

# Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

*Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine*

Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia  
[www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it)



*«There exists fundamental rights for the individual, including the right to sexual health and a capacity to enjoy and control sexual and reproductive behavior in accordance with a social personal ethic - freedom from fear, shame, guilt, false beliefs and other factors inhibiting sexual response and impairing sexual relationships - freedom from organic disorders, disease and deficiencies that interfere with sexual and reproductive function. »*

WHO 1994



# Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

*Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine*

Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina  
della Società Italiana di Andrologia

*Già Giornale Italiano di Andrologia, fondato nel 1994 da F. Menchini Fabris*

[www.andrologiaitaliana.org](http://www.andrologiaitaliana.org)

**Direttori Scientifici / Editors in Chief**

Edoardo S. Pescatori (Modena), Paolo Turchi (Prato)

**Direttore Responsabile / Managing Editor**

Vincenzo Gentile (Roma)

**Copyright**

SIAS S.r.l. • via D. Chelini 7 • 00197 Roma

**Ufficio Editoriale / Editorial Office**

Lucia Castelli • Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Tel. 050 3130224 • Fax 050 3130300 • lcastelli@pacinieditore.it

**Editore / Publisher**

Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
Pacini.Editore@pacinieditore.it • www.pacinionline.it



# Informazioni per gli Autori, comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – è l'organo ufficiale di formazione della Società Italiana di Andrologia, che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori redatti in forma di editoriali, articoli originali, articoli di aggiornamento, articoli finalizzati alla formazione in tema di *evidence-based medicine*, casi clinici, lettere al Direttore. Ogni contributo in linea con le norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche viene sottoposto a processo di *peer-review* in doppio cieco, ed è valutato alla luce delle più recenti linee guida – *Consensus Conferences* internazionali. L'accettazione per pubblicazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste dai *reviewers* ed al parere conclusivo dei Direttori.

Le seguenti indicazioni sono state redatte secondo gli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

## Invio dei manoscritti

L'invio può essere effettuato per posta elettronica all'indirizzo [icastelli@pacinieditore.it](mailto:icastelli@pacinieditore.it) (modalità preferita) o per posta al seguente indirizzo: **Lucia Castelli, redazione del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)** (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300). Nella lettera di accompagnamento dell'articolo, firmata da tutti gli Autori, deve essere specificato che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

In caso di sperimentazioni su umani, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali. Inoltre tutti i lavori devono contenere in allegato la seguente dichiarazione sottoscritta dagli Autori: "I sottoscritti autori del lavoro ... trasferiscono, nel caso della pubblicazione nel Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, tutti i diritti d'Autore all'Editore e garantiscono l'originalità del contenuto e la non contemporanea valutazione del lavoro presso altre Riviste".

## Conflitto di interessi

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. *Questa dichiarazione verrà trattata dai Direttori come una informazione riservata*. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

## Responsabilità dei testi pubblicati

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo.

## Esame dei manoscritti

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo dei Direttori scientifici. Gli Autori verranno informati dell'eventuale accettazione o meno dei manoscritti entro 60 giorni, salvo eventuali imprevedibili ritardi. Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 72 ore dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro. Le eventuali modifiche e correzioni devono essere ridotte al minimo e apportate esclusivamente sulle bozze di stampa. Un

modulo per la richiesta ed il pagamento degli estratti verrà inviato unitamente alle bozze a cura dell'Editore.

## Preparazione dei manoscritti

Il testo deve essere scritto preferibilmente con il programma Microsoft Word versione 6.0 o successive oppure salvato in formato .rtf (Rich Text Format) con interlinea 2, margine di 2,5 cm, 25 righe per pagina, carattere Times, corpo 12. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark Xpress. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...).

Le immagini devono essere salvate in uno dei seguenti formati: JPEG-GIF compliant (.jpg); Power Point (.ppt); Tagged Image File (.tif). I supporti devono essere etichettati con il nome del primo autore, il titolo del lavoro, il nome e la versione del programma utilizzato.

Nel caso di invio per posta, gli articoli in versione cartacea devono essere accompagnati dal relativo dischetto (31/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh) o CD su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i. Ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

## Norme generali per gli Autori

Il testo deve essere in lingua italiana o inglese. Qualora in italiano, gli Autori dovranno comunque fornire traduzione in Inglese di: titolo del lavoro, parole chiave, riassunto, didascalie delle tabelle e delle figure, delle domande di valutazione e delle relative risposte. Nel testo dell'elaborato non deve essere compreso il nome di nessuno degli Autori, né dell'Istituto di appartenenza, per permettere un processo di *peer revision* con modalità che permettano una valutazione da parte dei revisori senza conoscere l'identità degli Autori (revisione in doppio cieco).

Nella *prima pagina* devono comparire: il titolo, in italiano ed inglese; il nome per esteso e il cognome degli Autori e l'Istituto o ente di appartenenza; le parole chiave, in italiano ed inglese (una lista di 3-10 parole chiave, conformi alle norme dell'*Index Medicus*) ai fini di un inserimento negli elenchi delle banche dati internazionali; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio della Direzione); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella *seconda pagina* comparirà il riassunto (breve, non deve superare le 250 parole, ed adeguato all'estensione del testo) in Italiano ed Inglese (*summary*). Il riassunto, che, non dovrà essere semplicemente descrittivo, bensì indicare con precisione lo scopo dello studio, i principali risultati, riportando, se possibile i dati specifici, ed infine le conclusioni essenziali, secondo il seguente schema: Premessa, Scopo, Metodi, Risultati, Conclusioni. Si richiede di utilizzare solamente le abbreviazioni riconosciute a livello internazionale. Nella sezione Scopo va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco ...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusioni va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

A seguire il testo che potrà essere scritto in italiano o in inglese e suddiviso nelle seguenti sezioni: Introduzione, Metodi, Risultati e Discussione. Le note esplicative, i ringraziamenti, la bibliografia, le

legende e le tabelle dovranno essere riportate nelle ultime pagine su fogli separati, con i testi dattiloscritti come sopra.

La *bibliografia* va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati tutti gli Autori. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su *Index Medicus*.

#### **Esempi di corretta citazione bibliografica per:**

Articoli e riviste:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Capitoli di libri o Atti di Congressi:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd, 1994:379-96.

- *Le unità di misura*. Tutte le misurazioni dovranno essere espresse in unità SI (*Système International*), riportando eventualmente di seguito, tra parentesi i medesimi dati in unità convenzionali.
- *Le abbreviazioni*. Ad eccezione che per le unità di misura riconosciute, le abbreviazioni sono sconsigliate. La prima comparsa di una abbreviazione deve sempre essere preceduta dal termine completo che la stessa sostituisce.
- *I nomi di farmaci*. Si deve impiegare il nome generico. Se gli autori lo desiderano il nome commerciale può essere indicato in calce.
- *I permessi*. Il materiale desunto da altre fonti dovrà sempre essere accompagnato dal permesso scritto sia dell'Autore che dell'Editore per la riproduzione sulla rivista.
- *Il Copyright*. La rivista è protetta da copyright. Una dichiarazione per il trasferimento alla rivista dei diritti d'autore, verrà apposta tramite timbro, sulle prime bozze di stampa e dovrà essere firmata dall'autore.
- *I ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio*, vanno citati al termine della bibliografia.
- *Le note*, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.
- *I termini matematici*, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.
- *Le Tabelle* devono essere pienamente comprensibili e completare il testo, evitando ripetizioni dello stesso. Devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana e contraddistinte da una didascalia precisa (in italiano e in inglese) riprodotte con interlinea 2 su fogli separati. Si consiglia di compilare le tabelle con un numero di colonne compreso fra 6 e 12. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: \*, †, ‡, §, ¶, \*\*, ††, ‡‡ ...
- *Le Figure*, per gli invii per posta, vanno riprodotte in foto. I grafici e i disegni possono essere in fotocopia purché di buona qualità. Le figure devono essere numerate e devono riportare sul retro, su un'apposita etichetta, il nome dell'Autore, il titolo dell'articolo, il verso (alto). Ogni figura dovrà essere corredata da didascalia in italiano e inglese. Gli Autori sono invitati ad inviare le illustrazioni su dischetto, secondo le seguenti norme: salvare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 31/2", Iomega Zip o CD. Inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, oppure in formato JPEG. Inserire nel nome del file un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps; .jpeg; .ppt).
- *Le domande*: per il numero di domande da allegare si faccia riferimento alla sezione delle norme specifiche per le singole rubriche.

#### **Norme specifiche per le singole rubriche**

1. *Editoriali*: sono intesi come brevi considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità o di commento ad articoli originali, in lingua italiana o inglese, sollecitati dai Direttori o dai componenti il Comitato di redazione. È omissa il riassunto.

2. *Articoli originali*: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Nell'ottica del carattere educativo della rivista, anche gli articoli originali devono dedicare una parte significativa delle sezioni "Introduzione" e "Discussione" allo stato dell'arte dell'argomento. Devono anche essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto). È prevista la seguente strutturazione: introduzione, materiale e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (max. 200 parole). Legenda di tabelle e figure a parte.
3. *Articoli di aggiornamento*: possono anche essere commissionate dai Direttori. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. È omissa il riassunto. Devono essere allegati 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
4. *Articoli finalizzati alla formazione in tema di Evidence-Based Medicine*: in genere vengono commissionati dai Direttori. Sono da allegare 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
5. *Casi clinici*: il caso clinico dovrebbe essere di interesse generale ed illustrare l'applicazione di recenti Linee Guida internazionali al caso in esame tenendo conto delle indicazioni riportate nella letteratura scientifica per quanto attiene diagnosi, prognosi e terapia. Sono desiderabili casi clinici che descrivono le principali difficoltà che si incontrano nella pratica clinica o che hanno come oggetto problemi ancora irrisolti o inusuali nei processi decisionali che riguardano le patologie più comuni. Il caso clinico dovrebbe avere una lunghezza di circa tre pagine. Devono essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto).
6. *Lettere al Direttore*: possono far riferimento anche ad articoli già pubblicati. In questo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta degli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrebbe superare le due pagine dattiloscritte, precedute dal titolo.

#### **Promemoria per gli Autori**

Lettera di accompagnamento dell'articolo con dichiarazione di originalità e di cessione dei diritti all'editore e, se del caso, che gli Autori sono in possesso del consenso informato dei pazienti alla sperimentazione e/o alla riproduzione delle immagini.

Titolo, parole chiave, riassunto e didascalie in italiano e in inglese.

Invio preferenziale per e-mail all'indirizzo [Pacini.Editore@pacineditore.it](mailto:Pacini.Editore@pacineditore.it)

Gli **estratti** sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva**  
**Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI)**

#### **Abbonamenti**

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva è trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i non Soci sono i seguenti: Italia € 60; estero € 70. Questo fascicolo € 20.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva**  
**Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI)**  
**Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300**  
**[abbonamenti@pacineditore.it](mailto:abbonamenti@pacineditore.it) • <http://www.pacineditore.it>**

Variante in corso presso il Tribunale di Pisa

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Marzo 2005

# Informations for authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

---

The *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva* – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – is the official journal of the Italian Society of Andrology in the field of Medical Education. It publishes both in Italian and English, contributions in the form of editorials, updates, original articles, Evidence-based Medicine articles, case reports, letters to the Editor.

Each contribution undergoes a double-blind peer-reviewing process and is evaluated on the basis of the most recent Guidelines and International Consensus Conferences.

The eventual acceptance of articles for publication is conditional upon the implementation of any changes requested by reviewers, and the final decision of the Editor.

Authors will be informed about acceptance of the manuscript within 60 days; they will be given 72 hours for proof-correction (only a set of proofs will be sent to Authors): corrections should be reduced to the minimum and must be made directly on the received proofs. A form for reprints order and payment will be sent together with the proofs.

## Manuscripts submission

The manuscript to be submitted for publication should be sent by regular mail or E-mail (preferred way) to:

**Lucia Castelli, Editorial Office – Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300)**

**E-mail: [lcastelli@pacineditore.it](mailto:lcastelli@pacineditore.it)**

A separate covering letter, signed by every Author, must state that the material submitted has not been previously published, and is not under consideration (in whole or in part) elsewhere, and that it is conform with the regulations currently in force regarding research ethics. If an experiment on humans is described, a statement must be included that the work was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki. The Authors are solely responsible for the statements made in their paper, and must state that they have obtained the informed consent of patients for their participation in the experiments and for the reproduction of photographs. For studies performed on laboratory animals, the authors must state that the relevant national laws or institutional guidelines have been adhered to.

All papers should also include a separate covering letter undersigned by all Authors stating that, if and when the manuscript is accepted for publication, the authors hand over the transferable copyrights of the accepted manuscript to the publisher; and that the manuscript or parts thereof will thus not be published elsewhere, in any language, without the consent of the copyright holder. Copyrights include, without spatial or time limitation, the mechanical, electronic and visual reproduction and distribution; electronic storage and retrieval; and all other forms of electronic publication or any other types of publication including all subsidiary rights.

## Conflict of Interests

In the letter accompanying the article, Authors must declare if they got funds, or other forms of personal or institutional financing – or even if they are under contract – from Companies whose products are mentioned in the article. *This declaration will be treated by the Editor as confidential, and will not be sent to the referees.* Accepted works will be published accompanied by a suitable declaration, stating the source and nature of the financing.

The following indications are based on the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

## Manuscript preparation

The text must be typewritten in either Italian or English. Word 6.0 or following versions are preferred (save files in DOC or .RTF format, 25 lines per page, double line spacing and 2,5 cm margins, font Times 12). Do not use desktop publishing programmes such as Aldus Pagemaker, Quark X-Press or Publisher. Retain from complex formatting.

Picture should be submitted as separate files from text files, on separate diskettes or cartridges. 3 1/2 diskettes, Iomega Zip, and CDs can be submitted. Submit only TIFF, JPEG or PPT files, with a minimum resolution of 300 dpi and 10 x 15 cm format.

Figures in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.

Diskettes/CDs containing texts and/or figures should be labelled with the last name of the first author, an abbreviated title of the manuscript, computer type, word processing programme and version, and file name(s) of the document(s).

A typewritten copy must always be included.

## General instructions for Authors

Text must be written in Italian or English. If the text is in Italian, Authors should provide the English translation of:

- title;
- key words;
- an abstract;
- captions and legends for all tables and figures;
- questions and answers for the education section.

No name of Authors or Institutions should appear in the text in order to have a full double-blind peer-reviewing process.

On the *first page* of the manuscript should appear:

- title (in Italian and English);
- full name of Authors;
- institute or organisation to which each author is affiliated;
- a set of key-words (from 3 to 10, conforming to the *Index Medicus* rules);
- the category under which the authors intend the work to be published (although the final decision here rests with the Editor);
- the *name, mailing address, and telephone and fax numbers* of the author to whom correspondence and the galley proofs should be sent.

The *second page* should contain the abstract (concise, less than 250 words) in Italian and English: the abstract must be subdivided into the following sections: Background, Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s). In the Aim section, the aim (or the aims) of the work must be clearly summarised (i.e., the hypothesis the Authors want to verify); in the Method(s) section, the Authors must report the context of the study, the number and the kind of subjects under analysis, the kind of treatment and of statistical analysis used. In the Results section are reported the results of the study and of the statistical analysis. In the Conclusions section is reported the significance of the results with regard to clinical implications.

Authors are asked to use only abbreviations internationally accepted.

The following pages should contain the text written in Italian or English: the text must be subdivided into the following sections: Introduction, Method(s), Results, Discussion.

At the end of the text should appear the *bibliography*, the legends to the tables and figures.

The bibliography must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers and listed at the end of the manuscript in the order in which they are cited. The format of the



references in the bibliography section should conform with the examples provided in N Engl J Med 1997;336:309-15. The first six Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations reported on Index Medicus.

#### Examples of the correct format for bibliographic citations:

Journal/articles:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Books:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Chapters from books or material from conference proceedings:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd, 1994:379-96.

- All *units of measurement* should be reported in the metric system in the terms of the International System of Units (SI), reporting in parentheses, if necessary, the same data in conventional units.
- *Abbreviations* should be avoided unless they are standard units of measurement. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.
- *Drugs* should be referred to by their chemical name; the commercial name should be used only when absolutely unavoidable (capitalizing the first letter of the product name).
- If a figure or a text has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. *Permissions* are required irrespective of authorship or publisher, except for documents in public domain.
- A statement for *copyright assignment* to the journal will be included in the proofs and must be signed by the Author.
- *Acknowledgements* and the citation of any grants or other forms of financial support should be provided after the bibliography.

Notes to the text, indicated by an asterisks or similar symbols, should appear at the bottom of the relevant page.

- *Mathematical terms* and formulae, abbreviations, and units of measure should conform to the standards set out in *Science* 1954;120:1078.
- *Tables* (in 3 copies) must be limited in number (the same data should not be presented twice, in both the text and tables), typewritten one to a page, and numbered consecutively with Roman numbers. In the text and legend of the tables, Authors must use, in the exact order, the following symbols: \*, †, ‡, ¶, \*\*, ††, ‡‡ ...
- *Figures* in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.
- Please check the section devoted to specific instructions for the number of *questions* to provide.

#### Specific instructions for the various categories of papers

1. *Editorials* (written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board) are brief discussions of the general and practical aspects of topics of current interest. They should be written in Italian or English; no abstract is necessary.
2. *Original articles* represent reports of new and original work, or descriptions of a consolidated body of experience (even if not entirely original) in a given field. Due to the educational mission of the journal, original article should devote part of the Introduction and Discussion sections to the state-of-the-art on the subject. 3 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The text must be sub-divided into the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, and Conclusions. The text must not exceed 15 typewritten pages, pictures, bibliography and summary included (legend of figures and tables apart). The abstract, must be less than 200 words

and must be subdivided into the following sections: *Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s)*.

3. *Update articles* may be submitted for consideration by authors, or may be written on the invitation of the Editor. They should not exceed 20 typewritten pages, including the bibliography, tables, and figures (but not including the legends). No abstract is necessary. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
4. *Evidence-based-medicine education articles*: written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
5. *Case reports* will be considered for publication only if they describe very rare cases or are of particular didactic interest. The presentation should include a clear exposition of the case and a discussion of the differential diagnosis. The text must be concise (less than three pages), and furnished with no more than 1 or 2 figures or tables, and with a few essential bibliographic references. 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold).
7. *Letters to the Editor* may address problems of current interest in the area of andrology, or may comment on articles that have recently appeared in the journal. In the latter case, the letter will be sent to the authors of the article in question and their eventual reply will be published together with the letter. Letters to the editor should be written in Italian, must not exceed 2 typewritten pages, and must be furnished with a title.
8. *Reviews of books*. The journal reserves the right to publish reviews (either unsolicited or written on the invitation of the Editor) of books. The text should be in Italian, and should not exceed 1 to 2 typewritten pages.

#### Memorandum for Authors

The Authors should send a letter accompanying their article containing a declaration to the effect that the work being submitted is original and that copyright is transferred to the publisher; moreover, if necessary, the Authors should state that informed consent on the part of the patients has been obtained for their participation in the experiments and/or for publication of photographs.

Title, key-words, summary, captions in Italian and English.

Preferably send article by e-mail to [pacini.editore@pacineditore.it](mailto:pacini.editore@pacineditore.it)

Authors are charged cost price for **off-prints**. Cheques and money orders should be sent to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva  
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI),  
Italy.**

#### Subscriptions

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva is published every three months. Subscriptions rates for non-members are the following: Italy 60; Abroad 70; Single issue 20  
Subscriptions form should be addressed to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva  
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI),  
Italy – Tel. +39 050 313011 – Fax +39 050 3130300**

# Indice

## Editoriali

### Editorials

I nuovi orizzonti dell'Andrologia

*New Horizons of Andrology*

V. Gentile

1

La nascita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva (GIMSeR)

*The First Issue of the Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine (IJSRM)*

E.S. Pescatori, P. Turchi

2

## Il punto su ...

### Focus on ...

Sexual Medicine: Present and Future

*Presente e futuro della Medicina Sessuale*

I. Goldstein

5

## Articoli di aggiornamento

### Reviews

L'Educazione Continua in Medicina

*Continuing Medical Education*

P. Turchi, E.S. Pescatori

7

Dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Medicina

*Latest News from the Italian CME Committee*

M. Linetti

15

Il processo di "peer review": la sua forza, i suoi limiti

*PeerReview: Strengths and Weaknesses*

G. Cavallotti

18

Revisione sistematica e metanalisi: la metodologia e l'interpretazione

*Systematic Review and Metaanalysis: Methodology and Interpretation*

E. Ricci, L. Chatenoud, F. Parazzini

24

Varicocele ed infertilità maschile: fisiopatologia ed indicazioni terapeutiche nell'era della procreazione assistita

*Varicocele and Male Infertility: Pathophysiology and Indication for Treatment in the Era of ART*

G. Maio

37

## Articolo originale

### Original article

Evoluzione della testicolopatia criptorchide: studio longitudinale condotto su un gruppo di soggetti ex-criptorchidi trattati con orchidopessi

*Evolution of Cryptorchid Testiculopathy: Longitudinal Study on Ex-cryptorchids Previously Submitted to Orchidopexy*

I.M. Tavolini, A. Bettella, B.R. Boscolo, W. Artibani, C. Foresta

51

## Linee Guida

### Guidelines

Sintesi delle Raccomandazioni sulle Disfunzioni Sessuali nell'Uomo: Disfunzione Erettile

Tratto da *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women*, edito da T.F. Lue et al.

Health Publications, Parigi 2004

59

# I nuovi orizzonti dell'Andrologia

## *New Horizons of Andrology*

Cari Soci,

negli ultimi anni si è assistito ad una tumultuosa crescita delle Scienze Andrologiche che sempre più vedono l'Andrologo quale specialista di riferimento per le patologie della sfera sessuale e riproduttiva del maschio, in tutte le sue fasce d'età. Ma non solo: la recente affermazione della nuova branca "Disfunzioni Sessuali Femminili" ha trovato proprio nell'Andrologia il terreno più fertile per queste nuove istanze. D'altronde l'intervento degli Andrologi, da sempre, in presenza di disfunzioni sessuali, ed in particolare di disfunzione erettile, è rivolto alla coppia e non solo all'uomo.

Siamo nondimeno coscienti delle gravi lacune formative dei corsi universitari in tema di medicina sessuale; infatti, i laureati in Medicina e Chirurgia quasi nulla conoscono della funzione/disfunzione erettile e riproduttiva: i medici, quindi, non sempre possiedono le conoscenze necessarie per essere di aiuto concreto ai loro pazienti. Anche in ambito specialistico, l'assenza, mai abbastanza denunciata, di una Scuola di Andrologia costringe chi voglia occuparsi della salute sessuale e riproduttiva dell'uomo, e più in generale della coppia, ad una formazione sostanzialmente autodidatta. Tutto ciò nonostante che, da oltre dieci anni, salute sessuale e riproduttiva siano sancite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come diritti fondamentali di ogni individuo.

Tuttavia è tempo di andare oltre: capire che la Medicina Sessuale è parte integrante del benessere generale dell'individuo.

A livello internazionale, molte Società scientifiche, per adeguarsi a questa realtà in rapida evoluzione, hanno mutato ripetutamente la loro denominazione, mentre la Società Italiana di Andrologia, pur facendo proprie le innovazioni scientifiche acquisite, è rimasta fedele alla propria denominazione.

Queste considerazioni hanno indotto il Comitato Esecutivo, a modificare il nome del nostro Organo Ufficiale da *Giornale Italiano di Andrologia* in *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva*, trasformandolo, al contempo, nella prima rivista di settore dedicata alla Formazione Continua in Medicina. L'evoluzione da classica rivista scientifica a strumento educazionale contribuisce a colmare i vuoti formativi di cui sopra.

Quest'ultimo aspetto tiene presente le recenti disposizioni del Ministero della Salute, le quali prevedono che le *Società Scientifiche debbano fornire formazione continua, garantire qualità e definire i campi di applicazione della materia*. La Società Italiana di Andrologia si è mossa tempestivamente diventando provider e proponendo, con il nuovo Giornale, uno strumento formativo innovativo. Da ultimo, segnaliamo che la nuova struttura del Giornale pone la SIA sui blocchi di partenza per l'imminente operatività della Formazione A Distanza a livello Italiano, e, nel prossimo futuro, potenzialmente anche a livello Europeo.

Vi è un'altra considerazione da fare: il nuovo nome del nostro Giornale definisce i settori di competenza dell'Andrologo rispetto a specialisti vicini quali l'Urologo e l'Endocrinologo, e chiarisce, in maniera netta, che coloro i quali si dedicano a questa disciplina non possono farlo superficialmente o rimanendo a cavallo di due specialità.

La nostra gratitudine va a Fabrizio Menchini Fabris che, dopo aver contribuito nel 1976 a costituire la Società Italiana di Andrologia, l'ha fatta crescere, fondando nel 1994 il *Giornale Italiano di Andrologia*. Per questo motivo mi fa piacere ricordare che anche il nuovo Giornale lo continua a citare come Fondatore della rivista.

Un ringraziamento particolare va a Pacini Editore che, oltre a cederci la proprietà della testata, sta sostenendo con viva partecipazione tale progetto.

La Società non avrebbe potuto realizzare questo ambizioso obiettivo senza l'entusiasmo, la passione e la competenza scientifica che Edoardo Pescatori e Paolo Turchi hanno messo a disposizione.

Grazie di cuore a loro, e a tutti i Soci che contribuiranno con la loro attiva partecipazione al successo del nostro nuovo Giornale.

Vincenzo Gentile

*Presidente della Società Italiana di Andrologia*



## La nascita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva (GIMSeR)

### The First Issue of the Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine (IJSRM)

Abbiamo raccolto con entusiasmo e spirito di sfida il mandato conferitoci dal Comitato Esecutivo della Società Italiana di Andrologia: trasformare l'Organo Ufficiale della Società, da quest'anno di proprietà SIA, in uno strumento di formazione. La creazione di una nuova entità editoriale è entrata prepotentemente nella nostra giornata lavorativa, assorbendo gran parte delle nostre energie. Siamo pertanto orgogliosi di presentarvi oggi il primo numero del nuovo Giornale.

Si trattava di cambiare radicalmente il Giornale Italiano di Andrologia, nato da una felice intuizione e poi fondato da Fabrizio Menchini Fabris nel 1994, in anni in cui i campi di interesse dell'Andrologo erano ben diversi da quelli attuali. In poco più di un decennio abbiamo infatti assistito a un'esplosione in ambito scientifico, applicativo clinico e socioculturale, dei settori connessi alla sessualità e alla riproduzione. L'NIH ha definito e dato dignità clinica alla disfunzione erettile, l'OMS ha sancito la salute sessuale e riproduttiva come diritti fondamentali della persona, l'avvento di terapie orali efficaci per la disfunzione erettile ha determinato una incredibile domanda di aiuto dalla Società. La donna ha finalmente iniziato a ricevere considerazione per le proprie disfunzioni sessuali, come testimoniato dalla nascita di nuovi sistemi classificativi e dalla organizzazione di consensus conferences dedicate. Parallelamente ad un sempre più marcato aumento dell'aspettativa di vita si è sviluppato il settore dell'Aging Male. Le possibilità di indagine e di trattamento dell'infertilità maschile e della sterilità di coppia sono aumentate, con una vertiginosa diffusione delle tecniche di procreazione assistita, ancora in via di definizione normativa in diversi Paesi. L'Andrologo moderno ha pertanto il compito di incorporare nel proprio bagaglio culturale quanto di nuovo emerge negli ambiti di sua competenza. Da ciò la trasformazione da Giornale Italiano di Andrologia a **Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva (GIMSeR)**, che si caratterizza per essere la prima rivista scientifica dedicata alla Educazione Continua in Medicina nei settori della Medicina Sessuale e Riproduttiva, nel contesto della Medicina Basata sull'Evidenza. L'Educazione Continua in Medicina è infatti un elemento essenziale per lo *stato dell'arte* della attività clinica, avendo come obietti-

*We enthusiastically undertook the challenge that the E.C. of the Italian Society of Andrology (SIA) gave us: to transform the official journal of our society, now owned by SIA, in an educational journal. This editorial task permeated our every-day life since then, and we are proud to present you today with the first issue of the new Journal.*

*Our task was to drastically change the Italian Journal of Andrology, founded by Fabrizio Menchini Fabris in 1994. In those years the areas of interest relevant to Andrology were somewhat different from the present ones. In slightly more than a decade we in fact witnessed a scientific, clinical and sociocultural blossoming of areas related to sexuality and reproduction. NIH defined and gave clinical dignity to erectile dysfunction; WHO stated that sexual and reproductive health are fundamental rights of each individual, the advent of effective oral treatment for erectile dysfunction induced an unforeseen, unprecedented call for help from the community. Female sexuality has finally been acknowledged by the academic world, as testified by the birth of a dedicated medical Society, by new classification systems for female sexual dysfunctions, and by ad-hoc consensus conferences. The male life expectancy increase has seen a parallel development of the Aging Male medical field. Possibilities of both diagnosis and treatment of subfertile/infertile men and couples have increased, along with a widespread diffusion of assisted reproduction techniques, in some countries still waiting for a dedicated legislation.*

*The modern Andrologist has accordingly the duty to incorporate into his body of knowledge all new acquisitions arising in the areas of his competence. All this explains the transformation of the Italian Journal of Andrology into the **Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine (IJSRM)**, that constitutes the first medical journal devoted to Continuing Medical Education in the area of Sexual and Reproductive Medicine, in the context of Evidence-Based Medicine. In fact, continuing Medical Education is essential for a state-of-art*

vo prioritario il cambiamento di pratiche obsolete a vantaggio di nuove acquisizioni rilevanti per la pratica clinica, ed è pertanto riconosciuto un obbligo morale ed un dovere nei confronti dei pazienti.

Il **GIMSeR** nasce come organo ufficiale della Società Italiana di Andrologia, ma si propone come strumento educativo di riferimento per tutte le figure professionali che, oltre all'Andrologo, operano nei settori della Medicina Sessuale e Riproduttiva, quali innanzitutto Urologi, Endocrinologi, Sessuologi, Ginecologi, Biologi della riproduzione. Riteniamo che anche i Medici di Medicina Generale possano trarre spunti interessanti dal **GIMSeR**, grazie anche alla riproduzione di linee guida internazionali che prevedono un ruolo attivo del MMG in molte patologie. Questo primo numero vede in tal senso la prima traduzione Italiana, attuata dal nostro Giornale ed approvata dai possessori del Copyright, del Sommario delle Raccomandazioni sulla Disfunzione Erettile, risultato della recente 2<sup>a</sup> Consultazione Internazionale sulle Disfunzioni Sessuali.

La rivista presenta varie tipologie di contributi: da articoli originali a revisioni, da case report a materiale formativo mirante alla piena comprensione ed applicazione dell'*Evidence Based Medicine*. Tutti hanno come elemento comune e caratterizzante un taglio educativo, con la presenza nel loro contesto di test di verifica di apprendimento. La nostra scelta editoriale è di sottoporre ogni manoscritto, prima della sua pubblicazione, ad un processo di peer-review in doppio cieco: non solo gli autori non conoscono l'identità dei revisori ma neppure i revisori conoscono l'identità degli autori del manoscritto loro inviato. Ciò avverrà anche per la pubblicazione di supplementi.

Poiché il principale obiettivo della nuova linea editoriale del **GIMSeR** è la formazione continua, i nostri riferimenti sono costituiti dalle più autorevoli linee guida internazionali. Laddove possano esistere possibili visioni alternative di una stessa problematica clinica da parte di due o più linee guida sarà nostra cura evidenziare il dibattito tuttora presente nel mondo scientifico, con l'obiettivo di fornire al lettore la più obiettiva informazione. È il caso dell'articolo di revisione sull'efficacia del trattamento del varicocele nel miglioramento dei parametri seminali, al termine del quale riportiamo le più recenti linee guida italiane e internazionali, da cui emergono orientamenti contrastanti. Le risposte fornite come corrette alle domande di verifica dell'apprendimento sono peraltro assolutamente non controverse alla luce della letteratura più accreditata del settore, delle più recenti linee guida e/o consensus conferences in materia.

*clinical practice: its priority is to dismiss outdated practices in favor of new acquisitions, important for clinical practice. CME is accordingly both an ethical obligation and a duty towards patients.*

*The IJSRM is the official journal of the Italian Society of Andrology, but it also wants to become a reference educational tool for all professionals involved in the area of Sexual and Reproductive Medicine, mainly Urologists, Endocrinologists, Sex Therapists, Gynecologists, and Reproduction Biologists. We feel that General Practitioners as well might benefit from IJSRM, also thanks to the incorporation in the journal of international guidelines according to which GPs are first-line actors in many conditions.*

*The IJSRM hosts several types of contributions: from original articles to revisions, from case reports to educational material aimed to a full comprehension and enforcement of Evidence-Based Medicine. All these contributions share an educational structure, with self-evaluation questions embedded in the text. Every manuscript received by the IJSRM undergoes a peer-review process, in a double-blind fashion: not only the authors do not know the reviewers' identity, but the reviewers ignore the identity of the authors as well. This will also happen when publishing supplement issues.*

*The main goal of IJSRM is Continuing Medical Education; accordingly, our references are the most authoritative international guidelines. Should there be different perspectives among different guidelines, it will be our obligation to the reader to outline the debate still ongoing in the scientific world on that specific issue. Such is the case, in this first issue, of the review paper dealing with the varicocele treatment effectiveness in ameliorating seminal parameters: we report the most recent guidelines that have different statements on this issue. The correct answers to the self-evaluation questions are anyhow selected in order to be absolutely not controversial, according to the most accredited literature, and to the most recent guidelines and consensus conferences.*

*Our dream is that the IJSRM will become a prestigious journal in the area of Sexual and Reproductive Medicine, to which authors will wish to contribute. In this perspective, we have already started to pursue indexing. We are fully aware that the IJSRM readers are those who will even-*

Il nostro sogno è che il **GIMSeR** diventi una prestigiosa rivista di settore, a cui si ambisca poter contribuire; in quest'ottica ci siamo già attivati per conseguire l'indicizzazione della rivista nel più breve tempo possibile. Siamo pienamente consapevoli che chi deciderà se i nostri sforzi saranno coronati o meno da successo sarete Voi, lettori del **GIMSeR**. Chiediamo pertanto il Vostro supporto, suggerimenti, critiche, spunti, ed in particolare una attiva partecipazione alla crescita del neonato **GIMSeR** attraverso un copioso invio di manoscritti. Insieme alla Pacini Editore ci impegniamo alla massima attenzione ad ogni contributo che ci perverrà: dal manoscritto al semplice suggerimento, per fornire il miglior strumento educativo possibile alla Andrologia.

*tually decide whether our efforts have been successfull or not. We will therefore greatly appreciate your support, your suggestions, criticisms and hints, and particularly your active participation to the growth of this newborn journal through an abundant submission of manuscripts. Along with the publisher Pacini, we guarantee we will give our full attention to all contributions received, from manuscripts to simple suggestions, in order to provide Andrology with the best possible educational journal.*

Edoardo S. Pescatori, Paolo Turchi  
*Direttori Scientifici / Editors in Chief*

## Sexual Medicine: Present and Future

### Presente e futuro della Medicina Sessuale

What is the future of the field of sexual medicine? What is the role of the sexual medicine specialist? Will sexual medicine become comparable to other fields of medicine?

It is predictable that in the future, sexual medicine will become equivalent to other fields of medicine. Several factors will propel this eventuality. These include: i) scientific foundations for the field, ii) evidence-based step-care paradigms that engage primary care physicians as health care providers for the first-line of treatment as well as tertiary care providers as sexual medicine specialists as second- and third-line of treatment, iii) education of medical students, health care professionals, government regulatory agencies and the lay public in sexual medicine and iv) the initiation of departments of sexual medicine in medical schools.

Basic science researchers who specialize in sexual medicine investigations have already made and will continue to make significant contributions to the physiologic and epidemiologic understanding of men and women's sexual function. In addition, noteworthy advancements have been realized and will continue to be realized in the comprehension of the interpersonal, psychologic and physiologic pathophysiologies of sexual dysfunctions in both genders. It is critical to have sound and methodical bases for the understanding of men's and women's sexual function and dysfunction. It is essential to have objective data on the prevalence and potential consequences of men and women's sexual health problems on quality of life.

As in any other area of medicine, we foresee primary care physicians, general psychologists, allied health care professionals, physical therapists and others asking their male and female patients basic sexual health questions upon evaluation of any physical and/or mental health concern. We anticipate such primary care health care professionals to be skilled and knowledgeable regarding fundamental initial management strategies in sexual health. When health care providers are uncomfortable with the subject, or they are unable to effectively manage the sexual health problem, or the issues exceed the realm of knowledge of the health care clinician, we expect that the patient be referred to ap-

propriate psychologic and biologic specialists in sexual medicine for men and women's sexual health.

At present in 2005, men and women's sexual health is hardly on the radar screen of medical students, health-care professionals or even afflicted patients. Sexual medicine practitioners in medical schools are not given the academic respect and/or teaching time enjoyed by other medical specialties. Most men and women who have a sexual health concern do not even know they can complain of their sexual problem. Most do not know the gamut of medical therapies available to improve their function. There has not been universal acceptance of the biologic component of men and women's sexual disorders as a valid medical condition. Government granting agencies have not encouraged basic science research in this area. Government regulatory agencies have not yet approved pharmaceutical therapies to safely and effectively treat women's sexual health concerns. This situation must change.

The lack of academic representation of sexual medicine in medical schools is a tremendous predicament for the field. At a fundamental level, unless and until sexual medicine assumes its rightful and equal place in academia, identical to other recognized fields and sub-specialties of medicine, sexual medicine will never advance. Ultimately, when the academic battles have been won at medical schools and medical centers around the world, there will be Departments/Divisions/Sections of Sexual Medicine. Ultimately, sexual medicine specialists with "certified" expertise in the study, diagnosis and treatment of the sexual health concerns of men and women will have equal status with other medical specialists. Facilities specializing in Sexual Medicine will be multidisciplinary, comprised of sex therapists, biologic-focused physicians with expertise in endocrinology, gynecology, neurology or urology, allied health care clinicians and physical therapists. Medical students will have access to sexual medicine education throughout medical school. Resident house staff and fellows in various disciplines will have exposure to the diagnosis and treatment of women with sexual health problems. A board will be established for certification in sexual medicine, similar to those in other specialties. The de-

velopment of a residency program will allow a medical student the opportunity to choose a career in sexual medicine. The anticipated residency training program for a biologic-focused sexual medicine health care professional would include training in general medicine, general surgery and sexual medicine, with the opportunity to become board certified in this specialty upon completion. The student will have an opportunity to learn the diagnosis and medical and surgical treatments, as well as become familiar with psychologic therapies.

In summary, Departments of Sexual Medicine will not negate the need for primary care physicians to diagnose and treat men and women's sexual health concerns. Instead sexual medicine physicians can

provide the referral care and specialized surgery currently offered by so few. Both men and women will be treated in Departments of Sexual Medicine, as both genders experience sexual health problems, often with both members of the same couple having problems. It is hoped that one day, the sexual medicine physician, working in conjunction with a psychologist, will be capable of "expert" care to manage both members of the couple.

Irwin Goldstein

*Professor of Urology and Gynecology,  
Director, Institute for Sexual Medicine,  
Boston University School of Medicine;  
Editor-in-Chief, The Journal of Sexual Medicine*



# L'Educazione Continua in Medicina

## Continuing Medical Education

P. TURCHI, E.S. PESCATORI\*

Responsabile del Servizio di Andrologia, Azienda USL 4 di Prato; \* Responsabile del Servizio di Andrologia, Hesperia Hospital, Modena

**Parole chiave:** Educazione continua in medicina, Formazione, Provider, Formazione a distanza, Crediti

**Key words:** *Continuing medical education, Training, Provider, Remote learning, E-learning, Credits*

### Riassunto

L'Educazione Continua in Medicina (ECM) è un sistema atto a facilitare i cambiamenti nella pratica clinica e a migliorarne la qualità. Il sistema tende a privilegiare l'adeguamento delle competenze piuttosto che l'acquisizione generica di conoscenze. Scopo della ECM è il cambiamento delle pratiche cliniche obsolete e la diffusione delle nuove conoscenze rilevanti per la pratica clinica. La sola pratica clinica infatti non può bastare perché l'esperienza individuale deve essere verificata continuamente confrontandola con i risultati degli studi clinici che arricchiscono le basi conoscitive sulle quali si fonda la medicina moderna. Negli USA una apposita agenzia, l'*Accreditation Council for Continuing Medical Education*, è deputata allo sviluppo ed alla promozione degli standards di qualità per la ECM. A livello Europeo la *Association for Medical Education in Europe* è la struttura dedicata sia all'educazione continua durante tutto il processo formativo del medico, che all'aggiornamento medico continuo post-laurea.

