

IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA

Benefici e rischi dei farmaci disponibili

Con l'avanzare dell'età tutti gli uomini avvertono cambiamenti nella funzionalità delle basse vie urinarie, la cui rilevanza e tollerabilità sono però estremamente soggettive. Questo ha indotto i medici francesi a definire l'ipertrofia (iperplasia) prostatica benigna (IPB) uno stato naturale dell'uomo adulto e non una malattia.¹

In genere fino ai 50 anni d'età, il volume prostatico è stazionario su valori inferiori ai 25 mL, poi progressivamente aumenta. Tuttavia non sembrano esistere precise correlazioni tra le dimensioni della prostata e l'entità dei disturbi riferiti al medico (Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS).

Anche sulla precisa definizione e valutazione della progressione dell'IPB vi è poco accordo poiché i LUTS sono variabili nei singoli pazienti. Pertanto nelle fasi iniziali della sintomatologia da IPB, con LUTS di lieve entità, le principali Linee Guida concordano per una strategia di vigile attesa con astensione farmacologica. Quando i LUTS diventano fastidiosi si possono utilizzare due diverse classi di farmaci: gli alfa-bloccanti (o α_1 litici: terazosina, doxazosin, tamsulosina e alfuzosina) e gli inibitori della 5α -reduttasi (o 5-ARI: finasteride e dutasteride).

Le due classi di farmaci possono essere utilizzate anche in associazione (terapia combinata).



Questo pacchetto informativo, analizzando gli studi disponibili, si propone di illustrare principalmente:

- se i diversi principi attivi α_1 litici siano diversamente efficaci e/o ugualmente sicuri;
- quale sia il ruolo dei 5-ARI nel trattamento della IPB, alla luce del loro profilo di beneficio/rischio;
- quale sia il ruolo di una terapia combinata tra α_1 litici e 5-ARI.

Nelle pagine successive...

Cosa raccomandano le Linee Guida	2-3
α_1 litici	
• I recettori α_1 : dalla farmacologia alla clinica	4-6
• Sono tutti ugualmente efficaci?	
• Esistono differenze sulla sicurezza?	
Inibitori delle 5α-reduttasi (5-ARI)	
• Efficacia e sicurezza della finasteride. Gli studi MTOPS e PLESS	7-11
• Finasteride e tumori prostatici: lo studio PCPT	
• Dutasteride: aggiunge qualcosa?	
Efficacia dei farmaci fitoterapici	11
Dati di prescrizione e messaggi conclusivi	12
Le scale per la valutazione dei sintomi	Risguardo
Bibliografia	Risguardo

Che cosa raccomandano le Linee Guida: valutazione del paziente sintomatico

Fra le Linee Guida (LG) sulla terapia dell'IPB nazionali e internazionali, pubblicate dopo il 2000, di seguito ne vengono esaminate sei:

LG dell'Agenzia Sanitaria francese (2003) ¹	ANAES
LG dell'Associazione Urologica Americana (2003) ²	AUA
LG dell'Associazione Urologi Italiani (2004) ³	AURO
LG dell'Associazione Europea di Urologia (2004) ^{4,5}	EAU
LG dell'Associazione Urologica Canadese (2005) ⁶	CUA

'VI International Consultation on New Developments in Prostate Disease 2005' che raccoglie gli autori delle LG AUA, CUA, EAU e i rappresentanti dell'Associazione asiatica e sud americana di urologia (2005)⁷ **WHOIC**

Quale strategia di approccio al paziente con IPB?

Secondo 5 LG su 6, la valutazione basale dovrebbe riguardare i pazienti con età > 50 anni che si presentano dal medico per la presenza di LUTS.

La LG AURO invece raccomanda una ricerca attiva dei LUTS nella popolazione maschile di età > 50 anni.

DEFINIZIONI

Secondo la LG WHOIC⁷ l'**ipertrofia prostatica benigna (IPB)** è una condizione istologica comune fra gli anziani che può manifestarsi attraverso una serie di sintomi urinari (**Lower Urinary Tract Symptoms—LUTS**) ed eventi, quali la ritenzione acuta di urina, le infezioni del tratto urinario e raramente la malattia renale ostruttiva.

Nella definizione di LUTS sono compresi i sintomi **irritativi** (nicturia, pollachiuria, mitto imperioso) e quelli **ostruttivi** (disuria, indebolimento del mitto, sgocciolio post-minzionale).

Le LG CUA⁶, ANAES¹ e WHOIC⁷ definiscono l'IPB una **condizione legata all'età**. Le LG EAU^{4,5}, AURO³ e AUA² la definiscono invece uno **stato patologico**.

VALUTAZIONE INIZIALE DI UN PAZIENTE CON LUTS (I LIVELLO)

esame	cosa dicono le Linee Guida
Anamnesi + esame obiettivo con esplorazione rettale	<p>L'IPSS (International Prostate Symptom Score) è considerato strumento utile ma non sufficiente per valutare da solo l'entità dei sintomi e la risposta alla terapia. Esistono altri questionari validati, ma l'IPSS è uno dei più utilizzati.</p> <p>La LG ANAES raccomanda l'IPSS per una valutazione di 2° livello in caso di mancata risposta ai provvedimenti base.</p>
Valutazione dei LUTS e della qualità della vita mediante scala IPSS (vedi risguardo), che permette di definire l'entità della sintomatologia: <u>LIEVE</u> : punteggio fra 0 ÷ 7 <u>MODERATA</u> : punteggio fra 8 ÷ 19 <u>GRAVE</u> : punteggio fra 20 ÷ 35	
Esame delle urine	
Dosaggio del PSA (Prostatic Serum Antigen)	<p>Quasi tutte le LG sostengono, con diversa forza, che il PSA dovrebbe essere effettuato (annualmente) in tutti gli uomini con età > 50 anni, con una attesa di vita di almeno 10 anni, quando la diagnosi di carcinoma della prostata può modificare la gestione del paziente.</p> <p>Secondo la LG ANAES, invece, il PSA non dovrebbe essere prescritto in modo sistematico</p>
Creatininemia	Secondo le LG-WHOIC, le evidenze a supporto dell'esecuzione routinaria sono scarse ed interpretate in modo non univoco
Diario minzionale	È consigliato da alcune LG soprattutto in presenza di nicturia

 LG concordi	 LG non completamente concordi	 LG raccomandano di NON USARE
---	---	---

Che cosa raccomandano le Linee Guida: la strategia terapeutica

Tutte le LG raccomandano di discutere e concordare la scelta del trattamento, medico o chirurgico, con il paziente, adeguatamente informato su efficacia ed effetti collaterali dei diversi interventi farmacologici o chirurgici.

LA SCELTA DEL PRIMO TRATTAMENTO

scenario clinico	cosa raccomandano le Linee Guida	
LUTS lievi/moderati senza fastidio	Tutte le LG concordano per una vigile attesa	
LUTS moderati/gravi con fastidio (peggioramento della qualità della vita) senza aumento del volume prostatico	Tutte le LG concordano nel raccomandare: α_1 litici (terazosina, tamsulosina, doxazosina, alfuzosina)	
	LG AUA e LG CUA raccomandano di NON usare gli inibitori delle 5 α -reduptasi (finasteride, dutasteride) o 5-ARI	
LUTS moderati /gravi con aumento del volume prostatico	LG non completamente concordi sui criteri per raccomandare 5-ARI	LG non completamente concordi sui criteri per raccomandare la terapia combinata (5-ARI + α_1 litici)

Tutte le LG concordano sulla sostanziale equivalenza terapeutica degli α_1 litici come sintomatici, mentre ipotizzano alcune differenze sul profilo di tollerabilità.

