

## Disfunzioni sessuali nel paziente con sintomatologia prostatica

Recenti studi sia epidemiologici sia clinici suggeriscono che i sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) suggestivi di ipertrofia prostatica benigna (IPB) esercitano un impatto importante anche sul benessere sessuale. Per contro, il trattamento dell'IPB è in grado di modificare non solo la sintomatologia prostatica ma anche talune disfunzioni sessuali associate. Questa rassegna sottolinea le correlazioni esistenti fra LUTS e disturbi sessuali, suggerendo le possibili basi cliniche ed anatomiche condivise da entrambe queste condizioni. Sono infine discusse le modalità con cui i vari trattamenti dell'IPB possono interferire con la sessualità.

### Sexual dysfunctions in patient with prostatic symptoms

#### Summary

Both recent epidemiological and clinical studies suggest that lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hypertrophy (BPH) have significant impact on sexual health too. On the other hand, treatment of BPH could affect not only LUTS but sexual function as well. This review outlines the relationship between LUTS and sexual dysfunctions and suggests possible anatomical and clinical basis for this correlation. How the available treatments could affect sexual function is also discussed.

Lotti T, Prezioso D, Galasso R, et al. Sexual dysfunction in patient with prostatic symptoms. *Trends Med* 2004; 4(2):79-87.

© 2004 Pharma Project Group srl

**Tullio Lotti, Domenico Prezioso, Raffaele Galasso, Mario Di Martino, Gennaro Iapicca**

Dipartimento di Urologia  
Università "Federico II"  
Napoli

Key words:

**sexual dysfunction(s)**

**LUTS**

**benign prostatic hyperplasia**

L'allungamento della vita media ha determinato nei Paesi ad economia avanzata l'aumento sia assoluto sia relativo della popolazione anziana. In conseguenza di questo trend demografico si registra una maggiore incidenza delle patologie legate all'invecchiamento di tutti gli organi ed apparati (cardiovascolare, genitourinario, ecc.). Fra le patologie genitourinarie, quelle a carico della prostata sono molto comuni, in modo particolare quelle benigne, tra cui l'ipertrofia prostatica benigna (IPB). L'IPB è una condizione frequente dopo i 50 anni e costituisce un rilevante problema sanitario per tre motivi<sup>1</sup>: 1) elevata prevalenza; 2) peggioramento della qualità della vita; 3) possibili complicanze. L'IPB si associa ad un variegato

corredo di sintomi a carico delle basse vie e noti complessivamente in letteratura come **Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)**. Nella stragrande maggioranza dei casi, tali sintomi sono associati all'ostruzione del collo vescicale. Questa condizione clinica vede la sua patogenesi sia nell'aumentato volume della ghiandola prostatica sia nell'azione dinamica esercitata dal sistema adrenergico (recettori alfa)<sup>2</sup>. Negli ultimi anni numerosi studi hanno tentato di valutare l'impatto dell'IPB sulla qualità di vita in modo più dettagliato di quanto fatto precedentemente: da questi studi emerge l'importanza crescente dei disturbi sessuali come patologia direttamente associata alla sintomatologia prostatica<sup>3,4</sup>.

✉ **Domenico Prezioso**

Dipartimento di Urologia  
Università "Federico II"  
Via Sergio Pansini, 5  
80131 Napoli

## Epidemiologia dei LUTS e disfunzione sessuale

Studi recenti dimostrano che i sintomi a carico delle basse vie suggestivi di IPB possono comparire più precocemente di quanto si pensasse: se si sottopongono ad ecografia transrettale soggetti relativamente giovani (40-50 anni), si registra ipertrofia prostatica benigna nel 14% degli esaminati<sup>5</sup>. Accanto a questo dato, importante per i risvolti socioeconomici, un altro dato di carattere clinico emerge da recenti osservazioni sull'impatto dei LUTS sulla funzione sessuale. La prima correlazione epidemiologica fra LUTS e disfunzione sessuale è stata osservata da MacFarlane e collaboratori nel 1996<sup>6</sup> e quasi contemporaneamente dal gruppo di Schou<sup>7</sup>. In entrambi gli studi si registrò per la prima volta che fra LUTS e disturbi sessuali (capacità erettile, libido ed eiaculazione) esisteva una associazione statisticamente significativa anche dopo correzione per età ed eventuali copatologie. Que-

sta associazione è stata successivamente riportata anche da altri Autori con tassi di prevalenza non trascurabili anche fra pazienti "giovani"<sup>4,8,9</sup>.

Le disfunzioni sessuali più frequentemente riscontrate riguardano il deficit erettivo e le alterazioni dell'eiaculazione. Nello studio di Schou oltre un terzo dei pazienti presentava disfunzione erettile di vario grado ed il 54% disturbi dell'eiaculazione<sup>7</sup>. Anche in Italia sono stati riportati dati interessanti ed inattesi circa la prevalenza di disfunzione sessuale in pazienti affetti da LUTS<sup>9</sup>.