In Italia è iniziato un programma di formazione regolamentata che si basa, attualmente, sulle attività formative residenziali ma che a breve, avrà come modalità privilegiata la formazione a distanza. In questo sistema ruolo centrale è quello dei provider, gli enti che organizzano gli eventi formativi e che oggi sono qualunque soggetto pubblico o privato in possesso di strutture formative (possibilmente certificate) e di capacità organizzative proprie. Devono cioè possedere capacità organizzative e disponibilità di strutture e mezzi didattici idonei e competenze editoriali relative alle tecnologie di trasmissione dell'informazione. In futuro saranno provider solo grandi istituzioni quali assessorati alla salute, facoltà di medicina e società scientifiche.

### Summary

*The main objective of Continuing Medical Education (CME) is to ease changes in medical practice and to improve its quality. CME elects to update competences, rather than increasing knowledge. Object of CME is to update clinical practice and to spread new medical knowledge relevant to clinical practice throughout the medical personnel. Clinical practice per se is in fact insufficient, as individual experience needs to be continuously challenged by the outcome of clinical studies, in order to enrich the body of knowledge on which modern medicine relies. In USA the Accreditation Council for Continuing Medical Education is the agency in charge of the development and promotion of quality standards for CME. The Association for Medical Education in Europe is similarly devoted to continuing education during the continuum of education from undergraduate or basic training through postgraduate.*

*In Italy a regulated CME residential program has started, but distance and e-learning are will soon be available. In this system, a central role is played by "providers": public or private structures with educational and organizing capabilities. In the near future large institutions only, such as governmental health agencies, medical universities and scientific societies, will qualify as 'certified providers'.*

### Introduzione

L'Educazione Medica Continua (ECM) è un sistema regolamentato di attività volte a facilitare i cambiamenti nella pratica clinica e migliorarne la qualità. Idealmente l'ECM è un continuo processo di aggiornamento delle conoscenze che arricchisce e raffina l'esperienza clinica. La sola pratica clinica infatti non può essere sufficiente perché l'esperienza individuale deve essere sottoposta a continui confronti con i risultati degli studi clinici che arricchiscono le basi conoscitive sulle quali si fonda la medicina moderna.

Oggi la professionalità di un operatore della Sanità può venire definita da tre caratteristiche fondamentali: il possesso di conoscenze teoriche aggiornate (il sapere); il possesso di abilità tecniche o manuali (il fare); il possesso di capacità comunicative e relazionali (l'essere). Il rapido e continuo sviluppo della medicina e, in generale, delle conoscenze biomediche, nonché l'accrescersi continuo delle innovazioni sia tecnologiche che organizzative, rendono sempre più difficile per il singolo operatore della sanità mantenere queste tre caratteristiche al massimo livello: in altre parole mantenersi "aggiornato e competente". La letteratura scientifica è in-

fatti cresciuta in modo esponenziale negli ultimi anni e ogni giorno vengono pubblicate decine di revisioni critiche su ogni tema di carattere sanitario. Per un medico tenersi aggiornato e “formato” richiederebbe dunque la lettura quotidiana di decine di articoli. È per questo scopo che, in tutti i Paesi del mondo, sono nati i programmi di ECM. Questa comprende l'insieme organizzato e controllato di tutte quelle attività formative, sia teoriche che pratiche, promosse da vari enti (Società Scientifiche, Aziende Ospedaliere, Regioni ecc.), con lo scopo di mantenere elevata ed al passo con i tempi la professionalità degli operatori della Sanità. Ogni operatore della Sanità provvederà, in piena autonomia, al proprio aggiornamento.

La ECM è finalizzata alla valutazione degli eventi formativi, in maniera tale che il singolo medico, infermiere, o altro professionista sanitario possa essere garantito della qualità ed utilità degli stessi ai fini della tutela della propria professionalità; la ECM, inoltre, è lo strumento per ricordare ad ogni professionista il suo dovere di svolgere un adeguato numero di attività di aggiornamento e di riqualificazione professionale.

Partecipare ai programmi di EMC è un dovere degli operatori della Sanità, richiamato anche dal codice deontologico, ma è anche un diritto dei cittadini, che richiedono operatori competenti ed aggiornati.

## **Le agenzie all'estero: USA ed Europa**

Negli USA l'Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME, <http://www.accme.org>) è l'agenzia dedicata all'identificazione, allo sviluppo ed alla promozione degli standards di qualità per la ECM.

La Association for Medical Education in Europe (AMEE, <http://www.amee.org>) è in Europa la struttura impegnata alla promozione di elevati standard educativi in medicina e nelle professioni sanitarie in genere. È in particolare dedicata sia all'educazione continua durante tutto il processo formativo del medico, che all'aggiornamento medico continuo post-laurea.

## **Il programma Italiano ECM (<http://www.ministerosalute.it/ecm/>)**

Nel nostro Paese si svolgono continuamente congressi, corsi e altri eventi finalizzati all'aggiorna-

mento ed al miglioramento della professione sanitaria. La qualità e la valenza, internazionale, nazionale, regionale, o del tutto locale, possono essere estremamente diverse tra loro e il singolo medico potrebbe avere difficoltà ad orientarsi in questa ampia gamma di offerte formative e ancor di più a valutarle in termini di effettiva utilità. Il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, integrato dal decreto legislativo 19 giugno 1999 n. 229, ha istituzionalizzato la ECM, affidando la sua elaborazione a una Commissione Nazionale per la Formazione Continua, che ha il compito, tra l'altro, di “... definire i crediti formativi che devono essere maturati dagli operatori in un determinato arco di tempo ...” e di “... definire i requisiti per l'accreditamento dei soggetti pubblici e privati che svolgono attività formative ...”. In questo modo il singolo professionista, non solo il medico ma anche l'infermiere, il farmacista, il veterinario e ogni altro soggetto operatore in ambito sanitario, può organizzare il suo aggiornamento e scegliere gli eventi ai quali partecipare anche in base ai suoi bisogni di crediti.

Le linee fondamentali del programma di ECM elaborato dalla Commissione sulla base di precedenti esperienze europee, extraeuropee e nazionali sono riportate nei punti seguenti.

### **A CHI È DIRETTO IL PROGRAMMA NAZIONALE ECM?**

Riguarda tutto il personale sanitario, medico e non medico, dipendente o libero professionista, operante nella Sanità, sia privata che pubblica.

Il programma nazionale prevede che l'ECM debba essere controllata, verificata e misurabile; inoltre, deve essere incoraggiata, promossa ed organizzata.

È esonerato dall'obbligo dell'ECM solo il personale sanitario che frequenta, in Italia o all'estero, corsi di formazione post-base propri della categoria di appartenenza (corso di specializzazione, dottorato di ricerca, master, corso di perfezionamento scientifico e laurea specialistica). Sono esonerati, altresì, dall'obbligo ECM i soggetti che usufruiscono delle disposizioni in materia di tutela della gravidanza.

### **COSA SONO I CREDITI FORMATIVI ECM?**

Sono una misura dell'impegno e del tempo che ogni operatore della Sanità ha dedicato annualmente all'aggiornamento ed al miglioramento del livello qualitativo della propria professionalità.

Il credito è riconosciuto in funzione sia della qualità dell'attività formativa che del tempo ad essa dedicato in ragione delle specifiche professionalità. I crediti per il primo quinquennio sono stati fissati in com-

plussivi 150, con un obbligo progressivo di crediti da 10 per il primo anno fino a 50 per il quinto anno con un minimo annuale di almeno il 50% del debito formativo previsto per l'anno e con un massimo annuale del doppio del credito formativo previsto per l'anno. Il numero dei crediti da conseguire ogni anno e nel quinquennio è uguale per tutte le categorie. Uno stesso evento formativo, diretto a più categorie, può avere attribuito un numero di crediti differente per ciascuna categoria interessata.

La Commissione ha ritenuto opportuno prevedere una progressione nel numero di crediti acquisibili annualmente secondo il programma quinquennale così definito:

- 2002: 10 crediti;
- 2003: 20 crediti;
- 2004: 30 crediti;
- 2005: 40 crediti;
- 2006: 50 crediti.

Naturalmente, il “valore” in Crediti formativi ECM non deve essere visto dagli organizzatori degli eventi formativi come elemento di “giudizio” sul valore scientifico globale della manifestazione; esso indicherà invece esclusivamente la rilevanza professionale (o la non rilevanza) di quella particolare manifestazione ai soli ed esclusivi fini del programma nazionale di ECM.

I Crediti formativi ECM sono espressi in numeri interi: ogni attività formativa programmata, ossia ogni evento formativo, si vedrà assegnato un numero di Crediti formativi ECM calcolato sulla base di una serie di indicatori appositamente definiti.

#### COS'È E COME AVVIENE LA PROCEDURA DI ACCREDITAMENTO?

L'accreditamento di un evento formativo, con la relativa attribuzione dei crediti, fa rientrare lo stesso nel programma nazionale di ECM. A questo scopo, vengono valutati il programma e gli altri dati forniti dall'organizzatore, assegnando il punteggio attraverso una serie di parametri di giudizio, o indicatori di qualità, quali la rilevanza delle attività didattico-formative, l'importanza degli argomenti, la autorevolezza professionale dei docenti, l'esistenza o meno di sistemi di valutazione delle attività da parte dei partecipanti, la qualità della organizzazione, la sua durata ecc., così come specificato nella griglia di valutazione.

La Commissione Nazionale, per questa valutazione, si avvale della collaborazione di esperti suddivisi per specifiche aree professionali. Gli esperti sono scelti tra operatori della Sanità che hanno accettato di collaborare in via riservata; ad essi sono trasmesse le

informazioni (fornite dagli organizzatori) relative agli eventi formativi per i quali è richiesta l'attribuzione dei crediti. Se il punteggio complessivo attribuito dagli esperti e dalla Commissione all'evento formativo avrà superato il valore minimo, allora l'evento sarà accreditato ai fini della ECM.

L'accreditamento consiste dunque nella assegnazione all'evento di un certo numero di Crediti formativi ECM, che sono formalmente riconosciuti ai partecipanti all'evento. È compito degli organizzatori segnalare ai partecipanti il valore dei Crediti formativi ECM assegnati dalla Commissione Nazionale e rilasciare agli stessi un attestato apposito; l'attestato deve essere conservato dall'interessato per essere presentato, ai fini della registrazione dei crediti, all'Ordine, Collegio o Associazione professionale secondo le istruzioni che indicherà la Commissione.

#### COSA VIENE ACCREDITATO?

Gli eventi organizzati che possono rientrare nel programma di ECM appartengono a due grandi categorie:

1. *Attività formative residenziali*. È la modalità di formazione più tradizionale e diffusa: per partecipare a queste attività l'utente deve recarsi nella sede in cui esse vengono svolte. Consistono in congressi, simposi, conferenze, seminari, tavole rotonde, o conferenze clinico-patologiche volte alla presentazione e discussione interdisciplinare di specifici casi clinici. Possono essere anche corsi di formazione, corsi di aggiornamento, corsi pratici e frequenza clinica con assistenza di tutore e programma formativo presso una struttura assistenziale.
2. *Attività formative a distanza (FAD)*. Si tratta di programmi per i quali l'utente non deve spostarsi sul luogo di lavoro o dal domicilio, da svolgersi sia in gruppo che individualmente, usando materiale cartaceo o informatico. Per questi programmi di formazione a distanza è previsto un sistema di valutazione con un livello minimo di apprendimento; in altri termini, l'utente deve superare un “test” che comprovi il raggiungimento di un certo livello di apprendimento. È da intendersi attività formativa a distanza anche la formazione residenziale integrata con sistemi di videoconferenza.

#### QUALI SONO I SOGGETTI COINVOLTI NEL PROGETTO ECM?

I soggetti coinvolti sono:

- il *Ministero della salute*, le *Regioni* e le *Province autonome di Trento e Bolzano*. Le Regioni saranno in particolare gli attori principali del processo di ECM; le nuove disposizioni prevedono infatti la

compartecipazione delle Regioni all'accREDITamento dei provider di formazione: non più accREDITamento per i singoli eventi, ma creazione di una sorta di "albo" di formatori;

- la *Commissione Nazionale per la Formazione Continua*, che si avvale della collaborazione di: "esperti" delle professioni coinvolte nel progetto ECM per un ausilio sulla valutazione degli eventi formativi (Referee), e "osservatori" che parteciperanno agli eventi accREDITati in modo da verificare la corrispondenza con quanto dichiarato dall'organizzatore in sede di richiesta di accREDITamento dell'evento stesso. La Segreteria della Commissione supporta le attività della Commissione e coordina l'operatività del progetto;
- gli *organizzatori di eventi formativi*, gli *operatori sanitari cui è destinata l'offerta formativa* e, di volta in volta, gli *ordini e collegi professionali*, le *società scientifiche*, le *associazioni professionali* e le *organizzazioni sindacali*.

### COSA SONO I PROVIDER?

Sono i "fornitori" della ECM, siano essi pubblici (regioni, università, ospedali etc.) che privati (società scientifiche). Compito dei Provider è quello di facilitare l'autoapprendimento fornendo possibilità di autovalutazione, permettendo l'acquisizione di conoscenze tecniche e l'opportunità di riflettere sulla pratica clinica, offrendo possibilità educative di qualità, individuali e di gruppo, e conoscenze e tecniche che si basano su esperienza ed evidenza. In Italia il ruolo dei Provider è ancora in via di definizione. Dopo una prima fase in cui la possibilità di proporsi come Provider è rimasta aperta, sta seguendo una fase in cui saranno accREDITate solo agenzie e istituzioni con caratteristiche ben definite. La Società Italiana di Andrologia ad esempio, si sta dotando dei requisiti per essere provider in piena autonomia da altre società scientifiche affini. Il Provider, secondo il dettato e le aspettative del Ministero della Salute, deve possedere strutture formative di qualità (possibilmente certificate) e deve avere nel suo statuto, ben specificata, la "mission" della formazione. Deve avere capacità organizzative proprie, strutture didattiche adeguate e deve avere la possibilità di attuare programmi di formazione a distanza (FAD), metodologia alla quale il ministero attribuisce molta importanza. Il Provider in sostanza deve essere in grado di garantire competenze clinico assistenziali, tecniche e scientifiche, ma anche competenze andragogiche ("andragogia" = insegnamento agli adulti). Deve inoltre possedere capacità organizzative e disponibilità di strutture e

mezzi didattici idonei e competenze editoriali relative alle tecnologie di trasmissione dell'informazione. Infine deve avere stabile organizzazione in Italia. Un punto importante è quello relativo alla certificazione di qualità per le procedure della sua attività formativa. Quest'ultima caratteristica introduce per la prima volta un criterio oggettivo di valutazione nella scelta in quanto la certificazione in parte terza (ad es ISO 9000) è una tutela a favore di chi dovrà poi utilizzare tale servizio e vincola le amministrazioni pubbliche a garantire e imporre soluzioni create ad hoc. È in atto una fase sperimentale che coinvolge solo 40 provider con queste caratteristiche. In seguito vi sarà un ampliamento che porterà ad un numero di provider in grado di soddisfare le esigenze formative degli utenti della sanità italiana. In futuro saranno i provider stessi a valutare gli eventi attribuendo loro un punteggio. È verosimile pensare che saranno provider in questa fase solo grandi istituzioni quali assessorati alla salute, facoltà di medicina e società scientifiche.

### A COSA SERVE LA FAD?

È ben noto che la frequenza a corsi, congressi, studi e trial è un buon strumento di crescita culturale. Spesso però il sistema viene lasciato a se stesso con criteri di sviluppo dei singoli campi di svolgimento che possono essere condizionati da interessi non solo formativi. Tipico esempio in andrologia è l'enorme sviluppo di corsi formativi dedicati alla disfunzione erettile, a scapito di aggiornamento in altri settori, altrettanto importanti nell'attività andrologica quotidiana. Sarebbe opportuno che un buon programma ECM comportasse una visione strategica sul ruolo della formazione e dell'aggiornamento. In altre parole il professionista potrebbe aver colmato il suo debito formativo con un programma ECM organizzato dalla propria azienda magari su competenze informatiche (o sulla DE, come nel caso dell'andrologo) ma non aver colmato proprie lacune professionali. A fronte di un punteggio ECM ottenuto gratuitamente rimane qui una lacuna che potrebbe essere colmata solo con altri convegni magari pagati di tasca propria. Uno dei sistemi che potrebbe aiutare a dirimere la questione, fonte di accesi dibattiti che coinvolgono gli ordini professionali, le aziende sanitarie e le società scientifiche, è la FAD. Il sistema, in atto in quasi tutti i Paesi dove sono stati sviluppati programmi ECM, permette di raggiungere crediti ECM con sistemi che possono andare dal semplice rispondere a quiz sulle riviste a cui il singolo è abbonato, a programmi di conferenze online. Il ministero



ha intenzione di sviluppare fortemente questo aspetto con un obiettivo di portare la FAD ad una percentuale di circa l'80% di tutta la ECM. Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva si propone pertanto, in prospettiva, come strumento privilegiato di FAD per l'Andrologo. Appare comunque chiaro che, qualunque sia la scelta delle organizzazioni chiamate a svolgere programmi di EMC, sarà necessario riservare e ricavare uno spazio alla attività di apprendimento da effettuare nell'ambiente di lavoro.

### LE REGOLE FUTURE

Con l'accreditamento dei provider saranno presenti numerose novità rispetto a quanto avviene oggi. In particolare tutte le tipologie di eventi residenziali dovranno essere valutate in modo simile, assegnando un credito per ogni ora di studio/apprendimento. La sola limitazione è posta per le tipologie educazionali meno efficaci, come la didattica frontale con numero elevato di partecipanti, superiore a 200 (ad esempio un evento congressuale), o senza valutazione dell'apprendimento. I crediti acquisiti con questo tipo di evento (crediti C) non potranno costituire più del 20% dei crediti acquisiti nel triennio. Allo stesso tempo, progetti basati sull'approfondimento di tematiche di interesse regionale potrà al

massimo dare il 25% dei crediti formativi. La valutazione dovrà basarsi su domande a risposta multipla e dovranno essere previsti cinque quesiti per ogni ora di studio. La verifica non dovrà essere limitata alla partecipazione dell'operatore ma riguarderà anche la qualità del corso così come il discente l'avrà percepita e l'efficacia del programma, in termini di trasferibilità alla pratica quotidiana. I programmi ECM dovranno quindi prevedere di predisporre quesiti relativi agli obiettivi formativi dichiarati, indicare che il livello minimo di risposte esatte richiesto è pari ad almeno 4/5 dei quesiti proposti e, per i programmi FAD dovrà essere indicato che il test potrà essere ripetuto in caso di esito negativo. La valutazione, oltre che attraverso quesiti a scelta multipla o a risposta aperta, potrà prevedere anche interazioni dirette con tutors, produzione di un documento sulle informazioni acquisite nel corso del programma, realizzazione di un progetto di corretta applicazione dei contenuti oggetto del programma. Andrà cioè realizzato un sistema riconosciuto di valutazione idoneo ad accertare il raggiungimento degli obiettivi formativi da parte dell'utilizzatore. La certificazione dell'avvenuto raggiungimento della quota ECM sarà rilasciato dagli Ordini Professionali.

## Glossario minimo

**Accreditamento:** Riconoscimento ufficiale di un provider o di attività educazionali da parte di un'istituzione preposta, successivamente ad un procedimento di valutazione delle competenze di programmazione, esecuzione e verifica di progetti di educazione continua coerenti con standard qualitativi condivisi.

**Application service provider:** Fornitore di servizi tecnologici temporanei, finalizzati alla fruizione via Web di determinati programmi didattici.

**Assessment:** Valutazione, stima. In medicina il termine viene utilizzato per descrivere i progressi degli studenti.

**Blended learning:** Modalità "mista" di formazione a distanza, coniuga l'e-learning con la formazione in aula. In altre parole, un corso può definirsi di BL laddove – accanto a seminari o a lezioni tradizionali – siano previsti momenti di apprendimento tramite CD-Rom, Web-based training o fruizione di video.

**Computer aided instruction:** Modalità formativa di prima generazione che prevedeva il compimento di un percorso didattico lungo un itinerario preconstituito, sviluppato secondo un modello a flow-chart, per scelte successive.

**Computer based training:** Tra le prime modalità di e-learning "moderno", era caratterizzato da un modesto livello di interattività e da soluzioni grafiche elementari.

**Content designer:** Qualora il content provider (vedi sotto) fosse un'istituzione (immaginiamo una ASL o un Istituto di ricerca scientifica), il content designer sarebbe l'esperto della materia

deputato all'organizzazione dei contenuti ed al loro adattamento alla specifica modalità di erogazione.

**Content provider:** Letteralmente, fornitore di contenuti. Agiscono da CP, case editrici che abbiano maturato adeguata esperienza in campo medico-scientifico, Aziende ospedaliere, Istituti di ricerca, Istituti di ricerca e cura a carattere scientifico.

**Continuing education:** Locuzione anglosassone che indica le attività di formazione permanente in sanità, volte a migliorare le conoscenze e le abilità tecniche degli operatori, al fine di migliorare l'assistenza ai cittadini e le relazioni tra operatori ed utenti dei servizi sanitari.

**Cookie:** Breve frammento di testo usato da molti siti Web per "ricordarsi" le preferenze del navigatore. Nei corsi di autoapprendimento (online e offline) vengono utilizzati ad esempio per tenere traccia delle sezioni completate e per tenere conto dei test superati e delle risposte date in sessioni differenti.

**Continuing professional development (CPD):** Si tratta del processo di formazione continuo di individui e gruppi di ricerca. Fine principale del CPD è tenere sempre alto, nei medici, il livello di curiosità per il proprio ambito.

**E-learning:** Attività di progetto, erogazione, scelta, gestione ed ampliamento dell'apprendimento, attraverso il Web ed Internet.

**Extended e-learning:** Il processo di facilitazione dell'apprendimento dell'allievo attraverso la proposta di interazioni coinvolgenti, diverse però dalle verifiche formali previste solitamente al termine delle unità o dei moduli.



- Enquiry-based learning (EBL)*: Si riferisce a specifiche modalità di apprendimento guidate dallo svolgimento di un'inchiesta che implica solitamente un impegno notevole per un lavoro particolarmente complesso. L'EBL prevede strumenti e forme di supporto che siano in grado di aiutare gli studenti nell'indagine, tra queste analisi, problem solving e ricerca.
- Faculty*: Corpo docente di un programma di educazione continua. Riguardo alle attività di training ed aggiornamento didattico dei docenti si parla di "Faculty development".
- Formazione a distanza (FAD)*: Sebbene spesso si traduca con questa locuzione il termine anglosassone e-learning, per FAD si deve intendere qualsivoglia modalità didattica a distanza, vuoi modernamente realizzata attraverso l'uso di tecnologie elettroniche, vuoi più tradizionalmente perseguita per vie postali con materiali cartacei.
- Global e-learning service provider*: Azienda in grado di fornire programmi di formazione sollevando il "cliente" da qualsiasi incombenza: offrendo dunque contenuti e tecnologia.
- Hard copy*: Versione cartacea di documenti disponibili su Web. Costituisce un complemento prezioso dei più curati corsi di e-learning.
- Integrated learning activities (ILA)*: Si basa sul principio di integrare l'insegnamento delle scienze mediche e delle competenze cliniche.
- Interprofessional learning*: Si tratta di una modalità di apprendimento che coinvolge più operatori, i quali acquistano utili capacità di collaborazione. È caratterizzata dallo sviluppo di nuovi ruoli, rispetto per altri ambiti medici, dall'incrementare la fiducia nei colleghi, in un'apertura mentale e comunicazione sempre maggiore.
- Learning by doing*: Sollecitazione ad apprendere attraverso l'esperienza, partecipando attivamente durante la fruizione dei corsi.
- Learning community*: Comunità virtuali o reali di persone che condividono la partecipazione ad attività formative, scambiandosi esperienze e collaborando al conseguimento degli obiettivi di apprendimento.
- Learning object*: Unità modulare di un corso di e-learning che può essere utilizzata – integralmente, ridotta o in parte – per la costruzione di altri corsi di argomento collegato.
- Learning point*: Centro di apprendimento polivalente, spesso interno a realtà aziendali di media dimensione, dotato di infrastrutture logistiche ed informatiche tali da favorire le attività di formazione continua anche contemporanee di un numero elevato di utenti.
- Look and feel*: Termine usato di frequente dai grafici che sviluppano un corso di e-learning, sta ad indicare – sostanzialmente – l'interfaccia grafica di un corso multimediale.
- Many-to-many*: Interazione che prevede la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti nel corso o nelle attività di apprendimento: docenti, tutor ed allievi.
- Mentor*: A differenza del tutor, non ha competenze specifiche sui contenuti del corso, ma è a disposizione dell'allievo per facilitargli la fruizione tecnica del corso.
- Metodi di valutazione*: Metodologie utilizzate per verifica dell'esito dei progetti o dei programmi di educazione continua: sono compresi strumenti scritti (questionari, pre-test e post-test, indagini di follow-up) e orali (medical audit).
- Mobile learning*: Siamo un passo oltre l'e-learning; nel luogo, cioè, dove il discente potrà fruire delle opportunità di formazione continua attraverso il proprio cellulare o mediante il computer palmare.
- MCQ*: Multiple choice questions: domande a risposta multipla.
- Multi-professional education*: L'educazione multiprofessionale descrive un processo di apprendimento che prevede che operatori di diversi ambiti medici imparino insieme mettendo a disposizione degli altri il proprio background culturale.
- Needs assessment*: Definizione ed analisi dei bisogni informativi degli operatori, finalizzate alla pianificazione di attività di educazione continua.
- One-to-many*: Processo di comunicazione che coinvolge un docente o un tutor e la comunità degli allievi.
- One-to-one*: Scambio di comunicazione tra i singoli partecipanti ad un corso o tra il docente/tutor ed un allievo.
- OUCEM*: L'Open University Centre for Education in Medicine (OUCEM) è un centro di ricerca e consulenza che si occupa della formazione successiva alla laurea e dell'ECM. Si tratta di un'organizzazione votata principalmente alla ricerca e allo sviluppo.
- PDF*: Portable Document Format: formato di file che consente di far vivere su Internet un documento in un formato praticamente identico a quello nel quale è stato realizzato originariamente per la stampa. Il programma (gratuito) per la lettura dei file PDF si scarica dal sito [www.adobe.com/acrobat/](http://www.adobe.com/acrobat/)
- Peer learning*: Apprendimento tra pari: secondo questo modello, docenti ed allievi condividono la definizione degli obiettivi e delle modalità dei percorsi formativi.
- Piattaforma*: Sistema che permette di implementare, organizzare e gestire la formazione in Rete, consentendo la registrazione ed il riconoscimento del singolo utente, eventualmente personalizzando i contenuti sulla base delle esigenze e dell'avanzamento dell'allievo, rendendo possibile l'effettuazione dei test di verifica e la cosiddetta "tracciabilità" del percorso formativo dell'utente.
- Problem solving*: Percorso formativo basato sulla ricerca della soluzione di un problema proposto al discente, solitamente sotto forma di case study.
- Provider*: Fornitore di corsi, può proporre progetti comprensivi di contenuti e tecnologia (global e-learning service provider) o "solo" contenuti da sviluppare (content provider). Nel settore dell'e-learning esistono numerose qualificate figure di provider "ibridati", frutto di partnership da fornitori di tecnologia e content provider.
- Personal development plans (PDPs)*: Si tratta di strumenti in grado di identificare nuove aree per uno sviluppo personale sempre maggiore e di incoraggiare una formazione continua.
- Problem based learning (PBL)*: Questo tipo specifico di apprendimento da parte degli studenti consiste nell'utilizzo di presentazioni di materiale clinico che funge da stimolo per la definizione dei propri obiettivi formativi. Il passo successivo è uno studio approfondito individuale del problema e una discussione aperta mirata all'acquisizione di conoscenza e comprensione.
- Real Player*: Programma che permette di "leggere" formati audio e video attraverso la Rete. Si scarica gratuitamente da [www.real.com](http://www.real.com)
- Responsabile di progetto: Figura chiave nello sviluppo e nell'e-

rogazione di un corso di e-learning, pianifica, organizza e verifica la produzione, rendendosi successivamente disponibile nei confronti del cliente e degli organismi di controllo e di accreditamento.

*Storyboard*: Bozza di grafica e testi utile per pianificare la struttura e lo svolgimento di un corso.

*Self-directed learning*: Processo di apprendimento per il quale gli studenti sono ritenuti responsabili dell'organizzazione e gestione delle proprie esigenze e attività formative.

*Tutor*: Colui che assiste lo studente durante lo svolgimento del corso, sia nei momenti di apprendimento sincrono che asincrono, e che assolve anche al ruolo di collegamento tra attese del docente e risposta del discente.

*Tutorial*: Prodotto di e-learning realizzato con l'obiettivo primario di istruire all'utilizzazione di uno strumento.

*Usability*: Sta ad indicare la facilità (o la complessità) d'uso di

un corso o, più in generale, di pagine Web, determinata – ad esempio – dalla chiarezza grafica o dalla “pesantezza” dei diversi elementi previsti.

*Valutazione*: Procedimento di verifica del livello di competenze e di abilità raggiunto dal partecipante ad un programma di educazione continua; deve basarsi su criteri prestabiliti, essere obiettivo e riproducibile; in altre parole, un test affidabile deve garantire lo stesso risultato se somministrato in diversi momenti o da differenti docenti.

*Web-based training*: Attività di formazione che – seppure con modalità non particolarmente avanzate – prevedono lo sfruttamento delle potenzialità offerte da Internet, in termini di multimedialità e interattività.

*Zippare*: Comprimere i dati per trasmetterli e riceverli più velocemente; particolarmente efficace con i file di testo. Il più utilizzato tra i programmi di compressione è Winzip, un applicativo diffusissimo scaricabile gratuitamente da [www.winzip.com](http://www.winzip.com)

**Domanda 1: Cosa si intende per ECM? (individuare la risposta errata)**

- a) È un sistema per facilitare i cambiamenti nella pratica clinica e migliorare la qualità delle prestazioni privilegiando l'adeguamento delle competenze
- b) È un aggiornamento facoltativo compiuto in maniera sporadica ed occasionale
- c) È un continuo processo di aggiornamento delle conoscenze che arricchisce e raffina l'esperienza clinica
- d) È un obbligo morale e istituzionale
- e) È un sistema di valorizzazione della professione medica

**Domanda 2: Cosa sono i crediti formativi ECM? (individuare la risposta errata)**

- a) Esprimono un giudizio sulla rilevanza (o la non rilevanza) professionale di una particolare manifestazione ai soli fini del programma nazionale di ECM
- b) Sono un elemento di giudizio sul valore scientifico globale della manifestazione
- c) Ogni evento formativo si vedrà assegnato un numero di Crediti formativi ECM calcolato sulla base di indicatori appositamente definiti
- d) Tra i criteri più importanti vi sono: la rilevanza delle attività didattico-formative, l'importanza degli argomenti, la autorevolezza professionale dei docenti, la qualità della organizzazione, la sua durata

**Domanda 3: Cos'è e come avviene la procedura di accreditamento? (individuare la risposta errata)**

- a) L'accREDITamento di un evento formativo serve a far rientrare l'evento nel programma nazionale di ECM
- b) Per l'accREDITamento vengono valutati il programma e gli altri dati forniti dall'organizzatore, assegnando il punteggio attraverso una serie di parametri di giudizio
- c) La Commissione nazionale, per l'attribuzione dei crediti si avvale della collaborazione di esperti suddivisi per specifiche aree professionali
- d) L'accREDITamento di un evento avviene automaticamente se l'evento risponde ai requisiti richiesti dalla Commissione
- e) L'accREDITamento consiste nella assegnazione all'evento di un certo numero di Crediti formativi ECM, che sono formalmente riconosciuti ai partecipanti all'evento

**Domanda 4: Cosa sono i Provider? (individuare la risposta errata)**

- a) il ruolo dei provider è orientato ad organizzare eventi formativi ECM con lo scopo di permettere l'acquisizione di conoscenze sulla base delle esperienze e delle evidenze disponibili
- b) sono soggetti pubblici o privati che organizzano eventi formativi ECM
- c) sono esclusivamente soggetti pubblici con competenze clinico assistenziali ben riconosciute come università ed ospedali che organizzano eventi formativi ECM
- d) sono soggetti pubblici o privati che sono di supporto all'attività educativa del Ministero della Salute

- e) sono enti pubblici o privati in possesso di strutture formative di qualità possibilmente certificate e devono avere la possibilità di implementare un programma di formazione a distanza

**Domanda 5: Cosa è la FAD? (individuare la risposta errata)**

- a) Formazione Attraverso Discussione di casi clinici. È una modalità formativa ECM
- b) qualsivoglia modalità didattica a distanza, che può utilizzare tecnologie elettroniche (internet), o la tradizionale via postale con materiali cartacei (riviste e libri)
- c) Un sistema formativo, in atto in quasi tutti i Paesi dove sono stati sviluppati programmi ECM
- d) Programmi per i quali l'utente, che non deve spostarsi dal domicilio, e ottiene crediti superando un "test" che comprovì il raggiungimento di un certo livello di apprendimento
- e) Un programma formativo accreditabile alternativo alle tradizionali attività formative residenziali

# Dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Medicina

## Latest News from the Italian CME Committee

M. LINETTI

Responsabile della Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Medicina

*Il Programma di Educazione Continua in Medicina realizzato dal Ministero della Salute – tramite la Commissione Nazionale per la Formazione Continua – in applicazione dell'art. 16 bis e seguenti del decreto legislativo 229 del 1999 (che ha modificato e integrato il precedente decreto legislativo 502 del 1992) è giunto al suo completamento relativamente all'individuazione delle tipologie formative che consentono agli operatori sanitari di acquisire crediti formativi.*

Come è noto, la possibilità per gli organizzatori di eventi formativi di registrare un corso, un convegno, un seminario nel Programma ECM per ottenere crediti formativi è ancora riservato alle tipologie di formazione residenziale, fatte salve le iniziative sperimentali che sono state ammesse per verificarne le condizioni di fattibilità.

La Commissione, in tal senso, ha avviato un Programma sperimentale di accreditamento dei Provider per la formazione residenziale e per la Formazione A Distanza (FAD) per trarre elementi utili alla individuazione di criteri oggettivi da porre in essere per definire regole generali di accreditamento.

*La sperimentazione si è recentemente conclusa e i dati di lettura pervenuti hanno consentito di trarre conclusioni molto soddisfacenti per entrambe le tipologie formative, soprattutto in considerazione del fatto che i soggetti individuati (pubblici e privati) hanno dimostrato di avere – nella maggior parte dei casi – le caratteristiche per divenire interlocutori principali del Programma assumendo la posizione di Provider.*

*Il Provider ECM, in prospettiva, si assumerà l'onere di elaborare un Piano Formativo e di individuare le tipologie formative che saranno erogate attribuendo direttamente i crediti formativi, quale valore di aggiornamento dell'operatore sanitario partecipante. Le caratteristiche della Formazione A Distanza individuate dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua non sono sovrapponibili a quelle dei Pae-*

*si partner europei, mentre lo sono, anche se in minima parte, rispetto a quelli anglosassoni.*

I primi, dal punto di vista ordinamentale, non sono organizzati in un Servizio Sanitario Nazionale, prevalentemente pubblico, con caratteristiche di domanda e di offerta della prestazione sanitaria che si fonda su principi di eguaglianza, universalità, adeguatezza su tutto il territorio nazionale. L'Inghilterra è l'unico Paese che, per primo, ha strutturato una rete territoriale pubblica destinata all'assistenza sanitaria e, in linea con le tradizioni anglosassoni, ha privilegiato l'aggiornamento continuo medico esteso all'area infermieristica. La Francia, la Spagna e la Germania stanno avviando dei progetti di aggiornamento continuo che non possono essere ricondotti al Programma italiano di Educazione Continua in Medicina in quanto quest'ultimo è stato ideato coinvolgendo tutti gli operatori sanitari al fine di realizzare una prestazione sanitaria di qualità, intesa come prodotto e come conseguenza della partecipazione degli operatori che collaborano alla sua realizzazione.

*Negli Stati Uniti e nel Canada la tradizione è ormai trentennale e gran parte delle tipologie formative e dei criteri di valutazione introdotti nel Programma di ECM italiano sono stati individuati proprio nel loro sistema di aggiornamento.*

Neanche quest'ultimo è sovrapponibile a quello italiano sia per l'impostazione ordinamentale (istituzionale) e organizzativa (Servizio Sanitario Nazionale), che per gli obiettivi e i rispettivi Programmi di aggiornamento continuo: quelli americani fondano l'aggiornamento sull'area medica e affidano prioritariamente alle Società Scientifiche il compito di monitorare, controllare ed eventualmente sanzionare chi non testimonia l'aggiornamento acquisito; quello italiano affida alle istituzioni pubbliche (Stato e Regioni), agli Ordini, Collegi e Associazioni Professionali, alle Società Scientifiche, alle Università, alle parti sociali nonché a soggetti privati ruoli e compiti distribuiti secondo la veste giuridica

ca ricoperta e la capacità di rappresentanza che rivestono. Premesso quanto sopra, la Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Medicina sta valutando gli elementi che consentono alle diverse tipologie di aggiornamento continuo di configurare delle posizioni di reciproco riconoscimento, consentendo ai professionisti italiani di acquisire crediti formativi oltre che in Italia, anche nei Paesi che garantiscono sistemi di valutazione e di accreditamento analoghi a quello italiano. Lo stesso, evidentemente, varrà per i professionisti esteri che frequentano corsi o partecipano a manifestazioni accreditate in Italia.

Il Programma ECM italiano è estremamente più ambizioso rispetto a quelli già avviati negli altri Paesi. Del resto, era di gran lunga più ambiziosa, nel 1988 la Riforma Sanitaria che ha trasformato radicalmente l'organizzazione sanitaria da sistema mutualistico a Servizio Sanitario Nazionale.

Come prima accennato, il Programma di Educazione Continua in Medicina comprende diversi soggetti che devono assumere ruoli qualificati per la sua corretta applicazione.

Sarà, evidentemente, compito delle istituzioni coinvolte, della politica sanitaria del Paese e soprattutto dell'effettivo coinvolgimento degli operatori sanitari determinare il successo dell'iniziativa.

Tra i soggetti ideali ad assumere la veste di Provider ECM, *le Società Scientifiche svolgono un ruolo preminente.*

È evidente che il ruolo non può limitarsi allo studio, alla ricerca, alla individuazione di nuove tecniche e metodiche cliniche e diagnostiche o di linee guida da diramare ai relativi professionisti ma deve essere anche quello di "trasmettere le nuove conoscenze" utilizzando gli strumenti più idonei.

*La Formazione A Distanza* è, quindi, una delle tipologie formative che la Commissione ha individuato e rappresenta uno strumento formidabile di aggiornamento professionale in quanto consente al provider ("fornitore") di rivolgere l'aggiornamento ad una popolazione di professionisti ampia e distribuita su tutto il territorio nazionale e oltre, consentendo al fruitore (professionista) di dedicare il tempo che intende destinare all'aggiornamento scegliendo il momento più opportuno.

La Formazione A Distanza consente quindi, nella maggior parte dei casi, al professionista di aggiornarsi motu proprio e cioè quando ritiene utile, necessario e opportuno dedicarsi al proprio aggiornamento senza condizionamenti di luoghi, tempi, orari.

La formazione a distanza diventa così una grande opportunità di scelta per il professionista che elabora un proprio piano formativo (Cfr. in tal senso l'art. 16 bis del d.lvo 502/92).

I tempi per la definizione della Formazione A Distanza sono, quindi, ormai maturi ed è pronto un documento che la colloca tra le tipologie formative utilizzabili unitamente alla formazione sul campo, all'autoformazione, alla formazione residenziale. Se integrata con altre forme di aggiornamento viene definita "blended" e, nel caso, può proficuamente intervenire in via preliminare, contestuale o successiva a corsi residenziali opportunamente selezionati dal provider.

