Vol. 13 • N. 1 • Marzo 2006

ISSN 1592-2103

2006;13:1-71

Periodico trimestrale - POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv. in L. 27/02/2004 n° 46 art. 1, comma 1, DCB PISA
Contiene Supplemento

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

SIA

PACINIeditore
MEDICINA

Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

Vol. 13 • N. 1 • Marzo 2006

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 G. Fabrizio Menchini Fabris

www.andrologiaitaliana.it

Direttori Scientifici / *Editors in Chief*
Edoardo S. Pescatori (Modena), Paolo Turchi (Prato)

Direttore Responsabile / *Managing Editor*
Vincenzo Gentile (Roma)

Board Editoriale / *Editorial Board*
Antonio Aversa (Roma)
Mauro Costa (Genova)
Ignacio Moncada Ibarren (Madrid)
Furio Pirozzi Farina (Sassari)
Andrea Salonia (Milano)

Collaborazione Editoriale / *Editorial Assistant*
Paolo Rossi (Pisa)

Consulenza in Medical Writing / *Medical Writing Advisor*
Giuse Cavallotti (Milano)

Consulenza Statistica / *Statistical Advisor*
Elena Ricci (Milano)

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.pacinimedicina.it

SIA

PACINIeditore MEDICINA

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 lcastelli@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 X-press. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature …).
Le immagini devono essere salvate in uno dei seguenti formati: JPEG-GFIF 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 permettono 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 i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. 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, p. 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 figli 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 disegno 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 omesso 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 educazionale 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 (che deve essere strutturato, max. 250 parole, v. "Norme generali per gli Autori"). 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. Il riassunto deve essere di max 200 parole. 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@pacinieditore.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 61; estero 71. Questo fascicolo 21.
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@pacinieditore.it • http://www.pacinieditore.it

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Aprile 2006

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@pacinieditore.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 1/22 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 250 words and must be subdivided into the following sections: *Objective(s)*, *Method(s)*, *Results*, *Conclusion(s)* (see "General instructions for Authors").
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). Abstract must be less than 200 words. 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@pacinieditore.it

Authors are charged cost price for **off-prints**. Cheques and money orders should be sent to:
Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy.

Subscriptions

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva is published every three months. Subscriptions rates for non-members are the following: Italy 61; Abroad 71; Single issue 21.
Subscriptions form should be addressed to:
Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy – Tel. +39 050 313011 – Fax +39 050 3130300

Printed by Industrie Grafiche Pacini Editore S.p.A. – April 2006

Indice

Editoriale
Editorial

Il percorso della comunicazione scientifica
The Path of Scientific Communication
P. Turchi, E.S. Pescatori **1**

Articolo originale
Original article

Possibile influenza degli steroidi gonadici sulla risposta al test di farmacoerezione in pazienti affetti da disfunzione erettile
Possible Involvement of Gonadic Steroids in Determining Erectile Response to Pharmacoerection Test in Men with Erectile Dysfunction
A. Aversa, R. Bruzziches, E.A. Greco, M. Pili, G. Spera **3**

Articoli di aggiornamento
Reviews

Menopausa e fisiopatologia della funzione sessuale nella donna
Menopause and Pathophysiology of Sexual Function in Women
A. Graziottin, N. Giovannini **10**

LUTS/IPB e disfunzioni sessuali maschili: i dati basati sull'evidenza
LUTS/BPH and Male Sexual Dysfunctions: Evidence-Based Data
A. Casarico, E.S. Pescatori **19**

Impiego off label dei farmaci
Off Label Use of Prescription Drugs
G. Cavallotti **37**

L'anatomia ecografica scrotale nella pratica clinica
Ultrasound Scrotal Anatomy in Clinical Practice
L.M. Sarteschi, P.F. Palego, P. Turchi, F. Menchini Fabris, G.F. Menchini Fabris **44**

Il test di ipotesi
Hypothesis Testing
E. Ricci, L. Chatenoud, F. Parazzini **55**

Linee guida
Guidelines

Linee Guida per Iperplasia Prostatica Benigna
Guideline on Benign Prostatic Hyperplasia
F. Bardari, F. Bergamaschi, A. Casarico, M. Cecchi, G. Conti, G. Gozzi, G. Leone, G. Mazzi, C. Niro, G.L. Pappagallo, M. Perachino, R. Sanseverino, S. Spatafora, F. Tavoni **61**

Futuri eventi congressuali di interesse andrologico
Future Congresses of Sexual and Reproductive Medicine Interest
a cura di G. Maio e M. Marzotto Caotorta **64**

Sezione di autovalutazione
Risposte ai precedenti questionari, vol. 12, n. 4, docembre 2005 **69**

GIMSeR 2006;13:1-2

Il percorso della comunicazione scientifica

The Path of Scientific Communication

In questo editoriale ci proponiamo di analizzare, seppure per grandi linee, l'attuale panorama dell'editoria scientifica mondiale, per permettere ai lettori del GIMSeR di collocare in prospettiva il cammino dell'organo ufficiale della Società Italiana di Andrologia.

La produzione scientifica italiana di area andrologica, analogamente a quanto accade in altre aree specialistiche, quando è di buon livello trova sistematicamente collocazione su riviste internazionali in lingua inglese. Questa migrazione, che comporta un inevitabile depauperamento culturale delle riviste italiane, come noto, trova una sua spiegazione nella visibilità internazionale che queste riviste offrono e nel valore che spesso, anche se a volte impropriamente, viene attribuito a una pubblicazione che compare su una rivista di prestigio.

Quale è il percorso che una rivista scientifica deve fare per acquisire prestigio? La valutazione del valore scientifico di una rivista fa riferimento essenzialmente a due parametri fondamentali: il sistema di indicizzazione statunitense (*Citation Indexing*) e la presenza sul catalogo dei periodici della *National Library of Medicine* nella sua versione informatizzata (PubMed). Nella comunità scientifica internazionale si è diffusa da alcuni anni la tendenza ad aderire ad un sistema di valutazione fondato essenzialmente sul numero di citazioni ricevuto dagli articoli di ciascuna rivista scientifica. Si tratta di un processo ideato da Eugene Garfield nel 1955: "indicizzare", cioè catalogare, le pubblicazioni scientifiche con un sistema innovativo rispetto ai tempi, che comprendeva l'elenco dei lavori citati in ogni articolo. Tale metodologia di indicizzazione ha condotto negli anni alla creazione di una vera e propria istituzione privata, *la Institute for Scientific Information* (ISI), che si occupa di gestire l'enorme mole di informazioni necessarie per monitorare le modalità di utilizzazione di ciascuna ricerca col supporto dell'informatizzazione. Benché l'ISI affermi di aver ideato un metodo che offre al ricercatore un percorso efficiente ed efficace per reperire l'informazione scientifica rilevante nell'ambito di ricerca che gli interessa, in realtà questo sistema ha finito per selezionare una quota ristretta della produzione scientifica mondiale, quasi interamente in lingua inglese, nonostante la stessa UNESCO raccomandi il multilinguismo [1]. La selezione viene operata da esperti editoriali dell'ISI sulla base di alcuni criteri, quale il contenuto editoriale, la regolarità della pubblicazione e la collocazione internazionale, oltre che sulla base di indici bibliometrici elaborati dall'ISI stessa, come l'*Impact Factor*, l'*Immediacy Index*, *l'Article Counts*, la *Cited Half Life* e così via. Sulla base di questi parametri l'ISI determina quali riviste includere nella propria banca dati.

Questi indici, e in particolare l'*Impact Factor* (IF) sono ormai diventati strumento per esprimere giudizi di merito sulla validità scientifica dell'attività di un ricercatore, attribuendo ad ogni lavoro scientifico, in modo automatico, l'IF della rivista sulla quale è stato pubblicato. L'IF negli anni è passato dall'essere un oscuro indice bibliometrico a rappresentare il massimo indice di misurazione della qualità di un giornale e degli autori che vi scrivono. Editori e fornitori di informazioni lo usano come strumento di ricerca di mercato e le università e i ministeri per valutare la produttività e il prestigio dei loro ricercatori. Questo, nonostante il dibattito sulla validità dell'IF come strumento bibliometrico e taluni dubbi sulla correttezza della sua applicazione [2].

L'informazione scientifica viene pertanto trattata come un prodotto e valutata in funzione del gradimento dei "consumatori". Un lavoro scientifico è tanto più valido quante più citazioni scientifiche ha ricevuto. A questo proposito Eugene Garfield nel 1964 introdusse lo *Science Citation Index* [3]. La citazione delle scienze è così diventata progressivamente la scienza delle citazioni [4] e il possesso dei periodici ad alto IF è diventato per le case editrici di estremo prestigio. Attirando nel loro alveo scienziati di grande prestigio come *peer reviewers*, alcuni editori quali Elsevier, Kluwer, Springer, John Wiley, Taylor & Francis, Blackwell sono riusciti a collocare le loro riviste ai primi posti della scala dell'IF ma, naturalmente, il mondo dell'editoria scientifica non è solo quello espresso dalle grandi case editrici. Vi sono circa 20.000 riviste al mondo ritenute appartenere al cuore delle collezioni bibliotecarie di cui meno di 5000 dotate di IF, ma l'insieme dell'editoria scientifica mondiale comprende oltre 250.000 riviste di oltre 60.000 editori [5 6].

Un altro parametro di riferimento per la formulazione di giudizi sulla validità scientifica di un articolo è la presenza su PubMed, cioè la tanto sospirata "indicizzazio-

ne" che ogni rivista scientifica con ambizioni di autorevolezza cerca di ottenere. PubMed è il sistema di recupero delle informazioni contenute nella versione informatizzata (Medline) del repertorio bibliografico cartaceo. In sostanza la *National Library of Medicine* (NLM), ente statunitense leader mondiale tra le biblioteche di interesse medico scientifico, ha creato un archivio informatizzato, Medline appunto, che viene aggiornato costantemente e che contiene informazioni sottoforma di titoli, autori e abstract, di un numero ristretto di riviste con caratteristiche di rilievo ciascuna nel proprio specifico campo di competenza. PubMed è il sistema informatico che consente di accedere a Medline dal proprio computer di casa e di effettuare con facilità ricerche scientifiche che fino a pochi anni fa richiedevano lunghe visite alle biblioteche universitarie per consultare i volumi dell'*Index Medicus* e i più piccoli fascicoli del *Current Contens*. Se anni addietro solo pochi si cimentavano con la ricerca cartacea, oggi ogni medico, anzi qualunque utente della rete, ha rapido accesso all'informazione scientifica. Comparire su PubMed quindi dovrebbe non solo offrire una vetrina mondiale a chi pubblica un proprio lavoro su una rivista indicizzata, ma anche essere garanzia del valore scientifico del lavoro. Per quanto ben fornita neanche PubMed può però fornire un panorama completo di tutta la produzione scientifica planetaria. La NLM restringe la sua cerchia a circa 4500 riviste e l'ingresso di una nuova rivista nell'elenco prevede il possesso di requisiti specifici e il superamento di una severa selezione.