Aumento volume prostatico:

- LG WHOIC > 30 – 40 mL
- LG ANAES, LG EAU > 40 mL
- LG AURO, LG AUA, LG CUA: aumento del volume prostatico dimostrato ma non definito

Terapia combinata raccomandata:

- LG CUA (suggerimento: valutare la possibilità di sospendere l' α_1 litico dopo 6-12 mesi)
- LG AURO (criteri: volume prostatico > 40 mL o PSA >4 ng/mL)

Dati non conclusivi per formulare raccomandazioni:

- LG EAU; LG AUA (racc. del panel)
- LG WHOIC (valutare efficacia/sicurezza)

α_1 litici e 5-ARI: strategie terapeutiche

Mentre gli α_1 litici sono utilizzati per il controllo dei sintomi correlati all'IPB, i 5-ARI vengono prescritti per contrastare la progressione della IPB e limitare la comparsa di complicanze che richiedono un trattamento chirurgico⁸, cioè: ritenzione acuta d'urina; idronefrosi; litiasi vescicale; diverticolosi vescicale; residuo postmizionale di rilevanza clinica; ematuria recidivante; infezioni urinarie recidivanti; insufficienza renale secondaria a IPB.

L'analisi del database Health Search della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) ha consentito di valutare i profili terapeutici di circa 14.000 pazienti con IPB. Come si vede in figura 1, la strategia di vigile attesa riguarda la maggioranza dei pazienti fino a 70 anni. La terapia farmacologica è più utilizzata nei pazienti più anziani, fra i quali è verosimile che si collochino coloro che hanno LUTS più gravi e prostate di maggiori dimensioni.

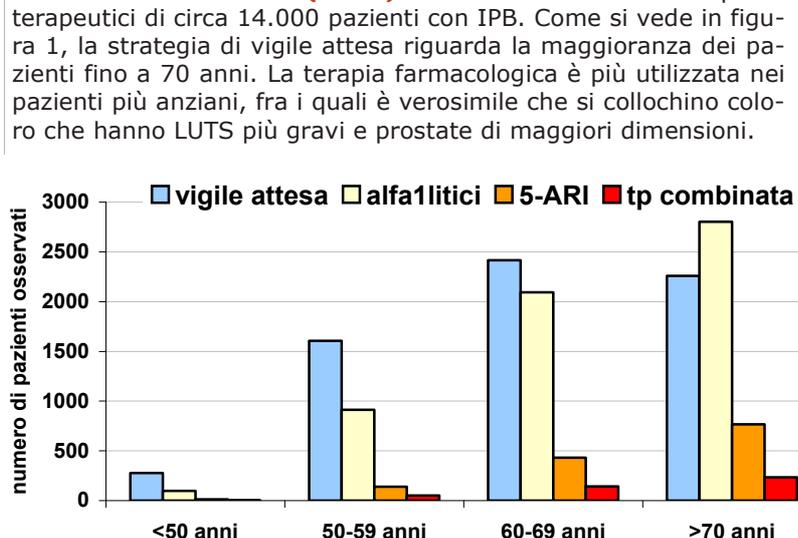


Figura 1. Strategie terapeutiche in una coorte di 14000 pazienti italiani seguiti dal 2001 al 2004 da 400 MMG (dati Health Search-SIMG)

VIGILE ATTESA E STILI DI VITA

C'è un sostanziale accordo a livello internazionale e della maggior parte delle LG nel raccomandare la **vigile attesa** nei pazienti con sintomatologia lieve-moderata. La frequenza dei controlli clinici è prevista annualmente con la raccomandazione di eseguire gli stessi accertamenti stabiliti per la valutazione iniziale, salvo quando si manifestano deterioramenti significativi del quadro clinico.

Alcune LG^{2,4} suggeriscono una modifica degli stili di vita, in particolare raccomandano di ridurre l'assunzione di alcolici e caffeina e di incrementare l'attività fisica. Le evidenze a sostegno di questi provvedimenti sono in realtà controverse.⁷

I recettori α_1 : dalla farmacologia alla clinica

Secondo la classificazione proposta nel 1995 dalla International Union of Pharmacology i recettori adrenergici sono attualmente suddivisi in 9 sottotipi: α_{1a} , α_{1b} , α_{1d} , α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , β_1 , β_2 e β_3 .⁹ La distribuzione e l'espressione di questi recettori e dei loro sottotipi è diversa nei vari tessuti: in alcuni casi possono essere tutti egualmente espressi, mentre in altri casi un sottotipo può prevalere.

Nel caso delle basse vie urinarie i dati a disposizione¹⁰ mostrano una prevalenza dei recettori α adrenergici α_{1a} e α_{1d} (vedi figura 2). È tuttavia importante sapere che il sottotipo α_{1b} , praticamente assente a livello prostatico, è invece presente nei vasi arteriosi di resistenza (distretto splanchnico), mentre gli α_{1d} oltre che nelle basse vie urinarie predominano anche a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) - corteccia e midollo spinale.

Inoltre i dati di uno studio di farmacologia sperimentale¹¹ sostengono che con l'età (≥ 65 anni) aumenta il numero di recettori α_1 a livello tissutale; nel letto vascolare, contrariamente a quanto avviene nei giovani, sembra che gli α_{1b} vengano a prevalere sugli α_{1a} .

Tali dati dovranno essere confermati da studi clinici per valutarne il significato nella pratica.

E' stato dimostrato che in questo settore i risultati degli studi sull'animale non sono trasferibili all'uomo.

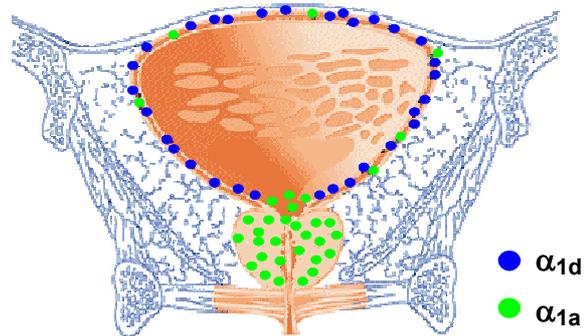


Figura 2. Distribuzione dei recettori α_1 nelle vie urinarie inferiori: gli α_{1a} sono prevalenti nella muscolatura liscia della prostata nel trigono vescicale, nella muscolatura liscia dell'uretra, gli α_{1d} nel detrusore vescicale. (Modificata da¹⁰)

Farmaci α_1 litici e recettori

Sono in commercio 4 antagonisti α_1 adrenergici, distinti dal punto di vista farmacologico in:

terazosina doxazosin alfuzosina	non selettivi rispetto ai sottotipi recettoriali α_{1a} α_{1b} α_{1d}
tamsulosina	selettiva nei confronti di α_{1a} e α_{1d} (affinità recettoriale 10 volte superiore rispetto a α_{1b})

Effetti degli α_1 litici: quali ipotesi dagli studi farmacologici?