È il provider che deve definirne la portata, la quantità e la giusta collocazione nell'offerta formativa. Tra gli strumenti previsti, la lettura di articoli scientifici, risultati di ricerche, sperimentazioni comparate contenute nelle riviste scientifiche rappresenta uno degli strumenti di assoluta attualità.

Le indicazioni pervenute dalle sperimentazioni effettuate nel corso dell'ultimo anno hanno, infatti, fornito elementi utili relativamente alla disponibilità da parte dei professionisti ad utilizzare offerte formative di Formazione A Distanza privilegiando gli strumenti cartacei o di facile fruizione. Le offerte attraverso sistemi sofisticati di formazione interattiva – seppure di grande spessore tecnologico – non hanno registrato lo stesso entusiasmo e non ne conosciamo ancora i risultati relativi all'effettivo apprendimento acquisito.

La Formazione A Distanza – rivolta a professionisti esigenti e responsabili – si inserisce perfettamente nel quadro di offerte formative che devono contenere oltre che le caratteristiche "andragogiche", anche l'adeguatezza dei contenuti.

Per *adeguatezza dei contenuti* si intendono prodotti formativi che possono dimensionarsi correttamente nei confronti del professionista destinatario. Al giovane professionista, che spesso non può contare su esperienze operative pregresse dato il suo recente ingresso nell'ambito professionale; al professionista adulto, che già vanta esperienze significative, ma che desidera integrarle, aggiornarle, confrontarle; al professionista maturo che ha bisogno di consolidare le proprie conoscenze.

Pertanto, suscitare nuove curiosità intellettuali nonché fornire gli strumenti per la valutazione dei propri limiti e la misura del superamento storico delle conoscenze già disponibili, è l'obiettivo che ogni Società Scientifica deve vantarsi di voler raggiungere.



*Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva*, quale Rivista scientifica ufficiale della Società Italiana di Andrologia, è lo strumento culturale che svolge il compito di rendere disponibili gli standards di gestione clinica nell'ambito della Medicina Sessuale e Riproduttiva.

Le più recenti linee guida internazionali e i livelli di Evidenza e i gradi di raccomandazione per Intervento Terapeutico compresi nel settore dell'Andrologia ne definiscono i contenuti e la portata e rappresentano i formidabili strumenti della "trasmissione" delle

conoscenze che i responsabili della Rivista intendono pubblicare.

È necessario e opportuno organizzare la rivista con la strutturazione di domande-test a scelta multipla per "misurare" lo stato di apprendimento e di aggiornamento che il lettore/professionista acquisisce.

Un Giornale con queste ambizioni deve avere le caratteristiche intrinseche di chi insegna perché deve sapere "che cosa" trasmettere, "come" trasmettere e soprattutto a "chi" trasmettere conoscenza e cultura.

# Il processo di “peer review”: la sua forza, i suoi limiti

## Peer Review: Strengths and Weaknesses

G. CAVALLOTTI

Specialista in Neurologia, Medical writer, U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliera “S. Anna”, Como

**Parole chiave:** Peer review, Revisori

**Key words:** Peer review, Referees

### Riassunto

Il processo di “peer review” (revisione fatta da soggetti di pari grado rispetto agli Autori) è un meccanismo di selezione che consente al lettore delle riviste che lo applicano di avere garanzia del valore scientifico di ciò che legge; esso fornisce un attestato di qualità a ogni elaborato che venga inviato per la pubblicazione. Va precisato che, sebbene un controllo effettuato da soggetti di livello professionale equivalente a quello degli Autori, tra quelli attualmente in uso, sia il dispositivo preferibile, esso, tuttavia, non è esente da imperfezioni; in letteratura si registrano vari contributi che ne illustrano i limiti. Tuttavia, la “peer review” rappresenta, comunque, un incontestabile e insostituibile strumento che, tracciando una linea guida e valutando i discostamenti da essa, fornisce agli Autori gli elementi utili per pianificare, svolgere e compilare lavori che avranno una maggiore probabilità di essere accettati. Comprendere come avviene il processo di “peer review” e conoscere i principi sui quali si fonda il suo criterio selettivo consente all’Autore di avere dei termini di riferimento, di sapere in anticipo quali sono i requisiti, e, quindi, prevenire eventuali richieste di chiarimenti da parte dei revisori designati dalla rivista. La qualità del lavoro ne risentirà positivamente e aumenteranno le probabilità che l’articolo venga pubblicato.

Conclusione: il processo di “peer review” garantisce la pubblicazione di lavori scientifici di qualità elevata. Per tale motivo esso è tuttora un fondamento della credibilità della ricerca scientifica.

### Summary

*The process of peer review (a revision made by the Author’s peers) is a screening mechanism which provides the readers of those journals that apply it with the assurance of the scientific value of what they read; in fact, it certifies the quality of every article which is submitted for publication.*

*It has to be said that, even though a revision made by the Author’s peers is the mechanism of choice, among those currently available, it is not flawless; indeed, several contributions in the existing literature refer to its limits.*

*However, the process of peer review stands for an unquestionable and irreplaceable tool which, by drawing guidelines and assessing the deviations therefrom, provides the author with elements useful to plan, develop and write out papers which will be more likely to be accepted. Understanding of how the process of peer review works and knowing the principles upon which its selective criteria are based allow the author to have some points of reference and to know in advance which are the requirements, thus anticipating any possible request for explanations by the referees appointed by the journal.*

*The quality of the article will be positively affected and it will stand a greater chance of being published.*

*Conclusion: the process of peer review ensures the publishing of high-quality scientific papers. For this reason, it continues to represent a solid basis for the credibility of scientific research.*

### La peer-review: che cosa è e perché la si usa

Il processo di “peer review” è un meccanismo di selezione che consente al lettore delle riviste che lo applicano di avere garanzia del valore scientifico di ciò che legge; esso fornisce un attestato di qualità a ogni elaborato che venga inviato per la pubblicazione. “Peer review” significa letteralmente “revisione fatta da soggetti di pari grado rispetto agli Autori”: chi vuole far pubblicare da una determinata rivista il proprio lavoro deve passare il vaglio critico di revisori (“reviewers”), esperti della mate-

ria ma di pari grado (clinici, chirurghi, ricercatori eccetera), appartenenti al Comitato Scientifico di quella determinata rivista. I revisori possono, non solo accettare o rifiutare il lavoro scientifico, ma anche interagire con gli Autori (ed è di gran lunga il caso più frequente), per chiedere delucidazioni, porre quesiti in merito, suggerire metodiche o interpretazioni alternative, far rilevare imprecisioni o errori. L’intero processo agisce da filtro ed è un efficace meccanismo di controllo di qualità.

Il processo di “peer review” nasce dall’esigenza di correggere i guasti che una prassi poco rigorosa ha provo-

cato in passato, quando si autorizzava la pubblicazione di articoli che contenevano errori metodologici o riportavano risultati parziali o traevano delle conclusioni non giustificate<sup>1</sup>.

La "peer review" si propone in ultima analisi di garantire la qualità degli studi pubblicati, perseguendo il miglioramento qualitativo degli stessi ed impedendo che lavori scientifici di scarso valore vengano pubblicati, nella consapevolezza dell'influenza che ogni lavoro pubblicato può avere sulla modificazione della pratica clinica.

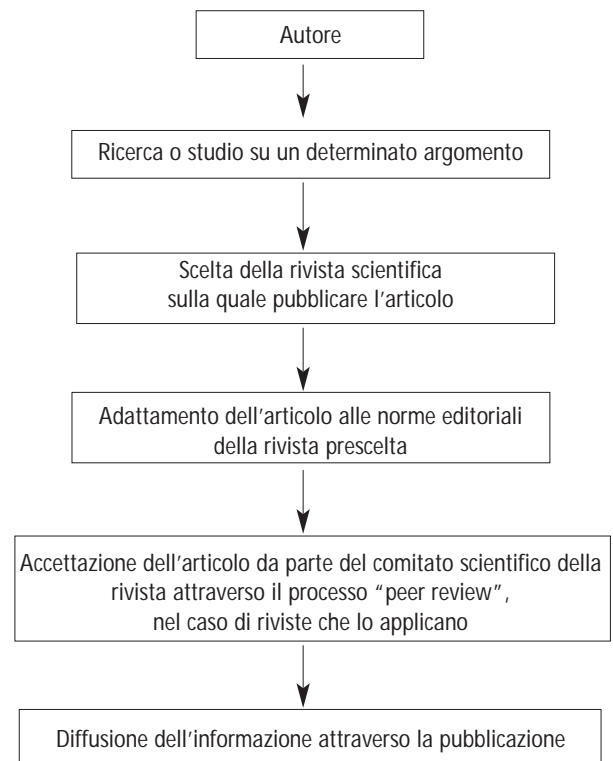
## Il processo di peer review

L'idea alla base del processo di "peer review" è la seguente: nessuno meglio di un collega che da anni lavora nello stesso campo può esprimere un giudizio sulla qualità del lavoro proposto. Quindi, i progetti vengono valutati da esperti indipendenti, appartenenti però alla stessa area di ricerca.

Ogni articolo viene esaminato da due o più specialisti d'area di notevole esperienza, scelti nell'ambito della comunità scientifica nazionale ed internazionale in modo tale che il loro parere sia il meno possibile influenzabile da condizionamenti o pregiudizi nei confronti dell'Autore. I revisori non devono essere in alcun modo legati all'editore da rapporti commerciali. Per garantire un'ancor maggiore imparzialità il processo si svolge sempre in "cieco", cioè gli Autori non conoscono l'identità dei loro revisori. Molte riviste ricorrono persino al "doppio cieco": in questo caso neppure i revisori conoscono l'identità degli Autori; ciò allo scopo di garantire la massima obiettività.

Dal momento della nascita di un documento scientifico alla sua pubblicazione intercorrono diverse fasi che possono essere schematizzate come nella Figura 1.

Se da un lato, attraverso la "peer review", viene adottato un atteggiamento particolarmente rigoroso verso gli Autori da parte delle riviste, va altresì segnalata un'analoga modalità selettiva nei confronti delle riviste da parte degli Autori che spesso si avvalgono del *Journal Citation Reports* (JCR) per avere una quotazione del valore scientifico di una determinata rivista. Il JCR consente una comparazione delle riviste basandosi sulla raccolta e l'analisi delle citazioni. A ogni rivista viene attribuito un determinato *Impact Factor*, cioè un punteggio che si basa sulla frequenza con la quale gli articoli di tale rivista sono stati citati nell'arco di un anno e fornisce, quindi, la misura del prestigio della rivista.



**Fig. 1.** Dalla nascita di un documento scientifico alla sua pubblicazione. *Scientific papers: from their origin to their publication.*

L'*Impact Factor* è stato uno dei primi criteri oggettivi utilizzati per valutare il grado di autorevolezza di una rivista scientifica e, di conseguenza, anche degli articoli pubblicati. Elaborato negli anni Sessanta dall'*Institute for Scientific Information*, da esso deriva la compilazione del *Science Citation Index* e, nella metà degli anni Settanta, la pubblicazione del JCR. Il JCR permette di redigere una graduatoria delle riviste scientifiche suddividendole per categorie. L'*Impact Factor* è dato dalla frequenza con cui un articolo di un determinato giornale viene citato nell'arco di tempo. La formula più semplice per calcolare l'*Impact Factor* per un anno è:  $C = A/B$ , dove A è il numero totale di citazioni nell'anno di interesse, che comprende anche le citazioni degli articoli pubblicati nei 2 anni precedenti, e B è il numero di articoli pubblicati nei 2 anni precedenti. L'*Impact Factor*, comunque, deve essere valutato con una certa cautela e solo dopo attente considerazioni.

Il *Citation Index*, parametro anch'esso ideato dall'*Institute for Scientific Information*, è un'indagine che ha lo scopo di evidenziare il valore oggettivo di un ricercatore, di una ricerca scientifica e di un centro universitario. Il *Citation Index* permette, mediante

un'analisi estremamente dettagliata, di stabilire il numero di volte che un articolo viene citato da altri ricercatori, dato che rivela l'importanza scientifica attribuita da altri Autori al lavoro originale. Il *Citation Index* mostra con buona approssimazione il contributo che un certo lavoro è in grado di fornire allo sviluppo della ricerca in un determinato settore e non viene utilizzato solo per valutare il singolo ricercatore ma anche per analizzare lo stato della ricerca di un intero Paese.

Nel calcolo di questo parametro vanno presi in considerazione alcuni elementi che se trascurati potrebbero pregiudicarne il significato, ad esempio il numero di autocitazioni o il fatto che di un Autore venga citato sempre lo stesso articolo, o pochi altri, o che gli articoli citati siano pubblicati tutti in un determinato periodo. Va poi sempre tenuto presente l'*Impact Factor* delle riviste in cui è presente la citazione. È necessario peraltro fare attenzione a non perseguire obiettivi sbagliati: un articolo superspecialistico avrà il suo contenitore più appropriato in una buona rivista specialistica di settore, che pur abbia un *Impact Factor* inferiore ad esempio di un *Lancet* o di un *BMJ*.

Quando un contributo arriva a una rivista che utilizza la "peer review", l'editore lo invia per revisione a due o più esperti nei rispettivi ambiti di ricerca, tali da poter essere considerati appunto pari ("peer"), per competenza, all'Autore. Le loro osservazioni, spesso molto dettagliate, vengono inoltrate dall'editore all'Autore che, se vuole, provvederà ad apportare le eventuali modifiche suggerite. L'azione di filtro esercitata dal processo di "peer review" assicura ragionevolmente che gli articoli pubblicati siano estremamente selezionati. L'adozione di questa procedura, pertanto, aumenta il prestigio della rivista e "garantisce" la qualità scientifica degli articoli pubblicati.

Nel caso in cui i giudizi dei revisori non siano concordi, la decisione finale, eventualmente dopo la valutazione di un altro revisore, spetta comunque all'editore.

In merito all'opportunità di pubblicare un articolo, alcune riviste chiedono al revisore un giudizio critico di carattere vincolante, altre invece un semplice consiglio riservandosi la decisione finale.

Il compito del revisore è duplice, da un lato aiuta l'editore a decidere se pubblicare il lavoro o meno, dall'altro aiuta l'Autore a migliorare l'articolo prima della pubblicazione.

Nel caso il manoscritto non venga accettato l'Autore può sempre inviarlo per la pubblicazione a un'altra rivista che abbia un processo di "peer review" meno

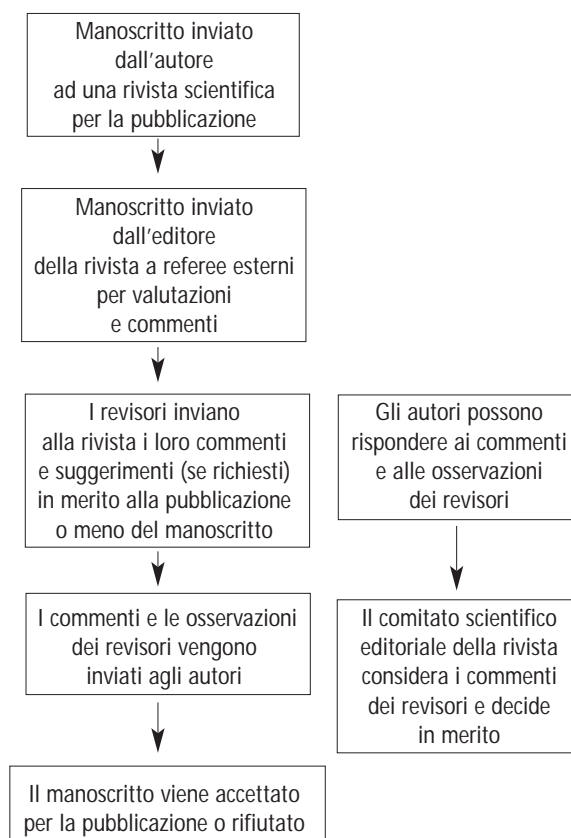


Fig. 2. Schema del processo di "peer review" tradizionale. Flow-chart of a traditional peer review process.

selettivo. È quello che avviene nella maggior parte dei casi. Ray<sup>2</sup> ha, infatti, osservato che il 70% degli articoli respinti viene pubblicato su altre riviste, quasi sempre dotate di minor *Impact Factor*, dopo una media di 18 mesi.

## Compiti dei revisori

Il primo compito dei revisori è valutare se gli obiettivi dello studio sono spiegati chiaramente, se la metodologia impiegata è valida e se le conclusioni sono giustificate dai risultati dello studio o della ricerca. Da essi vengono valutati anche l'importanza e l'interesse scientifico dell'argomento di studio o del quesito della ricerca.

Le domande che un revisore più frequentemente si pone sono le seguenti:

i) Gli obiettivi e il quesito scientifico sono spiegati chiaramente?

Il revisore si domanderà se dall'articolo risulta chiaro il motivo che ha indotto l'Autore a condurre lo studio.

ii) L'Autore ha esaminato attentamente e accuratamente la letteratura esistente?

Il revisore valuterà se l'Autore conosce la letteratura sull'argomento e se ha interpretato i risultati del proprio lavoro senza ignorare quei contributi che, pur autorevoli, sono in contraddizione con lui.

iii) L'argomento di studio o il quesito della ricerca sono importanti o interessanti?

Questo aspetto è cruciale nella valutazione di un lavoro scientifico perché il quesito scientifico conferisce importanza al lavoro indipendentemente dai risultati ottenuti.

iv) Il lavoro è originale?

Un lavoro può essere originale non solo quando fornisce nuovi risultati o metodi, ma anche quando si propone di rivalutare in modo originale i dati esistenti. Per valutare l'originalità di un lavoro è necessario domandarsi quali sono le nuove informazioni che questo lavoro aggiunge a quelle esistenti e se tali informazioni abbiano una rilevanza da giustificare la pubblicazione.

v) La metodologia applicata può considerarsi valida e le conclusioni giustificate dai risultati dello studio o della ricerca?

Il disegno sperimentale scelto deve essere adeguato per rispondere al quesito dello studio. Anche la dimensione del campione prescelto, che deve essere adeguata agli obiettivi dello studio, deve essere giustificata, come pure l'analisi statistica.

vi) Le conclusioni del lavoro corrispondono ai risultati?

Le conclusioni devono essere congrue rispetto ai risultati.

vii) Il lavoro è armonico?

Il revisore terrà conto anche di questo aspetto. Viene apprezzato un linguaggio semplice, chiaro e scorrevole; la struttura formale e sostanziale dell'articolo deve essere equilibrata e non devono essere presenti discrepanze tra testo, tabelle e figure.

viii) Sono stati soddisfatti i requisiti di eticità?

È importante citare il comitato etico che ha dato l'approvazione, quando lo studio coinvolge pazienti o volontari sani, e riportare che il paziente ha sottoscritto un documento di consenso allo studio nei casi in cui previsto (ad esempio studi di intervento).

L'approvazione del comitato etico e la firma del consenso informato da parte del paziente sono aspetti fondamentali che possono condizionare l'accettazione del lavoro per la pubblicazione nelle più importanti riviste internazionali.

Va segnalato che nella pratica non esiste una sola "peer review", ma versioni più o meno rigorose di

essa che si possono ricondurre essenzialmente a due categorie. Il "top-down approach", attuato dalle riviste di maggior prestigio, che ispirandosi a criteri selettivi particolarmente severi, pubblica solamente articoli di importanza significativa, e il "bottom-up approach", attuato dalle riviste minori e da molte riviste elettroniche che, nella propria strategia di accettare per la pubblicazione qualsiasi contributo purché raggiunga un livello solo modesto di qualità, ricorrono alla "peer review" per scartare gli articoli che non soddisfano neppure questo standard minimo, ad esempio perché metodologicamente non corretti. (Wager, 2002).

## La revisione degli abstract

Anche gli abstract, prima di essere accettati ad un congresso, vengono sottoposti a "peer review". Questo processo è simile a quello previsto per gli articoli scientifici, ma in questo caso il revisore ha meno informazioni e meno tempo a disposizione. Pertanto, l'abstract dovrà contenere in sintesi tutte le informazioni fondamentali per la comprensione del lavoro. Dovranno essere enunciati chiaramente lo scopo del lavoro e gli obiettivi, i metodi, i risultati più importanti e le conclusioni.

A differenza degli abstract i lavori inviati a riviste scientifiche devono contenere tutte le informazioni necessarie per valutare se lo studio è stato condotto in maniera metodologicamente corretta e se vi sono tutti gli elementi che possano consentire teoricamente la riproduzione dello studio da parte di altri.

## Limiti della peer review

La validità del processo di "peer review" è stata ampiamente dibattuta in letteratura<sup>3 4</sup> dove sono stati messi in evidenza i limiti di questo dispositivo.

Una delle critiche più ricorrenti è che solitamente il processo di "peer review" richiede tempi piuttosto lunghi, e diversi mesi trascorrono prima dell'accettazione e della successiva pubblicazione di un lavoro scientifico; questo comporta che lavori appena pubblicati spesso siano già "datati".

Alcuni ricercatori della *Cochrane Collaboration* hanno pubblicato una revisione sistematica sull'aspetto editoriale della "peer review" degli articoli scientifici<sup>5</sup>. Tale revisione aveva lo scopo di valutare i benefici e gli inconvenienti del meccanismo della "peer review". I risultati non sono stati incorag-



gianti. Nove studi hanno evidenziato che la procedura di non rivelare l'identità dei revisori o degli Autori, oltre ad essere dispendiosa in termini di tempo e di denaro, ha dimostrato solo un modesto effetto sul risultato e sulla qualità del processo di valutazione. In due studi è stato dimostrato che l'impiego di una "checklist" per gli Autori non era di aiuto agli Autori stessi nella stesura di un articolo qualitativamente valido. Anche il training dei revisori (due studi) e le comunicazioni per via elettronica non hanno in realtà alcun peso sulla qualità del risultato (due studi). Solo pochi studi valutavano le conseguenze dell'applicazione del meccanismo di "peer review" su ciò che viene pubblicato. Sembra che la "peer review" abbia aiutato a rendere l'articolo più facilmente leggibile e abbia contribuito a migliorare la qualità generale del manoscritto in due casi. Gli Autori concludono che, attualmente, il meccanismo di "peer review", nonostante la sua notevole diffusione, ha un ruolo limitato nel migliorare la qualità della ricerca scientifica. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per valutare realisticamente questo aspetto.

Jefferson et al.<sup>6</sup>, in un recente articolo pubblicato su JAMA, concludono che fino a quando non verranno definiti gli obiettivi della "peer review" sarà quasi impossibile stabilire o migliorare la sua validità.

Kassirer<sup>7</sup> peraltro definisce il processo "crude", "fallibile", "poorly understood" ma indispensabile per il progresso della scienza biomedica.

L'argomento è dunque oggetto di viva discussione, come testimoniato anche da congressi dedicati al tema specifico. Il prossimo convegno internazionale sul tema sarà organizzato dal gruppo editoriale del JAMA e del BMJ, e si terrà nel settembre 2005 con il titolo: *Fifth Congress on Peer review and biomedical publication* (<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/289/11/1438>). Questo congresso avrà l'o-

biiettivo di individuare nuove strategie per migliorare la qualità e aumentare la credibilità dell'informazione scientifica, garantendone l'efficacia e l'uniformità della diffusione nei diversi Paesi del mondo. Saranno, infatti, discussi i seguenti argomenti: meccanismo della "peer review" e del processo decisionale editoriale; valutazione della qualità, della validità e della praticità della "peer review" e del processo decisionale. Saranno anche discusse alcune nuove proposte relative all'esecuzione di una "peer review online web-based" che si rendono sempre più necessarie considerando l'elevata mole di informazioni che giungono a conoscenza dei soggetti attraverso internet. Sarà opportuno, quindi, mettere in atto un processo di "peer review" anche sugli articoli disponibili via internet promuovendo i siti che pubblicano articoli altamente selezionati e screditando quei siti che non lo fanno.

## Conclusioni

Nonostante i possibili limiti del sistema del processo di "peer review" va sottolineato che esso rappresenta un indubbio e insostituibile strumento che permette agli Autori di pianificare, svolgere e scrivere lavori che avranno una maggiore probabilità di essere accettati. Comprendere come avviene il processo di "peer review" consente all'Autore di migliorare la qualità del proprio lavoro e di prevenire eventuali richieste di chiarimenti da parte dei revisore designati dalla rivista. Per tale motivo il processo di "peer review" è di fondamentale importanza per garantire la pubblicazione di lavori scientifici di qualità elevata, e costituisce tuttora uno strumento importante che contribuisce alla credibilità della ricerca scientifica.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Altman DG. *Poor-Quality Medical Research: What Can Journals Do?* JAMA 2002;287:2765-7
- <sup>2</sup> Ray J, Berkwits M, Davidoff F. *The fate of manuscripts rejected by a general medical journal.* Am J Med 2000;109:131-5
- <sup>3</sup> Godlee F, Jefferson T. *Peer Review in Health Sciences.* London: BMJ Books 1999
- <sup>4</sup> Wager E, Godlee F, Jefferson T. *How to survive peer review.*

London: BMJ Books 2002:62.

- <sup>5</sup> Jefferson TO, Alderson P, Davidoff F, Wager E. *Editorial peer-review for improving the quality of reports of biomedical studies (Cochrane Methodology Review – abstract).* The Cochrane Library, Issue 1, 2005.
- <sup>6</sup> Jefferson T, Wager E, Davidoff F. *Measuring the Quality of Editorial Peer Review.* JAMA 2002;287:2786-90.
- <sup>7</sup> Kassirer JP, Champion EW. *Peer Review: Crude and Understudied, but Indispensable.* JAMA 1994;272:96-7.

**Domanda 1: Chi sono i revisori, o "referee", che operano nel processo della "peer review"?**

- a) Soggetti che operano nello stesso campo scientifico dell'autore e che abbiano almeno pari esperienza e autorevolezza dell'autore
- b) Esperti in campi affini all'ambito di ricerca dell'autore
- c) Esperti nello stesso ambito di ricerca dell'autore

**Domanda 2: Cosa sono l'Impact Factor e il Citation Index?**

- a) Banche dati alle quali si può accedere per ricerche bibliografiche
- b) Parametri che consentono di stabilire il valore aggiunto di una rivista o di un articolo
- c) Elenchi dove è possibile avere l'indirizzo delle riviste e degli Autori

**Domanda 3: Qual è il compito dei revisori?**

- a) Correggere la grammatica, la sintassi e l'ortografia
- b) Verificare se l'articolo è innovativo
- c) Decidere se l'articolo deve essere pubblicato sulla rivista
- d) Valutare se gli obiettivi dello studio sono spiegati chiaramente, se la metodologia impiegata è valida e se le conclusioni sono giustificate dai risultati dello studio o della ricerca

# Revisione sistematica e metanalisi: la metodologia e l'interpretazione

## Systematic Review and Metaanalysis: Methodology and Interpretation

E. RICCI, L. CHATENOU\*<sup>\*</sup>, F. PARAZZINI\*

Prima Divisione Malattie Infettive, Ospedale "L. Sacco", Milano; \*Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

**Parole chiave:** Metanalisi • Revisione sistematica • Eterogeneità • Funnel plot • Forest plot

**Key words:** Metaanalysis • Systematic review • Heterogeneity • Funnel plot • Forest plot

### Riassunto

La revisione sistematica è una sintesi degli studi esistenti su un intervento o fattore di interesse sanitario, che contiene l'esplicita definizione degli obiettivi, dei materiali e dei metodi. La metanalisi è una revisione sistematica (quantitativa) che utilizza metodi statistici per combinare i risultati di diversi studi, al fine di produrre una stima globale dell'effetto.

I metodi usati tendono a minimizzare gli errori sistematici in ogni fase del processo. La questione affrontata dalla revisione sistematica deve essere definita molto precisamente, e la strategia per identificare gli studi rilevanti eleggibili deve essere delineata con precisione; in particolare, bisogna stabilire se la ricerca sarà estesa anche agli studi non pubblicati, dal momento che i loro risultati possono differire sistematicamente da quelli pubblicati. È necessaria poi una scheda di raccolta dati standardizzata. Per evitare gli errori sistematici nella selezione degli studi, è utile che due revisori indipendenti selezionino ed estrarrebbero i dati e valutino la qualità degli studi. Il passo cruciale consiste nel calcolare una stima globale dei risultati, combinandoli in una media pesata, nella quale gli studi con minor varianza (solitamente quelli di maggiori dimensioni) hanno un'influenza maggiore. L'eterogeneità tra gli studi e la presenza di bias di pubblicazione deve essere valutata e adeguatamente presa in considerazione. Le tecniche statistiche usate per combinare i risultati dei singoli studi sono il "fixed" e "random effect model": nessuno dei due rappresenta la scelta "migliore". Essi differiscono sostanzialmente nel caso che gli studi siano eterogenei, essendo il "random effect model" più conservativo.

Grandi quantità di informazioni si traggono velocemente dalle revisioni sistematiche e dalle metanalisi. Una metanalisi ben condotta permette una valutazione dell'evidenza disponibile più obiettiva rispetto alla revisione tradizionale (opinione dell'esperto), fornisce una stima globale precisa dell'effetto di un intervento, e può offrire un contributo importante al miglioramento della pratica clinica, nel definire le linee guida, nel decidere le politiche sanitarie, in particolare nelle situazioni controverse.

### Summary

*A systematic review is an overview of primary studies which contains an explicit statement of objectives, materials and methods. A meta-analysis is a (quantitative) systematic review that uses statistical methods to combine the results of multiple studies, in order to produce an overall estimate.*

*The methods used tend to minimise biases in each part of the process. The question addressed by a systematic review needs to be defined very precisely, and the strategy for identifying the eligible studies should be clearly delineated; in particular, it has to be decided whether the search will be extended to unpublished studies, as their results may systematically differ from published ones. A standardised record form is needed for data collection. To guarantee an unbiased selection of the studies, it is useful to have two independent reviewers select and extract the data. The crucial step consists in assessing the overall effect of the results calculating their weighted mean, in which studies with a smaller variance (large studies, usually) have more influence. Then, heterogeneity among studies and presence of publication bias must be assessed and adequately managed. "Fixed" and "random effect model" are two statistical approaches adopted to combine the results of single studies: neither of the two models can be considered the "best" choice. They substantially differ if studies are markedly heterogeneous, being the "random effect model" more conservative.*

*Large amounts of information can be assimilated quickly from meta-analyses and systematic reviews. Well conducted meta-analyses allow a more objective appraisal of the available evidence than traditional reviews (expert's opinion), provide a global precise estimate of a treatment effect, and may offer an important contribution to improvement in health care, in defining treatment guidelines and health policy documents, specially in controversial situations.*

### Introduzione

La *revisione sistematica* fornisce una panoramica obiettiva e standardizzata degli studi disponibili su un deter-

minato intervento sanitario; valuta criticamente e sintetizza in forma narrativa i risultati di altri studi. Una *revisione sistematica* che si avvale della sintesi quantitativa dei risultati viene definita *metanalisi* (o meta-ana-

lisi) ed utilizza metodi ad hoc per proporre una *stima globale* dei risultati.

L'idea della revisione nasce con le *revisioni giornalistiche*, comuni fino a non molti anni fa ed ancora presenti nella letteratura medica. Il limite di queste *revisioni tradizionali*, che in realtà potrebbero essere sovrapponibili alle *revisioni sistematiche narrative*, è che non vengono specificati i metodi che hanno permesso di identificare, selezionare e valutare gli studi revisionati. Si presta in questo modo a interpretazioni più libere della *rilevanza* degli studi trattati, dal momento che uno studio pubblicato può essere escluso dalla revisione senza motivazione esplicita e senza venire citato.

Uno dei vantaggi maggiori delle revisioni sistematiche è che, dati i metodi usati (se applicati con rigore metodologico), hanno un buon grado di attendibilità e accuratezza; permettono di assimilare una grande quantità di informazioni velocemente: il lavoro di *valutazione* e *sintesi critica* dei risultati è già stato fatto.

Inoltre, dal momento che vengono inclusi studi che si svolgono in contesti differenti, la revisione permette di migliorare la *generalizzabilità* (o *validità esterna*) dei risultati, verificando la differenza tra il trattamento effettuato in diverse condizioni sperimentali o nella pratica clinica. Infatti, qualora un intervento mostri un effetto analogo anche se condotto in ambienti e periodi diversi, si può a buon diritto generalizzarne i risultati.

La *metanalisi* si avvale della *metodologia* della revisione sistematica nella identificazione e raccolta dei risultati prodotti da vari studi sullo stesso argomento, per ottenere una risposta globale che è più rappresentativa della realtà e precisa (cioè con *intervalli di confidenza* più stretti) rispetto ai risultati di ciascuno degli studi. Talora l'evidenza non è sufficiente a motivare la scelta (o l'esclusione) di uno specifico intervento, ma indica quali aspetti necessitano di approfondimento; altre volte la risposta è conclusiva, portando a individuare un trattamento di elezione.

Negli ultimi anni l'importanza delle revisioni sistematiche è stata sentita in modo tale da condurre alla creazione di una collaborazione internazionale che va sotto il nome di *Cochrane Collaboration*. Il database della *Cochrane Library* ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) contiene oltre 2.000 revisioni sistematiche e 1.400 protocolli di revisione. Ognuno di questi, al pari dei risultati, viene sottoposto al processo di "revisione tra pari" (peer review); le revisioni vengono aggiornate ogni due anni per includere le nuove evidenze disponibili.

In sintesi, le revisioni sistematiche possono essere utilizzate per integrare l'esperienza clinica con prove di efficacia, per informare decisioni di politica sanitaria, per pianificare nuove ricerche.

## Revisione sistematiche e metanalisi

La revisione sistematica e la metanalisi, che è la sua estensione quantitativa, devono rispettare un protocollo che contiene la definizione degli obiettivi, dei materiali e dei metodi, che devono essere espliciti e riproducibili. L'obiettivo deve essere chiaro e ben definito, così come il disegno degli studi che verranno selezionati. Come in un trial clinico si utilizza un protocollo con relativi criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti, così nella metanalisi si cerca di ottenere un'informazione complessiva a partire dall'analisi di singoli studi clinici, secondo un protocollo di inclusione ed esclusione degli studi, anziché dei pazienti. La selezione corretta degli studi e dei risultati in essi contenuti (cioè la qualità della revisione sistematica) è il punto essenziale della metanalisi: solo così essa fornisce una stima globale dei risultati attendibile e precisa <sup>1</sup>.

La metanalisi condivide con la revisione sistematica tutti i punti essenziali della metodologia, tranne quelli strettamente relativi al trattamento e all'analisi statistica dei risultati.

## Metodologia

### LA DEFINIZIONE DEL PROTOCOLLO

Gli obiettivi dell'indagine e i criteri di eleggibilità per la selezione degli studi devono essere stabiliti chiaramente; si possono eseguire metanalisi di studi clinici controllati, di valutazioni di test diagnostici, di studi epidemiologici osservazionali. Bisogna definire a priori quali tipi di studi verranno inclusi, con quale tipo di pazienti, quali interventi verranno valutati e gli endpoint principali sui quali calcolare le stime globali.

La revisione sistematica è uno studio in cui oggetto di osservazione è la popolazione degli studi esistenti su un dato argomento.

### LA RICERCA DEGLI STUDI

La ricerca degli studi d'interesse deve essere eseguita con metodi espliciti e riproducibili; su quali database è stata eseguita, con quali parole chiave, entro quali date di pubblicazione; inoltre anche la migliore ricerca in Medline non trova tutti gli articoli poten-

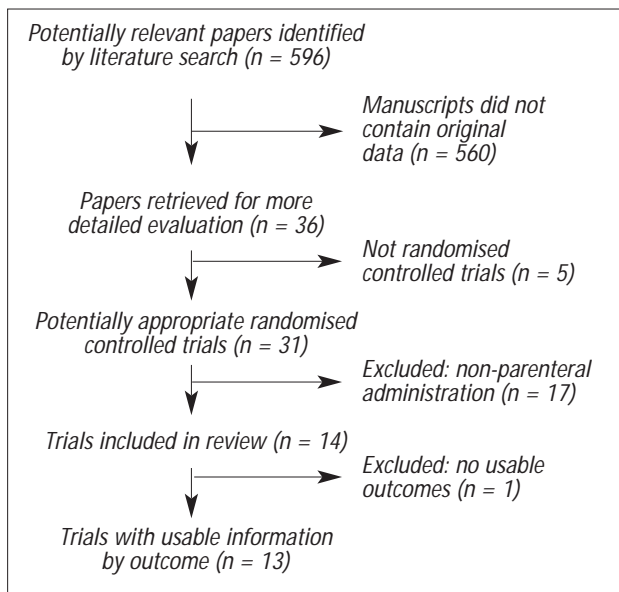
### Search strategy

We systematically searched Medline (1966-June 2004) and Embase (1974-June 2004) for both English and non-English language articles by entering "brain ischemia", "cerebrovascular accidents", "cerebrovascular disorders", "cerebral infarction", "ischemic attack", "migraine", and "oral contraceptives" as both medical subject heading (MeSH) terms and text words. We then retrieved all relevant articles as determined by consensus among the authors and searched the reference lists of retrieved articles to find other potentially relevant articles.

**Fig. 1.** Sezione Metodi: strategia di ricerca <sup>2</sup>. *Methods section: search strategy.*

zialmente rilevanti, e un controllo delle bibliografie dei lavori permette di recuperarne di importanti; altre fonti possono essere i database di registrazione dei trials, report interni delle aziende farmaceutiche, comunicazioni personali tra ricercatori (molti piccoli studi non raggiungono la fine e tanto meno la pubblicazione perché si evidenzia in corso di svolgimento una mancanza di differenze tra i trattamenti); questi risultati sono i più difficili da ritrovare (bias/distorsione di pubblicazione).

Nella metanalisi di Etminan <sup>2</sup> sul rischio di ischemia nella popolazione con emicrania viene descritta (Fig. 1) la ricerca effettuata dal punto di vista del periodo coperto (dal 1966, data di nascita di Medline, al giugno del 2004), dei database utilizzati, delle parole chiave e dei campi in cui sono state cercate:



**Fig. 2.** Sezione Metodi: diagramma di flusso della selezione degli studi <sup>3</sup>. *Methods section: flow diagram of studies selection.*

chiunque dovrebbe in questo modo poter replicare la ricerca degli Autori.

Successivamente le bibliografie degli articoli ritrovati sono state esaminate alla ricerca di altri lavori rilevanti. Manca ad esempio in questo lavoro il tentativo di rintracciare studi non pubblicati, come del resto avviene nella maggioranza delle metanalisi, a causa dell'obiettiva difficoltà dell'impresa. In compenso non sono stati esclusi dalla ricerca, come spesso avviene, i lavori in lingue diverse dall'inglese.

### LA SELEZIONE DEGLI STUDI

Le eventuali esclusioni devono essere motivate e indipendenti dai risultati dello studio; dubbi relativi alla metodologia dello studio dovrebbero essere risolti anche rivolgendosi agli Autori dello studio.

Nella metanalisi di Colman <sup>3</sup> sull'efficacia della metoclopramide nell'emicrania acuta, le esclusioni non vengono motivate in dettaglio nella pubblicazione cartacea. Viene presentato in Figura 2 il diagramma che descrive in generale il motivo dell'esclusione degli studi.

La versione online dell'articolo rimanda alla sezione in cui ogni esclusione viene motivata nel dettaglio; l'assenza di problemi di spazio nei giornali elettronici permette di ampliare la descrizione della selezione degli articoli e di presentare altri risultati.

### LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Il compito di chi si accinge ad effettuare una revisione sistematica, soprattutto se integrata dalla metanalisi, consiste anche nel valutare la qualità degli studi dal punto di vista della metodologia <sup>4</sup>. Il primo aspetto da valutare è la presenza di misure precauzionali volte ad evitare gli errori sistematici, ovvero la *validità interna* dello studio: per esempio, la qualità della randomizzazione, la cecità dello sperimentatore e/o del paziente, nel caso degli studi clinici controllati, oppure i criteri per la scelta dei casi e dei controlli quando si tratta di studi epidemiologici.

Lo studio di Ives <sup>5</sup> sulle monoaminoossidasi di tipo B nel Parkinson trascurava la descrizione della selezione degli studi per concentrarsi invece sull'attribuzione del punteggio di qualità metodologica. La Tabella che segue (Fig. 3) riporta in colonna, per ogni studio incluso, il punteggio attribuito ai quattro campi considerati, con la legenda del significato di ogni valore assegnato.

