	2	2	2	0
TUIP	Nuova ricerca della letteratura	4	3	1	2
	Articoli valutati nella precedente linee guida	7	7	6	1
TUVAP	Nuova ricerca della letteratura	5	2	1	1
	Articoli valutati nella precedente linee guida	8	8	5	3
TUVAP bipolare	Nuova ricerca della letteratura	7	5	2	3
	Articoli valutati nella precedente linee guida	2	2	1	1
Laser Olmio	Nuova ricerca della letteratura	60	60	50	10
	Articoli valutati nella precedente linee guida	22	22	22	0
Laser Tullio	Nuova ricerca della letteratura	14	14	7	7
	Articoli valutati nella precedente linee guida	0	0	0	0
Laser KTP	Nuova ricerca della letteratura	82	82	72	10
	Articoli valutati nella precedente linee guida	0	0	0	0
TUMT	Nuova ricerca della letteratura	10	10	6	4
	Articoli valutati nella precedente linee guida	21	21	21	0
TUNA	Nuova ricerca della letteratura	6	6	3	3
	Articoli valutati nella precedente linee guida	12	12	12	0
Stent	Nuova ricerca della letteratura	4	4	2	2
	Articoli valutati nella precedente linee guida	5	5	5	0

Argomento		Lavori rilevati	Estratti	Eliminati con motivo	Valutati
Botox	Nuova ricerca della letteratura	13	13	7	6
	Articoli valutati nella precedente linee guida	0	0	0	0
confronto terapie chirurgiche	Nuova ricerca della letteratura	39	39	31	8
	Articoli valutati nella precedente linee guida	0	0	0	0
valutazioni economiche	Nuova ricerca della letteratura	49	49	37	12
	Articoli valutati nella precedente linee guida	552	552	552	0
trattamento RAU	Nuova ricerca della letteratura	98	62	38	24
	Articoli valutati nella precedente linee guida	0	0	0	0
Follow up nelle terapie mediche e chirurgiche	Nuova ricerca della letteratura	45	3	0	3
	Articoli valutati nella precedente linee guida	0	0	0	0
TOTALE		2328	1690	1357	333

9.12. Risultati della Consensus Conference

Appendice 9.11 Risultati votazioni della Consensus Conference

Per la sospensione dell' $\alpha 1$ litico dopo un certo periodo di terapia di combinazione il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è

1.  4,5%
2.  31,8%
3.  43,9%
4.  19,7%



XIII Auroline



XIII Auroline

Per anticolinergico in monoterapia nei pazienti con LUTS/IPB e sintomi di vescica iperattiva il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è

1.  3,5%
2.  21,1%
3.  36,8%
4.  38,6%



XIII Auroline



XIII Auroline

Per anticolinergico in associazione con alfa1 litico nei pazienti con LUTS/IPB e sintomi di vescica iperattiva il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è

1.  13,8%
2.  39,7%
3.  32,8%
4.  13,8%

Per Serenoa Repens (hexane extract) il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è

1.  11,1%
2.  61,9%
3.  17,5%
4.  9,5%



XIII Auroline

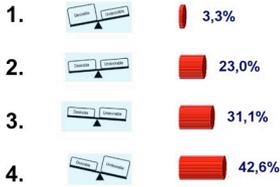


XIII Auroline

Per Serenoa Repens (hexane extract) il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è
2° Votazione

1.  4,9%
2.  60,7%
3.  24,6%
4.  9,8%

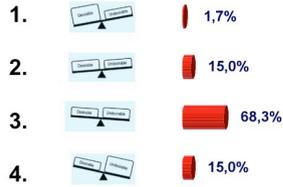
Per gli altri fitoterapici il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



XIII Auroline

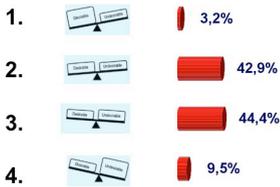


Per gli altri fitoterapici il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è
2° Votazione



XIII Auroline

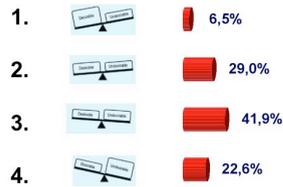
Per la terapia di combinazione alfabetico fitoterapico il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



XIII Auroline

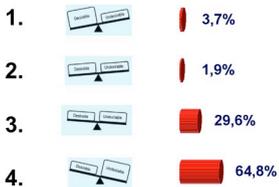


Per la monoterapia con tadalafil 5mg il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



XIII Auroline

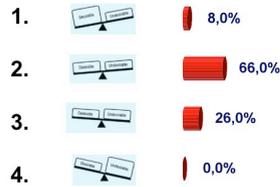
Per la chirurgia a cielo aperto (prostate <80 gr) il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