Gli effetti di tali farmaci, ipotizzabili sulla base di studi farmacologici sull'uomo, sono:

- tutti i 4 farmaci modificano la sintomatologia urologica (LUTS); l'antagonismo sui recettori α_{1d} potrebbe infatti migliorare i sintomi irritativi (agendo sia sul detrusore vescicale sia a livello del SNC), mentre l'azione sui recettori α_{1a} dovrebbe migliorare quelli ostruttivi (inducendo un rilassamento della muscolatura prostatica e una riduzione delle resistenze dell'uretra);¹²⁻¹⁵
- la ridotta selettività sui recettori α_{1b} della tamsulosina potrebbe condizionarne una minore vasodilatazione a livello dei vasi arteriosi di resistenza e quindi indurre minori effetti collaterali a livello vascolare (in particolare ipotensione ortostatica);¹⁶
- per gli altri più frequenti effetti indesiderati di questa classe di farmaci (astenia, e disequilibrio) è stato ipotizzato un meccanismo comune legato a stimoli sul SNC dove prevalgono gli α_{1d} .¹⁷

In realtà l'effetto clinico di un farmaco in termini di efficacia e tollerabilità dipende, oltre che dalla sua affinità recettoriale, da altri elementi e in particolare dalle sue caratteristiche farmacocinetiche.¹⁸

È quindi indispensabile che ogni ipotesi fisiopatologica venga verificata e provata da studi clinici.

Sono tutti ugualmente efficaci?

Quattro revisioni sistematiche¹²⁻¹⁵ raccolgono gli studi su efficacia (miglioramento score sintomatico) e sicurezza degli α_1 litici nell'IPB; si tratta in gran parte di studi randomizzati controllati (RCT) verso placebo (23 studi su 35) e più raramente di confronti diretti fra α_1 litici (8 studi), o verso finasteride (4 studi). Questa scarsità di studi di confronto diretto costituisce un limite importante per la valutazione comparativa di efficacia e sicurezza di questa classe di farmaci. Di seguito vengono presentati i principali risultati delle 4 revisioni esaminate.

TERAZOSINA

Antagonista non selettivo dei recettori α_1 : **il brevetto è scaduto nel marzo 2005**. La somministrazione deve essere iniziata in modo graduale (dose starter) la dose terapeutica standard è di 5 mg/die.

Una revisione Cochrane del 2000¹² ha esaminato:

- 10 RCT (4549 casi) vs placebo
- 5 RCT (1838 casi) che hanno confrontato terazosina vs tamsulosina (3 studi), vs alfuzosina (1 studio) e vs doxazosin (1 studio). In questi 5 studi la terazosina alla dose di 5 mg/die **non ha mostrato differenze significative in termini di efficacia rispetto agli α_1 litici di confronto**.

TAMSULOSINA

Antagonista selettivo dei recettori α_{1a} e α_{1d} : **il brevetto è scaduto nel luglio 2006**. La dose terapeutica standard è 0,4 mg/die senza necessità di una dose starter; le compresse sono a rilascio modificato.

Una revisione Cochrane del 2002¹³ ha esaminato:

- 6 RCT (2758 casi) vs placebo
- 5 RCT (767 casi) che hanno confrontato tamsulosina vs terazosina (4 studi) e vs alfuzosina (1 studio). In 4 di questi 5 studi la tamsulosina, **utilizzata alla dose di 0,2 mg, si è dimostrata efficace come gli α_1 litici di confronto**.

ALFUZOSINA

Antagonista non selettivo dei recettori α_1 . La dose terapeutica standard è la compressa a rilascio modificato da 10 mg/die; non necessita di una dose starter.

Una revisione sistematica del 2005¹⁵ ha esaminato:

- 8 RCT (2054 casi) vs placebo
- 2 RCT (466 casi) che hanno confrontato alfuzosina vs tamsulosina (1 studio) e vs doxazosin (1 studio): l'alfuzosina **non ha mostrato differenze clinicamente rilevanti nei punteggi sintomatologici e nei valori flussimetrici rispetto agli α_1 litici di confronto**.

Un recente studio su 1522 pazienti ha confrontato alfuzosina 10 mg/die con placebo: il farmaco non ha evidenziato alcuna superiorità nella progressione della patologia e nel ricorso alla chirurgia.¹⁹ Un'analisi post hoc dei dati ha confermato l'efficacia dell'alfuzosina nel migliorare il punteggio sintomatologico.

DOXAZOSIN

Antagonista non selettivo dei recettori α_1 : **il brevetto scadrà nel corso del 2007**. La somministrazione deve iniziare in modo graduale (dose starter). E' in commercio con una formulazione ad uso urologico (4 mg) ed una ad uso antipertensivo (2 e 4 mg).

Una revisione sistematica del 2004¹⁴ ha esaminato:

- 10 RCT (5728 casi) vs placebo
- 3 RCT (305 casi) che hanno confrontato doxazosin vs terazosina (1 studio), vs tamsulosina (1 studio) e vs alfuzosina (1 studio). Questi 3 studi **non hanno mostrato differenze clinicamente rilevanti nei punteggi sintomatologici e nei parametri flussimetrici urinari**.

Il doxazosin è stato studiato da solo e associato a finasteride nel recente studio MTOPS²⁰ (vedi pag. 7).

Gli studi contro placebo

Tutti gli α_1 litici, ai dosaggi studiati, si sono dimostrati più efficaci del placebo nel migliorare i sintomi urinari e i parametri di flusso. **Molto spesso il miglioramento dei sintomi è di poco superiore al livello di miglioramento minimo percettibile dal paziente.**^{21,22}

Dall'analisi degli studi si può affermare che gli α_1 litici non hanno alcuna efficacia sulla progressione dell'IPB, ma hanno una efficacia lieve-moderata nella riduzione della sintomatologia, tenendo comunque presente che la percezione dei sintomi ha una forte componente soggettiva.

In conclusione

Gli autori delle revisioni sottolineano che gli studi disponibili (sia vs placebo sia di confronto diretto fra α_1 litici) sono prevalentemente di piccole dimensioni e di breve durata e non sempre utilizzano dosaggi terapeutici standard. Inoltre, la maggior parte degli studi di confronto non sono in doppio cieco.

Dagli studi disponibili non è quindi possibile concludere per la maggiore efficacia di un farmaco rispetto agli altri.

Quali differenze sulla sicurezza?

Gli eventi avversi (EA) più spesso associati all'uso di α_1 litici riguardano: il sistema cardio-circolatorio (abbassamento della pressione arteriosa (PA), ipotensione ortostatica, sincope), il sistema nervoso centrale (disequilibrio, sonnolenza, astenia) e la sfera sessuale (disturbi dell'eiaculazione). Di seguito vengono analizzati i dati sulla tollerabilità degli α_1 litici che emergono dalle revisioni sistematiche analizzate.¹²⁻¹⁵

TERAZOSINA

6 su 10 RCT vs placebo hanno considerato i casi di sospensione del trattamento per EA, mostrando una **frequenza superiore al placebo** (6%-24% dei trattati con terazosina).

Dai confronti diretti con altri α_1 litici emerge una maggior frequenza di disequilibrio e ipotensione ortostatica fra i pazienti trattati con terazosina. Tali dati tuttavia provengono da studi di scarsa numerosità (≤ 212 pazienti) e nei quali le dosi dei farmaci di confronto sono spesso inferiori a quelle raccomandate (es. tamsulosina 0,2 mg/die).

TAMSULOSINA

4 su 6 RCT vs placebo hanno considerato i casi di sospensione per EA evidenziando una **frequenza sovrapponibile al placebo**. La percentuale di sospensione aumenta progressivamente passando da dosi di 0,2 a 0,8 mg/die (rispettivamente dal 5% al 75%).