Vengono valutati quattro aspetti: se il metodo di randomizzazione è stato spiegato, se l'assegnazione era sufficientemente "occultata" allo sperimentatore, inoltre la cecità, la presenza di follow-up, analizzato



Trial	Criteri di qualità metodologica valutati			
	Randomisation <sup>*</sup>	Concealment of allocation <sup>†</sup>	Blinding <sup>‡</sup>	Follow-up <sup>§</sup>
<i>Short term tollerability trials</i>				
Hungary-Scotland <sup>15</sup>	1	0	1	2
PSG lazabemide 1 <sup>16</sup>	1	0	1	2
PSG lazabemide 2 <sup>17</sup>	1	0	1	2
Italy-Germany <sup>18</sup>	1	0	1	2
<i>Long term efficacy trials</i>				
France <sup>10</sup>	2	0	1	1
PSG TEMPO <sup>20</sup>	1	0	1	2
Swedish PSG <sup>21</sup>	1	0	1	1
UK Middlesex <sup>22</sup>	1	0	1	1
PSG lazebemide 3 <sup>23</sup>	2	0	1	2
USA <sup>24</sup>	2	0	1	1
Italy <sup>25</sup>	2	1	0	1
California <sup>26</sup>	2	0	1	1
Norway-Denmark <sup>27</sup>	2	1	1	1
SELEDO <sup>28</sup>	2	0	1	1
Finland <sup>29-31</sup>	2	0	1	1
DATATOP <sup>32-34</sup>	2	1	1	2
UK-PDRG <sup>4 35 36</sup>	2	1	0	2

Legenda dei punteggi: <sup>\*</sup> 0 = none; 1 = yes, method used not given; 2 = yes, method used given (blocking, random numbers, computer generated lists); <sup>†</sup> 0 = none, not stated, or not clear; 1 = yes; <sup>‡</sup> 0 = no; 1 = yes (double blind); <sup>§</sup> 0 = none reported; 1 = reported, data not analysed according to intention to treat; 2 = reported, data analysed according to intention to treat.

**Fig. 3.** Sezione Risultati: valutazione della qualità metodologica degli studi <sup>5</sup>. *Results section: evaluation of studies' methodologic quality.*

o meno per intention-to-treat. La somma dei punteggi attribuiti a questi quattro aspetti forma uno score globale che dà la misura della qualità metodologica degli studi.

Una volta valutato questo aspetto, non ne deriva necessariamente che lo studio di qualità metodologica inferiore vada scartato; tuttavia nell'esecuzione dell'analisi si deve tener conto di questa caratteristica (vedi *analisi di sensibilità*).

#### LA RACCOLTA DEI DATI

Estrarre i dati dagli studi è un'altra operazione importante. L'adozione di una scheda standard per la raccolta dei dati degli studi (in maniera esattamente analoga a quanto avviene in studi che arruolano pazienti) e il lavoro parallelo di almeno due revisori è il metodo più accreditato per cercare di garantire una selezione non distorta degli studi. Le divergenze di opinione, che possono riguardare la qualità metodologica, l'opportunità di escludere uno studio o il tipo di risultato da estrarre dal singolo studio, dovrebbero essere discusse e risolte per consenso.

Nella metanalisi di Bath <sup>6</sup> sull'ischemia, i risultati di interesse dei singoli studi inclusi nella metanalisi sono stati estratti e discussi dai due Autori dello studio. Nel lavoro di Ives <sup>5</sup> sulle MAO tipo B un terzo revisore interveniva per validare il lavoro dei primi due (Fig. 4).

#### L'ETEROGENEITÀ

Quando i risultati dei singoli studi sono diversi tra loro, si dice che sono eterogenei. L'*eterogeneità* può derivare da diverse cause: da differenze nelle procedure diagnostiche, nell'intervento terapeutico, nella popolazione da cui si è estratto il campione o nelle caratteristiche del campione stesso. Tuttavia, se gli studi da cui sono stati estratti i dati sono simili tra loro per tutte queste caratteristiche, ma ancora i risultati sono eterogenei, ovvero non si è stati in grado di identificare la fonte dell'eterogeneità, questo può significare che non è opportuno tentare una sintesi quantitativa dei dati. In questi casi è più appropriato descrivere le variazioni dei risultati in una revisione narrativa sistematica, piuttosto che condurre una metanalisi.

*Data abstraction – All data were independently extracted by LJJ and PMWB. Disparities were resolved by discussion.*

*Two independent reviewers extracted outcome data, which were validated by a third reviewer, with any discrepancies resolved by consensus.*

**Fig. 4.** Sezione Metodi: estrazione dei dati <sup>5,6</sup>. *Methods section: data extraction.*

È quindi importante poter stimare statisticamente se l'eterogeneità tra gli studi è significativa.

Il test più comune per valutare l'eterogeneità è il test del chi-quadro. Sotto l'assunzione che l'effetto stimato del trattamento sia lo stesso (omogeneità tra le stime dei singoli studi inclusi nell'analisi), ovvero che le variabilità riscontrate tra i risultati dei singoli studi sono puramente casuali, questo test fornisce la differenza tra i risultati osservati e quelli attesi. Una differenza elevata indica che è improbabile che l'effetto del trattamento sia lo stesso in tutti gli studi, una differenza di piccola entità è invece indizio di differenze casuali. Siccome è un test con bassa sensibilità (*potenza*) nell'individuare l'eterogeneità, è stato suggerito di stabilire il livello di significatività a 0,10 anziché a 0,05, che è il livello utilizzato comunemente <sup>7</sup>. Nella sezione dei Metodi (Analisi statistica) deve essere presente l'indicazione di come è stata valutata e gestita l'eventuale presenza di eterogeneità.

Esistono comunque diversi tests che presentano una maggiore sensibilità alla presenza di eterogeneità statistica tra gli studi. Per una valutazione comparata, si rimanda al lavoro di Takkouche <sup>8</sup>. Talora nello stesso lavoro l'eterogeneità viene indagata tramite test diversi <sup>2</sup> (Figg. 5, 6).

Gli Autori di questo lavoro hanno inoltre combinato

**Statistical analysis**

*All data were entered into Review Manager (version 4.1, Update Software). Using random effects models, we pooled the results of studies, if appropriate, after consideration of heterogeneity between the trials. For dichotomous variables, we calculated individual and pooled statistics as odds ratios, with 95% confidence intervals. For continuous outcomes, we calculated individual and pooled statistics as weighted mean differences when data were on different scales, with 95% confidence intervals. We tested for heterogeneity using a  $\chi^2$  test, with P values of less than 0,10 representing significance. Trials were not pooled when heterogeneity was evident and could be explained by dissimilarities in clinical variables.*

**Fig. 5.** Sezione Metodi: test di eterogeneità <sup>3</sup>. *Methods section: heterogeneity test.*

#### Data analysis

*We weighted log relative risks for cohort studies or odds ratios by the inverse of their variances to obtain a pooled measure of the relative risks. We used the assumption that an odds ratio from a case-control study approximates the relative risks in a cohort study. We combined cohort studies and case-control studies in the absence of statistical heterogeneity. When results from the fixed and random effects models were different, we presented the second as it represents a more conservative approach. We tested for heterogeneity by using the I<sup>2</sup> statistic, which quantifies the proportion of the total variance that is due to between study variance <sup>7</sup>. We assessed publication bias graphically by using a funnel plot as well as quantitatively with Egger's regression <sup>8</sup>.*

**Fig. 6.** Sezione Metodi: test di eterogeneità <sup>2</sup>. *Methods section: heterogeneity test.*

gli studi selezionati solo in caso di assenza di eterogeneità. È tuttavia accettabile, purché giustificato esplicitamente, proseguire l'analisi anche in presenza di eterogeneità. In effetti, occuparsi della presenza di eterogeneità non è solo compito dello statistico: capire i motivi che stanno dietro alle differenze riscontrate tra i risultati di diversi studi o addirittura prevedere la presenza di eterogeneità è un compito, interessante e stimolante, del ricercatore. Ad esempio, in uno studio <sup>9</sup> che analizzava l'effetto del fumo sul rischio di frattura dell'anca e diminuzione di densità ossea, era attesa la presenza di eterogeneità tra i risultati dei diversi studi, dal momento che la percentuale di donne in menopausa in ciascuno studio poteva spostare di molto la stima del rischio. La metanalisi venne quindi condotta in strati di età e stato menopausale.

#### LA METANALISI

I metodi matematici per il calcolo della stima globale sono stati ampiamente discussi in letteratura <sup>10-13</sup>, in lavori cui si rimanda per la trattazione matematica dei metodi.

Per condurre una metanalisi, ovvero per sintetizzare quantitativamente i risultati degli studi selezionati, è necessario poter esprimere tali risultati in modo omogeneo, avendo lo stesso tipo di stima dell'ampiezza dell'effetto (*effect size*). La stima dell'effetto può essere espressa in diversi modi, i più frequenti essendo l'odds ratio (OR) o le medie, indicando in termini quantitativi la differenza tra gli esiti degli interventi sanitari in studio. Se la misura dell'effetto è poco maneggevole nella forma in cui si trova, può subire le trasformazioni matematiche necessarie a rendere il calcolo possibile (alla fine del procedimento di sintesi quantitativa, verrà effettuata la trasformazione inversa per riportare la stima alla forma ini-

**Data analysis**

We weighted log relative risks for cohort studies or odds ratios by the inverse of their variances to obtain a pooled measure of the relative risks. We used the assumption that an odds ratio from a case-control study approximates the relative risks in a cohort study. We combined cohort studies and case-control studies in the absence of statistical heterogeneity. When results from the fixed and random effects models were different, we presented the second as it represents a more conservative approach. We tested for heterogeneity by using the  $I^2$  statistic, which quantifies the proportion of the total variance that is due to between study variance<sup>7</sup>. We assessed publication bias graphically by using a funnel plot as well as quantitatively with Egger's regression<sup>8</sup>.

**Fig. 7.** Sezione Metodi: trasformazione dei dati e scelta della misura del peso dello studio<sup>2</sup>. *Methods section: data transformation and selection of the study weight measure.*

ziale). Qualunque parametro utilizzato per esprimere la stima dell'effetto dell'intervento in studio può essere sottoposto a metanalisi.

È necessario inoltre disporre di una misura del "peso" del singolo studio. Infatti i risultati non vengono utilizzati come se avessero tutti la stessa importanza: è intuitiva l'opportunità che la stima proveniente da uno studio che ha coinvolto 200 pazienti entri nel calcolo della stima globale in misura più "pesante" rispetto a quella che proviene da uno studio che ha coinvolto 20 pazienti. La misura del peso può essere semplicemente il numero dei pazienti coinvolti; gli approcci più raffinati adottati usualmente utilizzano indicatori di precisione della stima quali la varianza o le grandezze da essa derivate.

In questo esempio, gli Autori hanno trasformato gli OR ed RR (rischi relativi) nel loro logaritmo, pesandoli per l'inverso della loro varianza (Fig. 7).

Una volta estratta dai singoli studi la "misura di effetto" desiderata, si affronta il problema di come costruire da esse, una stima globale. Esistono due approcci<sup>12,13</sup> diversi per il calcolo della stima globale e del suo intervallo di confidenza, modelli che si basano su assunzioni differenti. Il modello a effetti fissi ("fixed effects model") assume che tutta la variabilità tra i risultati (effect size) sia dovuta all'errore casuale, ovvero a differenze nella popolazione dei pazienti; il modello ad effetti casuali ("random effects model") assume invece che, oltre all'errore casuale, sia presente una variabilità nella popolazione degli effetti. Questo secondo modello, che generalmente fornisce stime poco diverse dal primo, calcola però limiti di confidenza più ampi, quindi è più conservativo. L'approccio utilizzato deve essere indicato nella sezione dei Metodi (Fig. 8).

**Data analysis**

We weighted log relative risks for cohort studies or odds ratios by the inverse of their variances to obtain a pooled measure of the relative risks. We used the assumption that an odds ratio from a case-control study approximates the relative risks in a cohort study. We combined cohort studies and case-control studies in the absence of statistical heterogeneity. When results from the fixed and random effects models were different, we presented the second as it represents a more conservative approach. We tested for heterogeneity by using the  $I^2$  statistic, which quantifies the proportion of the total variance that is due to between study variance<sup>7</sup>. We assessed publication bias graphically by using a funnel plot as well as quantitatively with Egger's regression<sup>8</sup>.

**Fig. 8.** Sezione Metodi: *fixed e random effects model*<sup>2</sup>. *Methods section: fixed and random effects model.*

**L'ANALISI DI SENSIBILITÀ**

Una volta calcolata la stima globale, bisogna anche valutare quanto questa stima è robusta, ovvero quanto varia al variare delle assunzioni che sono state fatte al momento delle analisi: a questo scopo si effettua l'*analisi di sensibilità*. Ripetere il calcolo della stima globale per sottogruppi e ottenere variazioni minime rassicura sulla forza e attendibilità del risultato. Un'altra forma di analisi di sensibilità prevede di ricalcolare la stima globale, eliminando a turno uno degli studi: risultati che devono la loro significatività ad un solo studio richiedono ulteriori approfondimenti. Avendo precedentemente valutato la qualità metodologica degli studi, questo punteggio può essere utilizzato per analizzare come sottogruppi gli studi di analoga qualità metodologica. Ciò permette di valutare di quanto, e in che direzione, venga spostata la stima globale dagli studi di qualità bassa o mediocre, come ha fatto Colman<sup>3</sup>, concludendo in questo caso che l'analisi di sensibilità non evidenziava differenze di risultati tra gli studi di basso e alta qualità (Figg. 9, 10).

**BIAS DI PUBBLICAZIONE**

Gli studi con risultati negativi hanno probabilità molto minori di venire pubblicati, e anche quando lo sono, spesso hanno un tempo di "latenza" tra lo svolgimento e la pubblicazione, che mette a disposizione della comunità scientifica l'informazione negativa con molto ritardo. Le possibilità di pubblicazione sono ancora inferiori se gli studi negativi sono di piccole dimensioni, mentre esiste una quantità di studi pubblicati, con risultati positivi, che includono pochi pazienti. La ricerca dei lavori pubblicati rinviene quindi con maggiore facilità un certo numero di piccoli studi con risultati positivi, piuttosto che negativi. Questo introduce ovviamente una distorsione, come

### Sensitivity analyses

We completed our a priori sensitivity analyses comparing studies of high quality to those of low quality, based on the Jadad scale (assigning studies with a score of 3 or more as high quality and those with a score of 2 or less as low quality)<sup>11</sup>. These sensitivity analyses were only performed for outcomes reported in at least three studies.

**Fig. 9.** Sezione Metodi: analisi di sensibilità programmata<sup>3</sup>.  
Methods section: programmed sensitivity analysis.

Our sensitivity analyses failed to identify differences between studies of high and low quality.

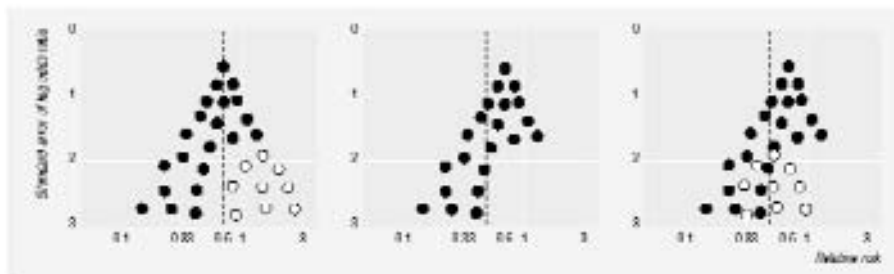
**Fig. 10.** Sezione Risultati: esito dell'analisi<sup>3</sup>. Results section: analysis outcome.

avvenne nel caso, che gettò molto discredito sulla metodica, della metanalisi sul magnesio endovena nell'infarto miocardico acuto<sup>14</sup>. Questo lavoro dimostrava una sostanziale diminuzione della mortalità nei pazienti che avevano ricevuto il trattamento, sostenendo che tale intervento sarebbe dovuto essere introdotto senza indugi nella normale pratica clinica. Successivamente, uno studio randomizzato<sup>15</sup> di ampie dimensioni (ISIS-4) confutò il risultato della metanalisi.

Come cautelarsi da questo errore? Per il passato, è stata elaborata una metodica che consente di verificare la presenza di bias di pubblicazione<sup>16,17</sup>. Comunemente, il metodo grafico è utile per esplorare visivamente la possibilità di tale bias: in ordinata si riporta l'errore standard (funzione in parte della dimensione dello studio) del logaritmo della stima (OR), in ascissa la stima dell'effetto (un OR < 1 indica una protezione: indice per esempio di un azione positiva del farmaco, un OR > 1 indica la presenza di un rischio: indice per esempio di un azione negativa del farmaco). L'assenza di bias di pubblicazione dà origine ad una serie di punti che delineano una piramide o un imbuto rovesciato (da cui il nome "funnel plot"), simmetrico attorno alla stima globale dell'effetto (Fig. 11).

Piccoli studi positivi che mostrano una stima dell'effetto più elevata cadranno a destra della stima globale (ma più vicini all'ascissa); piccoli studi negativi che mostrano una stima dell'effetto inferiore cadranno a sinistra (in basso) rispetto alla stima globale. Se piccoli studi negativi sono rimasti non pubblicati (mentre sono stati pubblicati piccoli studi positivi), il funnel plot mostrerà un'asimmetria, con un'area "vuota" a destra, vicino all'ascissa.

È stato suggerito che, una volta verificata la presenza di bias di pubblicazione, questo sia tuttavia difficile da eliminare, anche se sono stati suggeriti meto-



**Fig. 11.** Funnel plots ipotetici: a sinistra, plot simmetrico in assenza di bias di pubblicazione (i cerchi bianchi sono studi piccoli che non mostrano effetto benefico del trattamento); al centro, plot asimmetrico in presenza di bias di pubblicazione (sono assenti gli studi di piccole dimensioni che non mostrano effetto benefico del trattamento); a destra, plot asimmetrico dovuto alla presenza di piccoli studi di bassa qualità metodologica (spostati per errore sistematico verso un effetto più ampio del trattamento, gli unici studi piccoli presenti sono quelli che riportano risultati positivi). La linea nera indica la stima globale, la linea bianca l'effetto nullo (OR = 1); come si vede, in presenza di bias di pubblicazione la stima globale viene esagerata (in questo caso si stima una protezione maggiore di quella stimata in assenza di bias)<sup>17</sup>. *Hypothetical funnel plots. Left: symmetric plot in absence of publication bias (white circles are small studies, not showing a beneficial effect of treatment). Middle: asymmetric plot in presence of publication bias (small studies, not showing a beneficial effect of treatment, are missing). Right: asymmetric plot, resulting from the presence of poor methodologic quality small studies (the present small studies are only those reporting positive results; due to systematic error they are shifted toward a wider treatment effect). The dotted black line shows the global estimate; the white one the null effect (OR = 1). As it clearly appears, in presence of publication bias the global estimate is exaggerated (in this case it appears a larger protection than the one resulting in absence of bias).*



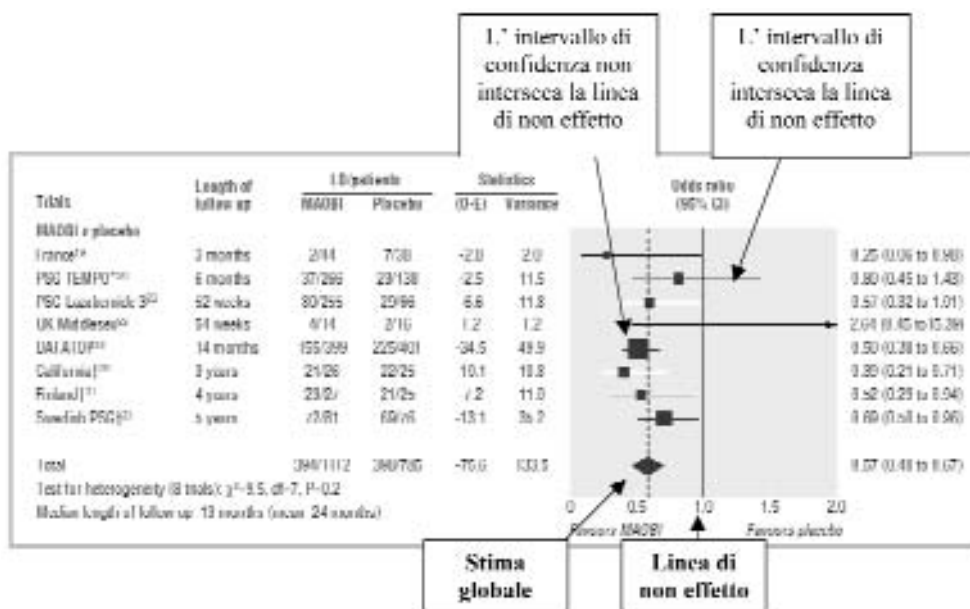


Fig. 12. Forest plot degli studi che comparano MAO tipo B e placebo<sup>5</sup>. Forest plot of studies comparing type B MAO vs. placebo.

di per aggiustare il risultato delle metanalisi tenendo conto dei lavori “mancanti”<sup>18</sup>.

Per il futuro, si stanno intraprendendo passi per incoraggiare la nascita di registri prospettici dei trials a livello internazionale, grazie ai quali diventi possibile individuare gli studi che non raggiungono la pubblicazione perché negativi e utilizzarne i risultati. Il *Cochrane Central Register of Controlled Trials*<sup>19</sup> è probabilmente il migliore registro disponibile, contenendo ad oggi oltre 430.000 reports di trial identifi-

cati dai partecipanti alla Cochrane Collaboration.

Esiste un altro tipo di errore sistematico, dovuto al fatto che spesso le ricerche degli studi vengono limitate alle pubblicazioni in lingua inglese<sup>20</sup>.

**IL FOREST PLOT**

I risultati delle metanalisi tendono ad essere presentati nella forma standard nota come “forest plot”. Non è una presentazione obbligata, ma semplicemente la forma grafica della tabella che mostra le sti-

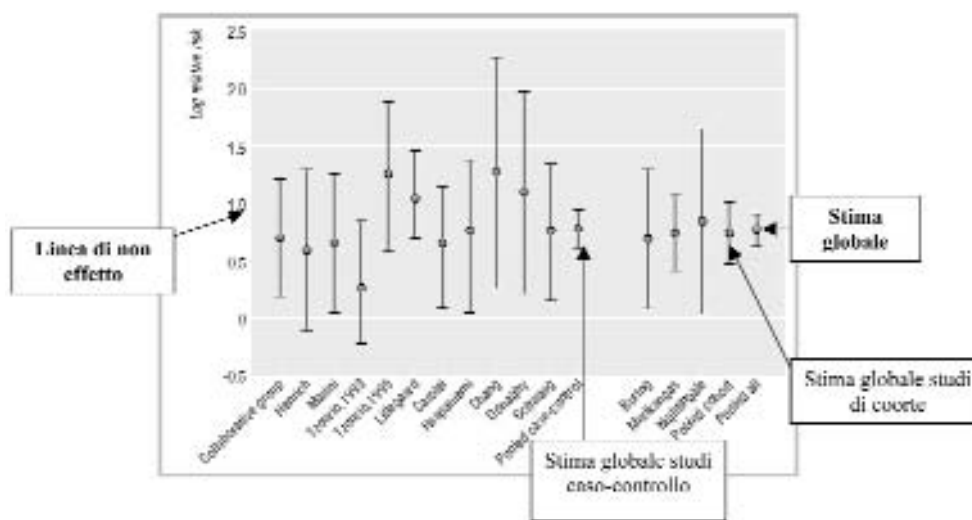
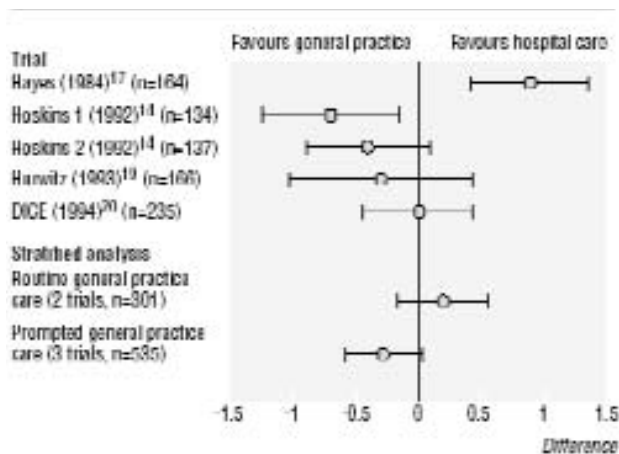


Fig. 13. Forest plot: rischio di ischemia nella popolazione con emicrania<sup>2</sup>. Forest plot: risk of ischemia in the migraine.





**Fig. 14.** Forest plot: differenza pesata nella percentuale media di emoglobina glicata. La linea di uguaglianza è posta sullo zero<sup>21</sup>. *Forest plot: weighted difference in mean percentage of glycated haemoglobin.*

me singole e quella globale ricavata dalla metanalisi, con i rispettivi limiti di confidenza.

Ogni risultato viene presentato come un quadrato, o un cerchio, la cui dimensione è proporzionale all'informatività dello studio, quindi inversamente proporzionale alla varianza della singola stima. L'informatività dipende dalla numerosità dei pazienti inclusi, dal numero di eventi verificatisi, dalla qualità metodologica; ogni studio peserà nella stima globale in proporzione alla sua informatività. Ad un quadrato di maggior superficie corrisponde uno studio di maggior peso.

Una linea, generalmente orizzontale, per ognuna delle stime, rappresenta l'intervallo di confidenza al 95%. Nella Figura 12 sono mostrati i risultati di 8 studi che confrontano MAO di tipo B e placebo nel Parkinson, in termini di necessità di aggiunta di levodopa<sup>5</sup>.

Come vediamo, i risultati dei singoli studi vengono espressi come OR, cioè rischio di assumere levodopa nel trattamento con MAO tipo B rispetto al placebo. Quando si trova a sinistra della linea che rappresenta l'OR unitario, cioè l'uguaglianza tra i trattamenti, detta linea di non effetto; la stima indica che il trattamento in esame è protettivo; quando si trova a destra, indica un aumento di rischio. Se l'OR non è statisticamente significativo, la linea orizzontale che rappresenta l'intervallo di confidenza interseca la linea di uguaglianza.

Sotto le stime di effetto dei singoli trattamenti si trova la stima globale, che a sinistra dell'unità indica protezione, a destra rischio. La stima globale (la cui forma, o colore, o riempimento la distinguono dalle

stime degli studi singoli) viene rappresentata in questo caso come un rombo (detto diamante) la cui area è proporzionale all'informatività del risultato globale, e la cui diagonale orizzontale indica i limiti di confidenza della stima. Come per i singoli studi, una sovrapposizione con la linea del non effetto (uguaglianza dei risultati) indica che l'analisi non dimostra differenze statisticamente significative tra i trattamenti. In questo caso, la stima globale, che ha un intervallo di confidenza che non include l'unità, ci informa che i pazienti con Parkinson e trattati con MAO tipo B saranno significativamente meno a rischio di dover assumere anche levodopa, rispetto ai pazienti che assumono placebo.

In Figura 13 è mostrato un altro forest plot, derivato da una metanalisi di studi osservazionali<sup>2</sup>. È impostato diversamente dal precedente, cioè ruotato di 90 gradi. L'interpretazione di questo grafico è del tutto analoga: il punto di equivalenza, trattandosi di rischi relativi (RR) e OR, si trova sulla linea dell'unità (questa volta orizzontale), mentre gli intervalli di confidenza sono disegnati verticalmente: in questo caso, una stima indica protezione se situata sotto la linea dell'unità, rischio se situata sopra. Da notare che abbiamo due stime separate per tipo di studio (caso-controllo e coorte) e infine una stima globale. Gli OR e RR non sono le uniche stime a poter essere rappresentate tramite i forest plot: nella Figura 14 (differenza tra percentuali medie di emoglobina glicata in pazienti trattati in contesti diversi) tratta dal lavoro di Griffin sul diabete<sup>21</sup> vediamo infatti come la stessa struttura possa essere utilizzata per mostrare differenze tra medie; in questo caso, la linea di uguaglianza tra i trattamenti si trova sullo zero (nessuna differenza tra le medie dei due interventi), anziché sull'unità come avviene per gli OR e i rischi relativi, ma l'interpretazione non cambia.

## LA DISCUSSIONE E LE CONCLUSIONI

In questa sezione devono essere esaminati, come avviene negli articoli relativi ai singoli studi, i limiti e i punti di forza dello studio. Concisamente, vengono esaminati quelli che sono i punti critici della revisione sistematica: se si ritiene di aver ritrovato tutti i lavori disponibili (quindi perché si esclude la presenza di bias di pubblicazione, o se non la si esclude, in che modo se ne è tenuto conto), se i risultati degli studi erano analizzabili congiuntamente, come si è gestita l'eventuale presenza di eterogeneità, quale grado di generalizzabilità hanno i risultati della metanalisi. I risultati principali vengono riassunti in una forma "narrativa", evidenziando cosa si è stabilito con un

*The summary relative benefit is close to 1-0 and the 95% CI is far from precise. Our results suggest that clinical trials should not include men with normal semen analysis or a subclinical varicocele, because varicocele repair under these conditions could be associated with more harm than benefit. We did not find sufficient evidence to conclude that treatment of a clinical varicocele in couples with male subfertility improves the likelihood of conception. Therefore, routinely treating varicocele in men from subfertile a couples seems ill-advised, especially if undertaken outside the context of a properly done randomised controlled trial.*

**Fig. 15.** Discussione di una metanalisi sul trattamento del varicocele <sup>22</sup>. *Discussion of a metaanalysis on varicocele treatment.*

buon grado di certezza, e quali aspetti invece richiedono ulteriori approfondimenti. Ad esempio, all'inizio della discussione del lavoro di Evers sul trattamento chirurgico del varicocele <sup>22</sup> (Fig. 15), viene sottolineato che gli studi ritrovati in letteratura sono di qualità metodologica piuttosto bassa e eterogenei per quanto riguarda trattamento e pazienti. Infatti, su sette studi, cinque includono pazienti con varicocele subclinico e due clinico. Dei primi, solo uno (quello che include meno pazienti) mostra un aumento del tasso di gravidanze a seguito del trattamento, mentre gli altri quattro concordemente non mostrano alcun beneficio. I due studi che includono pazienti con varicocele clinico mostrano invece un beneficio del trattamento; questi criteri di inclusione diversi causano eterogeneità tra gli studi (eterogeneità dovuta alla

differenza tra i pazienti piuttosto che tra i risultati), e giustamente conducono gli Autori a formulare conclusioni separate.

È importante che venga ben distinto il risultato negativo (la metanalisi, pur avendo a disposizione studi di sufficiente potenza e qualità, non ha riscontrato alcun vantaggio significativo nell'intervento esaminato) dal risultato inconclusivo (non ci sono dati sufficienti a confermare o negare in maniera netta l'efficacia dell'intervento). In quest'ultimo caso, è opportuno che gli Autori evidenzino la necessità di pianificare uno studio che possa far ulteriormente avanzare la conoscenza ed essere conclusivo sulle questioni rimaste aperte.

## In conclusione

Il vantaggio delle revisioni sistematiche e delle metanalisi risiede nel presentare sinteticamente grandi quantità di informazioni e nel fornire una stima globale dell'evidenza disponibile. Una metanalisi ben condotta permette una valutazione più obiettiva rispetto alla revisione tradizionale (opinione dell'esperto), fornisce una stima globale precisa dell'effetto di un intervento, e può offrire un contributo importante tanto alla gestione delle cure prestate al singolo paziente, quanto alla definizione delle linee guida e alle decisioni di politica sanitaria, in particolare nelle situazioni controverse.

## Bibliografia

- Chalmers I, Altman DG. *Systematic reviews*. London: BMJ Publishing Group 1995.
- Etminan M, Takkouche B, Caamaño Isorna F, Samii A. *Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies*. *BMJ* 2005;330:63-6.
- Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. *Parenteral metoclopramide for migraine: Meta-analysis of randomised controlled trials*. *BMJ* 2004;329:1369-73.
- Jüni P, Altman DG, Egger M. *Assessing the quality of controlled clinical trials*. *BMJ* 2001;323:42-6.
- Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, et al. *Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients*. *BMJ* 2004;329:593-9.
- Bath PMW, Gray LJ. *Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis*. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38331.655347.8F (published 7 January 2005).
- Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2d Ed. New York: J Wiley 1981:161-5.
- Takkouche B, Cadarso Suarez C, Spiegelman D. *Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiological meta-analysis*. *Am J Epidemiol* 1999;150:206-15.
- Law MR, Hackshaw AK. *A meta-analysis of cigarettes smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect*. *BMJ* 1997;315:841-6.
- Fleiss JL. *The statistical basis of meta-analysis*. *Stat Methods Med Res* 1993;2:121-45.
- Smith TC, Spiegelhalter DJ, Thomas A. *Baeyesian approaches to meta-analysis: a comparative study*. *Stat Med* 1995;14:2685-99.
- Greenland S. *Quantitative method in the review of epidemiologic literature*. *Epidemiol Rev* 1987;9:1-30.
- DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trial*. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
- Teo KK, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. *Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials*. *BMJ* 1991;303:1499-503.
- Collaborative Group. *ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction*. *Lancet* 1995;345:669-87.

- <sup>16</sup> Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. *BMJ* 1997;315:629-34.
- <sup>17</sup> Sterne JAC, Egger M, Davey Smith G. *Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis*. *BMJ* 2001;323:101-5.
- <sup>18</sup> Duval SJ, Tweedie RL. *Trim and fill: a simple funnel plot based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis*. *Biometrics* 2000;56:455-63.
- <sup>19</sup> Cochrane Collaboration. The Cochrane Central Register of Controlled Trials, online e CD ROM.
- <sup>20</sup> Jüni P, Holenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. *Direction*

*and impact of language bias in meta-analysis of controlled trials: empirical study*. *Int J Epidemiol* 2002;31:115-23.

- <sup>21</sup> Griffin S. *Diabetes care in general practice: meta-analysis of randomised controlled trials*. *BMJ* 1998;317:390-6.
- <sup>22</sup> Evers JLH, Collins JA. *Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review*. *Lancet* 2003;361:1849-52.

Per approfondire: Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2* [updated March 2004]. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm> (accessed 31st January 2005)

## Glossario

**Affidabilità:** replicabilità della osservazioni/risultati, quando effettuate nelle stesse condizioni.

**Analisi di sensibilità:** metodo che permette di valutare la robustezza delle stime, ovvero quanto i risultati sono sensibili ai cambiamenti delle assunzioni in base alle quali sono stati ottenuti.

**Errore sistematico (bias):** qualunque processo, a qualunque stadio della ricerca, che tenda a produrre risultati che differiscono sistematicamente dal valore vero.

**Eterogeneità:** diversità. Si può avere e. statistica (differenza nei risultati degli studi), e. metodologica (differenza nel disegno degli studi) o e. clinica (differenza tra caratteristiche chiave degli studi (intervento, partecipanti o misure di outcome)).

**Evidenza:** insieme delle prove fornite da diversi studi.

**Fixed effects model:** modello statistico che assume che l'incertezza del risultato (espressa con l'intervallo di confidenza, che a sua volta dipende dalla varianza) sia dovuta solo a variazioni casuali interne a ciascuno studio.

**Intervallo di confidenza (o limiti di confidenza):** esprimono il grado di incertezza attorno al valore della stima. Ci si attende con un certo grado di certezza (usualmente il 95%) che il valore "vero" della stima cada all'interno dell'intervallo. Più è stretto, maggiore la precisione della stima.

**Metanalisi:** è la tecnica statistica che permette di esaminare quantitativamente i risultati di più studi sullo stesso intervento sanitario, fornendo una singola stima globale (o complessiva) pesata per l'inverso delle varianze (funzioni delle dimensioni) dei singoli studi.

**Metodologia:** descrizione del principio e delle procedure di una ricerca.

**Odds ratio (OR):** rapporto tra gli odds, l'odd essendo a sua volta il rapporto tra il numero di eventi/numero di non eventi, rispettivamente calcolato nel gruppo trattato e nel gruppo di controllo.

**Potenza:** la probabilità che l'ipotesi nulla sia rifiutata se effettivamente falsa, ovvero la capacità di un test di evidenziare le differenze quando esse esistono.

**Precisione:** misura della probabilità di errori casuali nei risultati di uno studio, metanalisi o misura.

**Protocollo:** documento di pianificazione dei passi da seguire nello studio.

**p-value:** la probabilità (numero che varia da 0 a 1), associata ad un test statistico eseguito per valutare la casualità di un'ipotesi sperimentale. Eseguendo un test statistico, un p-value inferiore a 0.05 indica che la probabilità che l'associazione testata si sia verificata per effetto del caso, e non per una reale differenza tra i gruppi, è inferiore al 5%. In questa formulazione, un p-value di 0.05 o inferiore ci indica un effetto statisticamente rilevante del trattamento in studio.

**Qualità metodologica:** la misura in cui il disegno e la conduzione di uno studio hanno probabilmente evitato errori sistematici. È sovrapponibile alla "validità interna".

**Random effects model:** modello statistico che include nel calcolo della varianza, quindi anche dell'intervallo di confidenza (valutazione dell'incertezza), non solo l'errore casuale interno allo studio ma anche la variazione tra studi.

**Revisione sistematica:** è un metodo per identificare, valutare criticamente e sintetizzare le evidenze provenienti da diversi studi. Richiede la presenza di un protocollo che definisca i metodi di ricerca, i criteri di inclusione ed esclusione, l'applicazione di standard prestabiliti per valutare la qualità degli studi.

**Revisione sistematica narrativa:** è una review che descrive le evidenze disponibili provenienti da studi, per i quali non è appropriato combinare i risultati in una stima globale in quanto pur affrontando la stessa questione sono eterogenei.

**Revisione tradizionale o giornalistica:** è una revisione che non fornisce il dettaglio della ricerca e dei criteri di inclusione ed esclusione degli studi, quindi non è replicabile.

**Rilevanza:** una ricerca è rilevante quando è appropriata nel rispondere alla domanda posta, e quando i risultati dello studio sono generalizzabili ad una popolazione o ad un contesto. Esprime un concetto sovrapponibile a quello di "validità esterna".

**Rischio relativo (RR):** rapporto tra il rischio (valutato come numero di eventi/totale del gruppo) nel gruppo di intervento e il rischio nel gruppo di controllo.

**Significatività statistica:** stima della probabilità che un'associazione osservata in uno studio si sia verificata casualmente. Si esprime solitamente con il p-value, che varia tra 0 e 1 dove 1 indica un'associazione totalmente casuale e 0 un'associazione certa.

**Sintesi critica:** riassunto dei risultati, derivato dalla sistematica valutazione e interpretazione dell'evidenza.

**Stima:** determinazione del valore di un parametro.

*Test di eterogeneità:* test statistico utilizzato per stabilire la diversità statistica (eterogeneità) dei risultati degli studi.

*Validità esterna:* detta anche generalizzabilità; si riferisce alla estensibilità dei risultati in un contesto differente o per una popolazione più estesa rispetto a quella studiata.

*Validità interna:* esprime il grado in cui il risultato osservato è

vero per i pazienti inclusi nello studio.

*Valutazione:* è il processo che cerca di determinare nella maniera più sistematica e obiettiva la rilevanza degli studi.

*Varianza:* misura della variabilità di una misura valutata in un insieme di osservazioni o di una stima statistica (OR, media ...).