Quali passi deve compiere una rivista scientifica per comparire nell'elenco delle riviste indicizzate? Un apposito comitato della NLM, che si riunisce 3 volte l'anno, esamina le domande pervenute e decide sulla base di criteri scientifici, ma anche di considerazioni economico gestionali, quali ad esempio l'evitare sovrapposizioni di copertura scientifica da parte di riviste similari. Viene premiata dunque anche l'originalità, ma il criterio più importante naturalmente è quello relativo alla qualità dei contenuti scientifici, che viene stabilita sulla base di criteri ampiamente condivisi, quali la qualità del lavoro editoriale, i metodi di selezione degli articoli e il sottoporre i lavori a *peer review*. Entrare nella lista delle riviste indicizzate su PubMed non è affatto facile, mentre è facilissimo esserne espulsi: basta ad esempio un ritardo nella pubblicazione o un cambiamento nel titolo della rivista. Una volta entrati tuttavia PubMed offre l'opportunità di presentarsi all'attenzione scientifica internazionale indipendentemente dal controllo della NLM. In sostanza il valore dei contributi scientifici a quel punto è determinato dal semplice comparire della rivista su PubMed e, ancora meglio, dall'ottenimento di un IF.

Il GIMSeR intende acquisire progressivamente visibilità e qualità editoriale, per accedere alla indicizzazione e, successivamente, all'acquisizione di un IF. L'obiettivo è pertanto far ottenere al GIMSeR dignità di rivista di prestigio, che costituisca la casa di riferimento della miglior produzione andrologica italiana e non solo, con prospettiva quindi di diffusione internazionale. Questa ambizione nasce dalla consapevolezza del buon valore, anche in termini di potenzialità di ricerca, del mondo andrologico italiano. Come muoversi dunque in questo sterminato panorama editoriale? La strategia che stiamo individuando, in accordo e con il sostegno continuo del Comitato Esecutivo della Società Italiana di Andrologia, si basa su un percorso complesso ed articolato ma che, con spirito di sfida, riteniamo alla nostra portata. La parola chiave è peraltro una sola: qualità. Qualità scientifica e adeguamento della rivista ai requisiti richiesti dalla NLM, accurata politica di selezione dei contenuti, degli Autori (con apertura ad Autori internazionali), dei revisori (ogni articolo è valutato in doppio cieco da almeno due revisori) e degli stili redazionali, anche a costo di una sostanziale selezione sul numero di manoscritti ricevuti per pubblicazione. A un anno di vita del nuovo corso editoriale del giornale societario come direttori scientifici abbiamo una netta percezione dell'aumento della qualità sia del materiale che riceviamo per pubblicazione, sia della qualità delle revisioni che vengono effettuate sui manoscritti; ciò ci incoraggia molto proprio in prospettiva di crescita in qualità, come viatico per perseguire l'indicizzazione del Giornale dell'Andrologia italiana.

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

Bibliografia

1 http://portal.unesco.org.

2 Amin M, Abe M. *Impact factor: use and abuse*. Perspectives in publishing 2000;1:1-6.

3 http://www.isinet.com/isi.

4 Vitello G. *La comunicazione scientifica e il suo mercato*. Biblioteche oggi 2003;6:37-57.

5 http://www.ebesco.com.

6 http://www.arl.org.

GIMSeR 2006;13:3-9

Possibile influenza degli steroidi gonadici sulla risposta al test di farmacoerezione in pazienti affetti da disfunzione erettile

Possible Involvement of Gonadic Steroids in Determining Erectile Response to Pharmacoerection Test in Men with Erectile Dysfunction

A. AVERSA, R. BRUZZICHES, E.A. GRECO, M. PILI, G. SPERA

Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università di Roma "La Sapienza"

Parole chiave: FIC test, Testosterone, Estradiolo, Ossido nitrico, Erezione, Diagnosi

Key words: *Pharmacoerection test, Testosterone, Estradiol, Nitric oxide, Erection, Diagnosis*

Riassunto

Premessa. Il test di farmacoerezione è spesso usato a livello ambulatoriale per la valutazione della capacità erettiva, ma è gravato da falsi positivi.
Scopo. valutare il ruolo degli steroidi circolanti sulla risposta erettile al test diagnostico di farmacoinfusione intracavernosa (FIC) in soggetti affetti da disfunzione erettile (DE).
Metodi. Abbiamo studiato la presenza di disfunzioni gonadiche in 121 soggetti consecutivi (età media 49,5) affetti da DE ed abbiamo valutato la risposta erettile ad una FIC diagnostica con PGE_1 20 mcg/mL + fentolamina 0,5 mg/mL (cocktail) in uno studio prospettico aperto.
Risultati. A seconda del quadro ormonale riscontrato, i pazienti sono stati suddivisi in due differenti gruppi: impotenti non-endocrini (NE = 59,5%) ed endocrini (E = 41,5%). La percentuale di pazienti che hanno riportato una erezione valida per la penetrazione (VFI) è risultata maggiore nel gruppo NE *vs.* E (56% *vs.* 36%, $p < 0,05$); inoltre, i livelli di testosterone totale (T), libero (FT), 17β-estradiolo (E_2) ed il rapporto T/E_2 erano maggiori in NE *vs.* E. I livelli plasmatici di gonadotropine, prolattina (PRL), T ed E_2 non hanno mostrato alcuna correlazione con il grado di risposta erettile al cocktail in entrambi i gruppi. Il FT ed il rapporto T/E_2 hanno mostrato una correlazione positiva diretta con il grado di risposta erettile alla FIC diagnostica in entrambi i gruppi ($r = 0,34$, $p < 0,01$ ed $r = 0,20$, $p < 0,05$, rispettivamente).
Conclusioni. L'incidenza di alterazioni dei livelli di steroidi gonadici può essere alta nei pazienti affetti da DE (41,5%). La mancanza di una erezione piena dopo FIC diagnostica può essere dovuta, in parte, ad una riduzione del testosterone biodisponibile (in particolare il FT) e ad un conseguente aumento del rapporto T/E_2 che potrebbe esercitare un effetto negativo sul rilascio locale di ossido nitrico.

Summary

Background. *Pharmacoerection test is frequently used in the diagnostic approach to the erectile dysfunction but has false positive flaws.*
Aim of the study. *To evaluate the role of circulating steroids on erectile response to diagnostic intracavernosal injection (ICI) of alprostadil (PGE) in male erectile dysfunction (ED).*
Methods. *We investigated the presence of hormonal gonadic dysfunction in 121 consecutive subjects (mean age 49.5 ys) complaining ED and evaluated their erectile response to diagnostic ICI-PGE 20 mcg/mL plus 0.5 mg/mL phentolamine (cocktail) in an open label prospective study.*
Results. *On the basis of their hormonal pattern, they were divided into two different groups: not-endocrine (NE) and endocrine (E) impotents. The percentage of subjects who exhibited a valid-for-intromission (VFI) erection was higher in NE* vs. *E group (59.5%* vs. *41.5%, $p < 0.05$) and they had higher total (T), free testosterone (FT), 17β-estradiol (E_2) and T/E_2 ratio than E group. Gonadotropin, prolactin, T and E_2 plasma levels did not show any correlation with the degree of erectile response to ICI-cocktail in both groups. FT and T/E_2 ratio showed a direct positive correlation with the degree of erectile response to diagnostic ICI in both groups ($r = 0.34$, $p < 0.01$ and $r = 0.20$, $p < 0.05$, respectively).*
Conclusions. *We demonstrated that the incidence of hormonal gonadic dysfunction may be high in ED patients (41.5%). The failure in erectile response to diagnostic pharmacoerection test could be due, in part, to a reduction of bioavailable testosterone (in particular FT) and T/E_2 ratio that could exert a negative effect on intrapenile nitric oxide release.*

Corrispondenza: dott. Antonio Aversa, Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università "La Sapienza", viale del Policlinico, 00161 Roma – Tel. +39 06 49970721 – Fax +39 06 4461450

Introduzione

La disfunzione erettile (DE) viene definita come la consistente e ricorrente incapacità di un uomo di ottenere e/o mantenere un'erezione peniena valida per un rapporto sessuale soddisfacente [1].
Negli ultimi anni, i processi molecolari delle componenti cellulari dei corpi cavernosi (CC) del pene ed i complessi meccanismi fisiopatologici che intervengono nel processo dell'erezione sono stati ulteriormente studiati e parzialmente chiariti. Il pene è un organo vascolare la cui regolazione emodinamica dipende da segnali neuroendocrini provenienti dal sistema nervoso centrale e periferico e dal bilanciamento di alcuni fisiologici mediatori locali che ne regolano lo stato funzionale [2]. Ogni alterazione di questo equilibrio, che comporti un'inibizione del rilasciamento o una maggiore contrattilità delle cellule muscolari lisce, può portare alla comparsa di DE [3].
Il test di farmacoinfusione intracavernosa (FIC) con PGE_1 ha rappresentato uno dei primi approcci diagnostici nello studio della DE. Tuttavia viene spesso riportata una mancata risposta al test con una dose massimale di PGE_1 e tale fatto può essere causato dal rilascio intrapenieno di catecolamine stress-indotto al momento della procedura [4] o da fattori vascolari di natura arteriogenica e/o veno-occlusiva [5]. Nell'era degli inibitori della fosfodiesterasi tipo 5, tale approccio diagnostico viene oramai riservato ad un limitato gruppo di soggetti, ad esempio cardiopatici in trattamento con nitrati, diabetici, prostatectomizzati, o a categorie di pazienti che hanno fallito in precedenza la risposta ai farmaci orali [6].
Scopo del nostro studio è stato quello di valutare, in un gruppo di pazienti affetti da DE di origine sconosciuta, la presenza ed il tipo prevalente di alterazioni endocrine e la possibile correlazione con il grado di risposta erettile alla FIC.

Materiali e metodi

Pazienti

Sono stati arruolati nello studio 121 uomini affetti da disfunzione erettile da almeno sei mesi di durata, di età compresa tra 20 e 74 anni (età media = 49,5), dopo aver fornito un consenso informato. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Roma "La Sapienza".
In tutti i pazienti abbiamo raccolto un'anamnesi dettagliata ed eseguito un accurato esame obiettivo.
Dall'indagine è emerso che il 30% dei pazienti risultava affetto da ipertensione arteriosa di grado lieve-moderato e circa il 20% era rappresentato da pazienti dislipidemici, in sovrappeso e fumatori. La potenza sessuale è stata definita come la capacità di raggiungere e mantenere un'erezione soddisfacente in almeno il 75% dei tentativi, con una partner consenziente e valutato attraverso il punteggio ottenuto dal paziente, dopo avere risposto alle domande 3 e 4 dell'IIEF-5, con uno score ≥ 4. Tutti i pazienti affetti da lesioni midollari, malattie endocrine od ematologiche, in trattamento farmacologico per malattie psichiatriche o per diabete mellito, o con storia di priapismo, sono stati esclusi dallo studio.
Dopo sette giorni di astensione dalla assunzione di qualsiasi tipo di farmaco in grado di interferire coi livelli di steroidi gonadici (ad es: beta-bloccanti, antidopaminergici, cortisonici), abbiamo eseguito una valutazione endocrina che è consistita nel dosaggio dei livelli plasmatici di ormone follicolo stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), PRL, T, FT, E_2 ottenuti dalla media di due prelievi eseguiti tra le 8 e le 8.30 del mattino a 15 minuti di intervallo l'uno dall'altro.