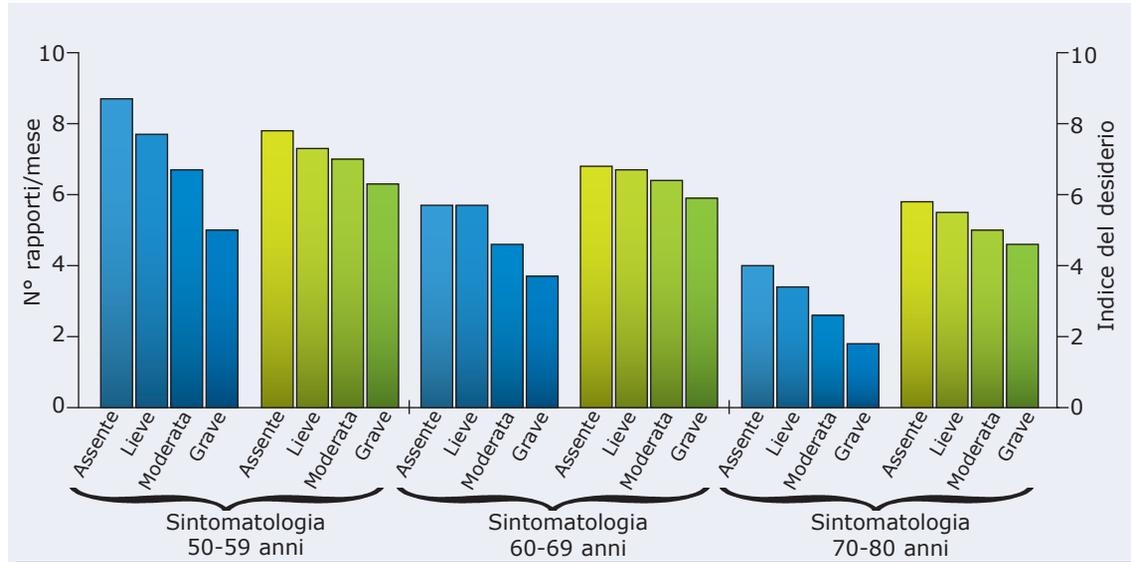
Per ovviare al rischio di dati incompleti, o ottenuti con diversi criteri di rilevamento, è stato allestito il "Multinational Survey of the Aging Male-7" (MSAM-7), la più ampia indagine epidemiologica su questo aspetto<sup>10</sup>. In questo studio sono stati inseriti, oltre a questionari volti a verificare la prevalenza dei singoli disturbi, anche domande intese a quantificare in che modo tali disturbi sono percepiti dal paziente e come influenzano la

**La disfunzione sessuale osservata nel paziente con IPB appare direttamente correlata ai LUTS ed indipendente da altri fattori di rischio, come età e copatologie (diabete, ipertensione, ecc.).**

qualità di vita in generale ed il benessere sessuale in particolare. Lo studio ha coinvolto 6 Paesi europei (Italia, Francia, Germania, Regno Unito, Olanda, Spagna) ed USA. L'indagine è stata condotta attraverso l'invio di un dettagliato questionario a soggetti di età compresa fra 50 ed 80 anni. Dei 34.800 questionari inviati, oltre 14.000 sono stati compilati e 12.815 sono risultati utili ai fini della valutazione. Il risultato più eclatante di questo studio è riportato in figura 1.

Un dato molto interessante emerso dal MSAM-7 è che a fronte del 90% di soggetti con LUTS, solo il 19% si rivolge al

**Figura 1.** Impatto dei LUTS sulla funzione sessuale in pazienti di età compresa fra 50 ed 80 anni rilevato nel MSAM-7. In orizzontale è riportata la sintomatologia, sulla quale sono stati parametrati due indici: il numero medio di rapporti/mese (■) ed il desiderio sessuale (■).



**Tabella 1.** Qualità di vita e disagio psicologico connesso ai disturbi sessuali LUTS-correlati nei soggetti esaminati nello studio QUIBUS.

Sintomo	Frequenza (%)	Percezione psicologica negativa (%)
Erezione (ridotta/assente)	58,2	48,3
Eiaculato (ridotto/assente)	55,6	33,4
Influenza dei LUTS sull'attività sessuale	50,2	45,7
Eiaculazione dolorosa	20,3	18,2

proprio medico. Questo dato suggerisce l'importanza e l'urgenza di una valutazione preliminare più dettagliata del paziente prostatico, con riferimento anche alla vita sessuale. Una delle possibili ragioni alla base di questo ritardo nella richiesta di assistenza appare riconducibile al timore di un intervento chirurgico per l'IPB o ai possibili effetti negativi sulla sessualità eventualmente indotti da alcuni dei trattamenti farmacologici attualmente utilizzati<sup>11</sup>. Tuttavia, quando la sintomatologia diviene più importante, la richiesta di assistenza medica cresce proporzionalmente: la probabilità che un soggetto con età ≥50

anni ad un certo punto della sua vita sia sottoposto a terapia per LUTS correlati all'IPB è infatti pari a circa il 35%<sup>12</sup>.

I risultati del MSAM-7 sono sostanzialmente compatibili con quelli ottenuti recentemente anche dal nostro gruppo<sup>13,14</sup>: lo studio QUIBUS effettuato su un consistente campione di soggetti con sintomatologia urinaria legata all'ipertrofia prostatica, ha infatti evidenziato che un terzo della popolazione esaminata percepisce come problema la scomparsa o la riduzione dell'eiaculazione, mentre il 50% lamenta come sintomo/fastidio la riduzione della rigidità (tabella 1).