**Domanda 1: Una revisione giornalistica si distingue da una revisione sistematica narrativa perché:**

- a) Non ha un protocollo di inclusione degli studi
- b) Necessita di giustificare le esclusioni
- c) Non fornisce una stima globale dell'effetto dell'intervento

**Domanda 2: Una revisione sistematica si distingue da una metanalisi perché:**

- a) Non ha un protocollo di inclusione degli studi
- b) Non necessita di giustificare le esclusioni
- c) Non fornisce una stima globale dell'effetto dell'intervento

**Domanda 3: La revisione sistematica e la metanalisi sono:**

- a) Studi in cui la popolazione è l'oggetto dello studio
- b) Studi in cui la popolazione degli studi esistenti è l'oggetto dello studio
- c) Studi in cui i pazienti singoli sono oggetto dello studio

**Domanda 4: Le esclusioni degli studi dalla metanalisi:**

- a) Possono essere dipendenti dai risultati dello studio
- b) Devono essere indipendenti dai risultati dello studio
- c) Possono essere motivate

**Domanda 5: La validità esterna di uno studio è:**

- a) Il grado in cui i risultati restano veri se applicati ad un altro contesto
- b) Il grado in cui il disegno e la conduzione dello studio sono riusciti a prevenire errori sistematici
- c) Sinonimo di qualità metodologica

**Domanda 6: La validità interna di uno studio è:**

- a) Il grado in cui i risultati restano veri se applicati ad un altro contesto
- b) Il grado in cui il disegno e la conduzione dello studio sono riusciti a prevenire errori sistematici
- c) Sinonimo di rilevanza

**Domanda 7: In presenza di eterogeneità tra gli studi:**

- a) Non si deve mai calcolare una stima globale dell'effetto
- b) Si deve eseguire l'analisi secondo il modello degli "effetti fissi" (fixed effects model)
- c) Bisogna tentare di capire la fonte dell'eterogeneità

**Domanda 8: L'approccio definito "random effects model" è:**

- a) Più conservativo rispetto al "fixed effects model"
- b) Del tutto sovrapponibile al "fixed effects model"
- c) Più utilizzato del "fixed effects model"

**Domanda 9: Perché i risultati degli studi possano essere sottoposti a metanalisi:**

- a) È necessario che siano espressi come rischi
- b) È necessario che siano espressi come rischi o come medie
- c) È necessario che siano espressi in modo omogeneo

**Domanda 10: L'intervallo di confidenza al 95% di una stima:**

- a) È l'intervallo all'interno del quale cade il 95% delle osservazioni
- b) È l'intervallo all'interno del quale c'è una probabilità del 95% che si trovi il valore vero della stima
- c) È l'intervallo all'interno del quale si trova sicuramente il valore vero della stima

**Domanda 11: Nel forest plot, la dimensione del quadrato che rappresenta ogni stima è direttamente proporzionale a:**

- a) L'informatività di ciascuno studio
- b) L'ampiezza dell'intervallo di confidenza
- c) La rappresentatività del campione

**Domanda 12: L'analisi di sensibilità serve:**

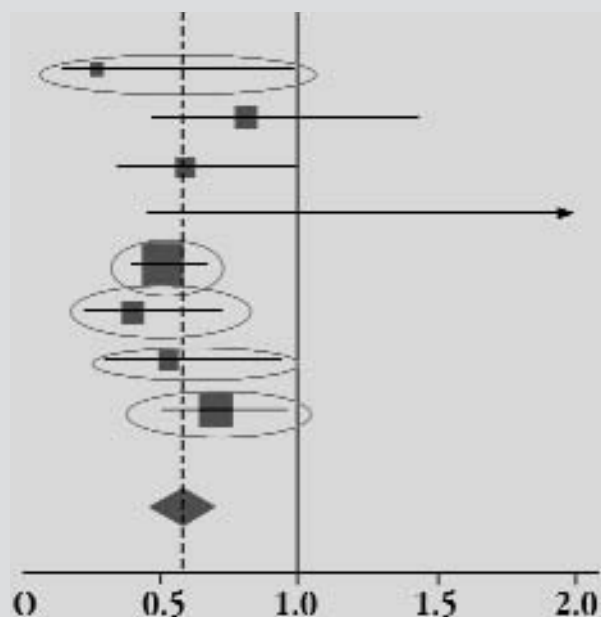
- a) A valutare quanto la stima è robusta
- b) A fornire gli intervalli di confidenza
- c) A ripetere l'analisi per sottogruppi

**Domanda 13: Il bias di pubblicazione riguarda prevalentemente:**

- a) Studi positivi di piccole dimensioni
- b) Studi negativi di piccole dimensioni
- c) Tutti gli studi di piccole dimensioni

**Domanda 14: La presenza di bias di pubblicazione si valuta tramite:**

- a) Il forest plot
- b) La ricerca bibliografica
- c) Il funnel plot

**Domanda 15: Quali tra i seguenti OR sono statisticamente significativi?**



# Varicocele ed infertilità maschile: fisiopatologia ed indicazioni terapeutiche nell'era della procreazione assistita

## Varicocele and Male Infertility: Pathophysiology and Indication for Treatment in the Era of ART

G. MAIO

U.O. Urologia e Andrologia, Casa di Cura Abano Terme Presidio Ospedaliero Regione Veneto, Abano Terme (PD)

**Parole chiave:** Varicocele, Infertilità, Fisiopatologia, Gravidanze, PMA

**Key words:** *Varicocele, Infertility, Pathophysiology, Pregnancy rate, ART*

### Riassunto

Il varicocele è una anomalia vascolare del testicolo il cui riconoscimento risale a circa 20 secoli fa. L'associazione tra varicocele ed infertilità sospettata per secoli è stata dimostrata all'inizio degli anni '50. Da allora numerosi lavori hanno confermato detta correlazione e sottolineato l'utilità della correzione chirurgica; altri lavori però sono giunti a conclusioni opposte ed una recentissima metanalisi degli studi controllati e randomizzati pubblicati nega l'utilità della correzione del varicocele nel soggetto infertile. A questo si aggiunge il fatto che le attuali tecniche di fecondazione assistita consentono di ottenere risultati importanti anche in presenza di parametri seminali marcatamente alterati.

Scopo del lavoro è quello di fare una review aggiornata della letteratura sui meccanismi fisiopatologici che correlano il varicocele all'infertilità maschile, le indicazioni al trattamento nella coppia infertile e le correlazioni con le tecniche di riproduzione assistita (ART).

**Metodologia di studio.** È stata fatta una ricerca sistematica Medline dal gennaio 1979 al dicembre 2004 usando come termini di ricerca "varicocele e fisiopatologia", "varicocele e parametri seminali", "varicocele ed infertilità", "varicocele e gravidanza", "varicocele e tecniche di riproduzione assistita". Sono stati quindi analizzati i lavori integrali pubblicati sulle riviste più diffuse e sono state altresì controllate le "cross-references" dai principali articoli di review.

**Risultati.** C'è una forte evidenza in letteratura che il varicocele è causa di infertilità maschile. I processi cellulari, subcellulari e molecolari attraverso i quali il danno si realizza sembrano essere l'aumento dell'apoptosi delle cellule germinali, il danneggiamento del DNA, l'accumulo nel testicolo di sostanze tossiche quali il cadmio, l'aumento dello stress ossidativo, l'alterazione della reazione acrosomiale.

Anche se gli studi clinici presentano dei grossi limiti metodologici in gran parte dovuti a difficoltà oggettive, è opinione largamente prevalente che l'intervento migliora la qualità del liquido seminale, consente di recuperare la fertilità naturale ed in base ai primi studi migliora i risultati delle tecniche di fecondazione assistita o permette l'accesso a tecniche meno invasive. Esiste anche una importante popolazione di soggetti in cui l'intervento non sembra apportare alcun beneficio.

### Summary

*Varicocele is a venous abnormality first described some 20 centuries ago. Its correlation with male infertility, suspected for centuries, was demonstrated in 1952. Since then many authors have confirmed this correlation and have highlighted the importance of varicocelectomy as an effective cure for infertility. Other studies, on the contrary, have reported very different results and a recent meta-analysis of prospective published randomized trials that evaluated varicocelectomy and pregnancy outcome, negated any benefit of the procedure. Furthermore modern assisted reproduction techniques (ART) provide good results even with greatly impaired semen quality.*

*Aim of the study was to review the medical literature on the pathophysiology of infertility, indications to varicocelectomy in infertile couples and correlations with ART.*

**Methods.** *A systematic Medline review from January 1979 to December 2004 was carried out for this purpose, using "varicocele and pathophysiology", "varicocele and semen parameters", "varicocele and infertility", "varicocele and pregnancy rate", and "varicocele and ART" as search terms. Full text articles published on various journals were analyzed, and cross references from main review articles were checked.*

**Results.** *There is a strong evidence in the literature that varicocele is a cause of male infertility. Apparent mechanisms that lead to infertility are: increased germ cell apoptosis, DNA damage, oxidative stress, abnormal accumulation in the testicles of toxic agents such as cadmium, and defective acrosome reaction. Even though studies on the outcome of varicocelectomy show important limitations, the great majority of them report significant improvement in sperm parameters and pregnancy rate. Early studies evidence that varicocelectomy improves the outcome of ART, or allows the use of less invasive reproduction techniques. However there is an important subgroup of patients in which varicocelectomy does not provide any evident benefit.*

## Introduzione

Il varicocele è una anomalia vascolare del testicolo caratterizzata da una dilatazione delle vene del plesso pampiniforme. Il riconoscimento del varicocele risale al I secolo dopo Cristo quando il medico Aulo Cornelio Celso lo descrisse nella sua enciclopedia "De Medicina": "le vene sono gonfie e attorcigliate al di sopra del testicolo che diventa più piccolo del suo compagno in quanto il suo nutrimento diventa insufficiente"<sup>1</sup>. Il termine varicocele fu coniato da Curling nel 1843 riferendosi ad una dilatazione delle vene testicolari nel plesso pampiniforme<sup>2</sup>. Nel 1948 Palomo introdusse la tecnica di legatura alta della vena gonadica per correggere il varicocele.

L'associazione tra varicocele ed infertilità ipotizzata da secoli, fu dimostrata da Tulloch nel 1952<sup>3</sup>; l'Autore riportò il caso di un paziente azoospermico affetto da varicocele con quadro di arresto maturativo alla biopsia testicolare nel quale l'intervento di varicocelectomia consentì un marcato miglioramento dei parametri seminali seguito da gravidanza spontanea. Negli anni successivi numerosi Autori riportarono l'associazione tra varicocele ed infertilità e descrissero il miglioramento dei parametri seminali dopo correzione chirurgica<sup>4-10</sup> e l'intervento di varicocelectomia si affermò come il trattamento principale dell'infertilità maschile.

Dopo questo iniziale entusiasmo comparvero i primi lavori che mettevano in discussione l'efficacia del trattamento chirurgico nel varicocele infertile<sup>11-12</sup> ed ancora di più lo sono stati dopo l'introduzione delle tecniche di fecondazione assistita<sup>13-15</sup>. Una recentissima metanalisi dei risultati della correzione del varicocele in coppie infertili eseguita sugli studi controllati e randomizzati pubblicati in letteratura nega l'utilità della correzione<sup>16</sup>.

Lo scopo di questo lavoro è quello di fare una review aggiornata della letteratura sui meccanismi fisiopatologici che correlano il varicocele all'infertilità maschile, le indicazioni al trattamento nella coppia infertile e le correlazioni con le tecniche di riproduzione assistita (ART).

A questo proposito è stata fatta una ricerca sistematica Medline dal 1979 al dicembre 2004 usando come termini di ricerca "varicocele e fisiopatologia", "varicocele e parametri seminali", "varicocele ed infertilità", "varicocelectomia e pregnancy rate" "varicocele e tecniche di riproduzione assistita", sono state altresì controllate le "cross-references" dai principali articoli di review; sono stati quindi analizzati i lavori integrali pubblicati sulle più diffuse riviste di

urologia, andrologia, medicina della riproduzione, ginecologia e ostetricia, medicina.

## Varicocele ed Infertilità: Fisiopatologia

Le evidenze maggiori che supportano l'ipotesi che il varicocele ha un effetto deleterio sulla fertilità maschile sono le seguenti<sup>17-20</sup>:

- a) prevalenza maggiore del varicocele nei maschi infertili rispetto alla popolazione generale;
- b) associazione tra varicocele e danno testicolare;
- c) comparsa di anomalie testicolari nei modelli animali;
- d) miglioramento dei parametri seminali e della fertilità dopo intervento correttivo.

### PREVALENZA MAGGIORE DEL VARICOCELE NEI MASCHI INFERTILI

La prevalenza del varicocele nella popolazione generale è stimata intorno al 15% (2-22%)<sup>20-25</sup> mentre la prevalenza del varicocele nel maschio infertile varia dal 19 al 41%<sup>26-30</sup> lo studio numericamente più importante è stato promosso dall'OMS (WHO 1992) in 24 paesi: su 9.034 coppie infertili il varicocele è stato diagnosticato nel 25,4% dei maschi con anomalie seminali contro l'11,7% dei maschi con parametri seminali normali.

Anche se qualche Autore nega la validità degli studi di prevalenza perché usano criteri diagnostici differenti e presentano grande variabilità di risultato tra di loro<sup>15-31</sup>, i dati generali della letteratura confermano una significativa maggiore prevalenza del varicocele nella popolazione infertile.

#### *Associazione tra varicocele e danno testicolare*

Il danno testicolare è stato documentato in vari modi:

- presenza di ipotrofia testicolare nel varicocele, descritta già 20 secoli fa da Celso e riportata anche in recenti studi<sup>32-34</sup>;
- mancato sviluppo del testicolo nell'adolescente descritta da vari Autori<sup>35-38</sup>;
- presenza all'esame istologico e citologico testicolare di quadri di ipospermatogenesi, arresti maturativi a vari livelli e quadri di Sertoli cell-only (SCOS) accanto peraltro a quadri istologici normali<sup>10-39-42</sup>; le alterazioni quando presenti sono bilaterali<sup>39</sup>;
- miglioramento del quadro istologico dopo varicocelectomia anche in soggetti azoospermici<sup>3-39-41</sup>.

### COMPARSA DI ANOMALIE TESTICOLARI NEI MODELLI ANIMALI

I modelli animali sviluppati sin dagli anni '70 dimostrano che il varicocele provoca un danno testicolare<sup>1-43-44</sup>.

## MIGLIORAMENTO DEI PARAMETRI SEMINALI E DELLA FERTILITÀ DOPO INTERVENTO CORRETTIVO

I miglioramenti dei parametri seminali e del pregnancy rate (PR) dopo correzione del varicocele saranno trattati più avanti.

## Fisiopatologia

Il varicocele si sviluppa a causa dell'inversione di flusso nella vena gonadica interna fino al plesso pampiniforme<sup>19</sup>; studi anatomici e flebografici hanno dimostrato che il reflusso si verifica per l'assenza o l'incompetenza delle valvole lungo l'intera vena gonadica<sup>45-48</sup>. L'inversione di flusso determina a livello testicolare un aumento della temperatura, un aumento della pressione idrostatica, un aumento della stasi venosa, una riduzione della pressione parziale di ossigeno e secondo alcuni anche reflusso di sostanze gonadotossiche dal surrene e dal rene<sup>49-53</sup>.

L'ipertermia sembra essere il meccanismo fisiopatologico più rilevante<sup>17 19</sup>, uno studio condotto da Wright e Goldstein<sup>54</sup> su 119 soggetti con varicocele e 45 controlli sani ha dimostrato una differenza significativa della temperatura testicolare tra varicocele e controlli prima dell'intervento di circa 1 grado (34°C vs. 33 °C – p < 0,001), dopo l'intervento la temperatura testicolare scendeva a valori quasi identici al gruppo di controllo.

I meccanismi cellulari e molecolari attraverso i quali si realizza il danno della spermatogenesi sembrano essere i seguenti: a) induzione dell'apoptosi; b) aumento dello stress ossidativo (OS); c) alterazioni della reazione acrosomiale.

## INDUZIONE DELL'APOPTOSI

La spermatogenesi è un processo che porta alla produzione di milioni di spermatozoi ogni giorno e l'apoptosi è un processo fisiologico fondamentale che regola la quantità e la qualità degli spermatozoi emessi. L'apoptosi è, come noto, la morte cellulare che a livello macromolecolare si manifesta con una frammentazione del DNA e come tale viene da noi riconosciuta e rilevata mediante TUNEL assay<sup>55</sup>. L'apoptosi può colpire tutte e tre le linee germinali, spermatogoni, spermatociti e spermatozoi, si è visto che in condizioni fisiologiche l'apoptosi è aumentata nei soggetti anziani<sup>56</sup>.

Il processo di apoptosi è regolato a 3 livelli<sup>57-60</sup>:

a) a livello di membrana cellulare: sono presenti recettori della famiglia dei tumor necrosis factor (TNFR) noti come "Fas" e "Fas ligand" presenti

rispettivamente sulle cellule germinali e sulle cellule del Sertoli;

b) a livello citoplasmatico: sono presenti alcune proteasi della famiglia delle "caspasi";

c) a livello nucleare: sono presenti geni regolatori dell'apoptosi che comprendono i geni p53 e Bcl-2. Il gene p53 in risposta ad un danno del DNA blocca la cellula in fase G1 dando tempo alla cellula di riparare il danno, se il danno al DNA è irreparabile il p53 avvia il processo di morte cellulare stimolando il legame del recettore di membrana Fas al Fas ligand.

Il sistema "Fas" nel testicolo è stato identificato come un sistema fondamentale nella regolazione dell'apoptosi<sup>57 61</sup> esiste anche una forma solubile del sistema Fas (sFas) che legandosi al recettore della cellula germinale Fas blocca l'apoptosi.

L'importanza del sistema Fas è stata evidenziata di recente da uno studio molto interessante di Fujsawa et al.<sup>62</sup> su 27 varicoceli oligozoospermici, 59 oligozoospermici da altre cause e 34 soggetti sani; lo studio ha documentato che i pazienti con varicocele presentavano livelli di sFas nel liquido seminale significativamente inferiori rispetto agli infertili da altra causa ed ancora di più rispetto ai soggetti sani; i livelli di sFas si correlavano significativamente con la concentrazione nemaspermica; la correzione del varicocele determinava un significativo aumento dei livelli di sFas nel liquido seminale.

Nel varicocele un aumento dell'apoptosi è stato dimostrato sia in modelli animali<sup>55</sup> che nell'uomo. Simsek et al.<sup>63</sup> hanno riportato una percentuale media di cellule in apoptosi pari al 14,7% in soggetti affetti da varicocele rispetto al 2% dei controlli. Bacchetti et al.<sup>64</sup> hanno riportato fino al 10% di cellule spermatiche in apoptosi in soggetti con varicocele rispetto allo 0,1% nei soggetti normali.

I meccanismi attraverso i quali il varicocele induce un aumento dell'apoptosi sembrano essere: a) aumento della concentrazione di cadmio nel testicolo; b) riduzione degli androgeni intratesticolari; c) danno del DNA.

È stato visto che una elevata concentrazione di ione cadmio aumenta l'apoptosi nel testicolo<sup>65 66</sup>; Benoff et al.<sup>67</sup> in uno studio controllato hanno documentato la presenza di elevate concentrazione di ione cadmio solo nel varicocele con ipospermatogenesi. In un lavoro pubblicato pochi mesi fa, gli stessi Autori hanno rilevato che un'elevata presenza dello ione cadmio intratesticolare si correla negativamente con la ripresa della spermatogenesi dopo chirurgia e lo hanno proposto come test prognostico routinario<sup>68</sup>.

Un aumento dello ione cadmio è stato segnalato anche nei forti fumatori<sup>69</sup>.

Un'altra via per indurre l'apoptosi sembra essere la riduzione degli androgeni intratesticolari e dei recettori androgenici dimostrata in modelli animali ed anche nell'uomo<sup>43 70-75</sup>. Un'alterazione del DNA nel varicocele è stata dimostrata da vari Autori<sup>76 77</sup> mediata anche da un aumento dello stress ossidativo (v. in seguito); Zini et al.<sup>78</sup> hanno documentato un miglioramento statisticamente significativo dell'integrità del DNA dopo varicocelectomia su 37 pazienti.

### AUMENTO DELLO STRESS OSSIDATIVO

Lo stress ossidativo (OS) è l'equilibrio che deriva dall'azione ossidante dei ROS e dall'azione di sostanze antiossidanti che nel loro insieme costituiscono la capacità antiossidante totale (TAC). I ROS (Reactive Oxygen Species) comprendono una serie di molecole anioni superossido, radicale idrossilico, ossido nitrico, perossido di idrogeno<sup>79 80</sup>. Gli spermatozoi quando vengono incubati in ambiente aerobico hanno la capacità di produrre ROS; tale produzione è fisiologica ed è utile allo spermatozoo in numerose funzioni tra cui l'induzione della reazione acrosomiale e l'adesione all'ovocita<sup>81 82</sup>, un eccesso di ROS può essere però dannoso. Nelle persone sane il plasma seminale contiene scavengers naturali o antiossidanti che neutralizzano gli effetti dannosi dei ROS. In condizioni patologiche l'eccessiva produzione di ROS supera la capacità antiossidante totale (TAC) e di conseguenza aumenta lo stress ossidativo (OS)<sup>83 84</sup>.

L'aumento dello stress ossidativo danneggia i lipidi di membrana e determina alterazioni della morfologia (a carico della testa dello spermatozoo principalmente), alterazioni della motilità ed alterazione dei processi di fusione con l'ovocita<sup>85 86</sup>; l'aumento dell'OS comporta altresì un danno della cromatina nucleare e determina frammentazione del DNA<sup>76 87-90</sup>. La concentrazione di ROS confrontata con i soggetti normali è risultata significativamente più elevata sia nei varicocele infertili che in quelli fertili<sup>91 92</sup>. Oltre ad un aumento dei ROS è stato riscontrato nel varicocele una riduzione della capacità antiossidante totale (TAC) che determina di conseguenza un ulteriore aumento dell'OS<sup>93-95</sup>.

Un aumento significativo dell'OS associato ad aumento del danno al DNA è stato riscontrato in soggetti infertili con varicocele rispetto ad infertili da altre cause ed a soggetti sani<sup>76</sup>. È stata riportata anche una variazione dell'OS in funzione del grado di varicocele<sup>96</sup>.

### ALTERAZIONI DELLA REAZIONE ACROSOMIALE

I processi attraverso i quali il varicocele si associa ad infertilità in soggetti normospermici, sia pure ancora controversi, sono stati comunque oggetto di numerosi studi. Si ritiene che in questi soggetti ci sia un difetto funzionale dello spermatozoo piuttosto che un'alterazione della spermatogenesi e si ritiene che questo difetto possa coinvolgere l'induzione della reazione acrosomiale nella sede di legame dello spermatozoo alla zona pellucida<sup>97 98</sup>. Glazier et al. di recente<sup>99</sup> hanno presentato uno studio in cui il 48% dei soggetti con varicocele presentava un'alterazione della reazione acrosomiale, dopo l'intervento nel 35% dei casi si è avuta una normalizzazione del processo.

La reazione acrosomiale è un meccanismo complesso che ha richiesto studi molecolari molto minuziosi. Benoff et al.<sup>100</sup> hanno evidenziato che la reazione è un processo calcio dipendente ed in condizioni fisiologiche a seguito di stimoli vari (perdita del colesterolo di superficie, stimolazione mannosio-mediata) si verifica la penetrazione di ioni calcio all'interno dello spermatozoo che avvia il processo della reazione.

Un'alterazione della normale pervietà di membrana dei canali del calcio è stata dimostrata nei soggetti affetti da varicocele<sup>101 102</sup>; si pensa che i canali del calcio possano essere bloccati anche da sostanze tossiche ambientali quali cadmio, zinco, nickel, alluminio, piombo. Gli stessi Autori<sup>103</sup> avevano riportato un aumento del cadmio ed una riduzione dello zinco nel liquido seminale di soggetti infertili con varicocele.

### Efficacia dell'Intervento

Sebbene il varicocele venga comunemente considerato come causa curabile di infertilità e siano stati prodotti a riguardo decine e decine di studi, da oltre 20 anni si continua a mettere in dubbio questa affermazione. Questo è dovuto a varie ragioni:

- a) gli studi sin qua prodotti sono prevalentemente retrospettivi;
- b) gli studi prospettici spesso non sono controllati e gli studi controllati sono relativamente pochi;
- c) gli studi prospettici controllati e randomizzati che rappresenterebbero la metodologia di studio più appropriata sono pochissimi ed analizzati attentamente presentano numerosi limiti di altra natura (v. oltre);
- d) l'*end-point* primario di molti studi vale a dire il pregnancy rate non sempre è realistico dal momento che esiste una sub-popolazione con alterazioni molto gravi dei parametri seminali;



e) il varicocele si presenta come una patologia molto variegata non solo perché circa 2/3 dei soggetti non presentano infertilità<sup>104</sup> ma anche perché la popolazione degli infertili è molto eterogenea ed esiste certamente una sub-popolazione in cui l'intervento non dà alcun miglioramento.

Le difficoltà di produrre degli studi prospettici controllati e randomizzati sono dovute a varie ragioni. Alcuni Autori<sup>105 106</sup> hanno affrontato questo tema giungendo alla conclusione che uno studio prospettico randomizzato è eticamente difficile da eseguire perché:

- molti pazienti si aspettano di essere operati;
- l'intervento correttivo è mini-invasivo;
- il desiderio di diventare genitori è così forte nella coppia infertile che la partecipazione ad uno studio che potrebbe ritardare il loro obiettivo risulta per molti inaccettabile.

Chi accetta diventa così una minoranza, verosimilmente non rappresentativa.

Passiamo adesso ad esaminare i risultati dell'intervento ed in particolare la modificazione dei parametri seminali e del pregnancy rate sulla base dei lavori pubblicati.

## Parametri seminali

Il miglioramento dei parametri seminali dopo correzione del varicocele è un dato largamente diffuso in letteratura e non viene posto in dubbio nemmeno da quegli Autori che mettono in discussione l'utilità stessa della correzione<sup>14 16</sup>, sono pochi infatti gli studi che affermano il contrario. Schlesinger et al.<sup>105</sup> in una revisione della letteratura analizzano 16 studi per un totale di 1.077 soggetti e riportano un miglioramento statisticamente significativo dei parametri seminali in circa il 70% dei casi. Il parametro che tende a migliorare di più è certamente la concentrazione degli spermatozoi mentre il miglioramento della motilità è più controverso<sup>105</sup>.

## Pregnancy rate

La Tabella I mostra i dati riportati in letteratura sul pregnancy rate dopo correzione del varicocele. La Tabella inizia con i dati cumulativi di 65 studi pubblicati fino al 1994<sup>105</sup>, a cui è stato aggiunto uno stu-

**Tab. I.** Pregnancy rate dopo correzione del varicocele. *Pregnancy rate after varicocelectomy.*

Autori	Anno	N. casi	Pregnancy rate
Schlesinger et al. (Review 65 Studi)	1994	6828	36,95%*
Menchini-Fabris <sup>107</sup>	1984	324	34,2%
Marmar et al. <sup>108</sup>	1994	186	35,6%
Tauber et al. <sup>109</sup>	1994	79	42%
Madgar et al. <sup>110</sup>	1994	45	60%
Fuse et al. <sup>111</sup>	1995	60	30%
Punekar et al. <sup>112</sup>	1996	28	17%
Segenreich et al. <sup>113</sup>	1997	136	41,6%
Seftel et al. <sup>114</sup>	1997	30	40%
Hargreave et al. <sup>115</sup>	1997	89	35%
Nieschlag et al. <sup>14</sup>	1998	62	29%
Abdulmaaboud et al. <sup>116</sup>	1998	301	38,9%
Kamal et al. <sup>117</sup>	2001	159	48%
Matkov et al. <sup>118</sup>	2001	58	26%
Perimenis et al. <sup>119</sup>	2001	146	46,6%
Jungwirth et al. <sup>120</sup>	2001	272	48%
Onozawa et al. <sup>121</sup>	2001	31	60%
Cayan et al. <sup>122</sup>	2002	540	36,6%
Trombetta et al. <sup>123</sup>	2003	560	33,7%
O'Brien et al. <sup>124</sup>	2004	110	35%
Pamplona et al. <sup>125</sup>	2004	157	22,4%
Nabi et al. <sup>126</sup>	2004	45	40%
Totale		10.246	
Media			38,02%
Media Ponderata			37,1%

\* = Media ponderata.



**Tab. II.** Pregnancy rate dopo correzione del varicocele: studi controllati. *Pregnancy rate after varicocelelectomy: controlled studies.*

Autori	Casistica Intervento	Pregnancy rate	Casistica Controllo	Pregnancy rate
Steward et al. 1974 <sup>127</sup>	20	55%	28	7%
Cockett et al. 1979 <sup>128</sup>	56	25%	237	12%
Nilsson et al. 1979 <sup>11</sup>	51	8%	45	18%
Newton et al. 1980 <sup>129</sup>	149	34%	38	21%
Rodrigues Netto et al. 1984 <sup>130</sup>	38	47%	28	25%
Vermeulen et al. 1984 <sup>131</sup>	62	24%	20	40%
Aafijes et al. 1985 <sup>132</sup>	156	36%	369	16%
Okuyama et al. 1988 <sup>133</sup>	141	30%	83	18%
Rageth et al. 1992 <sup>106</sup>	55	42%	22	23%
Madgar et al. 1994 <sup>110</sup>	25	60%	20	10%
Glezerman et al. 1995 <sup>130 134</sup>	127	34%	61	13%
Nieschlag et al. 1998 <sup>14</sup>	62	29%	63	25%
Perimenis et al. 2001 <sup>119</sup>	146	47%	62	13%
Onozawa et al. 2001 <sup>121</sup>	10	60%	18	28%
O'Brien et al. 2004 <sup>124</sup>	110	35%	94	25%
Totale	1208		1188	
Media Ponderata		35,01%		17,08%

dio pubblicato da Menchini-Fabris et al. che ci è sembrato significativo, e prosegue con i singoli studi pubblicati negli ultimi 10 anni.

La casistica globale è di 85 studi con 10.246 soggetti ed una media ponderata del tasso di gravidanze pari al 37,1%. Va detto che la significatività di questa casistica non deriva dalla qualità dei singoli studi che certamente presentano molti limiti, come sottolineato in precedenza, ma dalla quantità complessiva dei casi e dei centri coinvolti.

Nella Tabella II vengono riportati i risultati degli studi controllati che confermano sostanzialmente i valori di pregnancy rate riportati in Tabella I ed evidenziano il fatto che esiste una differenza statisticamente significativa in termini di PR tra varicoceli operati e non operati.

Un discorso a parte meritano gli studi controllati e randomizzati di cui si è tanto parlato negli ultimi anni.

### Studi randomizzati e pregnancy rate

Evers e Collins<sup>16</sup> hanno presentato di recente una metanalisi degli studi controllati e randomizzati pubblicati in letteratura che ha avuto un grosso impatto sui media ed ha fatto discutere molto anche gli addetti ai lavori. Gli Autori riportano 7 lavori<sup>11 14 110 135-138</sup> con 540 soggetti arruolati complessivamente di cui 281 sottoposti ad intervento e 259 ad osservazione (gruppo di controllo). Le gravidanze sono state 61

(22%) tra i trattati e 50 (19%) tra i controlli ( $p = ns$ ). Gli Autori pur riconoscendo grossi limiti ai singoli studi, concludevano che il trattamento del varicocele in coppie infertili è da sconsigliare.

Andando ad analizzare i singoli studi si osserva che:

- il criterio di randomizzazione viene descritto solo in uno studio<sup>14</sup>;
- 3 studi<sup>136-138</sup> comprendevano esclusivamente varicoceli subclinici ed un quarto li comprendeva in parte<sup>135</sup>;
- 3 studi includevano pazienti con parametri seminali normali<sup>11 135 138</sup>;
- in uno studio le coppie in attesa di trattamento che concepivano erano assegnate al gruppo di controllo<sup>11</sup>;
- le informazioni sullo stato di fertilità della partner erano spesso generiche od assenti e la maggior parte degli studi non riportava nemmeno l'età della partner;
- solo uno studio<sup>110</sup> escludeva i casi con grave alterazione dei parametri seminali per i quali era improbabile che si potesse ottenere una gravidanza spontanea;
- in 5 studi su 7 il pregnancy rate era irrealistico rispetto a tutta la letteratura pubblicata negli ultimi 50 anni<sup>11 135-138</sup> e negli studi che includevano soltanto varicoceli subclinici<sup>136-138</sup> confermava quello che comunemente si pensa vale a dire che questi varicoceli hanno un ruolo marginale nell'infertilità;

- h) i restanti 2 studi presentavano risultati opposti:
- lo studio di Madgar et al.<sup>110</sup> eseguito su 45 pazienti di cui 25 trattati subito e 20 dopo un anno di attesa (cross-over), che escludeva dallo studio soggetti con alterazione marcata dei parametri seminali, ha dimostrato un PR del 44,4% nel gruppo trattato rispetto al 10% del gruppo di controllo; i 20 pazienti di controllo dopo il trattamento hanno avuto un PR del 60%;
  - lo studio di Nieschlag et al.<sup>14</sup>, eseguito su 125 pazienti di cui 63 trattati con chirurgia e 62 controlli non trattati, che includeva anche soggetti con gravi alterazioni dei parametri seminali, ha riportato gravidanze nel 29% dei trattati contro il 25,4% dei controlli (p = ns);
- i) entrambi questi ultimi studi avevano avuto elevati tassi di drop out nella fase di reclutamento.

Queste osservazioni confermano quindi quanto espresso in precedenza che è sicuramente difficile nel varicocele con infertilità fare degli studi secondo i principi della evidence based medicine e certamente questi lavori anche se controllati e randomizzati, non ne sono espressione. Ne consegue che la metanalisi di Evers e Collins partendo da studi improponibili non può che portare a conclusioni improponibili.

Le indicazioni al trattamento vanno pertanto ricercate nella letteratura nel suo complesso.

## Varicocele ed ART

Certamente l'end point primario nel trattamento del paziente infertile con varicocele è rappresentato dal pregnancy rate ma nell'era delle tecniche di riproduzione assistita (ART) un obiettivo secondario ma certamente importante è quello di verificare se la correzione del varicocele possa migliorare i risultati delle ART e qual è l'approccio da privilegiare sia in un'ottica di tipo clinico che di tipo economico. È stato riportato che il miglioramento dei parametri seminali migliora i risultati delle ART<sup>139 140</sup> e che il miglioramento dei parametri seminali riduce i costi per gravidanza<sup>141</sup>.

I lavori che correlano varicocele ed ART sono ancora pochi; proponiamo di seguito quelli che ci sono sembrati più significativi.

*Ashkenazi et al.*<sup>142</sup> hanno riportato uno studio su 22 coppie infertili con partner maschile affetto da varicocele e partner femminile normale (12 coppie) o subfertile (10 coppie) sottoposti a ripetuti cicli di FIVET senza beneficio; dopo correzione del varicocele il 40% delle coppie del gruppo A ed il 20% del gruppo B hanno avuto gravidanze con FIVET.

*Yamamoto et al.*<sup>143</sup> hanno riportato una serie di 13 coppie infertili con varicocele ed alterazioni seminali marcate ripetutamente sottoposti a cicli di FIVET senza beneficio; dopo intervento hanno avuto un PR del 31% con FIVET.

*Daitch et al.*<sup>144</sup> con uno studio prospettico controllato hanno voluto verificare se la correzione del varicocele migliora i risultati della inseminazione intrauterina (IUI); a tale proposito 58 coppie infertili con partner maschile affetto da varicocele e parametri seminali alterati e donne normali (valutate anche per pervietà tubarica) sono state suddivise in 2 gruppi: 34 pazienti sottoposti a varicolectomia e successivamente ad IUI (101 cicli) e 24 coppie (gruppo di controllo) direttamente ad IUI (63 cicli); i parametri seminali dei pazienti operati erano moderatamente peggiori di quelli non operati al momento dell'inseminazione (7,2 vs. 14,8 milioni di spermatozoi totali mobili – p = ns); il pregnancy rate è stato 32,4% nei pazienti operati e 16,7% dei pazienti non operati; ancora più netta la differenza riguardo i bambini nati vivi: 32,4% negli operati e 4,2% nei non operati (1/24). L'analisi statistica mediante regressione dei fattori che all'analisi univariata sembravano intervenire in questo risultato (età della donna, pregressa chirurgia pelvica della donna, assenza/presenza di stimolazione ovulatoria, correzione del varicocele) hanno dimostrato che la correzione del varicocele risultava unica variabile indipendente del PR.

*Cayan et al.*<sup>122</sup> hanno riportato la loro esperienza su 540 soggetti infertili con varicocele sottoposti a correzione microchirurgica e stratificati in base al numero di spermatozoi totali mobili (STM) pre- e post-operatori in 4 gruppi a seconda del tipo di tecnica di ART a cui potevano essere candidati: il 1° gruppo comprendeva candidati ad ICSI (<= 1.500.000 STM), il 2° gruppo candidati a FIVET (1,5-5 milioni STM), il 3° gruppo ad IUI (5-20 milioni STM), il 4° gruppo soggetti con > 20 milioni STM per i quali c'era l'aspettativa di gravidanza spontanea. 31% dei candidati ICSI prima dell'intervento, divennero candidati a IUI o a gravidanza spontanea dopo intervento, 53% di quelli candidati a FIVET divennero candidati a IUI o gravidanza spontanea, 42% di quelli candidati a IUI divennero candidati a gravidanza spontanea ed infine 11% dei pazienti candidati a gravidanza spontanea peggiorarono i parametri seminali.

*Schlegel*<sup>130</sup> ha analizzato nelle coppie infertili con varicocele il rapporto costo/beneficio con 2 modalità di trattamento: a) correzione del varicocele come primo trattamento; b) ICSI come primo trattamento.

L'efficacia di ciascun provvedimento è stata stimata sulla base degli studi controllati della letteratura (30% per la correzione del varicocele e 28% per l'ICSI al primo ciclo) ed i costi sono stati stimati sulla base delle tariffe presso 4 centri leader negli USA, analizzando le complicanze e quantificando i relativi costi per ciascuna opzione di trattamento è risultato che il costo per ciascun bambino nato vivo risultava essere pari a 26.268 dollari con intervento come primo trattamento (IC 95% 19.138-44.656) e 89.091 dollari quando la ICSI era il primo trattamento (IC 95% 78.720-99.462); l'Autore concludeva sottolineando che il trattamento primario del varicocele non è soltanto efficace in termini economici ma anche clinici in quanto a parità di percentuali di successo l'intervento tratta la causa e consente gravidanze spontanee successive senza i rischi ed i costi di una ICSI.

*Penson et al.*<sup>145</sup>, che hanno confrontano il rapporto costo/beneficio tra la correzione immediata del varicocele ed il ricorso a tecniche di fecondazione assistita (IUI-FIVET) come primo approccio, sono giunti a risultati simili.

## Conclusioni

C'è una forte evidenza che il varicocele è causa di infertilità maschile ed è di gran lunga la causa più comune. I meccanismi fisiopatologici sono rappresentati da un aumento della temperatura testicolare, da una stasi venosa, da ipossia e forse anche da un re-

flusso di catecolamine. I processi cellulari, subcellulari e molecolari attraverso i quali il danno si realizza sembrano essere l'aumento dell'apoptosi delle cellule germinali, il danneggiamento del DNA, l'accumulo nel testicolo di sostanze tossiche quali il cadmio, l'aumento dello stress ossidativo, l'alterazione della reazione acrosomiale.

Anche se gli studi clinici presentano dei grossi limiti metodologici in gran parte dovuti a difficoltà oggettive, sembra comunque consolidato che l'intervento migliora la qualità del liquido seminale ed in oltre un terzo dei casi consente di recuperare la fertilità naturale; in un altro 30% circa l'intervento migliora la qualità dello sperma consentendo in base ai primi studi di migliorare anche i risultati delle tecniche di fecondazione assistita o di poter accedere a tecniche di fecondazione assistita meno invasive. Concludiamo pertanto a tale proposito citando il "Report on varicocele and infertility" 2004 dell'American Urological Association e dell'American Society for Reproductive Medicine<sup>146</sup>: "il trattamento del varicocele dovrebbe essere preso in considerazione in presenza di varicocele palpabile con anomalia dei parametri seminali e partner femminile normale".