Dai confronti diretti verso altri α_1 litici emerge:
tamsulosina vs terazosina: vedi riquadro terazosina.
tamsulosina vs doxazosin: non si evidenziano differenze.
tamsulosina vs alfuzosina: vedi riquadro alfuzosina.

Dear Doctor Letter. Nell'agosto 2006 l'AIFA ha segnalato il pericolo di comparsa di una complicanza chirurgica, "l'iride a bandiera", soprattutto in pazienti trattati con tamsulosina e sottoposti a chirurgia della cataratta. La DDL conclude consigliando la sospensione della tamsulosina una o due settimane prima dell'intervento.²³

ALFUZOSINA

4 su 8 RCT vs placebo hanno considerato i casi di sospensione per EA evidenziando globalmente una **frequenza sovrapponibile al placebo** (5,8% in entrambi i gruppi); solo il disequilibrio risulta statisticamente più frequente nel gruppo alfuzosina (5,2 vs 2,5%).

Dai confronti diretti vs altri α_1 litici emerge:
alfuzosina vs terazosina: non si evidenziano differenze.
alfuzosina vs doxazosin: nell'unico studio esaminato non emergono differenze significative nell'incidenza di EA.
alfuzosina vs tamsulosina: un solo RCT nella revisione analizzata (256 pazienti)²⁴ ha confrontato alfuzosina e tamsulosina a dosaggi terapeutici per 12 settimane. La frequenza di EA è risultata sovrapponibile nei due gruppi. Nel gruppo trattato con alfuzosina si è però rilevato un abbassamento clinicamente rilevante della PA sistolica e diastolica nei pazienti con più di 65 anni, sia in clinostatismo che in ortostatismo. Tuttavia il confronto per fasce di età è stato fatto tra gruppi che all'inizio dello studio non avevano valori pressori sovrapponibili e comunque alle variazioni dei valori pressori non corrispondono sintomi o segni obiettivi di ipotensione ortostatica.

DOXAZOSIN

I dati di tollerabilità del doxazosin mostrano globalmente una **incidenza di EA superiore al placebo** (8,4% vs 6,1% dei casi); la differenza è statisticamente significativa per disequilibrio, ipotensione ortostatica, astenia, sonnolenza e impotenza.

Dai 3 studi di confronto diretto con altri α_1 litici non emergono differenze negli EA.

Dopo la sospensione del braccio di trattamento con doxazosin dello studio ALLHAT,²⁵ per aumentata incidenza di casi di scompenso cardiaco, angina e ictus rispetto a un diuretico, la Linea Guida AUA² **raccomanda di non usare un unico principio attivo** per trattare sia l'ipertensione arteriosa che l'IPB.

In conclusione

- Tutti gli α_1 litici dimostrano di indurre un miglioramento dei sintomi dell'IPB lieve-moderato rispetto al placebo, ma senza efficacia sulla progressione della malattia.
- La scarsa numerosità degli studi di confronto diretto e la loro qualità metodologica non consente di dimostrare che un α_1 litico sia più efficace o più tollerabile dell'altro.
- Le ipotesi di una migliore tollerabilità legata alla maggiore selettività recettoriale, non trovano riscontro nei risultati dei trials clinici disponibili.
- Un aggiornamento al gennaio 2007 delle ricerche bibliografiche ha individuato solo pochi nuovi RCT di confronto di limitate dimensioni, i cui risultati confermano sostanzialmente le conclusioni precedenti.

Finasteride

in terapia singola o combinata con α_1 litici



Il trofismo del tessuto prostatico è modulato principalmente dagli effetti del diidrotestosterone (DTH), derivante dalla idrogenazione del testosterone per mezzo dell'enzima 5α -reduttasi. Esistono 2 isoenzimi della 5α -reduttasi (isoforme I e II) variamente distribuiti: il tipo II è prevalente nel tessuto prostatico normale o iperplastico, mentre il tipo I è presente nel tessuto prostatico normale, nella cute, nelle ghiandole sebacee e nel fegato, ma predomina nel tessuto prostatico canceroso.

La finasteride è un inibitore delle 5α -reduttasi (5-ARI) di tipo II; viene considerata nel trattamento di pazienti con prostata aumentata di volume, ma le principali LG non concordano sul volume prostatico "critico" oltre il quale iniziare il trattamento (vedi pag. 3). Inoltre le LG non concordano sui criteri di scelta per un utilizzo della finasteride in monoterapia o in combinazione con α_1 litici.

Gli studi più lunghi: PLESS e MTOPS

Due RCT analoghi nella metodologia, PLESS²⁶ e MTOPS²⁰, hanno valutato efficacia e tollerabilità della finasteride vs placebo nel lungo periodo (≥ 4 anni) in pazienti con IPB. Lo studio MTOPS ha confrontato la finasteride anche con un α_1 litico (doxazosin) e con la combinazione dei due farmaci. Di seguito sono sinteticamente presentati i metodi dei due studi.

	PLESS (2 bracci) <i>McConnell et al. NEJM 1998</i>	MTOPS (4 bracci) <i>McConnell et al. NEJM 2003</i>
POPOLAZIONE STUDIATA	<ul style="list-style-type: none"> Prostata aumentata all'esame digitale rettale (volume medio rilevato: 55 ml su un campione del 10% della popolazione)* Sintomi da moderati a gravi (score medio: 15 su una scala 'quasi AUA' 0-34) Flusso urinario max <15 ml/sec (media: 11) Età media: 64 anni 	<ul style="list-style-type: none"> Volume prostatico medio: 36 ml (misurato con ultrasonografia)* Sintomi da moderati a gravi (score medio: 15 su una scala 0-35) Flusso urinario max tra 4 e 15 ml/sec (media: 10,5) Età media: 63 anni
INTERVENTI	<ul style="list-style-type: none"> Finasteride 5 mg/die (1524 pz) 	<ul style="list-style-type: none"> Finasteride 5 mg/die (768 pz) Doxazosin 4-8 mg/die (756 pz) Finasteride 5 mg/die + doxazosin 4-8 mg/die (786 pz)
CONTROLLO	<ul style="list-style-type: none"> Placebo (1516 pz) 	<ul style="list-style-type: none"> Placebo (737 pz)
OUTCOMES (ESITI CLINICI)	<ul style="list-style-type: none"> PRINCIPALE: sintomi (score AUA 0-35) Necessità di interventi invasivi Episodi di ritenzione urinaria Effetti collaterali (tipologia e frequenza) 	<ul style="list-style-type: none"> PRINCIPALE: progressione clinica, definita come il verificarsi di almeno uno di questi eventi: <ul style="list-style-type: none"> aumento dello score sintomatologico di almeno 4 punti ritenzione urinaria acuta insufficienza renale infezioni ricorrenti delle vie urinarie (almeno 2 volte/anno) incontinenza urinaria Necessità di interventi invasivi
TEMPO (DURATA)	4 anni	4,5 anni

COMMENTI METODOLOGICI

* **Volume prostatico medio:** rappresenta la maggiore differenza nella popolazione dei due RCT. Nel PLESS è stata però fatta una valutazione con risonanza magnetica (senza definirne l'indicazione) solo nel 10% della popolazione.