Da tutti gli studi sin qui citati appare evidente che i problemi che affliggono i pazienti con LUTS non sono solo di tipo minzionale, con oggettive difficoltà fisiche e sociali, ma compromettono anche la sessualità, avvertita con disagio crescente quanto minore è l'età del paziente<sup>4</sup>.

### Valutazione del paziente con LUTS

L'IPB è sempre stata trattata con l'intento di ridurre l'ostruzione al deflusso vescicale. Tuttavia negli ultimi anni, accanto agli aspetti pratici (levate notturne, difficoltà ad iniziare la minzio-

**Tabella 2.** Test di valutazione della sintomatologia urinaria, della funzione sessuale e della qualità di vita nel paziente prostatico.

Parametro	Test (frequenza)	Test di impatto (individuale)	Test di impatto (globale)
LUTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I-PSS (7 symptoms questions)</li> <li>• DAN-PSS-1</li> <li>• ICSmale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAN-PSS-1</li> <li>• ICSmale</li> <li>• Symptom Problem Index</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I-PSS (1 QoL question)</li> <li>• ICSQoL</li> <li>• BPHQoL9</li> <li>• BPH Impact Index</li> </ul>
Continenza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAN-PSS-1</li> <li>• ICSmale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAN-PSS-1</li> <li>• ICSmale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICSQoL</li> </ul>
Funzione sessuale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brief Sexual Function Inventory (BSFI)</li> <li>• ICSsex</li> <li>• BPHQoL9</li> <li>• Radiumhemmetts Scale of Sexual Functioning (RSSF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BSFI</li> <li>• ICSsex</li> <li>• RSSF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BSFI</li> <li>• BPHQoL9</li> <li>• RSSF</li> </ul>
Attività quotidiana			<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICSQoL</li> <li>• BPHQoL9</li> </ul>

ne, ecc), sono divenuti preminenti anche gli aspetti connessi alla percezione che il paziente ha dei suoi disturbi e l'impatto che essi esprimono sulla qualità di vita. La qualità della vita deve essere intesa, secondo le indicazioni dell'OMS, non solo come assenza dalla malattia ma, più in generale, come una condizione di benessere fisico, emozionale e sociale.

Benché allo stato attuale le complicanze severe ed i decessi legati all'IPB ed alle sue complicanze siano estremamente rare<sup>15</sup>, vi è la crescente consapevolezza che i sintomi legati all'ipertrofia prostatica possono condizionare sensibilmente l'abilità del paziente a svolgere le normali attività fisiche e sociali, influenzando negativamente sulla qualità di vita. Il peggioramento della qualità di vita nel paziente con LUTS è associato sia all'ansia relativa alle possibili complicanze future, sia al disagio soggettivo connesso ai disturbi di carattere generale e di natura sessuale eventualmente presenti. Quest'ultimo aspetto emerge sistematicamente da tutti gli studi di sorveglianza. Ne consegue che il grado di disagio psicologico è un indice importante nella valutazione del paziente con LUTS suggestivi di IPB<sup>16,17</sup>. Per questi motivi negli ultimi anni sono stati messi a punto numerosi test psicometrici per valutare in modo affidabile e riproducibile la sintomatologia prostatica ed i disturbi sessuali nel paziente con IPB (tabella 2).

### Test di valutazione

I test più utilizzati per la valutazione della qualità di vita e dei sintomi associati ai LUTS sono attualmente rappresentati da due questionari: l'International Prostate Symptom Score (IPSS)

e il BPH Impact Index (BII). Entrambi i test focalizzano l'attenzione esclusivamente sui sintomi correlati all'esitazione minzionale, alla frequenza, all'ostruzione e sul relativo impatto funzionale; nessuna domanda in essi contenuta indaga invece la funzione sessuale. Questa caratteristica rappresenta un limite importante poiché, come precedentemente citato, la correlazione fra LUTS e disturbi sessuali è frequente e tanto più disagiata quanto più il soggetto colpito è giovane.

Per una valutazione "integrata" del paziente prostatico, accanto ai questionari precedentemente citati, è quindi opportuno utilizzare gli stessi test di autovalutazione già individuati e validati per lo studio della disfunzione erettile. Quelli più accreditati allo stato attuale sono il test formulato dalla International Continence Society (ICS-sex), nel quale una intera sezione è dedicata specificamente alla presenza di eventuali disturbi sessuali<sup>18</sup>, il Danish Prostatic Symptoms Score (DAN-PSS-Sex) e l'International Index of Erectile Function (IIEF). Gli ultimi due test sono quelli utilizzati nello studio MSAM-7.

Altri questionari mirati sono il Brief Sexual Function Inventory (BSFI) ed il Radiumhemmetts Scale of Sexual Functioning (RSSF). Questi questionari sono in grado di definire la severità dei sintomi e riescono a valutare i disturbi legati alla disfunzione erettile e ad altri aspetti della sessualità.