È innegabile che esiste circa un 30% di casi in cui l'intervento non sembra apportare alcun beneficio ed ancora non sappiamo perché e come identificare questa sub-popolazione. È necessario a nostro avviso investire energie e risorse in questa direzione per capire meglio una patologia che resta comunque la causa di infertilità maschile maggiormente curabile.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Saypol DC. *Varicocele*. J Androl 1981;2:61.
- <sup>2</sup> Noske HD, Weidner W. *Varicocele – a historical perspective*. World J Urol 1999;17:151-7.
- <sup>3</sup> Tulloch WS. *A consideration of sterility factors in the light of subsequent pregnancies*. Edimburgh Med J 1952;59:29-34.
- <sup>4</sup> Russel JK. *Varicocele in groups of fertile and subfertile males*. BMJ 1954;1:1231.
- <sup>5</sup> Tulloch WS. *Varicocele in subfertility, results of treatment*. BMJ 1955;2:356.
- <sup>6</sup> Young D. *The influence of varicocele on human spermatogenesis*. Brit J Urol 1956;28:426.
- <sup>7</sup> Scott LS. *Varicocele as treatable cause of subfertility*. Brit J Med 1961;1:788.
- <sup>8</sup> Charny CW. *Effects of varicocele on fertility*. Fertil Steril 1962;13:47-56.
- <sup>9</sup> MacLeod J. *Seminal cytology in presence of varicocele*. Fertil Steril 1965;16:735-57.
- <sup>10</sup> Dubin L, Hotchkiss RS. *Testis biopsy in subfertile men with varicocele*. Fertil Steril 1969;20:50-7.
- <sup>11</sup> Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. *Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction?* Br J Urol 1979;51:591-6.
- <sup>12</sup> Baker HW, Burger HG, de Kretser DM, Hudson B, Rennie GC, Straffon WG. *Testicular vein ligation and fertility in men with varicoceles*. Br Med J 1985;291:1678-80.
- <sup>13</sup> Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM. *Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica*. Hum Reprod 1995;10:347-53.
- <sup>14</sup> Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. *Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica*. Hum Reprod 1998;13:2147-50.
- <sup>15</sup> Silber SJ. *The varicocele dilemma*. Hum Reprod Update 2001;7:70-7.
- <sup>16</sup> Evers JLH, Collins JA. *Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review*. Lancet 2003;361:1849-52.

- 17 Benoff S, Gilbert BR. *Varicocele and male infertility: part I*. Preface Hum Reprod Update 2001;7:47-54.
- 18 Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. *Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles*. J Urol 1996;155:1287-90.
- 19 Marmar JL. *The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information*. Hum Reprod Update 2001;7:461-72.
- 20 Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Pomerol JM, Weidner W. *EAU Guidelines on Infertility Varicocele* 2004:31-5.
- 21 Steeno O, Knops J, Declerck L. *Prevention of fertility disorders by detection and treatment of varicocele at school and college age*. Andrologia 1976;8:47-53.
- 22 Thomason AM, Fariss BL. *The prevalence of varicoceles in a group of healthy young men*. Milit Med 1979;144:181-2.
- 23 Belker AM. *The varicocele and male infertility*. Urol Clin North Am 1981;8:41-51.
- 24 Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA. *The incidence of varicocele in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography*. J Urol 1994;151:1535-8.
- 25 Martin-Du Pan RC, Bischof P, Campana A, Morabia A. *Relationship between etiological factors and total motile sperm count in 350 infertile patients*. Arch Androl 1997;39:197-210.
- 26 Dubin L, Amelar R. *Varicocelectomy: 986 cases in a 12 year study*. Urology 1977;10:446-9.
- 27 Greenberg SH, Lipschultz LI, Wein AJ. *Experience with 425 subfertile male patients*. J Urol 1978;119:507-10.
- 28 Marks JL, McMahan R, Lipschultz LI. *Predictive parameters of successful varicocele repair*. J Urol 1986;136:609-12.
- 29 World Health Organization. *The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics*. Fertil Steril 1992;57:1289-93.
- 30 Sigman M, Jarow JP. *Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles*. J Urol 1997;158:605-7.
- 31 Redmon JB, Carey P, Pryor JL. *Varicocele the most common cause of male factor infertility?* Hum Reprod Update 2002;8:53-8.
- 32 Lipschultz LI, Corriere JN Jr. *Progressive testicular atrophy in the varicocele patient*. J Urol 1977;117:175-6.
- 33 Pinto KJ, Kroovand RL, Jarow JP. *Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility*. J Urol 1994;152:788-90.
- 34 Yamamoto M, Katsuno S, Yokoi K, Hibi H, Miyake K. *The effect of varicocelectomy on testicular volume in infertile patients with varicoceles*. Nagoya J Med Sci 1995;58:47-50.
- 35 Kass EJ, Belman AB. *Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation*. J Urol 1987;137:475-6.
- 36 Haans LC, Laven J, Mali WP, Te Velde ER, Wensing CJ. *Testis volumes, semen quality and hormonal patterns in adolescents with and without a varicocele*. Fertil Steril 1991;56:731-6.
- 37 Aragona F, Ragazzi R, Pozzan GB, De Caro R, Munari PF, Milani C, et al. *Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescents with idiopathic varicocele*. Eur Urol 1994;26:61-6.
- 38 Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Miyake K. *Effects of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a randomized prospective study*. Nagoya J Med Sci 1995;58:127-32.
- 39 Aggar P, Johnsen SG. *Quantitative evaluation of testicular biopsies in varicoceles*. Fertil Steril 1978;29:52-7.
- 40 Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. *Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure*. J Urol 1999;162:737-40.
- 41 Abdelrahim F, Mostafa A, Hamdy A, Mabrouk M, el-Kholy M, Hassan O. *Testicular morphology and function in varicocele patients: pre-operative and post-operative histopathology*. Br J Urol 1993; 72:643-47.
- 42 Bettella A, Merico M, Spolaore D, Foresta C. *Needle aspiration testicular cytology as diagnostic parameter in the assessment of varicocele*. Arch Ital Urol Androl 2001;73:3-13.
- 43 Hurt GS, Howard SS, Turner TT. *The effect of unilateral, experimental varicocele are not mediated through the ipsilateral testis*. J Androl 1987;8:403-8.
- 44 Turner TT, Caplis LA, Rhoades CP. *Testicular vascular permeability: effects of experimental lesions associated with impaired testis function*. J Urol 1996;155:1078-82.
- 45 Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N, Fritjoffsson A. *Phlebography in varicocele scroti*. Acta Radiol Diagn 1966;4:517-28.
- 46 Kohler PP. *On the etiology of varicocele*. J Urol 1967;97:741-2.
- 47 Comhaire F, Kannen M, Nahourn C. *Radiological anatomy of the internal spermatic vein(s) in 200 retrograde venograms*. Int J Androl 1981;4:379-87.
- 48 Coolsaet BLRA. *The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management*. J Urol 1980;124:833-9.
- 49 Zorngiotti AW, MacLeod J. *Studies in temperature, human semen quality, and varicocele*. Fertil Steril 1973;24:854-63.
- 50 Comhaire F, Simons M, Kannen M, Vermeulen L. *Testicular arterial perfusion in varicoceles: the role of rapid sequence scintigraphy with technetium in varicocele evaluation*. J Urol 1983;130:923-6.
- 51 Shafik A. *Venous tension patterns in cord veins. II. after varicocele correction*. J Urol 1983;129:749-51.
- 52 Mali WPThM, Amdt JW, Coolsaet BLRA. *Haemodynamic aspects of left-sided varicocele and its association with so-called right-sided varicocele*. Int J Androl 1984;7:297-308.
- 53 Miesusset R, Bujan L. *Testicular heating and its possible contribution to male infertility: a review*. Int J Androl 1995;18:169-84.
- 54 Wright EJ, Young GP, Goldstein M. *Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men*. Urology 1997;50:257-9.
- 55 Caruso A, Barkawi A, Meachman RB. *Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat*. J Urol 2004;171:501-3.
- 56 Brinkworth MH, Weinbauer GF, Bergmann M, Nieschlag E. *Apoptosis as a mechanism of germ cell loss in elderly men*. Int J Androl 1997;20:222-8.
- 57 Lee J, Richburg JH, Younkin SC, Boekelheide. *The fas system is a key regulator of germ cell apoptosis in the testis*. Endocrinology 1997;138:2081-8.



- 58 Fuchs EJ, McKenna KA, Bedi A. *P53-dependent DNA damage-induced apoptosis requires FAS/APO-1 independent activation of CPP32 beta*. *Cancer Res* 1997;57:2250-54.
- 59 Thornberry NA, Lazebnik Y. *Caspases: enemies within*. *Science* 1998;267:1456-62.
- 60 Yin Y, Hawkins KL, De Wolf WC, Morgenthaler A. *Heat stress causes germ cell apoptosis in adult mice*. *J Androl* 1997;18:159-65.
- 61 Pentikainen V, Erkkila K, Dunkel L. *Fas regulates germ cell apoptosis in the human testis in vitro*. *Am J Physiol* 1999;276:E310.
- 62 Fujisawa M, Ishikawa T. *Soluble forms of Fas and Fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele*. *J Urol* 2003;170:2363-5.
- 63 Simsek F, Tirkeri L, Cevik I, Bircan K, Akdas A. *Role of apoptosis in testicular damage caused by varicocele*. *Arch Esp Urol* 1998;51:947-50.
- 64 Baccetti B, Collodel G, Piomboni P. *Apoptosis in human ejaculated cells*. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1998;28:587-96.
- 65 Jones MM, Xu C, Ladd PA. *Selenite suppression of cadmium-induced testicular apoptosis*. *Toxicology* 1997;116:169-75.
- 66 Yan H, Carter CE, Xu C, Singh PK, Jones MM, Johnson JE, et al. *Cadmium-induced apoptosis in the urogenital organs of the male rat and its suppression by chelation*. *J Toxicol Environ Health* 1997;52:149-68.
- 67 Benoff S, Hurley IR, Barcia M, Mandel FS, Cooper GW, Herslag A. *A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility*. *Fertil Steril* 1997;67:336-47.
- 68 Benoff SH, Millan C, Hurley IR, Napolitano B, Marmar JL. *Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele*. *Hum Reprod* 2004;19:616-27.
- 69 Saaranen M, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. *Human seminal plasma cadmium: comparison with fertility and smoking habits*. *Andrologia* 1989;21:140-5.
- 70 Weiss DB, Rodriguez-Rigau L, Smith KD, Steinberg E. *Quantitation of Leydig cells in testicular biopsies or oligospermic men with varicoceles*. *Fertil Steril* 1978;30:305-12.
- 71 Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. *Relationship of varicocele to sperm output and fertility of the partners in infertile couples*. *J Urol* 1978;120:691-4.
- 72 Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, Yong EL. *Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production and male infertility*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3777-82.
- 73 Zirkin BR, Santulli R, Awoniyi CA. *Maintenance of advanced spermatogenic cells in the adult rat testis: quantitative relationship to testosterone concentration with the testis*. *Endocrinology* 1989;124:3043-9.
- 74 Yong EL, Wang Q, Tut TG. *Male infertility and androgen receptor: molecular, clinical and therapeutic aspects*. *Reprod Med Rev* 1997;6:113-31.
- 75 Yoshida KI, Yano M, Chiba K, Honda M, Kitahara S. *CAG repeat length in the androgen receptor gene is enhanced in patients with idiopathic azoospermia*. *Urology* 1999;54:1078-81.
- 76 Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sikka SC, Thomas AJ. *Evaluation of DNA damage from spermatozoa in infertile men with varicocele*. *Fertil Steril* 2003;80:1431-6.
- 77 Aitken RJ, Krausz C. *Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome*. *Reproduction* 2001;122:497-506.
- 78 Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. *Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity*. *Hum Reprod* 2004;17.
- 79 Sharma RK, Agarwal A. *Role of reactive oxygen species in male infertility*. *Urology* 1996;48:835-50.
- 80 Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. *Pathophysiology of varicoceles in male infertility*. *Hum Reprod Update* 2001;7:473-81.
- 81 de Lamirande E, Eiley D, Gagnon C. *Inverse relationship between the induction of human sperm capacitation and spontaneous acrosoma reaction by various biologic fluids and the superoxidescavenging capacity of these fluids*. *Int J Androl* 1993;16:258-66.
- 82 Aitken RJ, Fisher H. *Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefits and risk*. *Bioassays* 1994;16:259-67.
- 83 de Lamirande E, Gagnon C. *Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects*. *Hum Reprod* 1995;10:15-21.
- 84 Alkan I, Simsek F, Haklar G. *Reactive oxygen species production by spermatozoa of patients with idiopathic infertility*. *J Urol* 1997;157:140-3.
- 85 Lopes S, Jurisicova A, Sun J. *Reactive oxygen species: potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa*. *Hum Reprod* 1998;13:896-900.
- 86 Twigg J, Fulton N, Gomez E. *Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effective antioxidants*. *Hum Reprod* 1998;13:1429-36.
- 87 Aitken RJ, Krausz C. *Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome*. *Reproduction* 2001;122:497-506.
- 88 Haaf T, Ward DC. *Higher order nuclear structure in mammalian sperm revealed by in situ hybridization and extended chromatin fibers*. *Exp Cell Res* 1995;219:604-11.
- 89 Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G, Bizzaro D, Bianchi P, Bianchi U. *Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa*. *Rev Reprod* 1999;4:31-7.
- 90 Zini A, Kamal K, Phang D, Willis J, Jarvi K. *Biologic variability of sperm DNA denaturation in infertile men*. *Urology* 2001;58:258-61.
- 91 Hendin BN, Kolettis PN, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A. *Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity*. *J Urol* 1999;161:1831-4.
- 92 Weese DL, Peaster ML, Himsl KK. *Stimulated reactive oxygen species generation in the spermatozoa of infertile men*. *J Urol* 1993;149:64-67.
- 93 Sharma RK, Pasqualotto FF, Nelson DR, Agarwal A. *The reactive oxygen species-total antioxidant capacity (ROS-TAC) score is a new measure of oxidative stress to predict male infertility*. *Hum Reprod* 1999;14:2801-7.
- 94 Mancini A, Conte G, Milardi D. *Relationship between sperm*



- cell ubiquinone and seminal parameters in subjects with and without varicocele. *Andrologia* 1993;30:1-4.
- <sup>95</sup> Pasqualotto FF, Sharma RK, Kobayashi H, Nelson DR, Thomas AJ Jr, Agarwal A. *Oxidative stress in normospermic men undergoing infertility evaluation*. *J Androl* 2001;22:316-22.
- <sup>96</sup> Allamaneni SS, Naughton CK, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A. *Increased seminal reactive oxygen species levels in patients with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size*. *Fertil Steril* 2004;82:1684-6.
- <sup>97</sup> Rogers BJ, Mygatt GG, Soderdahl DW, Hale RW. *Monitoring of suspected infertile men with varicocele by the sperm penetration assay*. *Fertil Steril* 1985;44:800-5.
- <sup>98</sup> Vigil P, Wohler C, Bustos-Obregon E. *Assessment of sperm function in fertile and infertile men*. *Andrologia* 1994;26:55-60.
- <sup>99</sup> Glazier D, Mannar JL, Diamond SM. *A modified acrosome induction test*. *Arch Androl* 2000;44:59-64.
- <sup>100</sup> Benoff S, Barcia M, Hurley IR, Cooper GW, Mandel FS, Heyner S, et al. *Classification of male factor infertility relevant to in vitro fertilization insemination strategies using mannose ligands, acrosome status and anti-cytoskeletal antibodies*. *Hum Reprod* 1996;11:1905-18.
- <sup>101</sup> Benoff S, Goodwin LO, Hurley IR. *Variation in region IS6 of the L-type voltage-dependent calcium ( $Ca^{++}$ ) channel (L-VDCC) alpha-1 subunit in testis and sperm: implications for role of cadmium ( $Cd^{++}$ ) in varicocele-associated infertility (VAI)*. *Fertil Steril* 2000;74:555.
- <sup>102</sup> Benoff SH, Yuan L, Millan C, Hurley IR, Marmar JL. *Induction of CD34 and VEGF in varicocele by elevated testicular cadmium (Cd) and the outcome of varicocelectomy*. *Fertil Steril* 2004;82:S20-21.
- <sup>103</sup> Benoff S, Hurley I, Barcia M, Mandel FS, Cooper GW, Herschlag A. *A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility*. *Fertil Steril* 1997;67:336-47.
- <sup>104</sup> Sandlow J. *Pathogenesis and treatment of varicocele*. *Fertil Steril* 2004;82:1684-6.
- <sup>105</sup> Schlesinger MH, Willets IF, Nagler HM. *Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis*. *Urol Clin North Am* 1994;21:517-29.
- <sup>106</sup> Rageth JC, Unger C, DaRugna D. *Long-term results of varicocelectomy*. *Urol Int* 1992;48:327-31.
- <sup>107</sup> Menchini-Fabris GF, Canale D, Basile-Fasolo C, Di Coscio M, Izzo PL, Giannotti P, et al. *Varicocele and male subfertility: prognostical criteria in the surgical treatment*. *Andrologia* 1985;17:16-21.
- <sup>108</sup> Marmar JL, Kim Y. *Subinguinal microsurgical varicocelectomy: a technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data*. *J Urol* 1994;152:1127-32.
- <sup>109</sup> Tauber R, Johnsen N. *Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results*. *J Urol* 1994;151:386-90.
- <sup>110</sup> Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. *Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men*. *Fertil Steril* 1995;63:120-4.
- <sup>111</sup> Fuse H, Akashi T, Fujishiro Y, Kazama T, Katayama T. *Effect of varicocele on fertility potential: comparison between impregnating and nonimpregnating groups*. *Arch Androl* 1995;35:143-8.
- <sup>112</sup> Puneekar SV, Prem AR, Ridhorkar VR, Deshmukh HL, Kelkar AR. *Post-surgical recurrent varicocele: efficacy of internal spermatic venography and steel-coil embolization*. *Br J Urol* 1996;77:124-8.
- <sup>113</sup> Segenreich E, Israilov SR, Shmueli J, Niv E, Servadio C. *Correlation between semen parameters and retrograde flow into the pampiniform plexus before and after varicocelectomy*. *J Urol* 1994;151:386-90.
- <sup>114</sup> Seftel AD, Rutchik SD, Chen H, Stovsky M, Goldfarb J, De-sai N. *Effects of subinguinal varicocele ligation on sperm concentration, motility and Kruger morphology*. *J Urol* 1997;158:1800-3.
- <sup>115</sup> Hargreave TB. *Varicocele: overview and commentary on the results of the World Health Organisation varicocele trial*. In: Waites GMH, Frick J, Baker GWH, eds. *Current Advances in Andrology*. Bologna, Italy: Monduzzi Editore 1997, pp. 31-43.
- <sup>116</sup> Abdulmaaboud MR, Shokeir AA, Farage Y, Abd El-Rahman A, El-Rakhawy MM, Mutabagani H. *Treatment of varicocele: a comparative study of conventional open surgery, percutaneous retrograde sclerotherapy, and laparoscopy*. *Urology* 1998;52:294-300.
- <sup>117</sup> Kamal KM, Jarvi K, Zini A. *Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates*. *Fertil Steril* 2001;75:1013-6.
- <sup>118</sup> Matkov TG, Zenni M, Sandlow J, Levine LA. *Preoperative semen analysis as a predictor of seminal improvement following varicocelectomy*. *Fertil Steril* 2001;75:63-8.
- <sup>119</sup> Perimenis P, Markou S, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbaliis G. *Effect of subinguinal varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate: a two-group study*. *Eur Urol* 2001;39:322-5.
- <sup>120</sup> Jungwirth A, Gogus C, Hauser G, Gomahr A, Schmeller N, Aulitzky W, et al. *Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men*. *Andrologia* 2001;33:71-4.
- <sup>121</sup> Onozawa M, Endo F, Suetomi T, Takeshima H, Akaza H. *Clinical study of varicocele: statistical analysis and the results of long-term follow-up*. *Int J Urol* 2002;9:455-61.
- <sup>122</sup> Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioglu A, Tellaloglu S. *Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies?* *J Urol* 2002;167:1749-52.
- <sup>123</sup> Trombetta C, Liguori G, Bucci S, Ciciliato S, Belgrano E. *Percutaneous treatment of varicocele*. *Urol Int* 2003;70:113-8.
- <sup>124</sup> O'Brien JH, Bowles B, Kamal KM, Jarvi K, Zini A. *Microsurgical varicocelectomy for infertile couples with advanced female age: natural history in the era of ART*. *J Androl* 2004;25:939-43.
- <sup>125</sup> Pamplona Casamayor M, Sanchez Guerrero A, Bolea Laguarda MA, de la Cruz Bertolo J, Alvarez Gonzalez E, Duarte Ojeda JM, et al. *The treatment of varicocele in the infertile male II: results on fertility*. *Arch Esp Urol* 2004;57:981-94.
- <sup>126</sup> Nabi G, Asterlings S, Greene DR, Marsh RL. *Percutaneous embolization of varicoceles: outcomes and correlation of semen improvement with pregnancy*. *Urology* 2004;63:359-63.
- <sup>127</sup> Stewart BH. *Varicocele in infertility: incidence and results of surgical therapy*. *J Urol* 1974;112:222-3.

- <sup>128</sup> Cockett ATK, Urry RL, Dougherty KA. *The varicocele and semen characteristics*. J Urol 1979;121:435-6.
- <sup>129</sup> Newton R, Schindeld JS, Schiff I. *The effect of varicocelectomy on sperm count, motility and conception rate*. Fertil Steril 1980;34:250-4.
- <sup>130</sup> Schlegel PN. *Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effective analysis*. Urology 1997;49:83-90.
- <sup>131</sup> Vermeulen A, Vandeweghe M. *Improved fertility after varicocele correction: fact or fiction?* Fertil Steril 1984;42:249-56.
- <sup>132</sup> Aafjies JH, van der Vijver JC. *Fertility of men with and without varicocele*. Fertil Steril 1985;43:901-4.
- <sup>133</sup> Okuyama A, Fujisue H, Matsui T, Doi Y, Takeyama M, Nakamura N, et al. *Surgical repair of varicocele: effective treatment for subfertile men in a controlled study*. Eur Urol 1988;14:298-300.
- <sup>134</sup> Glazerman M, Lunenfeld, Potashnik G. *Randomized and controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men*. In: Proceedings of the Israeli Fertility Association Annual Meeting 1995, p. 44.
- <sup>135</sup> Breznik R, Vlasisavljevic V, Borko E. *Treatment of varicocele and male fertility*. Arch Androl 1993;30:157-60.
- <sup>136</sup> Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. *Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study*. J Urol 1996;155:1636-8.
- <sup>137</sup> Grasso M, Lania C, Castelli M, Galli L, Franzoso F, Rigatti P. *Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility*. BJU Int 2000;85:305-7.
- <sup>138</sup> Unal D, Yeni E, Verit A, Karatas OF. *Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study*. Int J Urol 2001;8:227-30.
- <sup>139</sup> Donnelly ET, Lewis SE, McNally JA, Thompson W. *In vitro fertilization and pregnancy rates: the influence of sperm motility and morphology on IVF outcome*. Fertil Steril 1998;70:305-14.
- <sup>140</sup> Berg U, Brucker C, Berg FD. *Effect of motile sperm count after swim-up on outcome of intrauterine insemination*. Fertil Steril 1997;67:747-50.
- <sup>141</sup> Van Voorhis BJ, Stovall DW, Allen BD, Syrop CH. *Cost-effective treatment of the infertile couple*. Fertil Steril 1998;70:995-1005.
- <sup>142</sup> Ashkenazi J, Dicker D, Feldberg D, Shelef M, Goldman GA, Goldman J. *The impact of spermatic vein ligation on the male factor in in-vitro fertilization-embryotransfer and its relation to testosterone levels before and after operation*. Fertil Steril 1989;51:471-4.
- <sup>143</sup> Yamamoto M, Hibi H, Tsuji Y, Tsuji Y, Miyake K. *The effect of varicocele ligation on oocyte fertilization and pregnancy after failure of fertilization in in vitro fertilization-embryo transfer*. Hinyokika Kiyu 1994;40:683-7.
- <sup>144</sup> Daitch JA, Bedaiwy MA, Pasqualotto EB, Hendin BN, Hallak J, Falcone T, et al. *Varicocelectomy improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele*. J Urol 2001;165:1510-3.
- <sup>145</sup> Penson DF, Paltiel AD, Krumholz HM, Palter S. *The cost-effectiveness of treatment for varicocele related infertility*. J Urol 2002;168:2490-4.
- <sup>146</sup> The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Report on Varicocele and Infertility*. Fertil Steril 2004;82(Suppl 1):S142-5.

## Commento Editoriale

P. TURCHI, E.S. PESCATORI

Il dibattito sull'efficacia dell'intervento ai fini del miglioramento della fertilità è tuttora animato e ben lontano dall'essere risolto. Da un lato coloro che negano l'opportunità dell'intervento come terapia dell'infertilità, dato che non esiste una chiara evidenza della sua efficacia. Dall'altro, gli argomenti di coloro che, come ben schematizzato da Maio, evidenziano la difficoltà di una simile dimostrazione, seppure con studi randomizzati e controllati. In questo clima di incertezza riteniamo opportuno riportare le più recenti linee guida internazionali accreditate, unitamente al loro recepimento o meno delle conclusioni del lavoro di Evers e Collins <sup>1</sup>.

### AUA 2001

L'*American Urological Association* (AUA) nel 2001 ha formulato delle raccomandazioni riguardanti la migliore gestione pratica per la valutazione e il trattamento del varicocele. Queste raccomandazioni sono il frutto del lavoro di un gruppo di esperti (*Male Infertility Best Practice Policy Committee*) della AUA e dell'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) che hanno collaborato alla redazione del documento <sup>2</sup>. A proposito delle indicazioni per la correzione del varicocele l'AUA raccomanda il trattamento in caso di varicocele palpabile in una coppia infertile con partner femminile fertile o con infertilità potenzialmente trattabile e parametri seminali anormali o anormali risultati dei test di funzionalità spermatica.

– *Recommendations: Varicocele treatment should be offered to the male partner of a couple attempting to conceive, when all of the following are present: 1) a varicocele is palpable; 2) the couple has documented infertility; 3) the female has normal fertility or potentially correctable infertility; and 4) the male partner has one or more abnormal semen parameters or sperm function test results.*

Inoltre viene stabilito che in certi casi il trattamento di un varicocele dovrebbe essere considerato prima di iniziare una PMA anche quando c'è un fattore femminile presente. In particolare nei casi (azoospermie non ostruttive da ipospermatogenesi o arresti maturativi) in cui la correzione può determinare la comparsa di spermatozoi nell'ejaculato rendendo

possibile una IVF/ICSI senza una aspirazione o estrazione di spermatozoi dal testicolo.

– *Recommendations: Varicocele repair may be considered as the primary treatment option when a man with a varicocele has suboptimal semen quality and a normal female partner. IVF with or without ICSI may be considered the primary treatment option when there is an independent need for such techniques to treat a female factor, regardless of the presence of varicocele and suboptimal semen quality.*

Queste Raccomandazioni sanciscono pertanto la correttezza della scelta di correggere un varicocele in una coppia infertile con fattore maschile. L'AUA non ha ritenuto di cambiare il contenuto delle raccomandazioni in seguito alla uscita della pubblicazione del lavoro di Evers e Collins.

### EAU 2004

L'*European Association of Urology* (EAU) *Consensus Group on Male Infertility*, nel 2004 ha aggiornato le Linee Guida sull'infertilità maschile <sup>3</sup>, sancendo che non vi sono evidenze circa l'utilità della correzione. Viene qui rivista quindi la più prudente posizione enunciata solo due anni prima, in cui veniva ritenuto che il trattamento del varicocele al fine di ottenere la gravidanza nella coppia infertile rimaneva controverso non essendovi studi definitivi <sup>4</sup>.

– *Meta-analysis of randomized clinical trials indicates no fertility benefit after varicocele ligation in adults* <sup>19</sup> (nota: v. ref 1 dell'Editoriale). *Varicocele ligation for infertility should not be done unless there has been full discussion with the man about the uncertainties of treatment benefit (Grade B).*

### NICE 2004

Il *National Institute for Clinical Excellence* ha pubblicato nel 2004 una *Clinical Guideline* sviluppata dal *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health* <sup>5</sup> che sancisce la non correttezza della correzione, visto che non aumenta la pregnancy rate.

– *1.5.2.2 Men should not be offered surgery for varicoceles as a form of fertility treatment because it does not improve pregnancy rates.*

## AUA-ASRM Joint Committee 2004

A differenza di EAU e NICE, il *Joint Committee* su varicocele e infertilità (AUA e ASRM) del 2004 <sup>6</sup> non ha ritenuto di dover recepire le conclusioni del lavoro di Evers e Collins, confermando opportuna l'indicazione alla correzione, in presenza di varicocele palpabile con anomalie seminali e partner femminile normale:

- Recommendations: *Varicocele treatment should be offered to the male partner of a couple attempting to conceive, when all of the following are present: 1) a varicocele is palpable; 2) the couple has documented infertility; 3) the female has normal fertility or potentially correctable infertility; and 4) the male partner has one or more abnormal semen parameters or sperm function test results. Adult men who have a palpable varicocele and abnormal semen analyses but are not currently attempting to conceive should also be offered varicocele repair. Adolescents who have a varicocele and objective evidence of reduced ipsilateral testicular size should be offered varicocele repair.*

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Evers JLH, Collins JA. *Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review.* Lancet 2003;361:1849-52.
- <sup>2</sup> AUA Best Practice Policy and ASRM Practice Committee Report. *Male Infertility Best Practice Policy Committee Members and Consultants Varicocele and Infertility* (vol. 4) <http://www.auanet.org> o <http://www.asrm.com>
- <sup>3</sup> Weidner W, Colpi G, Hargreave TB, Papp GK, Pomerol J, Ghosh C. *EAU guidelines on male infertility.* Eur Urol 2002;42:313-22.

Riteniamo opportuno citare anche le Linee Guida sul Varicocele pubblicate nel 2001 dalla SIA <sup>7</sup>, frutto del lavoro del Gruppo di Studio sul varicocele. In queste linee guida, scaturite da un'accurata revisione della letteratura e da una consensus conference dedicata (svoltasi a Trieste nel 1998), vengono riportate le indicazioni alla correzione del varicocele nel paziente infertile:

- a) dispermia e test post coitale negativo o dubbio
  - b) testicolo omolaterale al varicocele ridotto di volume
  - c) valori di gonadotropine non francamente elevati
- Su queste indicazioni emergeva un generale consenso da parte degli esperti del settore. Le linee guida sono state pubblicate nel 1999 e rivalutate e ristampate su CD nel 2001, senza che le indicazioni abbiano subito modificazioni.

In conclusione: non vi è attualmente concordanza di vedute su quest'argomento. Ciò pertanto lascia all'Andrologo libertà di scelta, in scienza e coscienza, in attesa di maggiori evidenze.

- <sup>4</sup> Dohle GR, Weidner W, Jungwirth A, Colpi G, Papp G, Pomerol J, et al. *Male infertility 2004.* [http://www.uroweb.org/files/uploaded\\_files/guidelines/22891\\_Male\\_Infertility.pdf](http://www.uroweb.org/files/uploaded_files/guidelines/22891_Male_Infertility.pdf)
- <sup>5</sup> National Institute for Clinical Excellence MidCity Place 71 High Holborn London WC1V 6NA [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- <sup>6</sup> The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Report on Varicocele and Infertility.* Fertil Steril 2004;82(Suppl 1):S142-5.
- <sup>7</sup> Trombetta C, Annoscia S, De Rose AF, Natali A, Piubello G. *Linee Guida sul Varicocele.* Trieste: Graphart snc 1999-2001.



# Evoluzione della testicolopatia criptorchide: studio longitudinale condotto su un gruppo di soggetti ex-criptorchidi trattati con orchidopessi

## Evolution of Cryptorchid Testiculopathy: Longitudinal Study on Ex-cryptorchids Previously Submitted to Orchidopexy

I.M. TAVOLINI, A. BETTELLA\*, B.R. BOSCOLO, W. ARTIBANI, C. FORESTA\*

Clinica Urologica, Università di Padova; \*Centro per la Criopreservazione dei Gameti Maschili, Università di Padova

**Parole chiave:** Orchidopessi • Infertilità • Testicolopatia criptorchide • Ex-criptorchidi

**Key words:** Orchidopexy • Infertility • Cryptorchid testiculopathy • Ex-cryptorchids

### Riassunto

**Obiettivo.** La relazione tra l'infertilità e il criptorchidismo è nota da tempo. Lo scopo di questo studio è stato di verificare l'eventuale evoluzione della testicolopatia presente nei soggetti ex-criptorchidi sottoposti ad orchidopessi.

**Metodi.** Nel 1995 sono stati valutati 62 soggetti sottoposti ad orchidopessi, mediante il dosaggio plasmatico di FSH, LH, PRL,  $\beta$ -Estradiolo, testosterone totale, lo spermogramma ed una ecografia testicolare. Nel 2003, con la seconda parte dello studio, per 34 soggetti si è completata la rivalutazione.

**Risultati.** Il gruppo studiato ha presentato tra le due valutazioni una progressione del danno tubulare, con incremento dell'FSH ( $p < 0,001$ ), riduzione del volume testicolare ( $p < 0,001$ ) e della concentrazione spermatica ( $p < 0,01$ ). In base al lato criptorchide, per la forma monolaterale è emersa una stabilità nel tempo del quadro seminale rispetto alla forma bilaterale ( $p < 0,05$ ). Riguardo allo stato di paternità, solo 12 soggetti l'hanno ricercata a tutto il 2003, e 7 (58%) di questi hanno conseguito una gravidanza. Complessivamente si è registrata tra i padri una prevalenza di soggetti ex-criptorchidi monolaterali (57%). Tra coloro che al 2003 ancora ricercavano una gravidanza ha prevalso invece la bilateralità del quadro (80%).

**Conclusioni.** Lo studio conferma l'esistenza di una testicolopatia criptorchide, ma per la prima volta se ne documenta l'evoluzione peggiorativa nel tempo, con maggiore evidenza nella forma ex-criptorchide bilaterale rispetto alla monolaterale. In questi ultimi il testicolo normalmente disceso ha verosimilmente contribuito al mantenimento di un'attività spermatogenetica accettabile.

### Summary

**Objective.** Aim of this study was to investigate the presence of a progressive testicular impairment in former cryptorchid patients who had undergone orchidopexy.

**Methods.** 62 patients previously submitted to orchidopexy were evaluated in our Department in 1995. FSH, LH, PRL,  $\beta$ -Oestradiol, total testosterone were measured, and a testicular ultrasonography and a semen analysis were performed. 34 of these patients were completely re-evaluated in 2003.

**Results.** The second clinical assessment of the patients showed a progressive tubular impairment over time, with an elevated FSH ( $p < 0.001$ ), a reduced testicular volume ( $p < 0.001$ ) and a reduced sperm count ( $p < 0.01$ ). Unilateral former cryptorchid patients showed a more stable semen quality than bilateral ones ( $p < 0.05$ ). Regarding fertility, only 7 of the 12 patients trying to conceive were successful (58%). This patients were mainly unilateral ex-cryptorchid patients (57%), while infertility was more common in the patients with previous bilateral cryptorchidism (80%).

**Conclusion.** This study confirms the existence of a cryptorchid testiculopathy, and demonstrates that testicular impairment is progressive over time. Moreover, it is more pronounced among bilateral ex-cryptorchid patients as compared to unilateral ones. In unilateral ex-cryptorchid patients the normally descended testis probably contributes to the maintenance of an acceptable seminal quality.

### Introduzione

Il criptorchidismo è la più frequente anomalia congenita del tratto urogenitale riscontrata alla nascita e la

più comune patologia endocrina nel maschio. Le principali conseguenze cliniche della mancata discesa del testicolo sono l'infertilità e la neoplasia testicolare in età adulta<sup>1</sup>.



È nota l'associazione tra la mancata discesa del testicolo e l'infertilità, poiché i soggetti non trattati presentano una infertilità nel 50% delle forme unilaterali e nel 75% di quelle bilaterali. Il trattamento medico e chirurgico del criptorchidismo riduce fortemente questa associazione, anche se l'infertilità rimane 2-6 volte più frequente rispetto alla popolazione generale<sup>2,3</sup>. Sebbene l'influenza negativa della ritenzione testicolare sulla fertilità maschile sia ben conosciuta, il meccanismo attraverso il quale si esprime questa relazione non è ancora stato completamente chiarito. Numerosi studi hanno descritto una riduzione delle cellule germinali a cominciare dal sesto mese di età, tale riduzione si accentua in relazione alla posizione del testicolo<sup>4</sup>. Per questo motivo l'età raccomandata per l'intervento di orchidopessi si è abbassata sino ai due anni di vita<sup>5</sup>. Recentemente è stato riportato che i soggetti criptorchidi operati entro tale periodo e con una conta spermatica patologica a 20 anni di distanza dall'intervento, presentavano una maturazione incompleta delle cellule germinali (trasformazione dei gonociti in spermatogoni Ad) già al tempo dell'orchidopessi<sup>4</sup>. Pertanto la mancata trasformazione dei gonociti in spermatogoni Ad al momento dell'orchidopessi sembra essere già predittiva della fertilità in età adulta, rispetto al numero complessivo di cellule germinali presenti nel testicolo all'intervento.

Ad oggi non è noto se esista una modificazione della funzione testicolare nell'età adulta di questi soggetti ex-criptorchidi e se sia presente un peggioramento della funzione endocrina e dei parametri seminali.

La valutazione della conta spermatica e delle concentrazioni plasmatiche di FSH e di inibina B forniscono importanti informazioni sulla funzione testicolare e sull'attività dei tubuli seminiferi. La modificazione di uno o più di questi parametri suggerisce una compromissione della fertilità. L'FSH è necessario per una spermatogenesi quantitativamente normale e stimola la produzione da parte delle cellule del Sertoli di inibina B, che esercita a sua volta un feed-back negativo sull'increzione ipofisaria di FSH. È presente una correlazione negativa tra i livelli di inibina B e la concentrazione plasmatica di FSH sia nei soggetti fertili che in quelli infertili, mentre l'inibina B risulta essere positivamente correlata alla conta spermatica e al volume testicolare<sup>6</sup>. I livelli plasmatici di FSH e di inibina B rappresentano pertanto i migliori indicatori biologici della funzione spermatogenetica, in quanto i soggetti infertili con una bassa concentrazione di spermatozoi presentano sia elevate concentrazioni di FSH che ridotti livelli di inibina B. Studi recenti riportano livelli di inibina B più bassi in soggetti infertili ex-criptorchidi che in

individui infertili ma non criptorchidi<sup>7</sup>. Queste evidenze suggeriscono una maggiore compromissione dell'attività spermatogenetica in soggetti infertili precedentemente affetti da criptorchidismo rispetto a soggetti con infertilità idiopatica. Non è ancora noto quale sia l'evoluzione endocrina della funzione testicolare nella vita adulta dei soggetti ex-criptorchidi.

Lo scopo del presente studio è quello di verificare se con la progressione dell'età si realizzi una modificazione anche della funzione endocrina-testicolare in un gruppo di soggetti precedentemente criptorchidi. Si è pertanto realizzato uno studio longitudinale in un gruppo non selezionato di maschi operati in giovane età per ritenzione del testicolo. In due distinte occasioni, a distanza di 8 anni, questi soggetti sono stati valutati da un punto di vista clinico, dei parametri ormonali e seminali.

## Materiali e metodi

### POPOLAZIONE STUDIATA

Sono stati oggetto di questo studio un gruppo di pazienti ex-criptorchidi operati consecutivamente per orchidopessi presso la Clinica Urologica di Padova tra il 1978 ed il 1982. Questa popolazione esprime un gruppo omogeneo e non selezionato, rappresentativo della patologia ex-criptorchide. La documentazione clinica relativa è stata reperita e riesaminata, successivamente i pazienti sono stati contattati al telefono per l'eventuale adesione al protocollo di studio. Complessivamente, 62 soggetti hanno accettato di essere reclutati per il follow-up e sono stati valutati per la prima volta tra marzo 1995 e settembre 1995. In questa occasione si è raccolta una accurata anamnesi per ciascun paziente, con particolare riferimento alla localizzazione preoperatoria del testicolo ritenuto, alla presenza di altre patologie testicolari di interesse andro-urologico, eventuali compromissioni della fertilità, e precedenti terapie mediche. La valutazione obiettiva si è focalizzata in particolare sugli aspetti clinici andrologici ed urologici. Nella stessa occasione si è proceduto all'esecuzione dello spermogramma e ad un prelievo di sangue per il dosaggio ormonale di FSH, LH, testosterone, 17- $\beta$ -estradiolo, prolattina e inibina B. È stata inoltre eseguita in tutti i soggetti una ecotomografia testicolare ed un dosaggio dei markers di neoplasia testicolare (PLAP, LDH,  $\beta$ hCG,  $\alpha$ FP), al fine di valutare il volume e la morfologia della gonade e per escludere la presenza di un tumore testicolare. Dopo la prima valutazione, 10 soggetti sono stati esclusi dallo studio a causa dell'incompletezza dei dati anamnestici, semi-

nali od ormonali; sono pertanto 52 i pazienti dei quali si possiede un completo quadro valutativo alla prima osservazione. A otto anni di distanza, questi 52 soggetti sono stati ricontattati telefonicamente per la seconda valutazione dello studio, che ha avuto luogo tra maggio 2003 ed ottobre 2003. Anche in questa seconda occasione è stato effettuato un esame fisico completo, una analisi del liquido seminale, il dosaggio plasmatico ormonale, una ecotomografia testicolare bilaterale, ed un raccordo anamnestico uro-andrologico. Complessivamente, 11 soggetti hanno rifiutato di sottoporsi alla seconda valutazione clinica, due pazienti sono stati esclusi dal confronto dei dati raccolti per una orchietomia avuta nel corso del follow-up (rispettivamente a causa di una torsione testicolare e di una neoplasia gonadica), mentre 5 soggetti sono stati esclusi poiché hanno rifiutato l'esecuzione dello spermio-gramma in quanto già padri.