Metodi

I dosaggi ormonali di T e FT sono stati effettuati con metodo RIA (*radioimmunoassay*) utilizzando un kit commerciale (*Diagnostic System Laboratories*, Webster, TX, USA). E_2 è stato misurato utilizzando metodica di chemiluminescenza (*Architect Systems*, *Abbotts diagnostics*, Germany), mentre FSH, LH e PRL utilizzando una metodica di chemiluminescenza diretta (*ADVIA Centaur*, Bayer Co, Germany). Abbiamo considerato anormali tutti quei pazienti che presentavano livelli di T e/o E_2 alterati rispetto al limite inferiore di normalità di 250 ng/dL per il T (N = 26, 20%) e al limite superiore di normalità di 60 pg/mL per l'E_2 (N = 23, 17%).
Terminata questa fase, abbiamo condotto i pazienti in una stanza isolata dove sono stati posti in posizione supina per circa 5 minuti prima di eseguire la FIC in modo da ottenere un migliore rilassamento, e sono state misurate la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, sia prima che dopo la FIC. A distanza di 5 minuti dalla iniezione intracavernosa abbiamo chiesto loro di eseguire una breve autostimolazione manuale ed abbiamo quindi valutato la qualità dell'erezione ottenuta a 15 e 30 minuti dalla FIC.
Il grado di risposta erettile è stato valutato alla ispezione e alla palpazione dallo stesso investigatore secondo una metodica precedentemente pubblicata [5] utilizzan-

do una scala graduata (0 = nessuna risposta; 1 = tumescenza; 2 = erezione parziale, valida per la penetrazione-EVP; 3 = erezione piena) e secondo quanto asserito dal paziente in base ad una autovalutazione. Abbiamo infine valutato la presenza di effetti collaterali dopo la FIC in base alla compilazione di un semplice questionario (dolore assente/leggero/moderato/grave).

Farmaci

Abbiamo sottoposto ciascun soggetto ad una FIC usando a tale scopo PGE_1 (Caverject® 20 mcg/mL) abbinata a fentolamina 0,5 mg/ml (Regitine©) secondo una metodica precedentemente pubblicata [4].
Abbiamo suddiviso i soggetti in quattro differenti sottogruppi in base alla presenza o meno di una valida erezione dopo la FIC: *Full-responders* (FR, risposta tipo 3) e *Partial-responders* (PR, risposta tipo 2 con erezione valida per la penetrazione – EVP) che hanno costituito nel loro insieme i *Responders*; *Intermedi* (IN, risposta tipo 1); *Non-responders* (NR, risposta tipo 0).
Quando l'erezione ha superato la durata totale di 4 ore, abbiamo eseguito una detumescenza farmacologica iniettando direttamente nel corpo cavernoso con un ago da 21 gauge una soluzione contenente metaraminolo 500 mcg/ml ogni 5 minuti, fino all'inizio della detumescenza.
La statistica è stata elaborata attraverso una comparazione post-test dell'analisi della varianza ed attraverso il test della regressione lineare. I dati sono stati espressi come medie ± SE, confrontando i valori ottenuti nei rispettivi gruppi dopo la dose massimale di cocktail farmacologico intracavernosa.

Risultati

Sulla base dei risultati ormonali ottenuti abbiamo identificato due gruppi principali di soggetti: un primo gruppo di 72 pazienti (59,5%) senza alterazioni endocrine (NE, età media 48,4 ± 1,5 SE) ed un secondo gruppo di 49 pazienti (41,5%) con alterazioni endocrine (E, età media 50,8 ± 1,5 SE) che non mostravano differenze significative tra di loro in quanto a caratteristiche demografiche e cliniche, appurando che una omogeneità per fattori di rischio di DE (ipertensione arteriosa, dislipidemia, ecc.) si manteneva in termini di valori percentuali già riportati nei due gruppi.
I valori medi ormonali dei pazienti suddivisi in sottogruppi in base alle loro risposte erettili al test di FIC sono riassunti nella Tabella I. I *Responders* al FIC test sono risultati più numerosi nel sottogruppo NE *vs.* E (56% *vs.* 36%, $p < 0,05$). Il test di FIC con cocktail ha determinato una durata media dell'erezione di 62 ± 8 min. *vs.* 58 ± 7 min. SE, rispettivamente, nei FR del gruppo NE *vs.* E (dati non mostrati). Una erezione prolungata (> di 5 ore) si è verificata in 7 pazienti (6%), quattro dei quali riferivano un recente intervento chirurgico di prostatectomia (som-

Tab. I. Quadro riassuntivo ormonale dei due differenti gruppi di pazienti studiati. Nella parte superiore sono indicati i valori (medie ± SE) del gruppo NE, ed in quella inferiore quelli del gruppo E, suddivisi in base alle risposte erettili ottenute dopo FIC. *Hormonal values of the two differnt groups of patients. Upper panel indicates values (mean ± SE) in NE group, lower panel indicates values in E group. Patients were divided according to their erectile responses after pharmacoerection test.*

Risposta erettile (n)	FSH 1-12 mUI/mL	LH 1-12 mUI/mL	PRL 2-15 pg/mL	Testosterone 250-750 ng/dL	Estradiolo 10-60 pg/mL	T/E_2	Testosterone libero 8-46 pg/mL
FR (15)	5,9 ± 0,7	4,9 ± 0,7	6,4 ± 0,9	492,6 ± 48,6•	26,2 ± 2,8¶	20,1 ± 2,4*	23,7 ± 2,7
PR (25)	5,4 ± 0,5	4,4 ± 0,5	6,7 ± 0,5	450,4 ± 23,7•	36,1 ± 2,2*	13,1 ± 0,8*	27,1 ± 1,9*
IN (30)	5,7 ± 0,6	4,2 ± 0,4	6,6 ± 0,5	399,5 ± 25,7•	35,3 ± 2,7*	11,9 ± 0,9*	19,6 ± 1,6*
NR (2)	4,9 ± 0,9	6,7 ± 1,7	12 ± 3,9	350,0 ± 20	33,5 ± 6,5	10,7 ± 2,4	17,4 ± 0,4
Risposta erettile (n)	**FSH 1-12 mUI/mL**	**LH 1-12 mUI/mL**	**PRL 2-15 pg/mL**	**Testosterone 250-750 ng/dL**	**Estradiolo 10-60 pg/mL**	**T/E_2**	**Testosterone libero 8-46 pg/mL**
FR (8)	5,1 ± 1,1	4,5 ± 0,7	6,8 ± 0,7	316,0 ± 51,6	49 ± 7,1	7,0 ± 1,3	19,2 ± 3,2
PR (10)	7,7 ± 2,4	6,7 ± 1,5	10 ± 3,8	293,1 ± 41,9	54 ± 5,5	6,6 ± 0,6	11,8 ± 1,9
IN (29)	6,8 ± 1,6	6,1 ± 1,1	7,0 ± 3,5	307,7 ± 26,8	67 ± 7,9	4,7 ± 0,7	11,7 ± 1,2
NR (2)	6,4 ± 0,6	8,0 ± 0,9	5,7 ± 1,5	255,0 ± 35	56 ± 12	4,6 ± 0,3	4,8 ± 2,9

• $p < 0.05$ NE *vs.* E; * $p < 0.001$ NE *vs.* E; ¶ $p < 0.01$ NE *vs.* E.
FR = *Full Responder*; PR = *Partial Responder*; IN = *Intermediate*; NR = *Not-Responder*.

ministrati 10 mcg + fentolamina 0,5 mg/ml), mentre gli altri tre erano pazienti di 26, 30 e 34 anni con anamnesi negativa per patologie associate a disfunzione erettile (somministrati 20 mcg + fentolamina 0,5 mg/ml). La comparsa di effetti collaterali quali bruciore e dolore nella sede di iniezione si è verificata nel 35% dei soggetti. La pressione sistolica e diastolica registrata durante la sessione di FIC ha mostrato una tendenza alla diminuzione quando confrontata con i valori ottenuti prima della FIC (dati non mostrati).

I valori medi di testosterone totale non hanno mostrato una correlazione con il grado di risposta erettile alla FIC, tuttavia risultavano più elevati in FR, PR ed IN, in NE *vs.* E (492,6 ± 48,6 SE ng/dl *vs.* 316 ± 51,6 SE, $p < 0,05$; 450,4 ± 23,7 SE *vs.* 293,1 ± 41,9 SE, $p < 0,05$; 399,5 ± 25,7 *vs.* 307,7 ± 26,8 SE, $p < 0,05$ rispettivamente). I valori medi di estradiolo (E_2) non hanno mostrato alcuna correlazione con il grado di risposta erettile alla FIC, tuttavia risultavano inferiori in FR, PR ed IN, in NE *vs.* E (26,2 ± 2,8 *vs.* 49,1 ± 7,1 pg/ml SE, $p < 0,01$; 36,1 ± 2,2 *vs.* 54,0 ± 5,5 SE, $p < 0,001$; 35,3 ± 2,7 *vs.* 66,9 ± 7,9 SE, $p < 0,001$, rispettivamente). I livelli di FT hanno mostrato una correlazione diretta positiva con il grado di risposta erettile alla FIC nei pazienti studiati ($r = 0,345$, $p < 0,01$) ed erano più alti in PR, IN e NR, in NE *vs.* E (27,1 ± 1,9 *vs.* 11,8 ± 1,9 pg/ml SE, $p < 0,001$; 19,6 ± 1,6 *vs.* 11,7 ± 1,2 SE, $p < 0,001$; 17,4 ± 0,4 *vs.* 4,8 ± 2,9 SE, $p < 0,05$ rispettivamente). Il rapporto T/E_2 ha mostrato una debole ma significativa correlazione diretta positiva con il grado di erezione

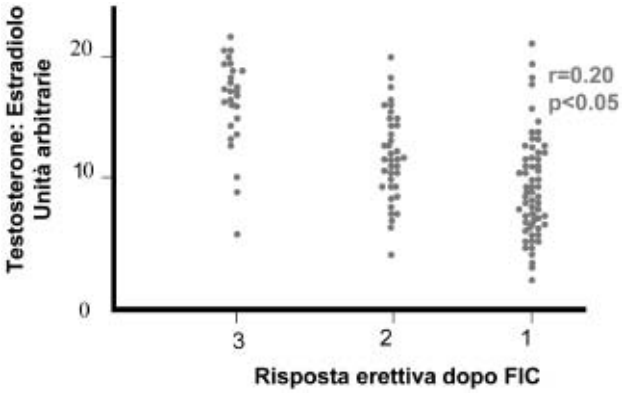

Fig. 1. Correlazione tra rapporto testosterone/estradiolo e risposta erettile al test di farmacoerezione in pazienti (N = 121) affetti da DE. *Correlation between testosterone/estradiol ratio and erectile response to pahrmacoerection test in patients (N = 121) with erectile dysfunction.*

alla FIC ($r = 0,207$, $p < 0,05$) (Fig. 1), risultando più elevato in FR, PR e IN in NE *vs.* E (20,1 ± 2,4 SE *vs.* 7,0 ± 1,3 SE, $p < 0,001$; 13,1 ± 0,8 SE *vs.* 6,6 ± 0,6 SE, $p < 0,001$; 11,9 ± 0,9 SE *vs.* 4,7 ± 0,7 SE, $P < 0,001$, rispettivamente). Infine, i valori medi di FSH, LH e PRL non hanno mostrato alcuna correlazione con il grado di erezione all FIC, risultando inoltre simili nei due gruppi studiati se confrontati tra loro (Tab. I).