Efficacia della finasteride in terapia singola o combinata con α_1 litici

STUDIO MTOPS: RISULTATI SULL'EFFICACIA

La tabella 1 presenta i principali risultati sull'efficacia clinica di finasteride, doxazosin e terapia combinata dopo 4 anni. Dal punto di vista statistico, gli autori non hanno confrontato i trattamenti farmacologici direttamente tra loro: il confronto comune cui si riferiscono è con il gruppo che riceve placebo.

Tabella 1. Risultati statisticamente significativi sull'esito clinico principale e alcuni esiti clinici secondari nel gruppo finasteride, doxazosin e terapia combinata (finasteride + doxazosin) rispetto al placebo dopo 4 anni.

	Placebo	doxazosin		finasteride		finasteride + doxazosin	
		Differenza vs placebo	NNT*	Differenza vs placebo	NNT*	Differenza vs placebo	NNT*
Progressione clinica dell'IPB (esito principale)	16,6%	-6,9%	15	-6,4%	16	-11,3%	9
• % pazienti con aumento dello score AUA ≥ 4 punti	13,2%	-5,9%	17	-4,7%	22	-8,6%	12
• ritenzione urinaria	2,4%	-	-	-1,6%	63	-1,9%	53
Ricorso alla chirurgia	5,0%	-	-	-3,2%	31	-3,5%	29

I dati sull'efficacia si riferiscono a un periodo di 4 anni.

Per evitare un caso di progressione clinica è necessario trattare per 4 anni in media 9 pazienti con terapia combinata o 15 con una delle terapie singole.

*NNT = numero di persone da trattare per evitare un evento

Alcuni commenti

- I farmaci riducono la **progressione clinica** (indicatore principale) soprattutto limitando il peggioramento dei sintomi;
- Il **miglioramento dei sintomi** è percettibile anche con il placebo (-4 punti); i farmaci determinano un ulteriore miglioramento (vedi figura 3) che comunque è di entità limitata (-3 punti più del placebo con le terapie combinate).
- **Ricorso alla chirurgia:** il confronto contro placebo tra i gruppi di trattamento con finasteride e terapia combinata mostra che bisogna trattare circa 30 persone (da 29 a 31) per 4 anni per evitare un intervento chirurgico. Viceversa in un'analisi indiretta la terapia combinata non riduce in modo statisticamente significativo la necessità di interventi invasivi rispetto alla sola finasteride.

Miglioramento della sintomatologia

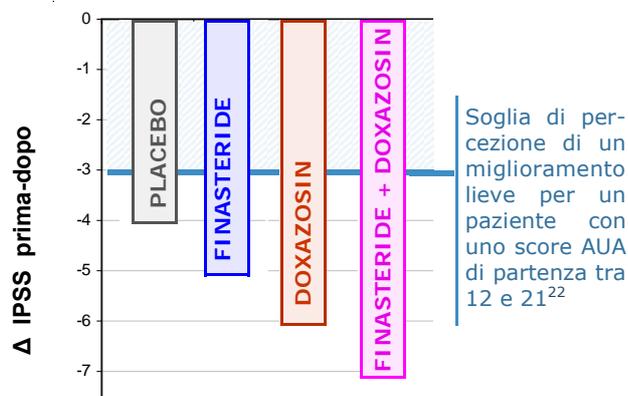


Figura 3. Differenza del punteggio IPSS prima e dopo 4 anni di trattamento che mostra il miglioramento medio dei sintomi nei 3 gruppi di trattamento e nel gruppo placebo.

E LO STUDIO PLESS?

Nel **confronto tra finasteride e placebo**, questo studio fornisce risultati sostanzialmente analoghi all'MTOPS sull'efficacia della finasteride.

Rispetto al placebo dopo 4 anni di trattamento:

- Il miglioramento medio dei **sintomi** è di 1,6 punti

della scala quasi AUA (valore al di sotto della soglia di percezione di un miglioramento lieve);

- il **ricorso alla chirurgia** si riduce del 5% (un caso in meno ogni 20 trattati);
- gli episodi di **ritenzione urinaria** acuta si riducono del 4% (un caso in meno ogni 25 trattati).

Sicurezza della finasteride

in terapia singola o combinata con α_1 litici

STUDIO MTOPS: RISULTATI SULLA SICUREZZA

La tabella 2 presenta la frequenza dei principali eventi avversi (EA) con finasteride, doxazosin e terapia combinata rispetto al placebo. A differenza dei dati di efficacia (che si riferiscono a un periodo di 4 anni - vedi tabella 1), i dati sugli EA sono indicati come frequenze medie annue, come riportato dagli autori dello studio.

Tabella 2. Eventi avversi: percentuale media annua nei 4 gruppi di trattamento

	Placebo	doxazosin		finasteride		finasteride + doxazosin	
		Differenza vs placebo	NNH*	Differenza vs placebo	NNH*	Differenza vs placebo	NNH*
Disfunzione erettile	3,3%	+0,3%	-	+1,2%	84	+1,8%	56
Diminuzione della libido	1,4%	+0,2%	-	+1,0%	100	+1,1%	91
Ipotensione ortostatica	2,3%	+1,7%	59	+0,3%	-	+2,0%	50
Disequilibrio	2,3%	+2,1%	48	0	-	+3,1%	33
Astenia	2,1%	+2,0%	50	+0,5%	-	+2,1%	48

I dati sugli EA sono indicati come frequenze medie annue.

Nel gruppo con terapia combinata tutti gli EA considerati aumentano in modo statisticamente significativo.

*NNH = numero di persone da trattare in un anno per incorrere in un evento avverso. Non si calcola (-) se la differenza non è statisticamente significativa

Alcuni commenti

- **Disturbi della sfera sessuale**, come la disfunzione erettile e diminuzione della libido, sono più frequenti con la finasteride (con o senza doxazosin: circa un caso in più ogni 50-100 pazienti trattati all'anno), mentre sono quasi assenti con gli α_1 litici.
- **Altri eventi avversi**: ipotensione ortostatica, disequilibrio, astenia. Si manifestano nei gruppi che assumono doxazosin con o senza finasteride. Ad es. si osserva circa 1 caso di ipotensione ortostatica in più ogni 50-60 pazienti trattati all'anno.

E LO STUDIO PLESS?

Gli autori dello studio PLESS hanno analizzato separatamente gli eventi avversi occorsi nel primo anno e dal secondo al quarto anno di trattamento con finasteride. Si osserva che:

- nel primo anno, la frequenza degli eventi avversi legati alla finasteride (soprattutto quelli della sfera sessuale) è analoga o superiore a quella dello studio MTOPS;
- nei tre anni successivi invece tale frequenza diminuisce e diventa paragonabile a quella del placebo.

Dalla lettura dello studio non risulta tuttavia chiaro se negli anni successivi al primo siano stati considerati anche i pazienti che avevano interrotto l'assunzione del farmaco o solo i pazienti che, avendo proseguito il trattamento, avevano maggiore probabilità di tollerarlo. Se si considera tutto il periodo dello studio, la finasteride rimane tuttavia meno tollerabile del placebo sui diversi eventi considerati.

In conclusione

- I trattamenti prolungati con **finasteride**:
- migliorano in modo lieve la sintomatologia, in particolare in combinazione con α_1 litici;
 - migliorano in modo lieve la progressione clinica e il ricorso a chirurgia;
 - hanno effetti negativi sulla sfera sessuale (di frequenza paragonabile ai benefici).

L'uso delle **terapie combinate** aumenta lievemente i benefici, ma si sommano gli eventi avversi della finasteride con quelli degli α_1 litici.