Sulla base delle indagini condotte su ampia scala appare sempre più determinante il ruolo dell'urologo nell'individuare, sin dalle prime fasi, la coesistenza di disturbi sessuali LUTS-correlati. In tal senso sarebbe particolarmente utile disporre di un

### **Il trattamento dell'IPB deve mirare al miglioramento dei sintomi urinari, in assenza di effetti avversi a carico di altre funzioni.**

solo test di valutazione in grado di individuare e "pesare" l'impatto oggettivo e psicologico di eventuali disturbi sessuali associati ai LUTS. Allo stato attuale valutazioni di questo tipo possono essere fatte solo con l'utilizzo di più test. Per ovviare a questo inconveniente è stato recentemente proposto da Rosen e collaboratori un questionario a 4 domini (libido, erezione, eiaculazione e soddisfazione) in grado di individuare con relativa semplicità la presenza e l'impatto di tali disturbi. Questo test, ancora in corso di validazione, costituirà lo strumento più completo per la valutazione del paziente con problemi sessuali LUTS-correlati.

### Trattamento dell'IPB

Dalla V Consultazione Internazionale sull'IPB tenutasi a Parigi nel 2000 sotto l'egida dell'OMS è emerso che il management del paziente con IPB deve pianificare il raggiungimento di diversi obiettivi<sup>19</sup>:

- miglioramento dei sintomi urinari
- prevenzione delle complicanze a lungo termine
- miglioramento della qualità di vita.

Questi obiettivi devono essere raggiunti con farmaci sicuri ed efficaci, che non compromettano la qualità di vita più di quanto non faccia la malattia stessa. Il trattamento inoltre, essendo necessariamente *long-term*, deve

riscuotere da parte del paziente una elevata compliance.

Queste osservazioni acquistano importanza ancora maggiore qualora si voglia valutare l'effetto delle terapie oggi disponibili per ridurre i LUTS sulla qualità di vita del singolo paziente. Fino a qualche anno fa il "gold standard" in caso di IPB sintomatica era rappresentato dalla chirurgia "a cielo aperto" o "per via transuretrale". La valutazione della loro efficacia si basava sui soli parametri urodinamici e sulla severità dei sintomi. L'introduzione di nuove molecole o di formulazioni a rilascio controllato, nonché di tecniche mini-invasive, insieme ad un maggior interesse per la funzione sessuale, ha determinato l'introduzione di più ampi criteri di valutazione dei trattamenti, che tengano cioè conto sia dell'efficacia sulla sintomatologia prostatica sia delle potenziali interferenze con la salute sessuale.

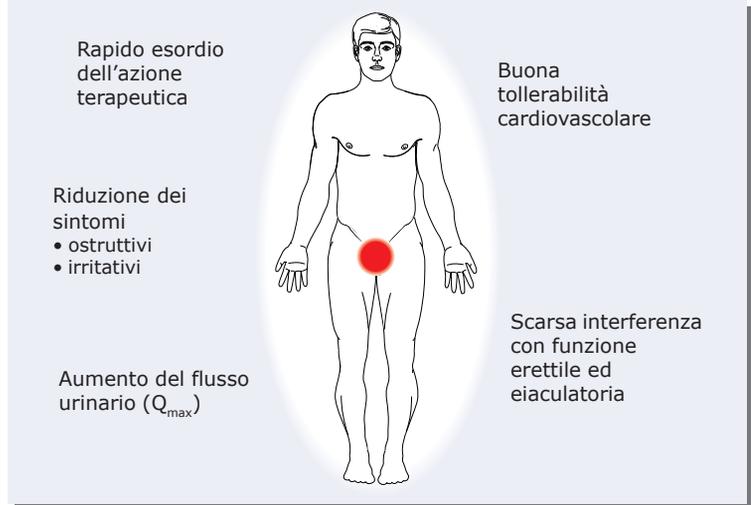
### Terapia farmacologica dell'IPB e impatto sulla sessualità

La terapia farmacologica dell'IPB si avvale oggi di varie classi di farmaci:

- alfa-litici (doxazosina, alfuzosina, tamsulosina, terazosina);
- inibitori della 5-alfa-reduttasi (finasteride, dutasteride).
- derivati polienici (mepartricina);
- fitoderivati.

Inoltre, benché numerosi studi abbiano evidenziato la possibilità di terapie combinate, nella pratica clinica l'associazione di più farmaci è riservata a pazienti con caratteristiche particolari (PSA >4 ng/mL, volume prostatico >40-50 mL). Alla luce delle considerazioni fatte finora sull'importanza della qualità di vita ed in particolare della salute ses-