Discussione

Il test di FIC rappresenta il più comune e semplice approccio diagnostico per la valutazione ambulatoriale della DE nell'uomo. Tale metodica risulta gravata da una alta percentuale di falsi diagnostici che rappresentano una importante limitazione per lo specialista che voglia improntare un intervento terapeutico mirato. Un'altra limitazione della metodica consiste nella valutazione della risposta peniena direttamente da parte dell'operatore, limite oggettivo alla interpretazione ambulatoriale del test. A tale proposito avevamo dimostrato come una risposta positiva al test di FIC – cioè una risposta ambulatoriale di tipo 2 o 3 – sia in grado di escludere, con un buon margine di accuratezza e specificità, la presenza di una patologia arteriosa e/o venocclusiva dei corpi cavernosi, così come è stato precedentemente dimostrato in studi di comparazione con l'ecocolordoppler penieno dinamico [5]. Quest'ultima metodica rimane quindi una procedura diagnostica maggiormente specifica e sensibile, indispensabile in quei pazienti che non rispondono a terapia orale e/o farmacoiniettiva e in cui si sospetta una importante componente vascolare, o in quei giovani pazienti in cui è presente una inspiegabile DE primaria.

L'utilizzo del cocktail ha rappresentato un elemento indispensabile ai fini della validità scientifica dello studio. Diversi studi hanno suggerito che la mancanza di una completa risposta erettile in corso di farmacoinfusione intracavernosa con PGE_1 può essere dovuta ad un incremento del tono catecolaminergico come conseguenza della presenza, nel paziente, di un alto grado di ansia, correlata alle modalità della procedura diagnostica. La fentolamina, attraverso il blocco periferico degli alfa-recettori, è risultata necessaria per massimizzare la risposta erettiva [4].

Infine, abbiamo riscontrato come la presenza di fattori di rischio per DE che potessero in qualche maniera interferire ulteriormente con la risposta alla FIC nei diversi gruppi di pazienti, risultava distribui-

ta in maniera omogenea e sovrapponibile rispetto al campione iniziale (il 30% dei pazienti risultava affetta da ipertensione arteriosa di grado lieve-moderato e circa il 20% era rappresentato da pazienti dislipidemici, in soprappeso e/o fumatori).

In questo studio è emerso che gli ormoni gonadici possono essere in grado di influenzare la risposta erettile nei pazienti che si sottopongono ad una FIC. Sulla base dei risultati ottenuti è stato possibile ipotizzare che esista una stretta correlazione tra i livelli plasmatici degli steroidi sessuali e la capacità dell'endotelio cavernoso e delle fibre nervose non-adrenergiche non-colinergiche a rilasciare sostanze vasodilatatorie durante il test di farmacoerezione. A tale proposito, avevamo già dimostrato come in pazienti esenti da fattori di rischio per DE, la risposta alla FIC fosse direttamente proporzionale ai livelli di testosterone libero circolanti [7]. È pertanto ipotizzabile come nei nostri soggetti, le alterazioni endocrine riscontrate (riduzione dei livelli testosteronemici ed aumento dei livelli di estradiolo, con riduzione del rapporto T/E_2) possano di per sé essere responsabili di un alterato meccanismo di rilasciamento delle arterie cavernose. Un primo importante dato può essere desunto dall'evidenza che una maggiore risposta alla FIC si è avuta nel gruppo di pazienti che non presentavano alterazioni endocrine rispetto al gruppo di pazienti con alterazioni endocrine. Ciò sembra suggerire l'importanza della presenza di un "*milieu*" ormonale adeguato per il raggiungimento ed il mantenimento di una erezione massimale [8].

Questo dato viene ulteriormente rafforzato dal fatto che, sebbene nel gruppo di studio rappresentato dai NE, per valori medi di T e di E_2, non ci sia stata una correlazione positiva alla FIC, nei FR i livelli di T misurati sono risultati maggiori rispetto ai PR, IN e NR, e allo stesso modo i livelli di E_2 sono risultati inferiori nei FR rispetto ai PR, IN e NR, ciò a suggerire che un corretto rapporto tra testosterone ed estradiolo sia in grado di modulare una corretta funzione erettiva [9].

Un ulteriore dato emerso dallo studio è rappresentato dall'esistenza di una correlazione diretta positiva tra i livelli plasmatici di FT con il grado di risposta erettile alla FIC. Valori di FT risultano più elevati nel sottogruppo dei PR, IN e NR del gruppo NE rispetto il relativo gruppo E. Non si è evidenziata invece una significatività statistica tra NE e E, per il sottogruppo dei FR. La spiegazione di questo dato può essere supportata dall'ipotesi che valori di FT compresi nel range medio di normalità siano sufficienti a determinare da soli una risposta erettile di tipo 3, indipendentemente dai livelli di T e E_2, mentre valori nel range medio-basso rappresentino un co-fattore nel causare incompleto rilasciamento della muscolatura liscia cavernosa [7].

Un ruolo chiave degli steroidi sulla funzione sessuale è stato a lungo discusso in letteratura. Il testosterone è l'ormone maggiormente coinvolto nella regolazione della funzione sessuale ed un deficit di questo androgeno rappresenta una delle più frequenti cause di DE nell'uomo [10]. Il T ha infatti un ruolo fondamentale nell'innescare, coordinare e facilitare i processi dell'erezione peniena [11].

Il declino dei livelli sierici di testosterone (T) correlato all'età viene riportato in circa il 20%-30% degli uomini [12]. L'ipogonadismo dell'anziano, meglio definito come *late onset hypogonadism* (LOH), viene definito come diminuzione dell'indice di testosterone libero, correlato ad una diminuita produzione di testosterone e ad un incremento dei livelli di *sex hormone-binding globulin* (SHBG), che si associa ad un caratteristico e ben descritto quadro sintomatologico [13]. Poiché la valutazione dei livelli di T totale può essere erronea a causa dell'incremento dei livelli sierici della SHBG, i livelli sierici di T libero e biodisponibile sembrano essere i migliori indicatori biochimici. Infatti, solo il testosterone libero e non legato a proteine plasmatiche (circa il 4%) è biologicamente attivo e può legarsi al suo specifico recettore.

Il recettore androgenico (AR) è stato localizzato ubiquitariamente nell'endotelio vascolare e nelle cellule muscolari lisce. Tali strutture possono essere direttamente influenzate dall'azione del T che probabilmente agisce sui vasi con due meccanismi distinti ed indipendenti (genomico e non genomico) [14]. Tuttavia, i meccanismi alla base della variazione della sensibilità tissutale all'azione androgenica rimangono incerti e l'entità di espressione di AR [15] nei vari tessuti può chiarire solo parzialmente tale problema. Ulteriori studi sono quindi necessari per identificare altri determinanti biologici della sensibilità tissutale agli androgeni; tra questi il polimorfismo funzionale di AR, gli effetti non genomici e la distribuzione tissutale dei co-regolatori di AR.

Inoltre, è bene ricordare che un incremento dei livelli plasmatici di E_2 risulta essere correlato nell'uomo a disordini sessuali e a sintomi di invecchiamento [16]. La produzione testicolare di E_2 nell'uomo è molto bassa e trascurabile, essendo questo ormone prodotto principalmente dall'aromatizzazione periferica degli androgeni testicolari e surrenalici, per mezzo dell'enzima aromatasi. Alcuni studi hanno dimostrato che l'E_2 è in grado di attivare specifici recettori estro-

genici (ERα e ERβ), suggerendo la possibilità che l'azione biologica del T possa svolgersi non solo attraverso l'attivazione di AR, ma anche per attivazione di ER [17]. Nel corso dell'invecchiamento, si assiste ad un declino dei livelli di T, ad una aumentata sintesi di SHBG, che non si correla invece con una riduzione dei livelli di E_2, per aumentata attività aromatasica a livello del tessuto adiposo [18]. L'E_2 esercita un'azione protettiva sull'osso e sull'apparato cardiovascolare [19], ma sembra interferire negativamente sul desiderio e sulla funzione sessuale [20]. Un possibile ruolo degli estrogeni e di ER, nel mediare l'azione androgenica in tessuti bersaglio quali l'osso, venne inizialmente dimostrato dagli studi del gruppo di Korach che per primi hanno descritto la mutazione dell'ER in un paziente di sesso maschile [21] e successivamente altri studi ne hanno dimostrato un ruolo anche nella fisiopatologia dell'apparato riproduttivo maschile e a livello dell'endotelio vascolare [22 23].

Questo grande interesse sugli effetti degli estrogeni sulla parete vasale nasce dalla significativa differenza di incidenza di patologia coronarica che esiste tra donne in premenopausa e uomini della stessa fascia di età. Gli estrogeni mostrano numerosi e differenti effetti sull'endotelio e sulle cellule della muscolatura liscia vasale che esprimono entrambi i recettori per questi ormoni, la cui attivazione sembra essere responsabile di reazione enzimatica sequenziale che coinvolge l'enzima ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS), con conseguente rilascio di NO che rappresenta il modulatore chiave del tono vascolare e della integrità dei vasi sanguigni [24] e che sembra esercitare, a lungo termine, un ruolo protettivo a livello vascolare [25].

Recenti studi hanno dimostrato come un incremento dei livelli di E_2 sia associato a disordini di natura veno-occlusiva in pazienti con DE di origine organica [26], e che l'inibizione della aromatasi negli anziani con deficit androgenico moderato sia in grado di normalizzare i livelli sierici di T e FT, migliorando di fatto la funzione sessuale [27]. Inoltre, in uomini ipogonadici basse dosi di clomifene citrato risultano essere efficaci nel migliorare il rapporto T/E_2, dando dunque un beneficio a più lungo termine nel "menagement" della DE nel paziente ipogonadico [28].