In seguito a queste esclusioni, abbiamo quindi ottenuto un gruppo di 34 soggetti con un quadro valuta-

tivo completo in entrambe le occasioni a 10 anni di distanza. Di questi, 19 soggetti (55,9%) presentavano una storia di criptorchidismo unilaterale e 15 individui (44,1%) una precedente forma bilaterale. La schematizzazione delle tappe dello studio è riportata in Figura 1.

#### ANALISI SEMINALE

Tutti i campioni seminali sono stati ottenuti mediante masturbazione con almeno tre giorni di astinenza sessuale. Dopo liquefazione a temperatura ambiente, sono stati determinati il volume seminale, il pH, la concentrazione spermatica, la motilità e la morfologia secondo le linee guida della Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>8</sup>. La presenza di anticorpi anti-spermatozoi è stata rilevata mediante lo Sperm-Mar test (Ortho Diagnostic System, Milano, Italia).

#### ANALISI ORMONALE

##### *Gonadotropine e inibina B*

I livelli plasmatici di FSH e LH sono stati determinati in ciascun soggetto mediante tecnica radio-immunologica (RIA) con FSH e LH marcati via <sup>125</sup>I (Ares-Serono, Milano, Italia). La sensibilità dell'analisi per FSH era di 0,05 IU/L, considerando la media  $\pm$  2 deviazioni standard. I coefficienti di variazione inter-dosaggio e intra-dosaggio erano di 2,8 e 3,7% rispettivamente per LH, 2,6 e 3,6% rispettivamente per FSH. Le concentrazioni plasmatiche di inibina B sono state ottenute mediante tecnica immuno-enzimatica (ELISA) a sandwich in fase solida specifica per la forma dimerica della inibina B (Serotec, Oxford, UK). Il primo anticorpo è diretto contro la subunità  $\beta$ B ed il secondo anticorpo contro la subunità  $\alpha$  e coniugato alla fosfatasi alcalina. Il dosaggio ha una reattività crociata < 0,1% con l'activina e ~ 1% con inibina A. La sensibilità del dosaggio era di 15 pg/ml e i coefficienti di variazione inter- e intra-piastra erano di 6,4 e 6,8% rispettivamente. Per il dosaggio della prolattina, si è adottata la tecnica immunometrica chemiluminescente, con formazione di un complesso a sandwich tra l'anticorpo policlonale marcato con estere di acridinio-antigene endogeno-anticorpo monoclonale legato a particelle paramagnetiche, separazione bound/free e reazione chemiluminescente mediante reagente acido e basico (ADVIA Centaur PRL ready pack 110758).

##### *Steroidi sessuali*

La concentrazione plasmatica del testosterone è stata determinata in tutti i soggetti usando una tecnica radio-immunologica a doppio anticorpo mediante kit commerciale (Radim, Roma, Italia). Il dosaggio ha

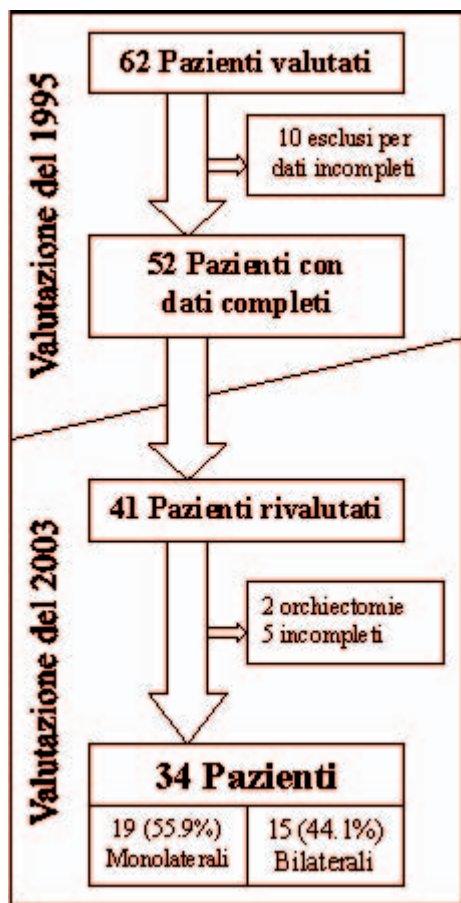


Fig. 1. Schematizzazione delle tappe dello studio. Diagram of the study's steps.

una sensibilità di 0,1 nmol/L ed una reattività crociata minima con gli altri ormoni steroidei. Tutti i campioni sono stati misurati in duplicato nello stesso dosaggio. I coefficienti di variazione inter- e intra-determinazione erano di 7,8 e 7,0% rispettivamente. Il dosaggio del 17- $\beta$ -Estradiolo è avvenuto mediante tecnica immunologica competitiva chemiluminescente, mediante competizione tra estradiolo endogeno ed estradiolo marcato con estere di acridinio per anticorpo anti-estradiolo. Quest'ultimo è stato catturato da un anticorpo legato a particelle paramagnetiche, successivamente si è proceduto alla separazione e reazione chemiluminescente con reagente acido e basico (ADVIA Centaur E2-6 ready pack 110785).

### ANALISI STATISTICA

Per l'analisi statistica si è anzitutto verificata la forma della distribuzione campionaria delle variabili analizzate, optando poi per l'uso del Test t-Student a due code in caso di distribuzione approssimante la normale, e del Test Wilcoxon in caso contrario. A seconda della circostanza si è adottata o meno la variante dei test per dati appaiati. In questa analisi statistica si è considerata accettabile una  $p < 0,05$ .

### Risultati

Per 34 soggetti è stato possibile eseguire una valutazione completa ed omogenea degli aspetti considerati e sono quindi oggetto di questo studio. La prima osservazione è avvenuta mediamente all'età di  $20,7 \pm 6,1$  anni, ossia dopo  $12,7 \pm 3,8$  anni dal trattamento chirurgico. L'età media di intervento per orchidopessi era di  $9,4 \pm 5$  anni, con range 3-25,5 anni.

Un gruppo di controllo rappresentato da 34 soggetti normozoospermici è stato usato per i confronti con la popolazione generale.

Da una valutazione complessiva di tutti i parametri

indagati nelle due valutazioni del follow-up (FSH, PRL, 17- $\beta$ -estradiolo, inibina B, testosterone totale, concentrazione spermatica e volume testicolare) emergono come significativamente diversi rispetto al gruppo di controllo i livelli di FSH ( $p < 0,001$ ), la concentrazione spermatica ( $p < 0,001$ ) ed il volume del testicolo precedentemente ritenuto ( $p < 0,001$ ), come riportato in Tabella I. Non sono invece risultati significativamente diversi rispetto al gruppo di controllo i valori plasmatici di 17- $\beta$ -estradiolo, LH, testosterone e prolattina; pertanto questi ultimi non verranno ulteriormente riportati nella presente trattazione. L'analisi dei parametri valutati ha evidenziato nel periodo di tempo analizzato una significativa riduzione della concentrazione spermatica ( $p < 0,05$ ) e del volume testicolare ex-criptorchide ( $p < 0,001$ ), mentre la concentrazione plasmatica di FSH è risultata significativamente aumentata ( $p < 0,001$ ). Il volume del testicolo non criptorchide non è apparso modificato in quest'arco di tempo.

Distinguendo i soggetti in base alla presentazione del criptorchidismo, va evidenziato come siano tutti a localizzazione intra-canalicolare, ed in particolare 15 soggetti erano ex-criptorchidi bilaterali (55,9%) e 19 monolaterali (44,1%). Nei 19 soggetti ex-criptorchidi monolaterali trattati con orchidopessi si è osservato durante il follow-up un decremento significativo del volume del testicolo ex-criptorchide ( $p < 0,01$ ) ed un aumento della concentrazione plasmatica di FSH ( $p < 0,01$ ), mentre non si sono osservate modificazioni significative della concentrazione spermatica e del volume del testicolo non criptorchide. Per i 15 ex-criptorchidi bilaterali è emersa nel corso del follow-up una riduzione significativa della concentrazione spermatica ( $p < 0,01$ ) e del volume del testicolo ex-criptorchide ( $p < 0,01$ ), mentre il valore di FSH è apparso aumentato ( $p < 0,001$ ). I dati sono riportati in Tabella II.

**Tab. I.** Principali parametri confrontati dei 34 soggetti ex-criptorchidi sottoposti ad orchidopessi. *Main parameters compared of the 34 former cryptorchid patients who had undergone orchidopexy.*

	Ex-Criptorchidi 1995 A	Ex-Criptorchidi 2003 B	Gruppo di controllo C	Confronto A vs. C	Confronto A vs. B
Concentrazione spermatica (106/mL)	$30,6 \pm 34,0$	$21,0 \pm 21,9$	$69,5 \pm 50,3$	$p < 0,001$	$p < 0,05$
FSH (UI/L)	$7,9 \pm 8,1$	$10,6 \pm 10,3$	$3,1 \pm 1,1$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Volume testicolo ex-criptorchide (mL)	$11,1 \pm 4,3$	$9,4 \pm 4,5$	$14,5 \pm 3,4$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Volume testicolo non criptorchide (mL)	$14,1 \pm 3,3$	$13,6 \pm 3,4$		n.s.	n.s.

n.s. = p non significativa.

**Tab. II.** Principali parametri confrontati in soggetti operati di orchidopessi monolaterale<sup>19</sup>, e soggetti operati di orchidopessi bilaterale<sup>15</sup>. *Main parameters compared in unilateral and bilateral orchidopexy.*

	Orchidopessi monolaterale <sup>19</sup>			Orchidopessi bilaterale <sup>15</sup>		
	1995	2003	%	1995	2003	%
Conc spermat (106/mL)	40,4 ± 41,2	28,5 ± 24,9	-29,5%	19,5 ± 16,1	12,1 ± 11,3*	-37,9%
FSH (UI/L)	5,0 ± 3,3	7,1 ± 6,1*	+42,0%	9,2 ± 8,3	12,7 ± 11,3**	+38,0%
Vol testicolo ex-criptorc. (mL)	10,2 ± 3,8	9,0 ± 4,1*	-11,8%	12,1 ± 3,9	10,1 ± 4,4*	-16,5%
Vol testicolo non criptorc. (mL)	14,1 ± 3,3	13,6 ± 3,3	-3,5%	-	-	-

I numeri tra parentesi esprimono la numerosità del gruppo; % indica la variazione percentuale del parametro considerato nel periodo osservato; \* = p < 0,01 2003 vs. 1995; \*\* = p < 0,001 2003 vs. 1995.

Nel confronto reciproco tra i soggetti con testicolo ritenuto unilateralmente e quelli con testicoli ritenuti bilateralmente, i soggetti trattati con orchidopessi bilaterale presentavano sia nel 1995 che nel 2003 una concentrazione degli spermatozoi significativamente inferiore (p < 0,05) ed un valore di FSH maggiore rispetto ai monolaterali (p < 0,05). Il volume del testicolo ex-criptorchide si è mostrato nelle due occasioni superiore a quello dei monolaterali (p < 0,05).

Per meglio comprendere la relazione tra il potenziale di fertilità e la variazione della concentrazione spermatica, si è deciso di analizzare anche il parametro della paternità nella popolazione studiata. Nell'ambito della valutazione della fertilità di coppia non erano emersi fattori di infertilità femminili. Tra i soggetti studiati, 12 avevano ricercato una gravidanza naturale nell'arco di tempo dello studio: per 7 di essi (58%) l'esito è stato positivo, mentre 5 (42%) non sono riusciti nell'intento. In Tabella III sono riassunte le caratteristiche seminali, ormonali ed il volume testicolare

dei soggetti che in questi 8 anni hanno ricercato una paternità. Si è osservato come i padri appartenessero sia alla popolazione degli ex-criptorchidi bilaterali (3 soggetti) che a quella dei monolaterali (4 soggetti), mentre tra chi ancora attendeva una gravidanza vi fossero 4 soggetti ex-criptorchidi bilaterali ed un solo ex-criptorchide monolaterale.

Prendendo invece in considerazione il tempo di ricerca infruttuosa di una gravidanza, è emerso come fosse significativamente più lunga l'attesa per chi ancora non avesse conseguito la paternità (p < 0,05).

Dall'analisi dei parametri è emerso come i soggetti divenuti padri presentassero già alla prima valutazione una migliore situazione seminale rispetto ai soggetti che non avevano conseguito la paternità (p < 0,05). Tale osservazione si è mantenuta anche nel 2003 (p < 0,01). Inoltre, nel confronto reciproco sono emersi come significativamente diversi sia i livelli plasmatici di FSH (con p < 0,01 sia nel 1995, che nel 2003) che del volume del testicolo ex-criptorchide (con p < 0,05 sia

**Tab. III.** Principali parametri confrontati dei soggetti sottoposti ad orchidopessi, con provata paternità o ancora in attesa di una gravidanza della partner (all'osservazione nel 2003). *Main parameters compared of subjects who had undergone orchidopexy, with tested paternity or still waiting for a pregnancy (observation of 2003).*

	Soggetti padri 7		Soggetti NON padri, in ricerca di una gravidanza 5	
	1995	2003	1995	2003
Età (anni)	33,1 ± 3,1		41,2 ± 9,8	
Tempo attesa (mesi)	6,6 ± 8,0		116 ± 114*	
Età intervento orchidopessi (anni)	9,4 ± 3,3		17,2 ± 7,7*	
Concentrazione spermatica (106/mL)	39,6 ± 28,9	39,0 ± 26,4	2,2 ± 2,8	0,4 ± 0,4
FSH (UI/L)	5,5 ± 1,9	5,5 ± 3,6	21,5 ± 13,2	28,4 ± 12,8*
Volume testicolo ex-criptorchide (mL)	13,7 ± 5,1	12,0 ± 5,1**	7,8 ± 3,6	6,6 ± 2,9*
Volume testicolo non criptorchide (mL)	16,1 ± 4,8	15,6 ± 4,3	10,5	8,5

I numeri tra parentesi esprimono la numerosità del gruppo; \* = p < 0,05 2003 vs. 1995; \*\* = p < 0,01 2003 vs. 1995.



nel 1995 che nel 2003), configurando una testicolopatia meno importante in chi aveva conseguito la paternità, rispetto a chi ancora attendeva una gravidanza. In questo primo gruppo si sono mantenuti costanti nel tempo i parametri seminali, il livello plasmatico di FSH ed il volume del testicolo normalmente disceso; solo il volume del testicolo ex-criptorchide ha mostrato nel tempo una riduzione ( $p < 0,01$ ). Nel confronto con il gruppo di controllo normozoospermico, solo la concentrazione plasmatica di FSH si è mostrata significativamente diversa ( $p < 0,001$ ) nelle due valutazioni. Il gruppo di soggetti che non aveva conseguito una paternità, oltre ad avere mostrato i segni di una importante testicolopatia già nel 1995, presentava un ulteriore peggioramento nel tempo in termini di concentrazione spermatica, di livelli plasmatici di FSH ( $p < 0,05$ ) ed una riduzione del volume testicolare ex-criptorchide ( $p < 0,05$ ). L'unico ex-criptorchide monolaterale di questa categoria di pazienti, ha presentato una diminuzione anche del volume del testicolo normalmente disceso. Per questo gruppo di ex-criptorchidi, ad eccezione che per il volume del testicolo normalmente disceso, per tutti gli altri parametri riportati in Tabella III è emersa una differenza significativa nel rispettivo confronto con un gruppo di controllo normozoospermico ( $p < 0,001$ ).

## Discussione

Il criptorchidismo rappresenta la patologia di più frequente riscontro in urologia pediatrica e la sua incidenza allo scadere del primo anno di vita è stimata allo 0,7-0,9%<sup>1</sup>. È nota l'associazione tra questa patologia testicolare e l'infertilità; infatti l'8-10% dei soggetti infertili è, o è stato, affetto da criptorchidismo<sup>9</sup>. Una delle più importanti alterazioni conseguenti alla mancata discesa del testicolo è il danno del tubulo seminifero e quindi della spermatogenesi, ma quanto la ritenzione del testicolo incida questo aspetto ancora non è chiaro<sup>10-13</sup>. Non è stata sinora indagata la presenza di una eventuale progressione del danno testicolare nella patologia criptorchide, né la modalità con la quale questa si possa esprimere nel tempo<sup>14-16</sup>.

Il criptorchidismo bilaterale è sempre associato ad infertilità se i testicoli permangono ritenuti oltre la pubertà, mentre più controversa appare l'alterazione della funzione testicolare nei soggetti con criptorchidismo monolaterale: gli studi presenti in letteratura riportano la presenza di alterazioni seminali (oligozoospermia e/o azoospermia) ed ormonali nel 28-82% dei soggetti appartenenti a questo gruppo<sup>10-13</sup>.

Già alla prima valutazione eseguita nel 1995, i soggetti da noi studiati presentavano alterazioni seminali in circa un terzo degli ex-criptorchidi monolaterali ed in oltre la metà degli ex-criptorchidi bilaterali. Allora, non è stato possibile eseguire un approfondimento sullo stato di paternità a causa della giovane età dei soggetti valutati all'inizio del follow-up.

L'opportunità di rivalutare longitudinalmente ad otto anni di distanza un gruppo di 34 individui ex-criptorchidi trattati chirurgicamente ci ha permesso di documentare che, considerati nell'insieme, questi soggetti hanno presentato nel tempo una riduzione della concentrazione spermatica ( $p < 0,01$ ) ed un aumento dei livelli plasmatici di FSH ( $p < 0,001$ ), a testimonianza di una progressione del danno testicolare. Tale dato appare ancora più significativo poiché si associa in questo arco di tempo alla riduzione del volume del testicolo precedentemente ritenuto ( $p < 0,001$ ). Il volume testicolare è infatti correlato alla produzione spermatica, in quanto il 70-80% di esso è costituito da tubuli seminiferi: un importante danno spermatogenetico si esprime sempre con una diminuzione del volume tubulare e di conseguenza dell'intero volume gonadico<sup>11</sup>. Il volume del testicolo normalmente disceso non ha mostrato invece variazioni significative, mantenendosi normale nel corso del follow-up.

La progressione nel tempo della testicolopatia criptorchide evidenziata sottolinea la presenza di una evolutività del danno strutturale tubulare e funzionale in questi soggetti. Rimane tuttavia da chiarire se il quadro istologico testicolopatico sia primitivamente presente nel testicolo criptorchide, o se compaia secondariamente al criptorchidismo<sup>14</sup>. Di conseguenza numerose sono le incertezze sulla reversibilità o irreversibilità del danno, e quindi la suscettibilità o meno di recupero in caso di precoce correzione chirurgica<sup>11-13 17-19</sup>. Recentemente alcuni Autori hanno ribadito la dipendenza tra il potenziale di fertilità e la concentrazione spermatica rinvenibile alla biopsia testicolare indipendentemente dall'età di intervento per orchidopessi<sup>20</sup>. Tuttavia, nel complesso prevale la tendenza cautelativa all'anticipazione dell'intervento addirittura al secondo anno di vita<sup>5</sup>.

La scomposizione dei dati clinici secondo la mono- o bilateralità dello stato ex-criptorchide ci ha consentito di rilevare nel tempo una analoga progressione del danno testicolare in entrambi i gruppi (concentrazione spermatica -37,9% vs. -29,5%, FSH: +38,0% vs. +42,0%, volume testicolare ex-criptorchide: -16,5% vs. -11,8%, ex-criptorchidi bilaterali e monolaterali rispettivamente). Tale dato ha assunto maggiore rilevanza clinica tra gli ex-criptorchidi bilaterali, dal



momento che questi soggetti già alla loro prima valutazione esprimevano una maggiore compromissione della concentrazione spermatica rispetto ai soggetti con precedente ritenzione monolaterale ( $p < 0,05$ ). La stabilità dei parametri seminali nei pazienti ex-criptorchidi monolaterali, associata alla riduzione del volume del testicolo precedentemente ritenuto ( $p < 0,01$ ) e all'aumento dei livelli plasmatici di FSH ( $p < 0,01$ ), ci permette di ipotizzare che in questa particolare categoria di soggetti la funzione spermatogenetica sia sostenuta prevalentemente dal testicolo normalmente disceso, in accordo con quanto affermato in un recente studio<sup>12</sup>.

Per meglio comprendere la relazione tra il potenziale di fertilità e la variazione della concentrazione spermatica, si è deciso di analizzare anche il parametro della paternità nella popolazione studiata, escludendo nell'ambito della valutazione della fertilità di coppia la presenza di fattori di infertilità femminili. Su 34 soggetti ex-criptorchidi, 12 avevano ricercato una gravidanza naturale: 7 di essi (58%) hanno raggiunto una paternità, mentre 5 (42%) ancora la ricercavano a tutto il 2003 (con un tempo di attesa maggiore di 10 anni, e pertanto sono considerati sterili). Complessivamente, tra i soggetti che hanno conseguito una paternità si è riscontrata una maggioranza di soggetti ex-criptorchidi monolaterali (57%), mentre tra i soggetti che ancora ricercavano una gravidanza, sono prevalsi gli ex-criptorchidi bilaterali (80%). Considerando la distribuzione per età al momento dell'intervento di orchidopessi si è osservato come il gruppo di soggetti che ancora attendevano una gravidanza avesse avuta una età media all'intervento significativamente maggiore che per il gruppo di soggetti con paternità ( $p < 0,05$ ).

I soggetti che hanno ottenuto una gravidanza, già alla prima valutazione del 1995 presentavano una migliore situazione seminale rispetto ai soggetti che non avevano conseguito la paternità ( $p < 0,05$ ), con un quadro complessivo costante nel tempo ad eccezione del volume testicolare ex-criptorchide, che ha

mostrato una riduzione statisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Il gruppo di soggetti ancora in ricerca di una paternità, oltre ad avere mostrato i segni di una importante testicolopatia già nel 1995, ha presentato un ulteriore peggioramento nel tempo sia del quadro seminale, che ormonale ed obiettivo ( $p < 0,05$ ). Tuttavia, il numero limitato di soggetti che avevano ricercato una gravidanza e la giovane età dei rimanenti individui rivalutati, che non avevano manifestato il desiderio di una paternità, non ci permette di trarre delle conclusioni definitive su questo aspetto.

## Conclusioni

I dati riportati in questo studio confermano l'associazione tra criptorchidismo ed alterazione spermatogenetica. Nei soggetti da noi studiati si è documentata una maggiore compromissione della funzione tubulare, intesa sia come alterazione della qualità seminale che come paternità, con maggior rilievo nei soggetti ex-criptorchidi bilaterali rispetto ai monolaterali.

Diversamente dagli studi attualmente presenti in letteratura e riportanti il risultato di indagini trasversali su questo tipo di popolazione, nel nostro studio è stata condotta anche un'analisi longitudinale della durata di 8 anni, con la quale è stato possibile documentare per la prima volta una progressione nel tempo del danno spermatogenetico in questi soggetti affetti da una testicolopatia ben definita.

Tale dato è apparso maggiormente significativo nei soggetti ex-criptorchidi con un precedente coinvolgimento bilaterale dei testicoli. La stabilità nel tempo del volume del testicolo normalmente disceso nei soggetti ex-criptorchidi monolaterali, ci porta ad ipotizzare che la minore compromissione della loro attività spermatogenetica sia da ricondurre ad una funzione compensatoria di questo testicolo.

## Bibliografia

- 1 Barthold JS, Gonzalez R. *The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopey*. J Urol 2001;170:2396-401.
- 2 Lee PA, Coughlin MT. *Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data*. Horm Res 2001;55:28-32.
- 3 Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. *Fertility after unilateral cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters*. Horm Res 2001;55:249-53.

- 4 Hadziselimovic F, Herzog B. *The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility*. Lancet 2001;358:1156-7.
- 5 Lee PA. *Fertility in cryptorchidism: does the treatment make a difference?* In: Rosenfield RL, ed. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. New York: Saunders Company WB Publ 1993;22:479-490.
- 6 Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. *Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis*. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3110-4.
- 7 Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF. *Inhibin B: comparison with indexes of fertility among formerly cryptorchid and con-*

- trol men.* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2576-84.
- <sup>8</sup> WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. Cambridge, England: Cambridge University Press 1992.
- <sup>9</sup> Grasso M, Buonaguidi A, Lania C, Bergamaschi F, Castelli M, Rigatti P. *Postpubertal cryptorchidism: review and evaluation of the fertility.* Eur Urol 1991;20:126-8.
- <sup>10</sup> Kogan SJ. *Fertility in cryptorchidism. An overview in 1987.* Eur J Pediatr 1987;146(Suppl 2):S21-4.
- <sup>11</sup> Cendron M, Keating MA, Huff DS, Koop CE, Snyder HM 3rd, Duckett JW. *Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis.* J Urol 1989;142:559-62.
- <sup>12</sup> Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. *Fertility after unilateral cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters.* Horm Res 2001;55:249-53.
- <sup>13</sup> Puri P, O'Donnell B. *Semen analysis of patients who had orchidopexy at or after seven years of age.* Lancet 1988;2:1051-2.
- <sup>14</sup> Schindler AM, Diaz P, Cuendet A, Sizonenko PC. *Cryptorchidism: a morphological study of 670 biopsies.* Helv Paediatr Acta 1987;42:145-58.
- <sup>15</sup> Dickerman Z, Topper E, Dintzman M. *Pituitari gonadal function, pubertal development and sperm counts in cryptorchidism.* In: Job JC, ed. *Cryptorchidism: diagnosis and treatment. Pediatric and adolescent endocrinology.* Basel: Karger Publ 1979;6:195-214.
- <sup>16</sup> Hinman F Jr. *Opening remarks: cryptorchidism.* Eur J Pediatr 1993;152:3-5.
- <sup>17</sup> Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J, Schwartz M. *Is infertility after surgery for cryptorchidism congenital or acquired?* Pediatr Surg Int 1998;14:6-8.
- <sup>18</sup> Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M. *The undescended testis: considerations and impact on fertility.* BJU Int 1999;83:885-91.
- <sup>19</sup> Gracia J, Sanchez Zalabardo J, Sanchez Garcia J, Garcia C, Ferrandez A. *Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood.* BJU Int 2000;85:1100-3.
- <sup>20</sup> Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, Snyder HM 3rd, Carr MC, Bellah RD, et al. *Testis histopathology in boys with cryptorchidism correlates with future fertility potential.* J Urol 2003;169:659-62.

**Domanda 1: Qual è la più frequente anomalia congenita del tratto urogenitale maschile?**

- a) Ermafroditismo
- b) Criptorchidismo
- c) Agenesia testicolare
- d) Difallia
- e) Inversione peno-scrotale

**Domanda 2: Quale delle seguenti condizioni risulta più comunemente associata al criptorchidismo?**

- a) Estrofia vescicale
- b) Cancro della prostata
- c) Spina bifida
- d) Infertilità
- e) Sindrome di Prune-Belly

**Domanda 3: Quale tra i seguenti ormoni influenza direttamente una normale spermatogenesi?**

- a) Insulina
- b) FSH
- c) Inibina B
- d) PTH
- e) IGF

**Domanda 4: Il volume testicolare è rappresentato per il 70-80% da:**

- a) Tessuto adiposo bruno
- b) Cellule interstiziali
- c) Amiloide
- d) Tubuli seminiferi
- e) Albuginea

**Domanda 5: Attualmente si ritiene opportuno trattare i criptorchidi mediante orchidopessi:**

- a) Entro i 2 anni di vita
- b) Dopo i 5 anni di vita
- c) A ridosso della pubertà
- d) Prima del pubarca
- e) Su base elettiva

# Sintesi delle Raccomandazioni sulle Disfunzioni Sessuali nell'Uomo: Disfunzione Erettile

T.F. LUE, R. BASSON, F. GIULIANO, F. MONTORSI, R. ROSEN, K.E. ANDERSSON, S. ALTHOF, R. BASSON, G. CHRIST, S. DAVIS, K. FUGL-MEYER, I. GOLDSTEIN, D. HATZICHRISTOU, J. HEIMAN, M. HIRSCH, Y. KIMOTO, S. LEIBLUM, R. LEWIS, K. MCKENNA, C. MACMAHON, C. MESTON, A. MORALES, J. MULCAHY, H. PADMA-NATHAN, J. PRYOR, R. ROSEN, I. SAENZ DE TEJADA, R. SHABSIGH, G. WAGNER

*“Esistono diritti fondamentali della persona, che comprendono il diritto alla salute sessuale e la possibilità di godere e controllare il comportamento sessuale e riproduttivo in armonia con l’etica sociale e personale, liberamente da paura, vergogna, senso di colpa, false convinzioni ed altri fattori che possano inibire la risposta sessuale e mettere a rischio relazioni sessuali, ed in assenza di malattie organiche che interferiscano con la funzione sessuale e riproduttiva.” OMS 1994*

La seconda Consultazione Internazionale sulle Disfunzioni Sessuali maschili e femminili si è tenuta a Parigi dal 28 giugno al 1 luglio 2003. Il suo scopo è stato aggiornare le attuali conoscenze in quest’area medica in rapida evoluzione e produrre raccomandazioni per la valutazione ed il trattamento delle Disfunzioni Sessuali nell’uomo e nella donna.

Questa sintesi si riferisce alle raccomandazioni relative alla Disfunzione Sessuale – segnatamente la Disfunzione Erettile (DE) – nell’uomo. Le raccomandazioni si basano su una revisione approfondita della letteratura disponibile eseguita secondo i principi della Medicina Basata sull’Evidenza, sviluppati dalla Consultazione unitamente alle istituzioni Oxford e Cochrane.

Per il report completo si veda: *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women*, edito da T.F. Lue, R. Basson, R. Rosen, F. Giuliano, S. Koury, F. Montorsi, Health Publications, Parigi 2004.

## A. Introduzione e definizione della Disfunzione Erettile

### I. INTRODUZIONE

La sessualità è un complesso processo bio-psico-sociale. Gli aspetti fisiologici della risposta sessuale (quali erezione ed eiaculazione) dovrebbero essere inquadrati nell’ambito di fattori interpersonali e culturali. Il medico e gli specialisti che la trattano dovrebbero possedere un’ampia conoscenza della sessualità umana. Le problematiche connesse alla sessualità possono essere congenite o acquisite, globali o situazionali. Un’adeguata attenzione a questi aspetti durante la raccolta anamnestica educherà il paziente, spesso disinformato, sulla natura complessa della sessualità, preparandolo alla comprensione del trattamento e dei risultati ottenibili.

Le priorità, i bisogni e le aspettative della coppia saranno influenzati significativamente da fattori socioculturali, etnici, religiosi e nazionali/regionali. Una scelta razionale della terapia da parte dei pazienti è possibile solo a seguito di un’adeguata educazione, che comprenda informazioni sulla sessualità e su tutte le opzioni terapeutiche disponibili per la disfunzione sessuale/erettile. Seppur non sempre possibile alla prima visita, bisognerebbe fare ogni sforzo per il coinvolgimento precoce del partner sessuale del paziente nel processo terapeutico. La DE deve essere distinta da altri disturbi sessuali dell’uomo, quali eiaculazione precoce o ritardata, aneiaculazione, mancanza di desiderio, sebbene questi disturbi siano spesso concomitanti.

A differenza di molte condizioni mediche, i vari trattamenti per le disfunzioni sessuali vanno considerati nel contesto di tradizioni culturali, eticità e condizioni socioeconomiche, e altresì alla luce delle preferenze, aspettative e stato psicologico della coppia.

### II. DEFINIZIONE

La DE è definita la costante o ricorrente incapacità dell’uomo a ottenere e/o mantenere un’erezione peniena sufficiente per l’attività sessuale.

La diagnosi di DE è fatta dal medico in base a risultati di una valutazione diagnostica. Sebbene la diagnosi possa essere supportata da indagini oggettive (o attestazioni della partner), questi elementi non possono sostituire la testimonianza del paziente nel percorso di classificazione della patologia o di definizione della diagnosi.

La necessità di far riferimento ai resoconti del paziente implica che fattori sia culturali, sia comunicativi medico-paziente, costituiscano degli elementi determinanti nella definizione e diagnosi della patologia.

La continuità del disturbo è un’importante componente della definizione di DE. Le difficoltà erettili devono es-

sere riferite presenti in maniera costante o ricorrente per poter permettere la diagnosi di DE. Una durata minima di 3 mesi è comunemente accettata per formulare la diagnosi di DE. In alcuni casi di trauma o di DE secondaria a chirurgia (dopo prostatectomia radicale), la diagnosi può essere formulata prima di 3 mesi.

La DE può insorgere a qualsiasi età dopo la pubertà, con un deciso incremento dopo i sessanta anni di età. Va segnalato che la DE può non essere il principale disturbo e/o può essere associato ad altre problematiche mediche e sessuali.

## B. Diagnosi e Valutazione

Ogni individuo affetto da DE dovrebbe essere valutato da un operatore sanitario sensibile a fattori culturali, etnici e religiosi. Un approccio multidisciplinare si può rendere necessario in casi selezionati. Dopo una attenta valutazione medica, sessuale e psicosociale è indicato considerare opzioni terapeutiche quali terapia psicosessuale e/o di coppia, terapia farmacologica o, in casi selezionati, un approccio chirurgico. Va continuamente tenuto un approccio centrato sul paziente, poiché medici e pazienti collaborano nella valutazione e nella gestione della disfunzione sessuale del paziente.

Le indagini diagnostiche utilizzate nella valutazione del paziente con DE possono essere classificate in:

- *valutazione di base*: una valutazione necessaria in tutti i pazienti. Tutti i pazienti con DE dovrebbero essere sottoposti ad una raccolta anamnestica medica, sessuale e psicosociale, ad esame fisico ed a indagini di laboratorio mirate.
- *indagini opzionali*: indagini di provato valore nella valutazione di specifiche tipologie di pazienti, il cui impiego si basa sul giudizio clinico del medico di medicina generale del paziente.
- *indagini specialistiche*: indagini utili in selezionate tipologie di pazienti, in ambiente specialistico.

Il razionale per eseguire indagini diagnostiche e le ricadute potenziali di un test positivo dovrebbero essere spiegati al paziente (ad esempio: il riscontro di un valore elevato di glicemia a digiuno può portare alla diagnosi di diabete).

### I. VALUTAZIONE DI BASE

L'anamnesi sessuale, medica psicosociale costituisce

l'elemento più importante della valutazione di base e dovrebbe essere raccolta in tutti i pazienti che riferiscono disfunzioni sessuali in generale, e DE in particolare (un questionario predisposto per la compilazione da parte del paziente è fornito più avanti. Esso può essere d'aiuto per iniziare il dialogo medico/paziente).

### 1. Valutazione sessuale, psicosociale e medica

#### a) Valutazione della funzione sessuale

I componenti essenziali della valutazione della funzione sessuale includono:

- DE (esordio, durata, andamento, gravità del problema, quantificazione della DE in relazione all'attività sessuale con partner, erezioni notturne/mattutine, erezioni masturbatorie ed indotte dalla visione di materiale erotico);
- disturbo del desiderio;
- eiaculazione;
- orgasmo;
- dolore genitale durante l'attività sessuale;
- funzione sessuale del/la partner, se disponibile.

#### • Scale di funzione sessuale e questionari

Scale sintomatiche rapide o questionari possono essere d'aiuto al medico nel riconoscere e diagnosticare il problema sessuale. Questi strumenti possono anche permettere ai pazienti di riconoscere il problema e di iniziare una discussione clinica con il loro medico. Scale e questionari sono anche un valido strumento di misura della DE, in studi clinici, per monitorare i risultati.

Svariate scale sintomatiche veloci sono disponibili per la valutazione della disfunzione sessuale maschile\*.

Un nuovo strumento di screening per la funzione sessuale maschile ("Male Scale") è allo stadio finale di valutazione e sarà disponibile a breve, allo scopo specifico di screening nel paziente maschio per sintomi di disfunzione sessuale. Questo breve questionario fornirà informazioni clinicamente rilevanti su una varietà di aspetti della funzione sessuale (erezione, eiaculazione/orgasmo, desiderio, dolore, soddisfazione). Fornirà anche un indice di disagio associato alla disfunzione sessuale. Questo strumento potrà essere utilizzato sia nello screening in ambito di Medicina Generale, sia nel monitoraggio nel tempo della risposta del singolo paziente al trattamento.

\* Queste includono l'*International Index of Erectile Function* (IIEF) (Rosen et al., 1997); il *Sexual Health Inventory for Men* (SHIM) (Rosen et al., 1999); il *Brief Male Sexual Function Inventory* (BMSFI) (O'Leary et al., 1995); e il *Center for Marital and Sexual Health questionnaire* (CMA-SH) (Corty & Althof, 1996).



Gli strumenti di screening ed i questionari, seppur utili nel riconoscere ed identificare la disfunzione sessuale, non devono sostituire una attenta anamnesi sessuale, medica e psicosociale.

Nei pazienti con DE ed altri sintomi sessuali (quali calo del desiderio, anorgasmia, dolore durante il rapporto), si raccomanda una ulteriore valutazione di questi sintomi prima di iniziare un trattamento per la DE (vedi “Algoritmo Diagnostico”). Ogniqualvolta possibile, bisognerebbe valutare l’associazione temporale o la relazione causale tra i sintomi.

### b) Valutazione Psicosociale

Lo stato psicologico del paziente va valutato con particolare riguardo a sintomi di ansia e depressione, autostima alterata e capacità gestionale della situazione, relazioni pregresse ed in atto con partner/s, anamnesi di trauma/abuso sessuale, stress lavorativi e sociali, problemi di infertilità di coppia, di difficoltà di allevamento della prole, stato economico e livello educativo.

#### • *Aspettative del paziente*

Un aspetto critico della valutazione consiste nell’identificare bisogni, aspettative, priorità e preferenze in relazione alle opzioni terapeutiche disponibili per il paziente, che possono essere influenzate in maniera sostanziale da fattori culturali, sociali, etnici e religiosi. Importante è anche l’educazione del paziente, per: rafforzare la relazione terapeutica, facilitare la comunicazione medico-paziente ed aumentare la compliance al trattamento.

#### • *Coinvolgimento della partner*

Sebbene non sempre possibile alla prima visita, bisognerebbe perseguire un precoce coinvolgimento della partner nel processo diagnostico. La partecipazione della partner può essere influenzata da fattori socioculturali e da bisogni e preferenze del paziente.

Laddove una valutazione psicosociale riveli la presenza di uno stato importante di stress psicologico, di problemi relazionali o di conflittualità di coppia, si rende necessaria un’ulteriore valutazione e gestione delle problematiche, prima od in concomitanza con il trattamento per la DE (vedi “Algoritmo Diagnostico”). In alcuni casi può essere indicato l’invio ad uno specialista appropriato in ambito psicologico, psico-sessuologico o psichiatrico.

### c) Anamnesi Medica

I componenti essenziali dell’anamnesi dovrebbero comprendere la valutazione di:

- stile di vita (fumo, assunzione di alcool, uso di sostanze a scopo ricreazionale);

- malattie croniche: ipertensione, diabete mellito, fattori rischio cardiovascolari – tra cui iperlipemia, insufficienza renale o epatica, malattie neurologiche, malattie endocrine;
- assunzione di farmaci o sostanze a scopo ricreazionale;
- psicopatologie e depressione;
- traumi e/o chirurgia pelvica/perineale/peniena;
- radioterapia pelvica.

In pazienti con fattori di rischio reversibili per la DE quali ipertensione non controllata o iperlipemia, questi fattori dovrebbero essere valutati e trattati prima o in concomitanza al trattamento della DE (vedi “Algoritmo Diagnostico”).