XIII Auroline

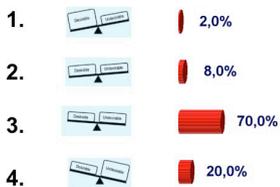


Per la TUIP, per prostate di piccole dimensioni (≤ 30 gr), il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



XIII Auroline

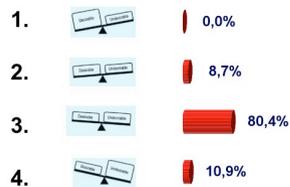
Per la TUVAP monopolare il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



XIII Auroline

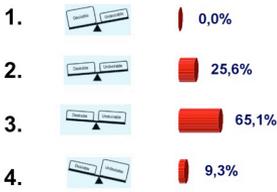


Per la TUVAP bipolare (prostate ≤ 80 gr) il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è

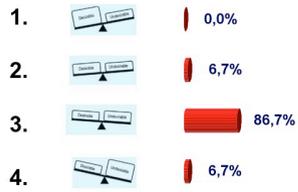


XIII Auroline

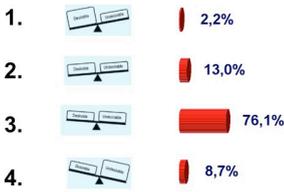
Per la vaporesezione con Tullio il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



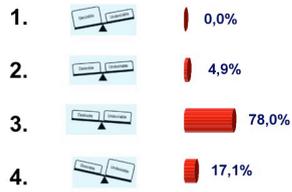
Per la vapoenucleazione con Tullio il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



Per il KTP il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



Per la TUMT il bilancio degli effetti desiderati e indesiderati è



9.13.

Elenco partecipanti alla Consensus Conference

Consensus Conference Linee Guida IPB - Rozzano (Mi), 11 Giugno 2011

COGNOME	NOME	QUALIFICA
Belmonte	Pietro	Urologo
Boccafoschi	Carmelo	Urologo
Cadegiani	Daniela	MMG
Campo	Salvatore	MMG
Caponera	Mauro	Urologo
Caraceni	Enrico	Urologo
Carnesalli	Carlo	MMG
Carrino	Maurizio	Urologo
Casarico	Antonio	Urologo
Castiglione	Vincenzo	Magistrato
Cisternino	Antonio	Urologo
Colombo	Renzo	Urologo
Costa	Nunzio	MMG
Cozzupoli	Pietro	Urologo
D'agostino	Roberto	Urologo
D'arrigo	Letterio	Urologo
Da Pozzo	Luigi	Urologo
Di Palma	Paolo	Urologo
Di Tonno	Fulvio	Urologo
Falqui	Vincenzo	Urologo
Falvo	Francesco	Urologo
Fandella	Andrea	Urologo
Fedelini	Paolo	Urologo
Ferrara	Vincenzo	Urologo
Ferrari	Alberto	Geriatra
Filocamo	Giovanni	Med.Del Lavoro
Fioretto	Federico	Ricercatore
Franchi	Fabrizio	Geriatra
Frassinetti	Monica	Direttore Sanitario
Galetti	Caterina	Geriatra
Gelmini	Adriana	Segretaria Tribunale Del Malato Rer
Gentile	Marcello	Urologo
Gontero	Paolo	Urologo
Gozzi	Christian	Urologo
Graziotti	Pierpaolo	Urologo
Gunelli	Roberta	Urologo
Lambertini	Flavio	MMG
Larcher	Piero	Urologo
Maffezzini	Massimo	Urologo
Mandressi	Alberto	Urologo
Marchesotti	Federica	Urologo
Martino	Pasquale	Urologo
Marzo	Carla	MMG

Mazzini	Elisa	Medico Direzione Sanitaria
Mecacci	Rossella	Geriatra
Morsia	Davide	MMG
Napodano	Giorgio	Urologo
Niro	Ciro	MMG
Ott	Sophie	Medicina Complementare
Pagliarulo	Arcangelo	Urologo
Palma	Fernando	Epidemiologo
Palmieri	Alessandro	Urologo
Pappagallo	Giovanni Luigi	Epidemiologo
Perachino	Massimo	Urologo
Potenzoni	Domenico	Urologo
Prayer Galetti	Tommaso	Urologo
Prezioso	Domenico	Urologo
Rubini	Stefano	MMG
Sanseverino	Roberto	Urologo
Scattoni	Vincenzo	Urologo
Sciarra	Alessandro	Urologo
Simone	Maurizio	Urologo
Spatafora	Sebastiano	Urologo
Terrone	Carlo	Urologo
Trinchieri	Alberto	Urologo
Tubaro	Andrea	Urologo
Vestita	Eligio	Urologo
Viola	Domenico	Urologo
Zoccali	Carmine	Urologo

9.14.