È interessante notare che nel nostro studio una risposta alla FIC è stata superiore nei pazienti del gruppo NE rispetto ai pazienti del gruppo E, mostrando l'esistenza di una debole ma significativa correlazione diretta positiva del rapporto T/E_2 con il grado di erezione raggiunta; tale rapporto è risultato infatti significativamente più elevato nei FR, PR e IN del gruppo NE, rispetto al gruppo E. Questo dato appare avvalorare ulteriormente l'ipotesi che una alterazione dei livelli degli steroidi sessuali nell'uomo possa in qualche maniera interferire con i meccanismi patogenetici della DE. Si può supporre che un rapporto T/E_2, che tenda verso valori assoluti elevati, sia correlato ad una buona compliance sessuale [9], mentre una tendenza di questo rapporto verso bassi valori sia correlato ad una cattiva compliance sessuale. Questo suggerirebbe che, in assenza del fattore ansia, per blocco a livello periferico degli alfa-recettori ad opera della fentolamina [4], con l'aumentare di questo valore, a parità di farmaco somministrato, l'influenza esercitata dagli ormoni sul meccanismo dell'erezione sarebbe responsabile del tipo di risposta erettile ottenuta.

Conclusioni

Questo studio dimostra ulteriormente l'importanza di livelli adeguati degli steroidi gonadici nei meccanismi fisiopatologici alla base della DE maschile. Abbiamo riscontrato alterazioni del quadro ormonale gonadico nel 41,5% del nostro gruppo di soggetti affetti da DE (riduzione del rapporto T/E_2, diminuzione del FT) con alterazione della risposta erettile al test FIC con mix farmacologico. Suggeriamo pertanto che il dosaggio ormonale di testosterone ed estradiolo preceda sempre l'esecuzione del test di farmacoerezione a livello ambulatoriale per evitare falsi positivi.

L'esecuzione del test diagnostico di FIC rimane limitata, nell'era dei farmaci orali, ad una categoria selezionata di pazienti con DE, considerando il fatto che presenta dei falsi diagnostici quando paragonata con l'ecocolordoppler penieno dinamico [5] e determina frequentemente insorgenza di dolore locale. La sua esecuzione è consigliata nei potenziali candidati ad una terapia farmacoiniettiva, quali cardiopatici in trattamento con nitrati, diabetici con neuropatia autonomica o prostatectomizzati con lesioni neurologiche e medullolesi o in soggetti che abbiamo presentato una mancata risposta terapeutica ai farmaci attivi per via orale.

Bibliografia

1 Andersson KE, Becher E, Hendry B, Jonas U, Kim YC, Krane R, et al. *Recommendations of the 1st International Consultation on Erectile Dysfunction*. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R, eds. *Erectile disfunction. 1st International Consultation on Erectile Dysfunction – July 1-3, 1999, Paris*. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd 1999, p. 711-3.

[2] Aversa A, Bruzziches R, Pili M, Spera G. *Phosphodiesterase type 5 inhibitor drugs in the treatment of erectile dysfunction*. Curr Pharm Des 2006 (in stampa).

[3] Aversa A, Pili M, Fabbri A, Spera E, Spera G. *Erectile dysfunction: expectations beyond phosphodiesterase type 5 inhibition*. J Endocrinol Invest 2004;27:192-206.

[4] Aversa A, Rocchietti-March M, Caprio M, Giannini D, Isidori A, Fabbri A. *Anxiety-induced failure in erectile response to intracorporeal prostaglandin-E_1 in non-organic male impotence: a new diagnostic approach*. Int J Androl 1996:19:307-13.

[5] Aversa A, Isidori AM, Caprio M, Cerilli M, Frajese V, Fabbri A. *Penile pharmacotesting in diagnosing male erectile dysfunction; evidence for lack of accuracy and specificità*. Int J Androl 2002;25:6-10.

[6] Israilov S, Niv E, Livne PM, Shmueli J, Engelstein D, Segenreich E, et al. *Intracavernous injections for erectile dysfunction in patients with cardiovascular diseases and failure or contraindications for sildenafil citrate*. Int J Impot Res 2002;14:38-43.

[7] Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, Caprio M, Fabbrini E, Rocchietti-March M, et al. *Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilatation in men with erectile dysfunction*. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;53:517-22.

[8] Aversa A, Bruzziches R, Pili M, Spera G. *Ruolo del testosterone nella regolazione della funzione erettile e cardiovascolare*. Ital J Sex Reprod Med 2005;12:102-11.

[9] Greco EA, Pili M, Bruzziches R, Corona G, Spera G, Aversa A. *Testosterone/Estradiol Ratio Changes Associated With Long-Term Tadalafil Administration: a Pilot Study*. J Sex Med 2006 (in stampa).

[10] Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman JM, Tan HM, et al. *Endocrine aspects of sexual dysfunction in men*. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women*. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions; Paris, France: Health Publications 2004, p. 347-82.

[11] Aversa A, Bruzziches R, Spera G. *A rationale for the use of testosterone 'salvage' in treatment of men with erectile dysfunction failing phosphodiesterase inhibitors*. Endocrinologist 2005;15:1-7.

[12] Morley JE. *Testosterone replacement and the physiologic aspects of aging in men*. Mayo Clin Proc 2000;75(Suppl):S83-7.

[13] Bruzziches R, Annoscia C, Spera G, Migliaccio S, Aversa A. *Supplementazione androgenica per via per cutanea: Focus on PADAM*. Trends in Medicine 2005;5:129-44.

[14] Thompson J, Khalil RA. *Gender differences in the regulation of vascular tone*. Clin Exp Pharmacol Physiol 2003;30:1-15.

[15] Lutz LB, Jamnongjit M, Yang WH, Jahani D, Gill A, Hammes SR. *Selective modulation of genomic and nongenomic androgen responses by androgen receptor ligands*. Mol Endocrinol 2003;17:1106-16.

[16] Basar MM, Aydin G, Mert C, Keles I, Caglayan O, Orkun S, et al. *Relationship between serum sex steroids and aging male symptoms score and international index of erectile function*. Urology 2005:66:597-601.

[17] Smith EP, Boyd J, Frank GR. *Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man*. N Engl J Med 1994;331:1056-61.

[18] Cohen PG. *Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection*. Med Hypotheses 2001;56:702-8.

[19] Sudhir K, Komesaroff PA. *Clinical review 110: cardiovascular actions of oestrogens in men*. J Clin Endocrinol Metab 84:3411-5.

[20] O'Regan JB. *Letter: Estrogen and impotence*. Can Med Assoc J 1976;114:1090-4.

[21] Korach KS, Couse JF, Curtis SW. *Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes*. Recent Prog Horm Res 1996;51:159-86.

[22] Carani C. *Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency*. N Engl J Med 1997;337:91-5.

[23] Sudhir K. *Endothelial dysfunction in a man with disruptive mutation in oestrogen-receptor gene*. Lancet 1997;349:1146-7.

[24] Hisamoto K, Bender JR. *Vascular cell signaling by membrane estrogen receptors*. Steroids 2005;70:382-7.

[25] Haynes MP, Li L, Russell KS, Bender JR. *Rapid vascular cell responses to estrogen and membrane receptors*. Vascul Pharmacol 2002;38:99-108.

[26] Mancini A, Milardi D, Bianchi A, Summaria V, De Marinis L. *Increased estradiol levels in venous occlusive disorder: a possible functional mechanism of venous leakage*. Int J Impotence Res 2005;17:239-42.

[27] Leder BZ, Rohrer JL, Rubin SD, Gallo J, Longcope C. *Effects of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline-low serum testosterone levels*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1174-80.

[28] Shabsigh A, Kang Y, Shabsigh R, Gonzalez M, Leberson G, Fisch H, et al. *Clomiphene citrate effects on testosterone/estrogen ratio in male hypogonadism*. J Sex Med 2005;2:716-21.

GIMSeR 2006;13:10-18

Menopausa e fisiopatologia della funzione sessuale nella donna

Menopause and Pathophysiology of Sexual Function in Women

A. GRAZIOTTIN, N. GIOVANNINI*

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica "San Raffaele Resnati", Milano; * Clinica Ostetrica e Ginecologica "L. Mangiagalli", Milano

Parole chiave: Menopausa, Menopausa precoce, Sintomi climaterici, Estrogeni, Androgeni, Progestinici, Disfunzioni sessuali femminili, Terapia ormonale sostitutiva

Key words: *Menopause, Premature menopause, Clinacteric symptoms, Estrogens, Androgens, Progestins, Female sexual dysfunctions, Hormonal therapy*

Riassunto

Obiettivo. Presentare una review aggiornata relativa alle modificazioni e alle eventuali disfunzioni sessuali associate alla menopausa.
Metodo. Ricerca bibliografica della letteratura integrata all'esperienza clinica degli Autori.
Risultati. La menopausa è caratterizzata da modificazioni fisiologiche e psicologiche che influenzano la sessualità femminile e della coppia. Nel corso della menopausa fisiologica, la modificazione biologica primaria è una riduzione dei livelli circolanti di estrogeni. Nella menopausa chirurgica, una riduzione improvvisa sia degli estrogeni che degli androgeni potrebbe avere un impatto ancor più severo sulla sessualità. La perdita costante di estrogeni spesso porta a numerosi segni e sintomi, incluse le modificazioni dei sistemi vascolari e urogenitali. Le alterazioni del tono dell'umore, del sonno e del sistema cognitivo sono spesso riscontrate. Questi cambiamenti possono contribuire a una riduzione dell'autostima, ad alterazione della propria immagine corporea, della responsività e del desiderio sessuale e, infine, dell'eccitamento genitale. Altri importanti fattori non ormonali, che possono alterare la sessualità, sono la salute, i trattamenti farmacologici, i cambiamenti o l'insoddisfazione associati alla relazione sentimentale, lo stato sociale e i pregiudizi relativi all'età post-menopausale. Le alterazioni sessuali associate a deficit estrogenico possono essere trattate con una terapia ormonale a diversi schemi di somministrazione: un trattamento esclusivamente estrogenico; uno estrogenico e progestinico (a profilo androgenico), uno con tibolone ed, infine, uno con estrogeni ed androgeni. I lubrificanti e le terapie estrogeniche potrebbero essere utili nel migliorare le disfunzioni sessuali genitali post-menopausali.
Conclusioni. Le disfunzioni sessuali femminili aumentano con l'invecchiamento. La menopausa può contribuire a un peggioramento della sintomatologia. Tali disfunzioni potrebbero avere un'eziologia biologica, psicosessuale e relazionale. Il trattamento dovrebbe essere personalizzato in base all'eziologia. La terapia ormonale ha un ruolo specifico quando l'eziologia è principalmente associata a un deficit ormonale.