Nell'utilizzo delle terapie combinate la linea guida CUA⁶ suggerisce di valutare la sospensione dell' α_1 litico dopo 6-12 mesi di trattamento.

Finasteride e tumori prostatici

LO STUDIO PCPT (PROSTATE CANCER PREVENTION TRIAL)²⁷

Si tratta di un RCT che aveva l'obiettivo di individuare una nuova potenziale indicazione per la finasteride, ovvero un effetto di prevenzione dei tumori prostatici in pazienti senza IPB. Lo studio era stato inizialmente programmato per una durata di 7 anni, ma è stato interrotto 15 mesi prima del termine su indicazione del comitato di monitoraggio dati e sicurezza.

CRITICITÀ METODOLOGICHE

Analizzando i due gruppi randomizzati è risultato un numero sbilanciato di soggetti sottoposti a biopsia nel gruppo placebo (49,6% vs 46,4%).

Poiché la finasteride riduce la concentrazione di PSA ematica, è necessario applicare un fattore di correzione per poter confrontare i pazienti trattati e i non trattati.

Il fattore di correzione applicato nei soggetti trattati con finasteride è stato modificato nel corso dello studio (da 2 a 2,3). Questi aspetti potrebbero aver determinato una distorsione dei risultati ottenuti.



POPOLAZIONE STUDIATA

- 18882 uomini; 16295 hanno completato lo studio; 9060 sono stati valutati con biopsia, anche ripetuta
- età \geq 55 anni (età media non disponibile)
- Prostata non ipertrofica all'esame digitale rettale
- Con score sintomatologico IPSS < 20
- PSA < 3 ng/mL (circa 50% <1,0 ng/mL)

INTERVENTI

Finasteride 5 mg/die (9423, di cui 4368 valutati con biopsia)

CONTROLLO

Placebo (9459, di cui 4692 valutati con biopsia)

OUTCOMES (ESITI CLINICI)

- Incidenza totale di tumori prostatici (**esito principale**)
- Grado di differenziazione dei tumori prostatici rilevati
- IPB (criteri per la diagnosi non definiti)
- Eventi avversi (EA)
- Valore predittivo positivo di PSA ed esplorazione rettale

TEMPO (DURATA)

7 anni

Score di Gleason per tumori prostatici

Permette di classificare i tumori in base al grado di malignità istologica. Tale score si ottiene sommando i punteggi di una scala da 1 a 5, che definisce il grado di differenziazione istologica del tumore stesso, ricavati dall'esame di due campioni prelevati in due punti diversi dello stesso (punteggio totale tra 2 e 10).

In uomini di più di 55 anni lo score si associa a una mortalità a 15 anni:²⁸

- < 10% se i valori sono <4
- > 60% se i valori sono >8

Risultati principali: diminuiscono i tumori, ma aumentano quelli di grado più elevato

Tabella 3. Confronto tra i principali esiti valutati dallo studio nel gruppo trattato con finasteride verso placebo

	Placebo	Finasteride	differenza vs placebo
TUMORI (sul totale delle biopsie)			
Tutti i tumori prostatici (esito principale)	24,4%	18,4%	-6,0%
Tumori prostatici di grado elevato (Score di Gleason 7-10)	5,1%	6,4%	+1,3%
ALTRI ESITI VALUTATI (sul totale dei pazienti inclusi)			
Ipertrofia prostatica benigna	8,7%	5,2%	-3,5%
Mortalità totale	6,7%	7,0%	ns
Sospensione temporanea del trattamento per EA	9,8%	18,3%	+8,5%

- In questo RCT, nel gruppo che ha ricevuto finasteride l'incidenza complessiva dei tumori prostatici si è ridotta del 6%, ma è aumentata dell'1,3% l'incidenza di tumori più aggressivi (Gleason 7-10).
- È possibile che un numero complessivo di tumori nel gruppo placebo sia legato al maggiore numero di biopsie effettuate in questo gruppo. Tuttavia, la differenza nel numero delle biopsie non è sufficiente a spiegare i risultati ottenuti nei due gruppi.
- Gli autori dello studio hanno riportato che in entrambi i gruppi circa il 98% dei tumori diagnosticati erano clinicamente localizzati (stadi T1-T2), di scarsa rilevanza clinica.²⁹
- In ogni caso, tra i 2 gruppi non si è osservata alcuna differenza nella mortalità totale e nella mortalità per tumori prostatici.

I risultati di questo studio non consentono di trarre conclusioni sul ruolo della finasteride nella prevenzione dei tumori prostatici. Infatti la finasteride non ha ottenuto l'indicazione per tale impiego.

Dutasteride: aggiunge qualcosa?

La dutasteride inibisce le 5 α -reduttasi in entrambe le isoforme (tipo I e II). Il significato clinico di tale doppia inibizione non è attualmente noto. Efficacia e sicurezza di dutasteride sono state valutate in 3 RCT^{30,31} contro placebo e in un unico studio di confronto con finasteride, pubblicato però solo come abstract.³²

Dutasteride verso Placebo

Tre RCT della durata di 2 anni hanno studiato:

- 4325 pazienti con età \geq 50 anni (media: 66),
- score AUA \geq 12 (media: 17),
- volume prostatico > 30 mL (media: 54 mL).

La tabella a fianco riassume i risultati statisticamente significativi su alcuni esiti clinici/eventi avversi in questi studi dopo 2 anni di trattamento.

Benefici. La somministrazione di dutasteride 0,5 mg/die per 2 anni determina:

- un miglioramento dei sintomi rispetto al placebo, evidente già dopo 6 mesi di terapia, di entità limitata (-2,2 punti più del placebo);
- 1 caso in meno di complicanze ogni 40-50 pazienti trattati.

Eventi avversi (EA). I dati sugli EA (in particolare sulla sfera sessuale) sono assimilabili a quelli disponibili per la finasteride.

Sintomi della IPB	Placebo	dutasteride	differenza vs placebo
Variazione score AUA (esito principale)	-2,3	-4,5	-2,2

Complicanze della IPB	Placebo	dutasteride	
		differenza vs placebo	NNT
Ritenzione urinaria (esito principale)	4,2%	-2,4%	42
Interventi chirurgici	4,1%	-1,9%	53

Eventi avversi	Placebo	dutasteride	
		differenza vs placebo	NNH
Impotenza	4,0%	+3,3%	30
Diminuzione della libido	2,1%	+2,1%	48
Ginecomastia	0,7%	+1,6%	63
Disturbi di eiaculazione	0,8%	+1,4%	71

Dutasteride verso Finasteride

In letteratura viene citato un RCT^{32,33} (mai pubblicato) di confronto con finasteride della durata di 1 anno su 1630 pazienti, che valuta i due farmaci rispetto al volume prostatico, ai sintomi dell'IPB e agli effetti collaterali. Dall'analisi dell'abstract non emerge alcuna differenza tra i due gruppi.

Fitoterapici: quali prove di efficacia?

In commercio ci sono alcune specialità medicinali, a totale carico del paziente, che contengono estratti vegetali di *Serenoa repens* (Saw palmetto) e *Pygeum africanum* registrate per il trattamento dei sintomi funzionali correlati all'IPB. Esistono inoltre integratori dietetici (in associazione ad altri derivati vegetali) che contengono gli stessi principi attivi, ma a dosaggi inferiori. Attualmente il meccanismo d'azione di questi prodotti non è ben definito.