Commenti alla Consensus Conference

CONSENSUS CONFERENCE AURO.it "IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA": COMMENTO CON GRATITUDINE

Con molto piacere faccio un commento da non medico ai lavori della consensus conference per le XIII Auroline cui ho avuto l'onore di partecipare; posso solo iniziare con un ringraziamento.

Non però con un banale "grazie per l'invito"; il ringraziamento viene dal cuore per aver potuto partecipare a una discussione assai competente, onesta, sinceramente proiettata alla ricerca della verità, nella quale era palpabile il desiderio del meglio, per le persone che quotidianamente curano, da parte degli intervenuti.

Per chi come me coltiva una visione della cura più incline all'Epimeleia che alla Therapeia, più al "to care" che al "to cure", è stata una giornata balsamica.

Ho toccato con mano che la medicina moderna può non essere solo tecnologia e numeri, quantomeno per quanti hanno partecipato ai lavori dell'11 Giugno; e che se alcuno la pratica in quel modo, purtroppo ancora non pochi, è lui o lei a essere fuori strada, non il tipo di medicina in sé.

Purtuttavia mi è rimasto un senso d'incompiutezza che mi è gradito aver l'occasione di condividere con i lettori; il dialogo via E-mail seguito ad alcuni commenti alla conference mi ha ulteriormente stimolato sul punto.

Più di tutto ho sentito nel lavoro la difficoltà di affrontare, con il vostro angolo d'attacco, il paziente in una visione olistica, che possa accogliere tutta la sua complessità esistenziale nell'aiutarlo, quand'è possibile, a guarire dalla sua patologia oppure a limitarne la progressione o il dolore che l'accompagna.

La mia pur limitata esperienza nel campo della cura, mi ha insegnato che la qualità della vita - olisticamente intesa - può fare salute nel corpo a volte anche in sé, sicuramente contribuirvi significativamente.

Qualcuno dei lettori di questa rivista inorridirà se affermo che per quanto una terapia possa essere standardizzata la risposta di ciascun paziente a essa non potrà mai esserlo? Non credo.

Da ciò traggo che l'esistenza intera di ogni paziente dovrebbe essere presa in considerazione per poterlo curare al meglio delle possibilità, perché lì si trovano i fattori individuali che differenziano la risposta alla cura, dunque che ne devono consentire l'adattamento individuale, talvolta comportando perfino l'autoguarigione.

Qualcuno potrebbe obiettare: mancano studi scientificamente validi che dimostrino l'efficacia di interventi di tipo, come dire, umanistico. A questo si potrebbe rispondere che in parte non è vero: forse si tratta prima di tutto di cercare linguaggi comuni tra scienze le quali, per ragioni ontologiche, hanno strumenti diversi di ricerca della conoscenza¹.

In parte, bisognerebbe forse dire onestamente che si trova quel che si cerca ed è compatibile con i mezzi che vengono utilizzati per la ricerca.

Su questo secondo punto propongo una riflessione: provenendo il finanziamento per la ricerca negli ultimi decenni prevalentemente da fonti private, sospetto che nessun privato finanzierebbe una ricerca, mettiamo,

¹ - Senza voler fare di questo commento un saggio mi piace solo ricordare il lavoro ultradecennale di Jamie Pennebaker dell'università di Austin (TX) sui legami tra - semplificando - possibilità di espressione emotiva e salute.

che indagasse quanto una sana vita sessuale e buone relazioni familiari² possano prevenire o curare l'IPB o il carcinoma prostatico. E se si scoprisse, poniamo, che esse bastano alla salute?

Prevenzione a costo zero, nessuna cura: che ne sarebbe poi del fatturato dell'azienda sanità?

Dato che nel calcolo del PIL la liability "cure sanitarie" è calcolata come partita positiva si avrebbe un crollo dell'economia!

Come tutte le provocazioni gli ultimi paragrafi sono viziati da semplicismo e generalizzazione, ma non sono proprio campati per aria, a mio avviso.

Per concludere il punto con una metafora venatoria direi che se si vogliono trovare tartufi non si può andarli a cercare con un segugio; in tal caso il non trovarne non può essere interpretato nel senso che non esistono prove dell'esistenza dei tartufi.

E ora: ho parlato di visione olistica; nel dibattito a volte sono comparsi di sfuggita cenni psicologici. Ma basta tenere in conto la psiche a definire tutto lo stare di una persona nel mondo?