**Figura 2.** Goals terapeutici nel trattamento integrato del paziente con LUTS e disturbi sessuali correlati.



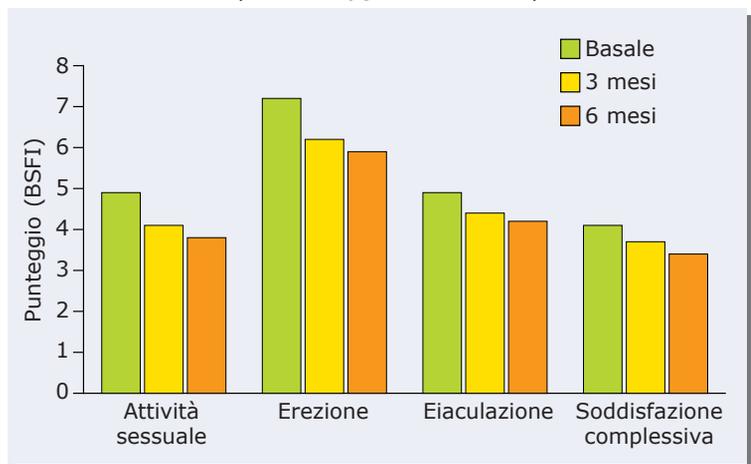
suale nei pazienti con IPB, ne deriva che nella scelta del trattamento più adeguato l'attenzione deve essere rivolta non solo all'efficacia ed alla tollerabilità, ma anche all'impatto sulla funzione sessuale. I nuovi target terapeutici sono riassunti in figura 2.

Ciascuna delle classi farmacologiche oggi utilizzate è caratterizzata da differenti profili di efficacia e tollerabilità che rispondono in modo diverso alle attuali esigenze del paziente. Ne proponiamo pertanto una approfondita disamina.

### Inibitori della 5-alfa-reduttasi

Il capostipite di questa classe di farmaci è costituito dalla finasteride. La sua efficacia nei pazienti con prostata di volume significativamente aumentato è oggi ben documentata<sup>20</sup>. La finasteride produce una riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta pari al 57% (p<0,001) ed una riduzione del rischio di intervento chirurgico del 55% (p<0,001). Gli effetti sui sintomi urinari e sulle dimensioni della ghiandola sono lenti

**Figura 3.** Effetti della finasteride sulla funzione sessuale dopo 3-6 mesi di trattamento. (Dati da Uygur et al 1998<sup>22</sup>).

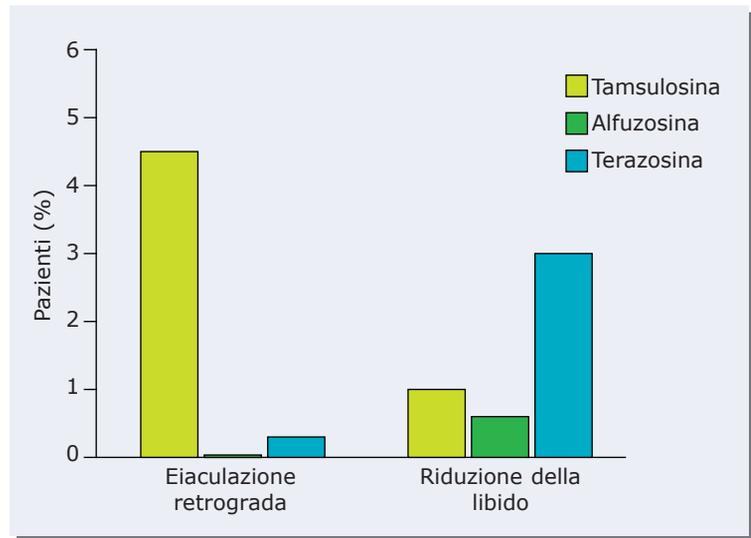


e sono necessari almeno 4-6 mesi di trattamento. Purtroppo la somministrazione di finasteride è gravata da frequenti ed importanti effetti negativi sulla libido e sulla capacità erettile. Nello studio di Uygur e collaboratori<sup>21</sup>, il trattamento semestrale con finasteride ha indotto disfunzione erettile nel 33% dei trattati che non presentavano all'inclusione alcun disturbo sessuale. Lo stesso Autore ha anche condotto un'analisi dettagliata sugli effetti della finasteride (5 mg/die) per 6 mesi in 48 pazienti affetti da LUTS legati ad IPB. Il 75% dei pazienti inclusi era sessualmente potente; nello studio sono stati dosati i livelli sierici degli ormoni gonadici, adrenergici e pituitari; si è quindi determinata la possibile correlazione fra finasteride, variazione dell'assetto ormonale connessa al trattamento e relativi effetti sulla funzione sessuale. I risultati sono riportati in figura 3.

Anche nel **PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year study (PROSPECT)**<sup>23</sup> dopo 2 anni di trattamento con finasteride si è registrata impotenza nel 15,8% dei trattati, rispetto al 6,3% nel braccio placebo ( $p < 0,01$ ).

Risultati simili sono stati ottenuti più recentemente nel **Proscar Long term Efficacy and Safety Study (PLESS)**<sup>24</sup>, condotto su 3.040 soggetti, evidenziando un calo della libido, disordini dell'eiaculazione ed impotenza nei pazienti trattati con finasteride. In questo studio è emerso anche un altro aspetto importante: il peggioramento dell'attività sessuale non è attenuato dalla durata del trattamento ma è crescente nel tempo, con differenze più significative rispetto al placebo a partire dal 2° anno di terapia.

**Figura 4.** Effetti avversi di differenti alfa-litici sui principali parametri della funzione sessuale (Dati da Debruyne et al 2000<sup>32</sup>).