Summary

Aim of the paper. *To present an updated review of sexual changes and disorders associated with the menopause.*
Method. *Literature review plus Author's clinical experience.*
Results. *Menopause is associated with physiological and psychological changes that influence women'and couple sexuality. During natural menopause, the primary biological change is a decrease in circulating estrogen levels. In surgical menopause, a sudden drop of both estrogens and androgens may cause more dramatic sexual changes. Continual estrogen loss often leads to numerous signs and symptoms, including changes in the vascular and urogenital systems. Alterations in mood, sleep, and cognitive functioning are frequently reported. These changes may contribute to lower self-esteem, poorer self-image, and diminished sexual responsiveness, diminished sexual desire and genital arousal disorders. Other important non-hormonal factors that affect sexuality are health status and current medications, feelings for partner, changes in or dissatisfaction with the partner relationship, social status, and cultural attitudes towards older women. The problems in sexual functioning related to estrogen deficiency can be treated with hormone therapy that includes estrogens alone; estrogens and progestins with androgenic profile; tibolone; and estrogens combined with androgens. Vaginal lubricants and topical estrogens may also be useful in ameliorating postmenopausal genital sexual complaints.*
Conclusions. *Female sexual dysfunctions increase with age. Menopause has a further detrimental effect. They may have biological, psychosexual and relational etiology. Treatment should be tailored according to etiology. Hormonal therapy has a specific role when etiology is primarily due to the hormonal loss.*

Corrispondenza: prof.ssa Alessandra Graziottin, via Panzacchi 6, 20123 Milano – Tel. +39 02 72002177 – E-mail: segreteria@studiograziottin.it

Introduzione

La menopausa fisiologica è caratterizzata dall'esaurimento della produzione ovarica di estrogeni e progesterone, mentre continua, seppur ridotta, la produzione di testosterone. La menopausa iatrogena, secondaria a ovariectomia bilaterale, comporta la perdita anche della produzione ovarica di testosterone, che costituisce circa la metà del testosterone totale presente nel corpo femminile [1]. Nelle due altre forme di menopausa iatrogena, da chemioterapia o radioterapia pelvica o *total body*, la produzione ovarica residua di testosterone dipende dall'entità della distruzione delle cellule di Leydig, presenti nell'ilo ovarico, da cui dipende la produzione di testosterone [2].
La perdita completa o parziale degli ormoni sessuali si ripercuote a livello di tutti gli organi e tessuti. Recettori ormonali di tipo estrogenico, α e β, sono stati infatti dimostrati in ogni organo periferico, seppure con diversa distribuzione e concentrazione [3]. I recettori di tipo alfa sono più rappresentati a livello dell'ipotalamo, delle ghiandole mammarie e dell'apparato genitale. Mediano le azioni riproduttive e proliferative. I recettori β sono ubiquitari, sono quantitativamente più numerosi e mediano le azioni riparative e antiproliferative degli estrogeni. Recettori progestinici, A e B sono ugualmente presenti soprattutto negli organi riproduttivi. Recettori per gli androgeni sono presenti nei tessuti di derivazione neuroectodermica (cervello e cute) e mesodermica (muscoli, osso e tessuti connettivi). La carenza di ormoni sessuali si ripercuote quindi in modo complesso su organi e funzioni, causando modificazioni biologiche a breve e lungo termine, con sintomi e segni specifici, nonché conseguenze psicologiche, sessuali e relazionali. La grande variabilità nella etiologia, nella modalità e velocità dell'esaurimento ovarico, l'età al momento della menopausa (più giovane è l'età, maggiori sono i sintomi e le conseguenze a lungo termine) [4], la molteplicità di fattori biologici, psicosessuali e relazionali in gioco, contribuisce a rendere complessa, e al tempo stesso estremamente variabile, l'esperienza vissuta da ogni donna, specie sul fronte sessuale [5].
La sessualità femminile comprende identità sessuale, funzione sessuale e relazione di coppia [2 5]. Questo lavoro analizzerà nello specifico l'impatto della menopausa sulla funzione sessuale, analizzando eventuali conseguenze problematiche, con riferimento alla classificazione più attuale delle disfunzioni sessuali femminili (già discussa in Salonia et al., 2005, in questo giornale) [6]. L'identità sessuale e relazionali verranno brevemente indicate.
Da un punto di vista psicologico le risorse individuali e le capacità relazionali contribuiscono alla capacità di ristrutturare la propria identità femminile, compresa la propria identità sessuale, e ad elaborare positivamente il momento della menopausa con ripercussioni sul benessere psico-fisico della persona.
A tal proposito, il ginecologo, nell'orientare la paziente verso un eventuale trattamento farmacologico, deve tener sempre presente il counselling alla coppia, il coinvolgimento del partner, il contesto socio-culturale, tutti elementi che fanno parte integrante di un'attenta valutazione specialistica che ha il compito di stimolare la paziente a rafforzare il proprio benessere psico-fisico e senso di femminilità [6].

Etiologia delle Disfunzioni Sessuali Femminili

La natura multifattoriale (biologica, psicosessuale e contesto-dipendente) e multisistemica dei disturbi sessuali femminili (FSD, *Female Sexual Disorders*) richiede uno sguardo diagnostico articolato e capace di riconoscere con equilibrio semeiologico la complessità etiologica dei disturbi sessuali femminili [7 8].
Con il progredire dell'età, comunque, e analogamente all'uomo, diventa sempre più importante il peso di fattori biologici personali, dipendenti:

a) dall'età per sé, come processo multisistemico di deterioramento funzionale, prima, e anatomico poi [7 9-14]. Nello specifico, le FSD aumentano progressivamente con l'età. Tuttavia, il distress causato dalle FSD, in studi che hanno valutato specificamente il distress associato alla caduta di desiderio, è inversamente correlato all'età [1 15];
b) dallo stato menopausale [4 10 14 16-24]. La menopausa costituisce infatti un ulteriore e specifico fattore di aumento delle FSD, rispetto all'azione dell'età, soprattutto se ad esso si associa il deterioramento specificamente associato alla carenza di androgeni. Tale carenza è definita come *Androgen Insufficiency Syndrome* (AIS), secondo la *consensus of Princeton*, oppure *Female Androgen Deficiency Syndrome* (FADS) secondo Sands e Studd [25] che nel 1995 ebbero per primi il merito di porre l'accento su questo specifico fattore di morbilità femminile, sessuale e generale. Un'adeguata responsività fisica è condizione necessaria, ancorché non sufficiente, per una sessualità soddisfacente. Affermazione confermata dal crescente consenso – *evidence based* – sul rapporto tra estrogeni e lubrificazione vaginale [10 14 17 18 21 27]; e tra androgeni, de-

siderio ed eccitazione centrale e periferica genitale [20 24 25 28], in particolare dei corpi cavernosi clitorideo e bulbo vestibolare. Il ruolo della qualità dell'eccitazione e della motivazione resta comunque fondamentale, come evidenziato in particolare dalle ricerche di Ellen Laan [29];

c) da malattie specifiche per sé: basti pensare alla depressione [2 11 12 13 30], che mina elettivamente il desiderio, nelle componenti sia istintuali sia motivazionali; al ruolo del diabete [31], con le progressive microangiopatia e neuropatia, che condizionano elettivamente la risposta di eccitazione genitale e che colpiscono, in comorbilità, il desiderio e l'orgasmo; all'ipertensione, all'ipercolesterolemia, all'aterosclerosi [29-31], di nuovo nemiche elettivamente della componente vascolare della risposta sessuale; alle malattie neurologiche (sclerosi multipla, *in primis*, e morbo di Parkinson, oltre che ai traumi spinali con paraplegia completa o parziale) che ledono le componenti neurogene della risposta sessuale, con particolare vulnerabilità della componente riflesse dell'orgasmo, specie se ad esse concorre anche una componente vascolare [31 32]. È importante considerare anche il ruolo di specifiche distrofie vulvari quali l'invecchiamento genitale età correlato [33], specie se si complica con il *lichen sclerosus* [34]; il tono dei muscoli del pavimento pelvico [35 36] ed eventuali patologie sessuali ad esso correlate (dall'ipertono associato alla dispareunia all'ipotono associato all'ipoanedonia coitale e/o all'incontinenza da sforzo in fase di eccitazione); l'incontinenza urinaria [37], nelle componenti da sforzo, che può causare perdite urinarie durante l'eccitazione, e da urgenza (per vescica iperattiva, "*overactive bladder*") che può invece ledere elettivamente la componente orgasmica, per l'alta probabilità di un'incontinenza specifica e massiva nel momento dell'orgasmo, in cui l'abbassarsi della soglia di controllo può facilitare la scarica contrattile del detrusore che supera la resistenza del collo vescicale [31]. In tali casi l'inibizione sessuale è secondaria alla paura che l'episodio "umiliante" di incontinenza possa ripetersi. Ultimi, ma non meno cruciali, i fattori iatrogeni, secondari a: i) particolari farmaci [38] specie chemioterapici, per la comorbilità tra menopausa precoce e disfunzioni sessuali; ii) conseguenze di interventi chirurgici, specie in ambito perineale e pelvico, che includono l'ovariectomia bilaterale, per la conseguente carenza di androgeni, la chirurgia radicale per carcinomi del collo o della vulva, le colpoplastiche, specie posteriori, iperzelanti; iii) conseguenze di radioterapia pelvica, per il danno vascolare e la fibrosi che minano le basi biologiche della congestione genitale e della lubrificazione vaginale [12 13 35].

Nella donna sono, poi, di particolare importanza i fattori relazionali: i sentimenti per il partner (*feelings for partner*) e i problemi di salute – generale e sessuale – del partner [8 39 40], sono i più forti fattori predittivi di come cambierà la sessualità femminile durante la menopausa [40], più ancora dei cambiamenti ormonali, che pure sono significativi, seppure con un minor grado di predittività.

È quindi essenziale mantenere un grande rigore diagnostico e un'apertura mentale di indagine che, dando conto della complessità, sia poi in grado di personalizzare in modo soddisfacente il programma terapeutico.

Menopausa e disturbi sessuali femminili

La menopausa può agire sulla funzione sessuale con molteplici modalità: biologiche, psichiche e relazionali. Verranno qui discussi gli aspetti strettamente ormono-correlati.

Disturbi del desiderio sessuale per difetto

Sono i più comuni. Il desiderio sessuale riconosce tre dimensioni principali: biologico-istintuale, motivazionale-affettiva e cognitiva. La carenza di estrogeni riduce i caratteri sessuali secondari e con essi la percezione biologica di femminilità [21 10 12 13]. La carenza di androgeni causa una sintomatologia caratterizzata, tra l'altro, da: perdita di desiderio sessuale e di energia vitale, ridotta assertività, perdita di peli pubici, riduzione della massa muscolare. La caduta del desiderio si esprime anche con una riduzione di sogni erotici, fantasie sessuali. Gli ormoni sessuali sono fattori necessari per il mantenimento di una soddisfacente libido, ma non sufficienti da soli né a orientare la direzione del desiderio su uno specifico partner né a vivere una sessualità soddisfacente [27]. Un eccesso di prolattina va escluso, in quanto può agire in senso inibente. Ugualmente da indagare è un ipotiroidismo, che può influire negativamente sulla sessualità per il complessivo effetto deprimente sull'energia vitale generale.

Fattori psicosessuali e relazionali, relativi alla salute generale e sessuale del partner, vanno comunque indagati, data la crescente morbilità sessuale maschile con l'età, soprattutto sul fronte dei deficit erettivi [8 39 41].

Disturbi dell'eccitazione sessuale

Per difetto: possono riguardare tutti e tre i livelli dell'eccitamento: centrale [15 25 42], periferico non-genitale [29] e genitale [18 23].