SERENOA REPENS

Una revisione Cochrane del 2002³⁵, ha selezionato 21 RCT (3139 pazienti), di cui un numero imprecisato verso placebo. In 2 studi (1641 pazienti) il farmaco, da solo o in associazione, è stato confrontato per 6 mesi con finasteride (5 mg/die) sul controllo dei sintomi (non sulla progressione della patologia). La revisione non comprende studi di confronto con α_1 litici.

La maggior parte degli studi inclusi nella revisione presentano problemi metodologici, solo 6 hanno valutato la sintomatologia con scale validate, in molti casi i risultati non sono accompagnati dalle deviazioni standard. I 2 studi di confronto con la finasteride, utilizzando scale validate per i sintomi, hanno mostrato che entrambi i farmaci modificano la sintomatologia ma a livelli che restano nettamente al di sotto della soglia di percezione. Successivamente alla metanalisi è stato pubblicato un RCT³⁶ (704 pazienti), della durata di 1 anno con l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità di *Serenoa repens* (320 mg/die) rispetto a tamsulosina (0,4 mg/die), nel controllo dei sintomi. Entrambi i farmaci hanno mostrato una riduzione della scala IPSS di circa 4 punti. Un altro recente RCT³⁷ (255 pazienti) non ha mostrato differenze clinicamente rilevanti tra *Serenoa repens* (320 mg/die) e placebo sul controllo dei sintomi.

Non è quindi possibile trarre conclusioni definitive sull'efficacia di tale farmaco.



PYGEUM AFRICANUM

Una revisione Cochrane del 1998³⁸ ha selezionato 18 RCT (1562 pazienti) che confrontano *Pygeum africanum* contro placebo nel trattamento dell'IPB. Gli autori sottolineano che si tratta, per la maggior parte, di studi di piccole dimensioni, di breve durata (< 4 mesi), in cui le scale utilizzate per la valutazione dei sintomi non sempre sono validate. Inoltre spesso il dosaggio e la composizione del farmaco è variabile: essendo prodotti estrattivi il contenuto in principio attivo dipende dalla tecnica estrattiva impiegata.

Non sono stati trovati studi di confronto diretto fra *Pygeum africanum* e α_1 litici o inibitori delle 5 α -reduttasi.

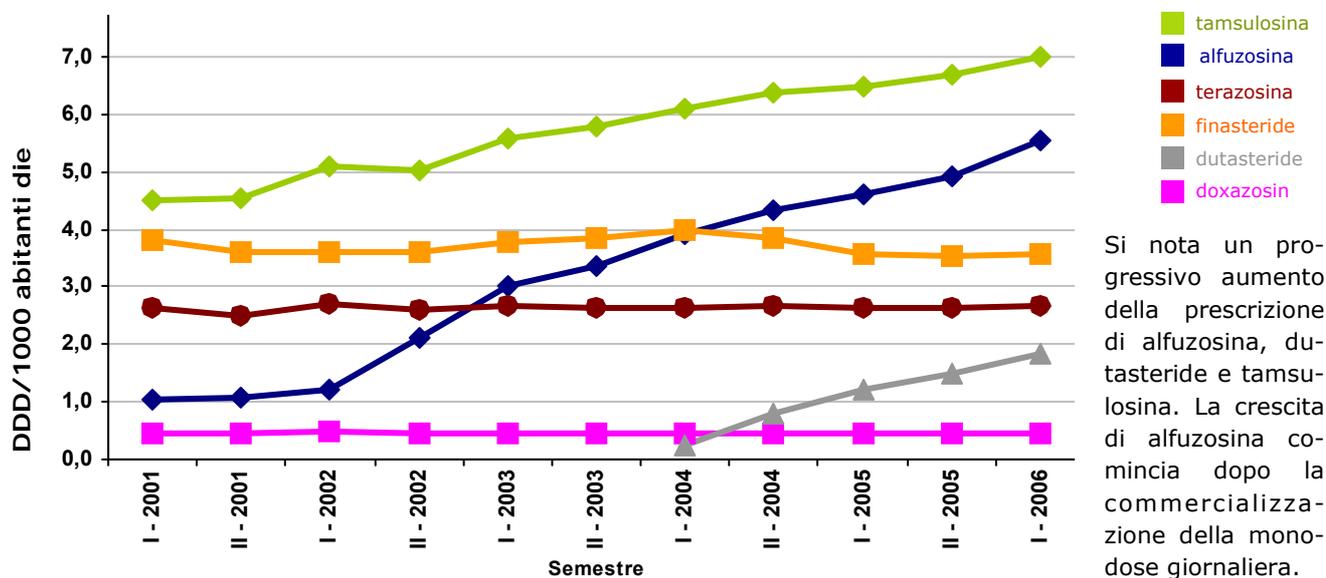
Non è quindi possibile trarre conclusioni su efficacia e tollerabilità di tale farmaco.

Ipertrofia prostatica benigna

Considerazioni conclusive

- Tutte le principali **linee-guida** raccomandano di mantenere un atteggiamento di **vigile attesa** nei pazienti che riferiscono LUTS lievi-moderati senza lamentare particolare fastidio.
- In caso di LUTS percepiti come fastidiosi, ma senza aumento di volume prostatico, l'analisi della letteratura e delle LG sostiene l'utilizzo di un α_1 litico, dal quale ci si può attendere una riduzione lieve dei sintomi da IPB.
- Non esistono ad oggi elementi sufficienti per stabilire la superiorità di un α_1 litico sull'altro in termini di efficacia e tollerabilità.
- In caso di LUTS associati ad aumento del volume prostatico, le LG non concordano sulle scelte terapeutiche. Gli studi disponibili evidenziano una diminuzione del ricorso alla chirurgia nei pazienti trattati con 5-ARI; ma il numero di pazienti da trattare per evitare un intervento è abbastanza elevato (circa 20-50 pazienti da trattare per più di due anni) con una possibile interferenza sulla sfera sessuale.
- Nell'utilizzo sia degli α_1 litici sia degli inibitori delle 5-ARI bisogna considerare la frequenza dei rispettivi eventi avversi, che essi si sommano se i farmaci sono usati in combinazione.

Dati di prescrizione



Si nota un progressivo aumento della prescrizione di alfuzosina, dutasteride e tamsulosina. La crescita di alfuzosina comincia dopo la commercializzazione della monodose giornaliera.

Figura 4. Andamento temporale (gennaio 2001-settembre 2006) delle prescrizioni di α_1 litici e 5-ARI in Italia. (Fonte dati OSMED 2001-2006)

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 1 / 2007 Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena

CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria
viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Claudio Voci

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Tiratura 13000 copie.

Inviato ai medici di medicina generale.
Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787
del 27/02/2006

Questa copia è stata chiusa in redazione il 07/03/2007



Questa pubblicazione va citata come:

Capelli O°, Formoso G°, Ferri C*, Bonacini I°, Daya L°, Nonino F°, Magrini N, Marata AM°. Ipertrofia prostatica benigna. Benefici e rischi dei farmaci disponibili. *Pacchetti Informativi sui Farmaci*. 2007; 1:1-12

°Ceveas, Modena

*Divisione di Urologia, Az. Ospedaliera S. Orsola-Malpighi, Bologna

Si ringrazia la Società Italiana di Medicina Generale per aver fornito i dati dal database Health Search e in particolare i dottori Giampiero Mazzaglia, Carlo Niccolai e Claudio Cricelli.