Gli effetti secondari della finasteride su libido e deficit erettile sembrano essere legati alla riduzione dei livelli plasmatici di diidrotestosterone (DHT). È infatti noto che l'ossido nitrico (NO) ed il suo enzima di sintesi, la ossido nitrico sintetasi (NOS), sono mediatori chiave della funzione erettile. Uno studio recente ha dimostrato, in animali da laboratorio, che gli androgeni stimolano la NOS nei corpi cavernosi e che il DHT è più potente del testosterone in questa azione<sup>25</sup>. La finasteride sembra quindi interferire con la funzione erettile riducendo i livelli di NO e NOS nei corpi cavernosi.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio MTOPS, lo studio più ampio e più lungo mai condotto sull'IPB, sponsorizzato dal **National Health Institute (NHI)**<sup>26</sup>. Obiettivo dello studio era valutare se la combinazione con finasteride e doxazosina fosse più efficace di ciascuno dei due farmaci in monoterapia nel prevenire la progressione clinica dell'IPB. Il gruppo trattato con terapia

combinata ha presentato una significativa riduzione della progressione dopo 4 anni di terapia.

La finasteride in monoterapia migliora i sintomi dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento e modifica la storia naturale della malattia nei pazienti a rischio di progressione, cioè quelli con prostata ingrandita e/o livelli di PSA elevati, una condizione presente in circa il 3% dei pazienti con LUTS IPB-correlati. Viceversa, il trattamento con alfa-litici produce un rapido sollievo dai sintomi, già a partire dalla II-III settimana: ne consegue che i pazienti a rischio di progressione potrebbero giovare soprattutto della terapia combinata.

In questo caso resta da stabilire quale fra gli alfa-litici oggi disponibili debba essere associato alla finasteride.

### Alfa-litici

I farmaci di prima scelta nel trattamento dei LUTS IPB-correlati sono gli alfa-litici, in quanto dotati di rapidità d'azione, provata efficacia e buona tollerabilità. Nei pazienti ipertesi, l'alfa-

### **Gli alfa-litici possono essere considerati i farmaci di prima scelta nella grande maggioranza dei pazienti con IPB.**

litico deve interferire il meno possibile sulla pressione sanguigna o con i farmaci ipotensivanti eventualmente impiegati, ricercando il miglior rapporto efficacia/sicurezza<sup>19</sup>. Il razionale terapeutico è basato sulla capacità di inibire la contrazione stimolata dalla fitta presenza di recettori alfa-1 sul collo vescicale, nello stroma prostatico e sulla capsula prostatica. E' stato dimostrato che vi sono vari sottotipi di recettori alfa-1, con pattern di espressione altamente variabili.

Alcuni studi di farmacocinetica suggeriscono che per scegliere tra diversi alfa-litici, la selettività recettoriale dimostrata *in vitro* ha modesto valore clinico. Altre caratteristiche, quali ad esempio la farmacocinetica delle nuove formulazioni a rilascio controllato (per esempio alfuzosina 10 mg) possono giocare un ruolo importante sul profilo di efficacia/tollerabilità<sup>27</sup>.

Una delle acquisizioni più recenti in tema di anatomia microscopica dell'IPB riguarda proprio la distribuzione di tali recettori in altri tessuti oltre quelli prostatici precedentemente descritti. Studi condotti sia su modelli animali sia nell'uomo hanno infatti evidenziato che recettori alfa-1 sono presenti anche sulle cellule della muscolatura liscia dei corpi cavernosi<sup>28,29</sup>. Ciò è comprovato sul versante terapeutico dalla capacità della fenotolamina e della papaverina di rilasciare la muscolatura liscia dei corpi cavernosi, favorendo così l'erezione<sup>30,31</sup>. Questa nuo-

va visione sembra fornire un contributo all'individuazione delle basi fisiopatologiche che correlano i LUTS alla disfunzione sessuale.

### **Alfa-litici a confronto**

Sulla scorta di queste osservazioni, diversi studi hanno analizzato gli effetti degli alfa1-litici sulla funzione sessuale: benché non siano state trovate differenze sostanziali sulla disfunzione erettile, i disturbi dell'eiaculazione sembrano invece essere influenzati in modo diverso dai vari tipi di alfa1-litici oggi disponibili in clinica (figura 4). Risultati analoghi sono stati ottenuti anche in altri studi. In uno studio pilota condotto in USA, i disturbi dell'eiaculazione sono risultati per tamsulosina pari all'8,4% alla dose di 0,4 mg/die ed al 18,1% alla dose di 0,8 mg/die, risultando statisticamente significativi verso placebo e dose-dipendenti<sup>33</sup>.

In uno studio multicentrico con tamsulosina, la percentuale di eiaculazione anomala è risultata pari al 30% dopo 64 settimane di trattamento<sup>34</sup>. Un ulteriore studio ha valutato gli effetti sulla funzione sessuale indotti da tamsulosina (0,4 mg/die), da alfuzosina (2,5 mg t.i.d.) e dal placebo in 830 pazienti con LUTS ed IPB: i risultati di questo trial evidenziano un significativo peggioramento della funzione sessuale nei pazienti trattati con tamsulosina rispetto al placebo<sup>35</sup>.