Un approccio psicologico può dar conto delle dinamiche esistenziali, in senso lato, cui è esposta la persona nella sua vita quotidiana? Relazioni, sentimenti, emozioni, rapporti con il lavoro, la famiglia, la società, credenze, condizionamenti culturali...

Non ho una risposta certa a questa domanda, anche perché "approccio psicologico", così come "tener conto dell'influenza della psiche" sono definizioni ampie e potenzialmente ambigue, così come le scuole di pensiero in materia sono molte.

Ma posso dire di pensare che la risposta più probabile sia: un approccio olistico è per definizione multidisciplinare, poiché deve dispiegarsi nel tentativo d'intercettare quanti più aspetti sia possibile della complessità infinita della persona umana.

Ora mi domando: è onesto pretendere dal medico singolo, dallo specialista un ventaglio così ampio di competenze e sensibilità?

A me parrebbe una crudeltà, soprattutto in un sistema che strutturalmente richiede ormai al medico d'esser parte di una catena industriale nella quale tempi, costi, decisioni, outcome devono essere oliati e conseguenti come se si trattasse di costruire automobili anziché curare (aver cura) di esseri umani.

Nello stesso sistema stanno le aspettative a volte irrealistiche di un'utenza impreparata ma convinta che "aggiustare" un corpo, rimettendolo a nuovo, sia come cambiare la camera d'aria della bicicletta.

Per non dire di come, in generale, la nostra cultura espunga la mortalità dal novero delle concretezze dell'esistenza e dunque l'eterna salute, e l'eterna giovinezza, siano ormai richieste date quasi per scontate.

Alla medicina è imposta talvolta, mi pare, una mission impossible, quella di rimediare a una condizione che fa parte della vita umana, che da come l'umanità vive è assai influenzata, a parità di ogni altro fattore di rischio, cioè senza che altri che il medico faccia lo sforzo di contribuire alla salute.

Ciò detto comprendo la ritrosia e la tentazione che può prendere il medico preso in questa tenaglia, senza tra l'altro una preparazione specifica sulle competenze emotivo relazionali a livello universitario, né un sostegno strutturale che stemperi l'emotional labor del confronto quotidiano con la sofferenza, di trincerarsi dietro statistiche, evidenze quantitative e protocolli standard da esse indicati come generalmente preferibili rispetto al particolare di un organo o un sistema al quale esclusivamente si guarda.

In questo senso mi è sembrato geniale da parte vostra concedere un "cameo" al magistrato sul valore non esaustivo delle Linee Guida come causa esimente della responsabilità del medico.

Egli ha ricordato come il medico debba esercitare sempre un prudente giudizio in scienza e coscienza, anche oltre le previsioni delle LG, e adattare sempre le proprie decisioni al caso concreto.

2 - Dando per scontato che ci si sia accordati su come valutare la "sana" vita sessuale e le "buone" relazioni; ma, con le dovute differenze di linguaggio, gli strumenti non mancano.

In un sistema coerente, a questo punto, sento che si dovrebbe anche chiedere alla politica sanitaria di dare al medico gli strumenti, il contesto, le collaborazioni e le tutele necessarie a esercitare il proprio sano buonsenso terapeutico, fondato su competenza e umanità.

Quanto può valere per il paziente il fatto che il medico abbia la competenza e il tempo di sedersi accanto a lui per spiegarli bene la diagnosi, tarare la propria comunicazione sulla capacità di reazione del soggetto, magari con una mano sulla spalla?

Quante risorse mette oggi a disposizione il sistema per un tipo di cura di questo genere? I lettori lo sanno meglio di me.

Correggendo al rialzo una mia stima basata su studi statunitensi, un'AUSL con cui collaboro nell'ambito di un progetto sulla violenza in medicina mi ha fornito la stima dei costi della medicina difensiva in Italia nel 2009: 15 miliardi di €.

Di questi tempi un'enormità! Soldi buttati al vento a causa di un sistema che schiaccia utenti e operatori gli uni contro gli altri, a beneficio di non si sa chi.

Allora mi piace chiudere questo commento condividendo un sogno: che l'atmosfera e lo spirito messi nella vostra conference, il rigore, l'onestà, la capacità speculativa, l'arte che è nelle vostre mani possano un giorno essere unite a quelle di ricercatori provenienti anche da discipline molto "altre", recuperando parte di quello spreco indecente.

Sogno che potrete così spingervi nelle acque profonde di ricerche multidisciplinari, cercando linguaggi innovativi e soluzioni che possano più compiutamente servire le persone umane che curate e, poiché la pratica della cura coinvolge anche il curante, anche quelle che siete.

Grazie per avermi aiutato a sognare.

Federico Fioretto