La realizzazione di questo numero è stata possibile grazie a un finanziamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco nell'ambito dei bandi di ricerca indipendente 2005 (contratto n. FARM59NWKF)

Le scale per la valutazione dei sintomi

Le scale in urologia sono considerate uno strumento utile per valutare l'entità dei sintomi urinari e la risposta alla terapia:^{21,22} tuttavia non sono sufficienti da sole e vanno utilizzate all'interno del contesto clinico. Dal 1977, quando è comparsa la prima scala (l'indice sintomatologico di Boyarsky), a oggi sono state pubblicate moltissime scale, non tutte però validate. Attualmente le Linee Guida internazionali (vedi pag. 2) si concentrano su: l'indice sintomatologico IPSS (International Prostate Symptom Score) e l'indice sintomatologico AUA (American Urological Association). Il loro uso è comune per la valutazione dell'efficacia dei farmaci negli studi clinici.

LE SCALE IPSS E AUA. La scala IPSS si compone di 7 domande (riportate qui sotto): la valutazione del sintomo è effettuata dalla somma dei punteggi delle risposte e va da un minimo di 0 a un massimo di 35. La scala IPSS include una 8ª domanda sulla "qualità della vita" dei pazienti: la risposta non rientra nel punteggio complessivo, ma può essere utile per valutare l'entità del fastidio che i sintomi producono nel singolo paziente. La scala AUA si basa sulle stesse 7 domande dell'IPSS, ma non include la valutazione della qualità della vita.

L'effetto dei trattamenti viene misurato sulla variazione di punteggi a distanza di tempo: **una riduzione media di 3 punti sui 35 totali è percepita da un paziente con score di partenza fra 12 e 21 come un lieve miglioramento, mentre una riduzione media di 0,7 punti è percepita come un "non miglioramento".**²²

Scala IPSS	Mai	Meno di 1 Volta su 5	Meno di metà delle volte	Circa metà delle volte	Più di metà delle volte	Quasi sempre
1. SVUOTAMENTO INCOMPLETO Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito un senso di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5
2. FREQUENZA (POLLACHIURIA) Quante volte nell'ultimo mese ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5
3. MITTO INTERMITTENTE Nell'ultimo mese le è mai capitato di dover urinare in più tempi?	0	1	2	3	4	5
4. MITTO IMPERIOSO Quante volte nell'ultimo mese ha avuto difficoltà a ritardare la minzione?	0	1	2	3	4	5
5. INDEBOLIMENTO DEL MITTO Quante volte nell'ultimo mese il getto urinario le è parso debole?	0	1	2	3	4	5
6. STRANGURIA Quante volte nell'ultimo mese ha dovuto sforzarsi per iniziare ad urinare?	0	1	2	3	4	5
7. NICTURIA Nel corso dell'ultimo mese, quante volte si alza di solito per urinare da quanto va a letto la sera fino a quando si alza la mattina?	Mai	1 volta	2 volte	3 volte	4 volte	5 volte
	0	1	2	3	4	5

Punteggio totale IPSS

Da 0 a 7 => sintomatologia lieve

Da 8 a 19 => sintomatologia moderata

Da 20 a 35 => sintomatologia grave

8. QUALITÀ DELLA VITA	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così così	Relativamente insoddisfatto	Male	Molto male
Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con la sua attuale condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6

BIBLIOGRAFIA

1. AAVV. Prise en charge diagnostique et therapeutique de l'hypertrophie benigne de la prostate. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santè, mars 2003
2. AAVV. Guideline on the management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). American Urological Association, 2003 (update 2006)
3. Associazione Urologi Italiani, Linee Guida per IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA, 2004 September 13
4. De la Rosette J et al Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. European Association of Urology, update march 2004
5. Madersbacher S et al EAU 2004 Guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH Guidelines). Eur Urology 2004;46:547-554
6. Nickel JC et al Canadian guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. The Canadian Journal of Urology 2005; 12(3): 2677-2683
7. Chapple C et al New medical developments in the management of LUTS in adult men (World Health Organization report, committee 6). In: McConnel J, Abrams P, Denis L, Khoury S, Roehrborn C, eds. Male lower urinary tract dysfunction. Jersey: Health Publications, 2006:143-94
8. Patel KA et al Benign prostatic hyperplasia: treatment in primary care. BMJ 2006;333:535-539
9. Hieble JP et al International Union of Pharmacology, X: recommendation for nomenclature of alpha 1 – adrenoceptors: consensus update. Pharmacol Rev 1995; 47:267-270
10. Manyak MJ et al Improving men's health: innovations in the treatment of prostate cancer. 2003. Disponibile su Medscape all'indirizzo: http://www.medscape.com/viewarticle/456664_9 (ultimo accesso 16 febbraio 2007)
11. Rudner XL et al Subtype specific regulation of human vascular α 1-adrenergic receptors by vessel bed and age. Circulation 1999; 100: 2336 – 2343
12. Wilt TJ et al Terazosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD003851
13. Wilt TJ et al Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD002081
14. MacDonald R et al Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. BJU Int 2004;94(9):1263-70
15. MacDonald R et al Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. Urology 2005;66(4):780-8
16. Schwinn DA et al α 1-adrenoceptor subtype selectivity and lower urinary tract symptoms. Mayo Clin Proc 2004;79(11):1423-1434
17. Roehrborn CG et al Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004; 171:1029-1035
18. Andersson KE. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists. World J Urol 2002; 19:390-396
19. Roehrborn CG et al 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;97:734-741
20. McConnell JD et al The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003;349:2387-98
21. Barry MJ et al and the Measurement Committee of the American Urological Association: The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. J. Urol. 1992;148:1549-57
22. Barry MJ et al Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients?. J. Urol. 1995;154:1770-74
23. Dear Doctor Letter IMPORTANTI INFORMAZIONI SU "INTRAOPERATIVE FLOPPY IRIS SYNDROME (IFIS)" O "SINDROME DELL'IRIDE A BANDIERA" E TAMSULOSIN. Bollettino d'informazione sui Farmaci 2006; 4 (XIII):169
24. Buzelin JM et al Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The European Tamsulosin Study Group. Br J Urol 1997;80(4):597-605
25. Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288 (23):2981-97
26. McConnell JD et al The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998;338:557-63
27. Thompson IM et al The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:215-24
28. Albertsen PC et al Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. Jama 1998;280:975-980
29. Scardino PT The prevention of prostate cancer—The dilemma continues. N Engl J Med 2003; 349 (3):297-99
30. Roehrborn CG et al Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002;60:434-41
31. Debruyne F et al Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 a-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. European Urology 2004;46:488-95
32. Abstract: Gilling PJ et al Efficacy of dutasteride and finasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of the 1-year enlarged prostate international comparator study (EPICS). Annual Scientific Meeting of the Urological Society of Australasia 02/13/2005 Melbourne; Australia
33. Andriole GL et al Safety and Tolerability of the Dual 5 α -Reductase Inhibitor Dutasteride in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. European Urology 2003;44:82-88
34. Clark RV et al Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 a-reductase inhibitor. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2179-84
35. Wilt T et al Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD001423. DOI: 10.1002/14651858.CD001423
36. Debruyne F et al Comparison of a phytotherapeutic agent (permixon) with an alpha-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. Eur Urol 2002;41: 497-507
37. Bent et al Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2006;354:557-566
38. Wilt T et al Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 1. Art. No.: CD001044. DOI: 10.1002/14651858.CD001044