Un'analisi dettagliata sugli effetti della terapia alfa-litica su qualità di vita e funzione sessuale è stata condotta in uno studio prospettico, della durata di un anno, con 2.829 pazienti affetti da LUTS ed IPB trattati con alfuzosina a rilascio rapido (2,5 mg t.i.d.) o con alfuzosina a rilascio controllato-SR (5 mg u.i.d.)<sup>36</sup>. I

pazienti sono stati valutati con questionario IPSS, IPSS-QOL e con un questionario a 9 domini che chiarisce le interferenze dei LUTS sulle normali attività del paziente, sul suo stato di salute/benessere e sulla percezione soggettiva della vita sessuale. Dopo 1 anno di terapia, ad eccezione degli ultrasessantenni, i miglioramenti della funzione sessuale sono risultati tanto più importanti quanto più severa era la disfunzione basale.

In 2 trial pilota (ALFUS, ALFORTI) disegnati per valutare l'efficacia e la tollerabilità della nuova formulazione di alfuzosina (10 mg/die), l'incidenza di effetti collaterali sulla funzione sessuale e sulla pressione arteriosa non è risultata statisticamente significativa rispetto al placebo<sup>37,38</sup>. Alfuzosina, grazie all'elevata diffusibilità prostatica ed alla recente introduzione della formulazione a rilascio controllato ottenuto con la tecnologia Geomatrix® (che determina una curva cinetica senza picchi di assorbimento plasmatico), mantiene una inibizione costante dei recettori alfa1, a fronte di una migliore tollerabilità. La possibilità di rilasciare quantità minime efficaci di farmaco durante le 24 ore rende infatti pressoché nulli gli effetti sulla pressione arteriosa<sup>38</sup>. L'alfuzosina alla dose di 10 mg u.i.d. si dimostra pertanto sicura dal punto di vista cardiovascolare, dotata di elevata compliance e caratterizzata da un profilo cinetico particolarmente fisiologico (24 ore). Inoltre le percentuali molto modeste di riduzione della libido ed eiaculazione retrograda rendono il trattamento scevro da effetti avversi sensibili sulla sessualità.

Per quanto riguarda i risultati a lungo termine, lo studio di Luckas, condotto su 5.849 pa-

zienti in trattamento per tre anni con alfuzosina (2,5 mg t.i.d.) ha dimostrato un rilevante e duraturo miglioramento della sintomatologia legata all'IPB, oltre ad un effetto positivo sulla qualità di vita, senza interferenze importanti con la funzione sessuale<sup>39</sup>.

### Derivati polienici (mepartricina)

Un diverso approccio nel trattamento dei LUTS è rappresentato dalla mepartricina, molecola che esplica la sua azione riequilibrando lo sbilanciamento androgeni/estrogeni proprio dell'IPB attraverso il legame irreversibile con gli estrogeni e la loro eliminazione fecale, impedendone quindi il riassorbimento a livello del circolo entero-epatico. In uno studio in doppio cieco,

randomizzato, controllato verso placebo, per gruppi paralleli, Denis e collaboratori<sup>40</sup> hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di mepartricina 40 mg/die, confrontata con placebo, trattando per 6 mesi 196 pazienti con IPB. I risultati confermano la validità terapeutica della mepartricina, dimostrando un miglioramento sintomatologico statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo ( $p < 0,006$ ) ed un miglioramento significativo del Qmax uroflussimetrico ( $p < 0,006$ ). Il profilo di tollerabilità è apparso buono, ma sono necessarie ulteriori evidenze cliniche e studi controllati.

### Conclusioni

Alla luce dei dati sin qui ripor-

tati è doveroso trarre alcune considerazioni pratiche per la gestione dei pazienti con LUTS. In primo luogo il paziente deve essere correttamente informato circa la natura dei suoi sintomi. Deve inoltre essere valutata la possibilità che la sintomatologia prostatica possa impattare negativamente la funzione sessuale e la qualità di vita in generale. Il ruolo dell'urologo è determinante quindi nella fase iniziale, sia per individuare il "disagio sessuale", sia per rassicurare il paziente circa la sua condizione. Le terapie devono quindi essere scelte in modo "mirato" e personalizzato, valutandone la compliance, il rapporto costo/efficacia e l'influenza sulla sessualità e sul benessere generale. **TiM**