Un’attenzione particolare dovrebbe essere rivolta a pazienti con una situazione cardiovascolare instabile (quale recente infarto miocardico od angina instabile). Questi pazienti possono necessitare di ulteriore valutazione medica e trattamento, prima di iniziare un trattamento per la DE (vedi “Algoritmo Diagnostico”). Inoltre pazienti con anamnesi positiva per trauma pelvico o perineale possono necessitare di indagini radiologiche e vascolari come parte del loro iter diagnostico. Ciò è particolarmente importante in giovani pazienti con lesioni relativamente recenti. In questi casi i pazienti dovrebbero essere inviati ad uno specialista esperto nell’impiego di queste indagini (vedi “Algoritmo Diagnostico”).

### 2. Valutazione obiettiva mirata

Una valutazione obiettiva mirata dovrebbe essere eseguita in ogni paziente con DE. L’obiettività può corroborare aspetti della storia clinica e può talora rilevare reperti obiettivi inaspettati. L’esame fisico dovrebbe comprendere:

- una valutazione dell’habitus (caratteri sessuali secondari);
- una valutazione degli apparati cardiovascolare, neurologico e genitourinario, con focalizzazione su pene, testicoli ed esplorazione rettale. Pressione sistemica e frequenza cardiaca andrebbero valutate se non controllate negli ultimi 3-6 mesi. Nell’eseguire la valutazione obiettiva bisognerebbe porre particolare attenzione a segni di anomalie del pene (quali ad esempio malattia di La Peyronie), ipertrofia prostatica o altre anomalie, e segni o sintomi indicativi di ipogonadismo (vedi Algoritmo Diagnostico). In questi casi il curante, se qualificato, o lo specialista dovrebbe intraprendere un ulteriore approfondimento diagnostico.



## Diagnosi: Valutazioni base

### 1. QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE MEDICA, PSICOSOCIALE E SESSUALE

#### A) Anamnesi Medica

##### PATOLOGIA – MARCA SE PRESENTE

**Le è mai stata diagnosticata una delle seguenti patologie?**

- Ipertensione
- Cardiopatia (attacco cardiaco, dolore al torace con attività fisica o sessuale)
- Diabete (alti livelli di zuccheri nel sangue)
- Malattie vascolari (ictus – anche modesto –, ostruzione arteriosa, aneurisma)
- Problemi emotivi (depressione, ansia o altre problematiche psichiatriche)
- Patologie ormonali (testosterone, tiroide, steroidi)
- Malattie renali
- Patologie neurologiche (Parkinson, sclerosi multipla, lesione midollare)
- Trauma o lesione a: pene, uretra, perineo, testicoli, retto
- Malattie prostatiche (ipertrofia, aumento del PSA, infezione)
- Problemi minzionali (urgenza, frequenza, attesa, mitto urinario, infezione)
- Apnea notturna (russare importante, sonnolenza diurna)
- Fatica cronica o debolezza
- Neoplasia (vescica, prostata, retto o altro)
- Radioterapia di vescica, prostata o retto
- Calo ponderale di non chiara origine
- Dolori articolari (gravi o cronici problemi a muoversi o a cambiare posizione)
- Malattie sessualmente trasmesse

#### FARMACI

**Hai assunto sostanze di qualsiasi tipo negli ultimi tre mesi?**

1. FARMACI:  sedativi,  antiipertensivi,  ormoni,  antiacidi,  altri
2. SOSTANZE AD USO RICREAZIONALE:  alcool,  tabacco (n. ... sigarette/die),  marijuana,  cocaina,  acidi

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Attività lavorativa \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

- Sposato  Sposato ma non attivo sessualmente
- Single  Separato/divorziato
- Vedovo

#### B) Anamnesi Psicosociale

##### NELLA MIA VITA PERSONALE – MARCA SE PRESENTE

- Ho timori sessuali o inibizioni
- Ho difficoltà a trovare partners
- Ho dubbi sulla mia identità sessuale
- Sono stato oggetto di violenza emotiva o di abuso sessuale
- Ho seri problemi relazionali con membri di famiglia
- Ho passato un periodo di importante stress emotivo o fisico
- Sono spesso depresso o ansioso
- Sono una persona nervosa

##### LA MIA PARTNER SESSUALE HA PROBLEMI DI:

- Salute
- Interesse sessuale (desiderio)
- Attività sessuale (dolore durante il rapporto)
- Timori, inibizioni sessuali
- Pregresso abuso sessuale
- Depressione

(segue)

**C) Anamnesi Sessuale**

Per favore risponda alle seguenti domande sulla sua funzione sessuale globale negli ultimi tre mesi o più.

**1. È soddisfatto della tua funzione sessuale?**

- Sì  No (se No, continua)

**2. Da quanto tempo non è soddisfatto della sua funzione sessuale?**

- 3 mesi  6 mesi  1 anno  
 2 anni  oltre 2 anni

**3a. Il problema della sua funzione sessuale riguarda (selezioni una o più voci):**

- 1 Problemi di scarso o assente interesse sessuale  
 2 Problemi di erezione  
 3 Problemi di eiaculazione precoce durante l'attività sessuale  
 4 Difficoltà al raggiungimento dell'eiaculazione o dell'orgasmo  
 5 Problemi di dolore durante rapporti sessuali  
 6 Problemi di curvatura peniena in corso di erezione  
 7 Altro: .....

**3b. Quale problema è il più fastidioso? (cerchia)**

1      2      3      4      5      6      7

**4. Il suo problema sessuale che effetto ha sulla relazione con la sua partner?**

- Scarso o assente  
 Modesto effetto  
 Importante effetto

**5. Quale motivo, secondo lei, è la causa del suo problema sessuale?**

- Malattia o chirurgia  
 Farmaci  
 Problematiche di stress o relazionali  
 Non lo so

**6. Eccitazione/performance - a) Cronologia**

- A quando risale l'ultima erezione soddisfacente? \_\_\_\_\_
- L'esordio del suo problema è stato  
 graduale \_\_\_  o improvviso \_\_\_?
- A quando risale l'ultima erezione normale? \_\_\_\_\_

**Eccitazione/performance - b) Quantificazione**

Marca se presente

- Hai erezioni mattutine o notturne?  
 In una scala da 1 a 5 come valuti la sua rigidità durante i rapporti sessuali?  
1      2      3      4      5  
 È in grado di ottenere un'erezione, con una stimolazione sessuale?  
 È in grado di mantenere un'erezione, con una stimolazione sessuale?

**Eccitazione/performance - c) Caratterizzazione**

Marca se presente

- La sua DE è legata a una partner specifica o ad una situazione specifica?  
 Le capita di perdere l'erezione prima della penetrazione, o prima di raggiungere dell'orgasmo?  
 Hai necessità di concentrarti per mantenere l'erezione?  
 Ha notato se il suo pene sia curvo quando è eretto?  
 Hai dolore durante l'erezione?  
 Ci sono delle posizioni, durante il rapporto, in cui le è difficile mantenere l'erezione?

**7. Libido – Interesse sessuale**

- Cerchi ancora di avere dei rapporti sessuali?  
 Le piace ancora l'attività sessuale?  
 Ha fantasie sul sesso?  
 Ha sogni erotici?  
 Si eccita facilmente?  
 Ha un forte desiderio sessuale?

**8. Eiaculazione/orgasmo/soddisfazione**

- Raggiunge l'eiaculazione durante il rapporto sessuale?  
 È in grado di eiaculare quando ti masturbi?  
 Se ha problemi con l'eiaculazione:  
 Eiacula prima di volerlo?  
 Eiacula prima che la sua partner lo desideri?  
 Impiega troppo tempo prima di eiaculare?  
 Ha la sensazione che non esca nulla?  
 Ha dolore con l'eiaculazione?  
 Vede sangue nello sperma?  
 Ha difficoltà a raggiungere l'orgasmo?  
 Ritieni soddisfacente il suo orgasmo?  
 Che percentuale di rapporti sessuali sono soddisfacenti per la sua partner? \_\_\_\_\_

**9. Valutazioni mediche precedenti**

- Si è mai rivolto ad un altromedico per i suoi problemi sessuali?  
 Se sì, che professionista sanitario hai interpellato? (segna tutti quelli interpellati)  
 Medico di Medicina Generale (Medico di famiglia)  
 Andrologo (n.d.t.)  Urologo  
 Altro specialista  Psicossessuologo  
 Assume qualche terapia per il problema?  
• Se sì, che farmaco o altro trattamento medico stai utilizzando? \_\_\_\_\_  
• Quanto efficace è stato il trattamento?  
 poco efficace  abbastanza efficace  
 molto efficace

### 3. Indagini base di laboratorio

Il medico deve disegnare un work-up diagnostico ematochimico da richiedere sulla base della sintomatologia riferita dal paziente e dei fattori rischio emersi durante la raccolta anamnestica, considerando sia il costo che la disponibilità delle possibili indagini. Questi test comprendono le seguenti indagini mirate di laboratorio:

#### a) Glicemia a digiuno e profilo lipidico

Se non eseguiti nell'ultimo anno, per escludere la presenza di diabete mellito e di iperlipemia.

Se i risultati risultano alterati (cioè iperlipemia o diabete), le relative condizioni cliniche dovrebbero essere oggetto di ulteriore valutazione diagnostica e di trattamento (vedi Algoritmo Diagnostico).

#### b) Valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico mediante determinazione della testosteronemia

In pazienti con disfunzione sessuale ed a rischio – o in cui si sospetta – ipogonadismo, sono raccomandate le seguenti indagini biochimiche: una determinazione della testosteronemia (T) eseguita tra le ore 8.00 e le 11.00. Le determinazioni più accessibili ed affidabili per la valutazione di un ipogonadismo sono il dosaggio del T biodisponibile o il T libero calcolato (TLc). Le valutazioni della testosteronemia totale, in particolare nell'anziano, potrebbero non riflettere il reale stato androgenico dell'uomo. Se i livelli di T sono inferiori o ai limiti inferiori dei valori soglia considerati normali è prudente confermare i risultati con una seconda determinazione, unitamente alla determinazione dell'ormone luteinizzante (LH).

## II. INDAGINI DIAGNOSTICHE OPZIONALI E/O SPECIALISTICHE

Come indicato nell'Algoritmo Diagnostico, queste indagini hanno lo scopo di valutare ulteriormente specifici fattori o condizioni eziologiche, o di valutare la presenza di potenziali controindicazioni a porre in atto trattamenti per la DE (quali patologia cardiaca non stabilizzata). I pazienti dovrebbero essere pienamente informati del rationale di queste indagini, ed i risultati delle stesse dovrebbero essere discussi con il paziente, laddove possibile.

Sebbene la maggioranza dei pazienti con DE possa essere gestita nell'ambito della medicina generale da un medico formato in tema di disfunzione sessuale maschile, situazioni specifiche determinano l'indicazione ad invio per indagini e/o trattamento specialistico (vedi Algoritmo Diagnostico).

Prima di considerare la valutazione specialistica ed indagini diagnostiche specialistiche il medico do-

vrebbe valutare se il caso specifico del paziente presenti indicazione ad invio specialistico.

Il medico dovrebbe anche valutare le possibilità della propria struttura a fornire adeguate indagini ormonali, vascolari, neurologiche e psicologiche specifiche.

Queste comprendono:

- valutazione psicosessuale e relazionale approfondite;
- valutazione psichiatrica;
- valutazione rigidometrica notturna (NPTR);
- valutazioni diagnostiche vascolari:
  - iniezione peniena ambulatoriale con farmaci vasoattivi,
  - valutazione doppler peniena,
  - cavernosometria e cavernosografia dinamica,
  - arteriografia peniena,
  - TAC e RNM (per la valutazione di traumi ed infezione),
- Radiologia nucleare;
  - indagini endocrinologiche specialistiche: studi di funzione tiroidea, studi della funzione ipotalamo-ipofisi-gonadica, RMN della sella turcica;
  - indagini neurofisiologiche; vibrometria, latenza del riflesso bulbocavernoso, EMG cavernosa e potenziali evocati somatosensoriali, EMG pudende e sfinteriale.

## CONCLUSIONI

Il primo passo nella gestione del paziente con DE è aiutare la comprensione sia del paziente che della partner (se disponibile) della sua condizione e dei risultati della valutazione diagnostica, ed identificare bisogni, aspettative, priorità e preferenze del paziente e della partner. È particolarmente importante valutare quanto pazienti e partners sono disturbati dalla patologia disfunzionale sessuale.

È importante valutare le aspettative del paziente prima e durante il trattamento della DE. Pazienti e partners dovrebbero essere resi edotti delle cause e delle possibili opzioni terapeutiche.

In ogni singolo paziente vanno enfatizzate l'identificazione ed il riconoscimento dei fattori medici e psicologici associati alla DE.

## C. Strategia di trattamento della Disfunzione Erettile

Il medico ha a disposizione una varietà di opzioni terapeutiche che comprendono trattamenti medici, psicologici e chirurgici per la DE. Ogniqualvolta pos-



sibile la scelta della terapia dovrebbe essere il risultato della combinazione tra bisogni e preferenze del paziente, ed opzioni terapeutiche disponibili. La scelta della terapia è fortemente influenzata da fattori personali, culturali, etnici, religiosi ed economici (disponibilità finanziarie). Come già detto, tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad una attenta anamnesi medica, sessuale e psicosociale, ad una valutazione obiettiva e ad indagini di laboratorio mirate, in concomitanza o prima dell'inizio di un trattamento. Le opzioni terapeutiche dovrebbero essere attentamente esaminate con paziente e partner, se disponibile. I pazienti dovrebbero essere informati dettagliatamente delle opzioni terapeutiche disponibili, e dei relativi rischi e benefici. L'obiettivo del trattamento dovrebbe essere il ripristino di una soddisfacente vita sessuale, non solo un'erezione rigida.

I punti principali della strategia terapeutica sono:

1. affrontare i fattori rischio e le comorbidità;
2. informare ed educare paziente e partner (se disponibile);
3. terapia medica: orale e locale;
4. terapia chirurgica.

## I. AFFRONTARE I FATTORI RISCHIO E LE COMORBIDITÀ

Parallelamente al trattare la DE, una corretta pratica medica prevede l'affrontare i fattori di rischio modi-

ficabili. Sebbene ciò sia spesso insufficiente a far regredire completamente la DE, risulta di grande importanza in pazienti selezionati. Poiché la DE può costituire un evento sentinella di una sottostante patologia cardiovascolare, metabolica, o di uno stato depressivo, queste comorbidità dovrebbero essere considerate ogniqualvolta possibile. Fattori rischio modificabili e comorbidità comprendono:

### 1. Stili di vita e fattori psicosociali

- Fattori connessi allo stile di vita, quali obesità, tabagismo, alcolismo o tossicodipendenze possono richiedere una gestione prioritaria, specifica per il problema specifico.
- Fattori psicosociali, comprendenti aspetti relazionali, quali conflittualità con la partner, disforie, depressione, o altre disfunzioni psicosessuali.

### 2. Prescrizione e non dei farmaci

Uso di farmaci quali: antiipertensivi di uso comune (quali diuretici, betabloccanti), psicofarmaci (antidepressivi, neurolettici), oltre ad antiaritmici, antian-drogeni e steroidi. Modifiche di dosaggi o di classi farmacologiche possono essere significativamente utili in pazienti selezionati, ma ciò dovrebbe essere coordinato con il medico di riferimento del paziente, laddove possibile.



### 3. Terapia sostitutiva ormonale

Per endocrinopatie (ad es: ipogonadismo, iperprolattinemia); in soggetti con DE e/o diminuita libido dovrebbe essere presente una chiara indicazione di ipogonadismo (quadro clinico ed evidenza biochimica di ipogonadismo) prima di instaurare una terapia androgenica. Poiché il trattamento sostitutivo androgenico è tipicamente cronico, “a vita”, è fondamentale che ogni paziente in terapia sostitutiva androgenica sia seguito periodicamente.

- Il paziente dovrebbe essere monitorato strettamente per possibili effetti collaterali o controindicazioni, quali alterata funzione epatica, iperlipemia, policitemia, anomalie prostatiche (neoplasia prostatica o grave ostruzione cervicouretrale), iperattività o comportamento aggressivo, ed apnea notturna.
- In presenza di risposta terapeutica inadeguata o di effetti collaterali significativi è opportuna una rivisitazione delle indicazioni al trattamento

## II. INFORMARE ED EDUCARE LE COPPIE PRIMA DI O IN CONCOMITANZA CON LA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI

Il counseling psicologico affronta i fattori predisponenti, precipitanti mantenenti e contestuali che si associano alla disfunzione sessuale. Questi comprendono specifici fattori psicologici o interpersonali, quali: ansia o depressione, storia di abuso sessuale, tensioni di coppia, ansia prestazionale, modi disfunzionali di comunicazione e/o problematiche sessuali concomitanti.

Il counseling o un breve approccio psicosessuologico possono essere considerati un'utile strategia terapeutica da associare a trattamenti farmacologici o chirurgici, utili per migliorare il risultato terapeutico finale in casi selezionati. Il counseling può affrontare conseguenze psicologiche o interpersonali associate alla perdita di potenza sessuale o di intimità sessuale, problematiche di coppia presenti da tempo, o problematiche psicologiche individuali, quali ansia o depressione. I principali vantaggi della terapia psicosessuologica sono la non invasività e l'applicabilità ad ampie categorie di pazienti. I limiti sono di contro costituiti da un'efficacia variabile, dal non costituire una prospettiva terapeutica attraente per molti pazienti e partners, da fattori legati al costo e all'accettabilità del trattamento e dalla scarsità di specialisti qualificati. Il counseling psicosessuologico può essere considerato prima, in associazione o in seguito ad un approccio medico/chirurgico, a seconda delle indicazioni.

Il modello P-LI-SS-IT è frequentemente impiegato per classificare il livello di intervento psicologico.

Questo modello diffuso è costituito da quattro livelli di intervento:

- (P) *permesso*: è dato ai pazienti di porre domande su loro dubbi/preoccupazioni in ambito sessuale, di richiedere informazioni relative al loro problema specifico, e di cercare aiuto per il loro problema;
- (LI) *informazioni limitate*: sono fornite alla maggior parte dei pazienti, e partners quando possibile, relativamente alla disponibilità e scelta di trattamenti specifici (ad esempio: inibitori di PDE5), rischi associati, benefici e costi, e all'associazione potenziale tra DE e fattori rischio noti (ad es. obesità);
- (SS) *duggerimenti specifici*: sono impiegati nella minoranza dei casi per migliorare la comunicazione di coppia, il controllo dell'erezione o di un'eiaculazione precoce, l'autostimolazione o l'induzione di risposte sessuali nella partner;
- (IT) *terapia intensiva*: limitata al trattamento di problemi psicologici più profondi, quali depressione primitiva o patologie ossessive-compulsive. Farmaci (quali SSRI) sono utili nel trattamento di questi casi, unitamente al counseling psicologico, quando possibile.

### • In sintesi

Un approccio psicosessuologico può essere offerto singolarmente, o in associazione alla terapia medica, come trattamento di prima linea per uomini con DE o altre problematiche sessuali.

Per questo motivo tutto il personale sanitario dovrebbe essere familiare con concetti base e principi di terapia psicosessuale e di coppia. In alcuni pazienti un periodo limitato di informazione, supporto e rassicurazione sono sufficienti per il ripristino della funzione sessuale.

In altri casi è necessario l'invio ad un counseling più specialistico ed intensivo. In entrambi i casi i medici dovrebbero identificare coloro che possono beneficiare di terapia psicosessuologica o di coppia, e dovrebbero proporre consulenze adeguate. Nell'impossibilità di una terapia specialistica bisognerebbe quanto meno fornire ai pazienti un counseling semplice ed informazioni, in base alle specifiche esigenze.

## III. TRATTAMENTO MEDICO PER LA DISFUNZIONE ERETTILE

### 1. Principi generali

La maggior parte dei pazienti avrà bisogno di considerare delle forme di trattamento diretto per la DE.



**a) Processo decisionale condiviso**

La decisione di procedere al trattamento della DE dipende principalmente dal disagio che essa determina nel paziente e/o partner.

L'instaurarsi della DE può penalizzare in maniera significativa la qualità di vita, ma non costituisce una condizione che mette a rischio la vita del soggetto. È perciò ragionevole discutere con il paziente benefici, rischi e costi delle strategie terapeutiche disponibili, e far sì che il paziente partecipi attivamente alla scelta della terapia.

**b) Sicurezza cardiovascolare**

Esiste una correlazione documentata tra patologie cardiovascolari e DE. In un numero significativo di pazienti la DE può essere un segno di disfunzione vascolare endoteliale.

Prima di iniziare qualsiasi terapia tesa al ripristino dell'attività sessuale va considerato lo stato cardiovascolare complessivo del paziente. Il paziente è in grado di riprendere lo sforzo costituito dall'attività sessuale? In caso negativo possono essere indicati prioritariamente una valutazione cardiovascolare e provvedimenti relativi.

**c) Aspetti relativi alla partner**

La funzione sessuale della partner può interferire con la sessualità del paziente e, laddove possibile, dovrebbe essere considerata prima dell'inizio della terapia. Parimenti salute e stato psicologico della partner dovrebbero essere anch'essi tenuti in considerazione.

**d) Quali farmaci per il trattamento della DE?**

È indicato per uso generico solo l'impiego di farmaci estesamente testati in studi clinici randomizzati, i cui risultati siano stati successivamente pubblicati in letteratura peer-reviewed. Tutti i farmaci vanno sottoposti a follow-up a lungo termine, per valutare l'efficacia nel tempo, per assicurarne la sicurezza nel tempo e l'accettabilità da parte di paziente e partner.

**e) Criteri di scelta**

La scelta di uno specifico trattamento da parte del paziente sarà influenzata non solo da fattori quali efficacia e sicurezza, ma anche dal retroterra culturale, religioso ed economico del paziente.

Altri fattori che possono influenzare la scelta della terapia da parte del paziente o della partner sono costituiti da:

1. facilità di assunzione;
2. invasività;
3. reversibilità;
4. costo;

5. meccanismo d'azione (centrale versus periferico, induttore versus potenziante);

6. approvazione da parte delle Autorità regolatorie, e disponibilità.

**f) Uso di internet**

L'impiego di internet per la prescrizione di trattamenti per la DE va fortemente scoraggiato, poiché non è in grado di ottemperare alla necessità del contatto diretto medico-paziente nella valutazione di tutti i pazienti che si presentano con questo problema.

**2. Farmaci orali**

I farmaci orali possono essere considerati le terapie di prima linea per la maggior parte dei pazienti con DE, in base ai benefici potenziali e alla assenza di invasività.

Presentano un buon rapporto rischio-beneficio.

Molti farmaci sono registrati con questa indicazione (inibitori selettivi di PDE5, apomorfina, yohimbina).

**a) Inibitori di fosfodiesterasi tipo 5 (PDE5)**

La PDE5 è l'enzima responsabile della degradazione del secondo messaggero intracellulare di ossido nitroso nella muscolatura liscia cavernosa, cioè il guanosin-monofosfato ciclico (cGMP).

L'inibizione di PDE5 aumenta la concentrazione di cGMP e promuove il rilasciamento della muscolatura liscia cavernosa e l'erezione in risposta a stimolo sessuale.

Gli inibitori di PDE5 possiedono la più ampia efficacia e tollerabilità tra le terapie orali per la DE. Ne deriva che gli inibitori di PDE5 sono considerati la classe di riferimento per il trattamento orale. Tre membri di questa classe sono oggi disponibili: sildenafil, vardenafil e tadalafil. Sildenafil è stato approvato in tutto il mondo nel 1998, vardenafil e tadalafil nel 2003.

Gli inibitori di PDE5 sono efficaci e ben tollerati, come dimostrato da studi clinici controllati e dall'esperienza della pratica clinica. Nella DE generale esiste un alto livello di evidenza dell'efficacia di tutti i tre farmaci. L'efficacia e la sicurezza di sildenafil sono state dimostrate in studi clinici controllati, studi in aperto, ed esperienza post-marketing.

• Questa classe di farmaci è approvata per uso al bisogno.

L'azione clinica degli inibitori di PDE5 può manifestarsi alla prima assunzione. È nondimeno necessario educare il paziente su come utilizzare al meglio il farmaco alla luce della necessità di stimolazione sessuale e dell'utilizzo di un dosaggio adeguato. Per questo motivo i risultati del trattamento migliorano ad assunzioni successive.

• *Interazioni farmacologiche e controindicazioni*

Gli inibitori di PDE5 hanno come controindicazione assoluta l'impiego in pazienti in terapia concomitante con nitrati e con farmaci donatori di NO.

Nei pazienti in terapia concomitante con un alfa-litico le raccomandazioni variano da cautela a controindicazione, in base sia all'inibitore di PDE5 che all'alfa-bloccante usato. I medici sono tenuti alla stretta osservanza delle indicazioni riportate nei foglietti illustrativi di questi farmaci.

Gli inibitori di PDE5 vanno in contro a metabolismo epatico tramite la via del citocromo P450CYP3A4. Gli inibitori del CYP3A4, quali eritromicina, chetozololo ed inibitori delle proteasi, possono aumentare i livelli degli inibitori di PDE5. Nei pazienti che utilizzano questi farmaci va considerata l'assunzione di inibitori di PDE5 ai dosaggi minimi. È inoltre opportuno evitare l'assunzione concomitante di succo di pompelmo per il suo effetto sul CYP3A4.

I tre inibitori di PDE5 sono caratterizzati da effetti collaterali classe-specifici, che comprendono cefalea, dispepsia, arrossamento al volto e congestione nasale. Altri effetti collaterali, quali visione alterata (legata all'inibizione dell'enzima PDE6), mialgia e dolore al dorso, possono variare in funzione della sostanza specifica utilizzata. Questi effetti collaterali sono tipicamente di entità lieve-moderata.

L'insorgenza dell'effetto terapeutico di questi tre farmaci varia tra loro (il tempo d'esordio minimo è di 15-30 minuti).

La durata d'azione è di circa 5 ore per sildenafil e vardenafil, e fino a 24-36 ore per tadalafil.

**b) Apomorfina SL**

Apomorfina SL (sublinguale) è un agonista dopaminergico non selettivo, ad azione centrale, caratterizzato da efficacia modesta e buona tollerabilità nella DE lieve. Si associa a nausea da lieve a moderata, e raramente a sindrome vasovagale (bradicardia/sincope). Apomorfina SL è registrata in svariati Paesi dal 2002.

**c) Yoimbina**

La yoimbina è un alfabloccante ad azione sia periferica che centrale, associato a bassi livelli di evidenza per efficacia nella DE classica.

• *Conclusione: svantaggi e vantaggi della terapia orale*

I vantaggi delle terapie farmacologiche orali comprendono: ampia accettabilità da parte del paziente, facilità di somministrazione, ed efficacia relativa.

Gli svantaggi comprendono controindicazioni specifiche, quali: uso concomitante di nitrati relativamente all'impiego di inibitori di PDE5, costo relativo e moderato tasso di interruzione della terapia. Va inoltre considerato anche il potenziale impiego inappropriato di questi farmaci.

**3. Terapia locale**

Le terapie locali comprendono la terapia iniettiva intracavernosa, la terapia intrauretrale/topica e la terapia con *vacuum device*. I pazienti che falliscono la terapia orale, che hanno controindicazioni a specifici farmaci orali o che hanno manifestato eventi avversi a farmaci orali possono considerare queste terapie locali. Le preferenze individuali possono inoltre predisporre un paziente a considerare le terapie locali prima o in alternativa ad una terapia farmacologia orale.

**a) Terapia iniettiva intracavernosa (FIC)**

• *Alprostadil (Prostaglandina E1)*

Alprostadil, la formulazione di sintesi del prostanoide endogeno prostaglandina E1, è somministrata per mezzo di un'iniezione locale nei corpi cavernosi. Determina rilassamento della muscolatura liscia principalmente aumentando i livelli di AMP ciclico nella componente muscolare liscia cavernosa. È associato ad alta efficacia e modesta tollerabilità nella DE classica.

Gli eventi avversi associati a iniezione con alprostadil sono principalmente locali e comprendono:

- acutamente: dolore penieno e priapismo (raro);
- per uso cronico: fibrosi peniena o curvatura (entrambe: evenienze rare)

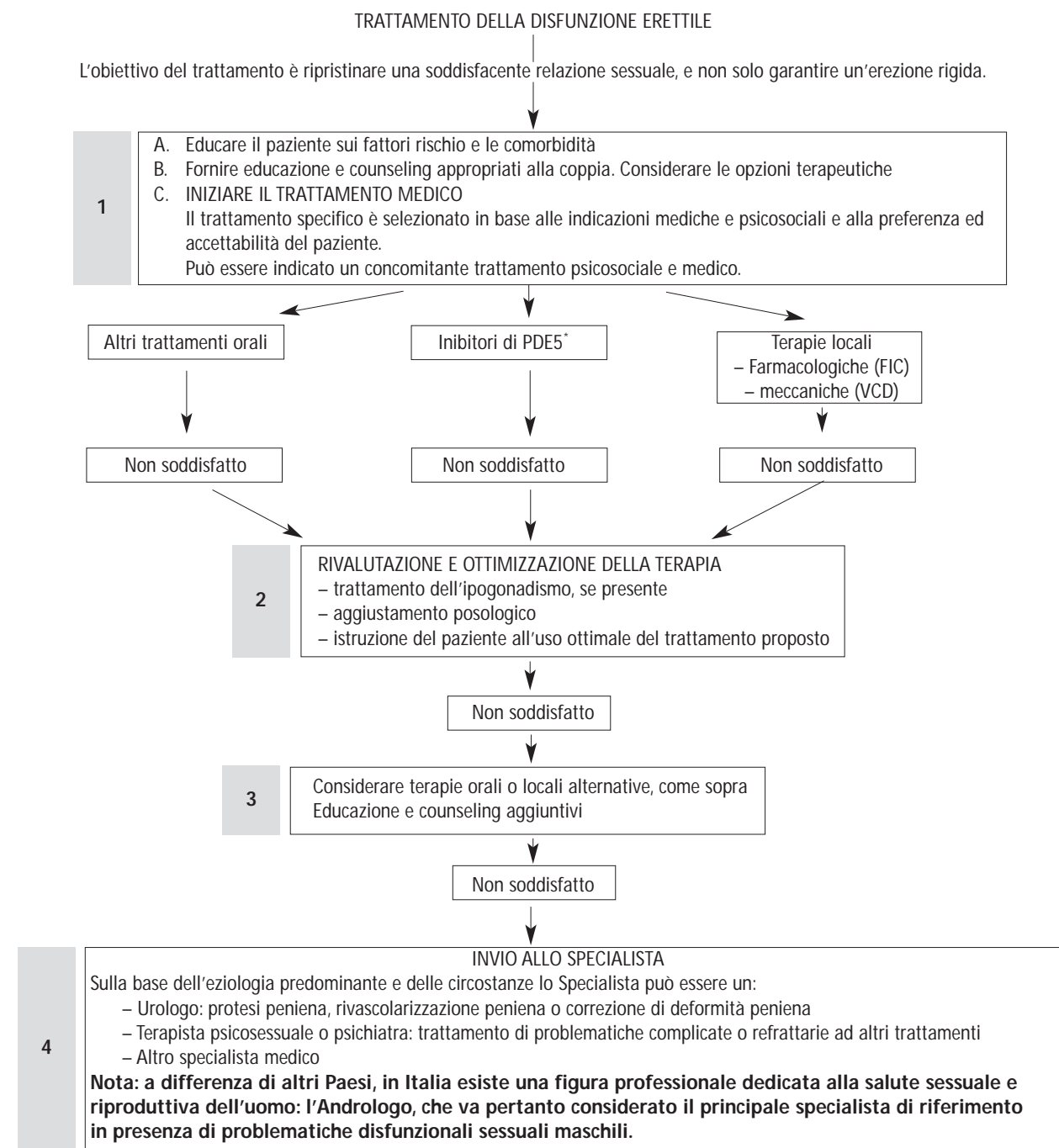
• *Papaverina e associazione con Fentolamina*

La papaverina cloridrato, singolarmente o in combinazione con fentolamina, o come associazione di papaverina, fentolamina ed alprostadil, è stata ampiamente utilizzata con successo nella pratica clinica. Tuttavia non è una terapia approvata.

La terapia iniettiva intracavernosa è controindicata in pazienti con anemia falciforme e con altre condizioni predisponenti al priapismo. La terapia anticoagulante non costituisce una controindicazione assoluta, ma in questo caso bisogna adottare la massima attenzione per evitare abrasioni eccessive.

I vantaggi della terapia iniettiva intracavernosa comprendono un'ampia efficacia, una relativa sicurezza e la rapidità di insorgenza dell'effetto. Gli svantaggi includono un impiego localmente invasivo, ed un costo relativo.

## Algoritmo terapeutico della disfunzione erettile.



\* = Gli inibitori delle PDE5 sono la terapia preferita dalla maggior parte dei pazienti.

### b) Terapia intrauretrale (approvata ma non disponibile commercialmente in Italia, n.d.t.)

La terapia mediante alprostadil intrauretrale nel trattamento della DE generale è caratterizzata da modesta efficacia e tollerabilità. Oltre ad eventi avversi simili all'impiego intracavernoso di alprostadil, l'uti-

lizzo intrauretrale di alprostadil è associato a rari casi di ipotensione e sincope.

I vantaggi della terapia intrauretrale comprendono una minor invasività della metodica. Gli svantaggi comprendono effetti collaterali locali e sistemici (rari), un costo relativo, ed irritazione vaginale della

partner, connessa al farmaco. Nell'evenienza di gravidanza della partner l'uomo dovrebbe utilizzare un preservativo.

#### c) Terapia intrameatale

L'applicazione topica (intrameatale) della combinazione alprostadil ed enhancer di permeazione dermica, si associa ad un certo grado di efficacia e tollerabilità, che necessita conferme da ulteriori studi. È stata approvata in alcuni Paesi asiatici.

#### d) Dispositivi a vuoto

I dispositivi a vuoto ("Vacuum Constriction Devices" – VCD) sono diffusamente disponibili ed in certi Paesi non necessitano prescrizione medica. Costituiscono una opzione terapeutica interessante per quegli uomini non interessati a terapie farmacologiche, o che abbiano controindicazioni specifiche alle stesse. Il VCD applica una pressione negativa alla porzione pendula del pene, richiamando così sangue all'interno del pene, poi trattenuto mediante l'applicazione di un elastico alla base del pene.

Gli effetti collaterali associati alla terapia con VCD comprendono dolore penieno, iposensibilità, possibile formazione di petecchie ed eiaculazione ostacolata. La terapia anticoagulante costituisce una controindicazione relativa.

I vantaggi del VCD sono dati dalla sua natura non farmacologica, dall'impiego al bisogno e dal costo. Gli svantaggi sono costituiti dalla non praticità d'uso e da effetti collaterali locali minori.

### IV. TERAPIA CHIRURGICA

#### 1. Chirurgia vascolare

La chirurgia di bypass arterioso microchirurgico e di legatura venosa possono ottenere l'obiettivo di aumentare l'afflusso arterioso e di diminuire il deflusso venoso dai corpi cavernosi. Alcuni pazienti giovani con insufficienza vascolare possono essere candidati a trattamento chirurgico o a miglioramento della loro DE. Questi pazienti devono essere valutati mediante indagini specialistiche e dovrebbero essere trattati da un chirurgo esperto.

Questa terapia invasiva dovrebbe essere considerata solo dopo aver esaurito le possibilità offerte da altri trattamenti.

#### 2. Impianti protesici penieni

Un'ulteriore terapia ultima per la DE è data dall'impianto chirurgico di una protesi peniena malleabile od idraulica. Questa opzione è molto invasiva ed irreversibile e dovrebbe perciò essere riservata a casi

selezionati, che non abbiano risposto ad altre modalità di trattamento. Tuttavia in rari casi un impianto protesico può essere selezionato come prima opzione terapeutica. Quando la selezione del paziente è stata accurata le protesi peniene si possono associare ad un alto tasso di soddisfazione di paziente e partner.

La chirurgia protesica peniena è raramente gravata da infezione protesica (1-5%), ma questi casi richiedono solitamente l'espanto della protesi e possono evolvere in importante fibrosi e deformità peniena. I malfunzionamenti meccanici sono oggi meno del 5% nel primo anno, 20% a 5 anni, 50% a 10 anni.

I vantaggi offerti dalla opzione protesica peniena contemplano un effetto relativamente duraturo ed un'elevata soddisfazione del paziente. I limiti sono costituiti dall'irreversibilità, dall'invasività, dal rischio di complicanze e malfunzionamenti meccanici.

#### 3. Rivalutazione e follow-up

Rivalutazione e follow-up dovrebbero essere periodicamente condotti in ogni paziente in trattamento per la DE. Tra gli obiettivi del follow-up vi sono:

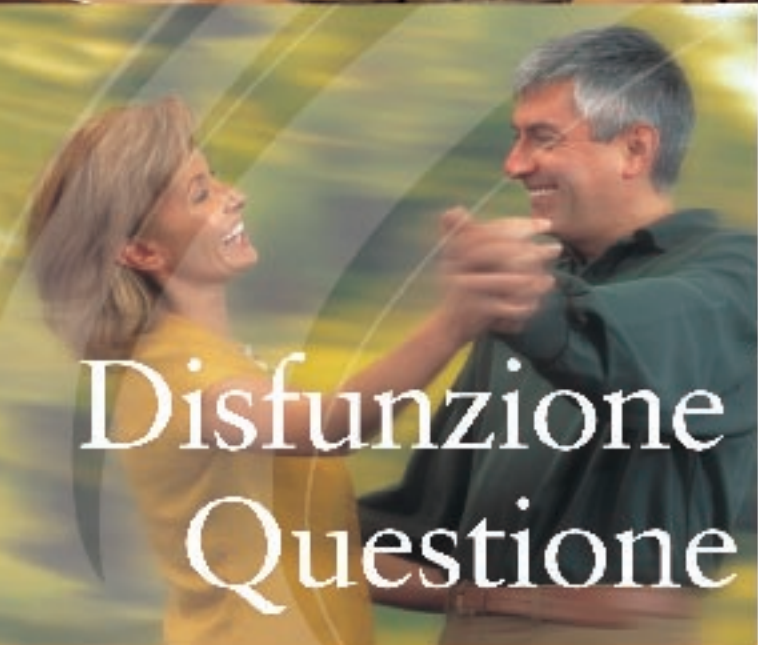
1. l'aggiustamento posologico o la sostituzione del trattamento posto in atto: da valutare ad ogni visita di follow-up. I pazienti possono infatti modificare le loro preferenze nei confronti del trattamento, aver bisogno di nuove informazioni, o desiderare ridiscutere la loro scelta terapeutica;
2. comunicazione con il paziente. I pazienti possono essere preoccupati della modalità di somministrazione della terapia, di altre disfunzioni sessuali (ad esempio eiaculazione precoce), di aspetti legati alla partner (ad esempio anorgasmia) o di fattori legati allo stile di vita (ad esempio stress emotivo);
3. i pazienti possono modificare i trattamenti farmacologici in atto, sia per la DE sia per una patologia concomitante. È importante monitorare la possibilità di reazioni farmacologiche avverse o interazioni farmacologiche con farmaci orali per la DE;
4. una rivalutazione medica generale e psicosociale dovrebbe avvenire periodicamente, in base alla salute del paziente ed alle sue esigenze fisiche e psicosociali. Il follow-up fornisce anche una opportunità aggiuntiva per l'educazione del paziente.

(Traduzione a cura di E.S. Pescatori)





Più naturalezza  
Più armonia  
Più spontaneità  
nella vita di coppia<sup>1</sup>



Disfunzione  
Erettile  
Questione

Erettile  
d'altri tempi



Cialis ripristina la normale funzione sessuale restituendo naturalezza, sicurezza e serenità al rapporto. Il farmaco ha dimostrato di migliorare l'erezione nell'80 per cento<sup>2</sup> dei soggetti trattati, sempre in presenza di un'adeguata stimolazione sessuale. È un inibitore selettivo dell'enzima PDE5<sup>3</sup>, coinvolto nel controllo del flusso sanguigno a livello del pene. Una compressa di Cialis mantiene la sua efficacia fino a 36 ore dopo la somministrazione, indipendentemente dai pasti<sup>3</sup>. Ciò consente alla coppia di ritrovare una maggiore spontaneità, evitando l'ansia della pianificazione del rapporto<sup>1</sup>.

1. Paré H. IC 351 ( Cialis ): update on clinical activities. I. J. Urol. Rev. 2002, 15 suppl. 1: S57-S64.  
2. Brock GB. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analysis. Urology 2007, vol. 69: 1320-1328.  
3. Riferimenti alla caratterizzazione di prodotto.



Cialis.  
tadalafil

liberi di non programmare