La carenza di ormoni sessuali in età post-menopausale può alterare la risposta sessuale, riducendo l'eccitazione:

– a livello centrale (*central arousal*). La carenza estrogenica e, soprattutto, androgenica può ridurre l'attività dei centri che attivano la risposta sessuale. Può, inoltre, creare o precipitare disturbi dell'affettività, quali ansia e depressione, e/o disturbi del sonno. Queste alterazioni riducono la disponibilità biologica e psichica all'eccitamento centrale;
– a livello periferico non-genitale (*non-genital pheripheral arousal*), espresso soprattutto negli organi di senso [43]. L'ipoestrogenismo può determinare alterazioni – di tatto, olfatto, gusto e secrezione salivare – che giocano un ruolo fondamentale nel modulare la sensualità e la recettività femminile nell'intimità del rapporto di coppia;
– a livello genitale (*genital arousal*), in cui la carenza estrogenica e androgenica risulta avere un effetto determinante. La secchezza vaginale e la difficoltà di eccitazione, anche clitoridea, sono infatti i disturbi più frequentemente portati in consultazione. Gli estrogeni sono considerati fattori permittenti per il Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP) [27], il neurotrasmettitore più importante nel "tradurre" il desiderio in eccitazione genitale, soprattutto a livello vaginale. Gli androgeni sono invece fattori permittenti per l'ossido nitrico (NO) soprattutto a livello dei corpi cavernosi del clitoride e bulbo vestibolari [27]. I deficit di eccitazione possono dipendere anche da cause vascolari (fumo, aterosclerosi, alti livelli di colesterolo) [30], neurologiche, iatrogene e correlate al dolore. Cistiti post-coitali sono una frequente complicanza associata alla difficoltà di eccitazione sessuale, specie dieci anni o più dopo la menopausa, se non trattata, per l'effetto negativo della carenza estrogenica sul trigono e l'uretra. Tale carenza aumenta la vulnerabilità vescicale sia traumi meccanici, sia a infezioni da saprofiti patogeni, quali l'Escherichia coli e l'Enterococcus faecalis, in comorbilità con le vaginiti ricorrenti ipoestrogeniche, tipiche della post-menopausa avanzata [10 12 44].

I disturbi dell'eccitazione per eccesso, quali il "*Persistent Sexual Arousal Disorder*" (PSAD), descritto da Leiblum e Nathan nel 2002, caratterizzato da persistente e disturbante eccitazione e congestione genitale in assenza di desiderio e che non cede con l'orgasmo, è ora entrato a far parte della terminologia ufficiale [45 46]. Raro in post-menopausa, quando presente, merita di essere indagato in modo rigoroso dal punto di vista medico, perché spesso associato a etiologie organiche centrali (TIA, epilessie) o periferiche, anche iatrogene (per eccesso di cortisonici ad azione androgenica, o di testosterone topico).

Disturbi dell'orgasmo

I disturbi dell'orgasmo in post-menopausa riconoscono un'etiologia multifattoriale: biologica (anatomica, endocrina e biochimico-disfunzionale) e psicosessuale (motivazionale, affettiva, relazionale). Tarcan [33] ha evidenziato un'involuzione del 50% circa del tessuto muscolare liscio dei corpi cavernosi, dalla prima alla sesta decade di vita, con un deterioramento quindi età dipendente. Ad esso possono concorrere distrofie vulvari del tipo *lichen sclerosus* [47], caratterizzato da un'involuzione a tutto spessore che interessa tutte le strutture vulvari, non solo quindi muco-cutanee ma anche vascolari e bulbo-cavernose. Fattori neurologici possono colpire il lato afferente, sensoriale [32]. Patologie a carico dell'elevatore dell'ano che esitino in ipotono [36] possono causare inibizione dell'orgasmo per mancanza di sensibilità e inadeguata componente contrattile; possono altresì inibirlo in modo riflesso nelle condizioni di ipertono [35 48 49] che provochino dispareunia. Il dolore è, infatti, l'inibitore riflesso più potente dell'eccitazione genitale [35] (oltre che mentale, con eccezione dei masochisti). Va poi considerato il possibile effetto inibitore dell'incontinenza da urgenza, come prima menzionato, per la paura di perdere urina durante l'orgasmo [37]. Importante è anche il possibile ruolo dei farmaci, in particolari antidepressivi triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) nel causare una inibizione selettiva, dose dipendente e reversibile dell'orgasmo [38 41].

Disturbi sessuali caratterizzati da dolore

La dispareunia in peri- e post-menopausa può essere causata da numerosi fattori, biologici e psicosessuali.

Le cause biologiche di dispareunia:

1. superficiale e mediovaginale possono essere: ormonali [1 22 27 28], muscolari [35], infiammatorie [35]; iatrogene [12 13 35]; neurologiche [32], traumatiche [50]; immunitarie [51];
2. profonda: l'endometriosi e l'adenomiosi, la malattia infiammatoria pelvica, le conseguenze iatrogene di chirurgia o radioterapia, le cause muscolari [34 47 48].

Le cause psicosessuali di dispareunia: sono da ricondurre a disfunzioni in altri aspetti della risposta sessuale, e/o a problemi psicoemotivi personali e/o relazionali, comparsi o peggiorati in concomitanza con la menopausa nonché alle implicazioni emotive-affettive della persistenza del dolore.
Il vaginismo, in perimenopausa, può presentarsi come seguito di un problema presente fin dall'inizio della vita sessuale [29 43].
Il dolore sessuale non coitale può comparire spontaneamente; durante i preliminari, specie in associazione a distrofie vulvari e/o vestiboliti vulvari; persistere dopo il rapporto sessuale, se associato a clitoralgia, specie su base neurogena [32].

Anamnesi sessuologica

L'anamnesi sessuologica dovrebbe far parte integrante della consultazione medica nell'arco della vita. Essa dovrebbe porre attenzione a fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, di tipo biologico, psicosessuale e relazionale, che potrebbero concorrere al disturbo portato in consultazione [5].
Le domande più rilevanti nella pratica clinica sono riportate in Tabella II. L'indagine anamnestica su possibili co-morbilità tra disfunzioni del tratto urinario inferiore (LUTS) e disfunzioni sessuali [7] è particolarmente rilevante nella pratica clinica degli specialisti urologi, andrologi, e ginecologi, ma anche per il medico di famiglia interessato alla sessuologia medica.
La diagnosi, formulata *in primis* sulla descrizione soggettiva che la donna fa della propria esperienza sessuale e dei disturbi che avverte, dovrà essere confortata dall'esame obiettivo e da esami specifici [2 4-6 12 13].

Prospettive terapeutiche

L'etiologia mista, multifattoriale, è in causa nella maggioranza dei FSD, specie dopo la menopausa. La diagnosi richiede, quindi, una valutazione articolata sul fronte sia biologico, sia psicosessuale che relazionale. La terapia richiede un approccio specialistico. Il ginecologo può, comunque, dare un primo aiuto fondamentale in particolar modo nelle forme ad etiologia biologica ed ormonale. Sul fronte dell'HRT, le evidenze da studi controllati e cliniche consentono di indicare come scenario di riferimento queste possibilità:

1) disturbi del desiderio: gli estrogeni possono concorrere a migliorare il desiderio in modo diretto, in quanto contribuiscono a mantenere più trofici gli indicatori biologici dell'identità sessuale femminile [17 18 21 22], e indiretto, in quanto riducono i sintomi vasomotori, neurovegetativi e psichici che possono concorrere alla caduta della libido [18] sia perché possono ridurre i disturbi dell'eccitazione [27 40] e la dispareunia [35 43] che possono inibire la risposta sessuale causando una caduta secondaria del desiderio. I progestinici possono avere, invece, azione frenante a meno che non siano di derivazione an-

Tab. I. Anamnesi sessuologica essenziale in perimenopausa. *Basic Clinical History in Perimenopause* (mod. da A. Graziottin [12], con autorizzazione).

- Come va la Sua vita sessuale?
- Ha una relazione stabile?
- Se sì, è soddisfatta del Suo rapporto di coppia dal punto di vista affettivo? E sessuale?
- Ha notato un cambiamento nel Suo desiderio sessuale nell'ultimo anno?
- Ha notato secchezza vaginale durante il rapporto e difficoltà di lubrificazione (e di eccitazione)?
- Questa secchezza Le provoca anche dolore? O cistiti dopo il rapporto?
- Ha più difficoltà a raggiungere l'orgasmo?
- Questi disturbi Le causano un forte problema personale ("distress") o no?
- Ritiene che i problemi sessuali che Lei sta vivendo dipendano più dalla menopausa o dal rapporto di coppia?
- Se dalla coppia, ritiene che sia più un problema affettivo e di intimità emotiva?
- Oppure anche Suo marito ha qualche problema sessuale (di erezione, di desiderio oppure di eiaculazione precoce)?
- Ci sono problemi esterni alla coppia (figli, lavoro, salute dei genitori anziani o problemi economici) che La preoccupano e Le tolgono energia per il sesso?
- Le interessa migliorare la Sua sessualità o comunque sta bene così?
- Sta già facendo una terapia ormonale sostitutiva?
- Se sì, ha notato o meno un miglioramento della sessualità?
- Se no, Le interessa utilizzare una terapia personalizzata, ormonale e/o sessuologica, per migliorare anche la Sua vita sessuale?

drogenica. Gli androgeni sono gli ormoni principe nel migliorare la componente biologico-istintuale del desiderio, specie in caso di AIS (o FADS) [14 19 20 28]. L'analisi degli studi randomizzati e controllati sugli effetti degli estrogeni da soli e del testosterone in donne estrogeno-trattate finora pubblicati, ha mostrato l'effetto positivo significativo su tutte le dimensioni della risposta sessuale, con un effetto più forte del testosterone sul desiderio [40];

2) disturbi dell'eccitazione: gli estrogeni sistemici migliorano la componente vascolare della risposta sessuale [27 40] con incremento di lubrificazione e congestione, specie vaginale (se la libido è presente). Gli androgeni sistemici sono invece necessari per una migliore eccitazione sia centrale (*central arousal*) sia periferica (*genital arousal*), perché facilitano la risposta congestizia dei corpi cavernosi del clitoride e bulbovestibolari. Questo è vero sia con estro-androgeni somministrati per iniezione o impianto sottocutaneo [24 28], sia con tibolone, sia con combinazioni orali di estradiolo con noretisterone, un progestinico di derivazione androgenica. In caso di impossibilità o di non disponibilità a terapie sistemiche, è possibile migliorare in modo significativo la risposta congestizia vaginale con sole terapie estrogeniche locali vaginali. Tavolette di 17β-estradiolo si sono dimostrate altrettanto efficaci della crema vaginale a base di estrogeni naturali coniugati, ma hanno dimostrato una significativamente maggiore compliance e maneggevolezza per il minor numero di effetti collaterali rispetto alla crema [4]. Terapie topiche vulvari con testosterone propionato al due per cento in vaselina, applicate in minima quantità, a dì alterni, possono migliorare l'eccitabilità, la congestione clitoridea, la sensibilità e la responsività clitoridea e bulbovestibolari, favorendo anche l'orgasmo. Tuttavia, siccome il testosterone è avidamente assorbito dalle strutture mucocutanee vulvari, è indispensabile un monitoraggio periodico dei livelli plasmatici per evitare di raggiungere livelli soprafisiologici, con i conseguenti effetti collaterali su molteplici bersagli androgenici [28];