### Bibliografia

1. Kirby RS. The natural history of the benign prostatic hyperplasia: what we learned in the last decade? *Urology* 2000; 56:3-6.
2. Roehborn CG. Advances in the management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology* 2000; 56:1-2.
3. Rosen R, et al. Sexual LUTS and male sexuality: findings from multi-national survey of the aging male (MSAM-7). *Journal of Impotence Research*. In press.
4. Calais Da Silva F, Marquis P, Deschaseaux P, et al. Relative importance of sexuality and quality of life in patients with prostatic symptoms: results of an international study. *Eur Urol* 1997; 31:272-280.
5. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence in benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338:469.
6. MacFarlane GJ, Botto H, Sagnier PP, et al. The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1171-1176.
7. Schou J, Holm NR, Meyhoff HH. Sexual function in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 179:119-122.
8. Namasivayam S, Minhas S, Brooke J, et al. The evaluation of sexual function in men presenting with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1998; 82:842-846.
9. Tubaro A, Polito M, Giambrovi L, et al. Sexual function in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol* 2001; 40 (1 Suppl):S19-S22.
10. Rosen R, Robertson C, Altwain J, et al. Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 46:1-13.
11. Flam TA, et al. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia, undiagnosed disease in general practice. A French epidemiological study. *J Urol* 2002; 167(4):269, abs 1057.
12. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia: a review of its histogenesis and natural history. *Prostate* 1996; (6 Suppl):67-73.
13. Prezioso D, Catuogno C, Gallassi P, et al. Life-style in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol* 2001; 40 (1 Suppl):S9-S12.
14. Prezioso D, Scarpa RM, Zattoni F, et al. Aims and methods. LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol* 2001; 40 (1 Suppl):S2-S4.
15. Boyle P, Maisonneuve P, Steg A. Decrease in mortality from benign prostatic hyperplasia: a major unheralded health triumph. *J Urol* 1996; 155:176-180.
16. Barry MJ. Medical outcomes research and benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990; 3:61-74.
17. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: factors associated with discordance between frequency and bother of urinary symptoms. *Urology* 1993; 42:663-671.
18. Abrams P, Donovan JL, de la Rosette JJMCH, et al, ICS-"BPH" Study Group. International continence society "Benign

- Prostatic Hyperplasia" study: background, aims and methodology. *Neurol and Urol* 1997; 16:79-91.
19. **Chatelain C, et al.** 5° International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. June 25-28, 2000 Paris Co-Sponsored by WHO and UICC.
  20. **Clifford GM, and Farmer RD.** Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. *Eur Urol* 2000; 38:2-19.
  21. **Uygur MC, Gür E, Arik AI, et al.** Erectile dysfunction following treatments of benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Andrologia* 1998; 30:5-10.
  22. **Uygur MC, Arik AI, Altug U, et al.** Effects of the 5 $\alpha$ -reductase inhibitor finasteride on serum levels of gonadal, adrenal, and hypophyseal hormones and its clinical significance: a prospective clinical study. *Steroids* 1998; 63:208-213.
  23. **Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al; for the PROSPECT Study Group.** Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Can Med Assoc J* 1996; 155:1251-1259.
  24. **Kaplan SA, Holtgrewe HL, Bruskewitz R, et al; for the PROSCAR Long-Term Efficacy, Safety Study Group.** Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57:1073-1077.
  25. **Park KH, Kim SW, Kim KD, et al.** Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999; 83:327-333.
  26. **Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, et al.** Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58:203-209.
  27. **Jardin A, et al.** Alpha 1 adrenoceptor antagonists in the treatment of BPH. V Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. June 25-28, 2000 Paris Co-Sponsored by WHO and UICC.
  28. **Traish A, Kim NN, Moreland RB, et al.** Role of alpha adrenergic receptors in erectile function. *Int J Impot Res* 2000; 12 (1 Suppl):S48-S63.
  29. **Seo KK, Lee MY, Lim SW, et al.** Comparison of relaxation responses of cavernous and trigonal smooth muscles from rabbits by alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor antagonists: prazosin, terazosin, doxazosin, and tamsulosin. *J Korean Med Sci* 1999; 14:69-74.
  30. **Goldstein I, Carson C, Rosen R, et al.** Vasomax for the treatment of male erectile dysfunction. *World J Urol* 2001; 19:51-56.
  31. **Zentgraf M, Baccouche M, Jünnemann KP.** Diagnosis and therapy of erectile dysfunction using papaverine and phentolamine. *Urol Int* 1988; 43:65-75.
  32. **Debruyne FMJ.** Alpha blockers: are all created equal? *Urology* 2000; 56 (suppl. 5A): 20-22.
  33. **Prescribing information.** Flo-max® (tamsulosin hydrochloride) capsules. Physicians' Desk Reference. Montvale, NJ, Medical Economics, 2002; 974-977.
  34. **Narayan P, Lepor H.** Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57:466-470.
  35. **Höfner K, Claes H, De Reijke TM, et al; for the European Tamsulosin Study Group.** Tamsulosin 0,4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36:335-341.
  36. **Lukacs B, Grange JC, Comet D, the BPM Group in General Practice.** One-year follow-up of 2829 patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms treated with alfuzosin in general practice according to IPSS and a health-related quality-of-life questionnaire. *Urology* 2000; 55:540-546.
  37. **Roehrborn CG, for the ALFUS Study Group.** Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001; 58:953-959.
  38. **van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, et al; the ALFORTI Study Group.** Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2,5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37:306-313.
  39. **Luckas B, Grange JC, McCarthy C, et al.** Clinical uroselectivity: a 3-year follow-up in general practice. BPH Group in General Practice. *Eur Urol* 1998; 33 (2 Suppl):28-33.
  40. **Denis L, Pagano F, Robertson C, et al.** Mepartricin Study Group: double-blind, randomised, placebo-controlled trial of Mepartricin in the treatment of men with BPH: final results after 6 months follow up. *J Urol* 1997; 157 (4 Suppl):136.

## Pubblicità Xatral