3) disturbi dell'orgasmo: estrogeni e androgeni possono agire in modo indiretto, migliorando il trofismo delle strutture genitali vascolari e muscolari lisce dei corpi cavernosi, deputate all'orgasmo. Non vi sono dati definitivi sul possibile effetto sulla componente neurologica, anche se il ruolo neuroplastico degli estrogeni fa pensare ad un possibile effetto trofico sia centrale sia periferico. È stato invece recentemente dimostrato il miglioramento della massa, della forza e della competenza muscolare sia con terapie sostitutive contenenti noretisterone, sia tibolone. L'effetto positivo sull'energia vitale e il benessere generale di queste molecole potrebbe anche sinergizzarsi con un miglior trofismo (e responsività) dell'elevatore dell'ano, anche a livello sessuale. Quest'ultimo aspetto non è stato tuttavia ancora sostanziato in studi controllati. L'HRT è di particolare importanza per migliorare la sessualità nelle donne operate di tumore genitale, data la gravità delle lesioni anche anatomiche successive alla chirurgia e/o alla radioterapia [35]. Con la sola controindicazione dell'adenocarcinoma endometriale ed endocervicale e, più raramente, ovarico, in tutti gli altri casi, i benefici sul be-

nessere generale e la sessualità sono senz'altro meritevoli di essere considerati. A tutt'oggi rimane ancora controversa la supplementazione androgenica alla tradizionale HRT in donne ancora sintomatiche o in menopausa chirurgica anche se sta emergendo che basse dosi potrebbero essere sicure e benefiche. Gli studi in fase III sui cerotti al testosterone hanno dato risultati interessanti. Infatti la limitazione all'uso di tali ormoni derivava in parte dai possibili effetti collaterali legati al loro impiego che possono essere superati proprio dall'impiego di nuove formulazioni a basso dosaggio e di vie alternative come la transdermica che può influire sulla biodisponibilità e, quindi, ridurre gli effetti collaterali derivanti dall'iperandrogenismo. Meritevole di approfondimento per i possibili benefici sulla sessualità, oltre che sulla qualità della vita, è anche il Deidroepiandrosterone (DHEA), dato il grande impatto positivo sull'energia vitale, il tono mentale e diversi parametri biologici che ha mostrato negli studi preliminari [52];

4) disturbi caratterizzati da dolore sessuale: gli estrogeni, sistemici o locali [9 40], possono ridurre la secchezza vaginale, riducendo così una causa importante di dispareunia; gli androgeni [25 28] possono ridurre l'involuzione delle mucose e della cute vulvare, nonché della muscolatura liscia cavernosa, concorrendo alla riduzione del dolore sessuale non coitale (oltre che coitale) che abbia genesi distrofica. Dato, inoltre, l'effetto positivo su tutti i livelli del circuito sessuale [28], gli androgeni possono concorrere a migliorare la motivazione a riprendere l'attività sessuale e il piacere che la donna ne può trarre, dopo che siano state ben curate le altre cause di dispareunia.

La via di somministrazione è preferibilmente sistemica nei disturbi del desiderio; può essere sistemica e topica nei disturbi dell'eccitazione; topica nei disturbi caratterizzati da dolore sessuale; sistemica e topica nei disturbi dell'orgasmo.

Recentemente Simunic et al. [44] hanno condotto uno studio randomizzato su 1.612 donne con sintomi urogenitali trattate con estrogeni locali vaginali o placebo per un anno. I risultati dello studio mostrano un miglioramento della comorbilità uroginecologica e sessuologica con la sola terapia topica vaginale. Infatti, con un trattamento con 25 mcg di 17β-estradiolo si ha un miglioramento significativo, nell'arco dei dodici mesi, dei sintomi e segni di atrofia vaginale, di atrofia urinaria e un miglioramento della capacità vescicale e dei sintomi di urgenza minzionale nel gruppo trattato verso placebo.

Sono tuttavia necessari studi prospettici rigorosi e ben articolati sul fronte diagnostico per sostanziare in modo definitivo il contributo terapeutico specifico dell'HRT nei confronti dei FSD, rispetto ad altre terapie sul fronte biologico e/o psicosessuale e relazionale.

Per maggiori dettagli relativi alla terapia ormonale sostitutiva – indicazioni, limiti, controindicazioni ed effetti collaterali – quando indicata per trattare disfunzioni sessuali femminili ad etiologia endocrina, si rimanda ai documenti di consenso pubblicati dalle maggiori Società Scientifiche Internazionali [22, 52-54].

Conclusioni

I disturbi sessuali femminili aumentano con l'età. La menopausa può accelerare e aggravare la loro comparsa, per ragioni biologiche, psicosessuali e correlate al contesto, specialmente alla qualità dei sentimenti per il partner e alla presenza di problemi sessuali e/o di salute generale nel partner stesso.

Al ginecologo, ma anche all'andrologo quando la signora si presenti in coppia, accompagnando il partner magari affetto da un deficit erettivo, è richiesto di sviluppare nuove competenze e una maggiore sensibilità su temi sui quali, purtroppo, non riceve ancora una formazione adeguata nell'iter formativo tradizionale.

Il vantaggio è di migliorare ulteriormente il rapporto medico-paziente e la qualità della vita delle donne in una stagione altrimenti caratterizzata dal segno della perdita su molti fronti dell'identità sessuale, della funzione sessuale e della relazione di coppia, oltre che sul fronte esistenziale. Questo richiede anche l'utilizzo con convinzione e senso di responsabilità di quei presidi ormonali che possono nettamente migliorare la qualità della vita delle donne, sul fronte sessuale e non [4 12 13].

Bibliografia

1 Dennerstein L, Lehert P, Burger H. *The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition.* Fertil Steril 2005;84:174-80.

2 Graziottin A. *Sexuality, aging and chronic diseases: iatrogenic premature menopause in cancer survivors*. In: Schneider HPG, ed. *Menopause: state of the Art*. London: Parthenon Publishing 2003, p. 408-15.

3 Pettersson K, Gustafsson JA. *Role of estrogen receptor β in estrogen action*. Annu Rev Physiol 2001;63:165-92.

[4] Graziottin A, Basson R. *Sexual dysfunction in women with premature menopause*. Menopause 2004;11:766-77.

[5] Graziottin A, Leiblum SR. *Biological and Psychosocial Etiology of Female Sexual Dysfunction During the Menopausal Transition*. J Sex Med 2005;2(Suppl 3):134-46.

[6] Salonia A. *Epidemiologia delle disfunzioni sessuali femminili.* Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva 2005;12:172-8.

[7] Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors*. JAMA 1999;281:537-44.

[8] Barnes T. *The female partner in the treatment of erectile dysfunction: what is her position?* Sex Marital Ther 1998;13:233-8.

[9] Plaut SM, Graziottin A, Heaton JPW. *Sexual dysfunction*. Oxford: Health Press 2004.

[10] Graziottin A. *Libido: the biologic scenario*. Maturitas 2000;43(Suppl 1):S9-S16.

[11] Graziottin A. *Similarities and differences between male and female sexual dysfunctions.* In: Kandeel F, Lue T, Pryor J, Swerdloff R, eds. *Male Sexual Dysfunction: Pathophysiology and Treatment*. New York: Marcel Dekker 2006 (in press).

[12] Graziottin A. *Il ginecologo e la dispareunia- dalla fisiopatologia alla diagnosi differenziale alla terapia*. In: Leiblum SR, Rosen R, eds. *Principles and practice of sexual medicine*. New York: Guilford Press 2000. Trad. italiana aggiornata a cura di Alessandra Graziottin. *Principi e pratica di terapia sessuale*. Roma: CIC ed. internazionali 2004, p. 248-70.

[13] Graziottin A. *Sexuality in postmenopause and senium*. In: Lauritzen C, Studd J, eds. *Current management of the menopause*. London: Martin Duniz 2004, p. 185-203.

[14] Bachmann GA, Leiblum SR. *Sexuality in sexagenarian women*. Maturitas 1991;13:43-50.

[15] Graziottin A. *Sexual desire disorders: clinical approach*. In: Graziottin A, ed. *Female Sexual Dysfunction – Clinical approach*. Urodinamica 2004;14:61-7.

[16] Sarrel PM, Whitehead MI. *Sex and menopause: defining the issue*. Maturitas 1985;7:217-24.

[17] Avis NE, Stellato R, Crawford S, Johannes C, Longcope C. *Is there an association between menopause status and sexual functioning?* Menopause 2000;7:297-309.

[18] Myers LS. *Methodological review and Meta-analysis of sexuality and menopause research*. Neurosc Behav Rev 1995;19:331-41.

[19] Bachmann G. *Menopause and Female Sexuality*. J Women's Health and Gender-Based Medicine 2000;9:S1-S6.

[20] Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. *Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment.* Fert Ster 2002;77:660-5.

[21] Graziottin A. *The biological basis of female sexuality*. Int Clin Psychopharmacol 1998;13:S15-S22.

[22] North American Menopause Society (NAMS) Position statement. *The role of testosterone therapy in postmenopausal women*. Menopause 2005;12:497-511.

[23] Simon JA. *The role of testosterone in the treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Postmenopausal Women*. Menopause Management 2005;14:4-11.

[24] Sands R, Studd J. *Exogenous androgens in postmenopausal women*. Am J Med 1995;98:76-9.

[25] Pfaus JG, Everitt BJ. *The Psychopharmacology of Sexual Behaviour*. In: Bloom FE, Kupfer D, eds. *Psychopharmacology*. New York: Raven Press 1995, p. 743-58.

[26] Levin RJ. *The mechanisms of human female sexual arousal*. Ann Rev Sex Res 1992;3:1-48.

[27] Notelovitz M. *A practical approach to post-menopausal Hormone Therapy*. Ob/gyn, Special edition, New York: MacMahon, April 2002.

[28] Laan E, Everaerd W. *Determinants of female sexual arousal: Psychophysiological theory and data*. Ann Rev Sex Res 1995;6:32-76.

[29] Goldstein I, Berman J. *Vasculogenic female sexual Dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndrome*. Int J Imp Res 1998;10:S84-S90.

[30] Addis IB, Ireland CC, Vittinghoff E, Lin F, Stuenkel CA, Hulley S. *Sexual activity and function in postmenopausal women with heart disease*. Obstet Gynecol 2005;106:121-7.

[31] Rutherford D, Collins A. *Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus*. Gynecol Endocrinol 2005;21:189-92.

[32] Tarcan T, Park K, Goldstein I, Maio G, Fassina A, Krane RJ. *Histomorphometric analysis of age related structural changes in human clitoral cavernosal tissue*. J Urol 1999;161:940-4.

[33] Hagedorn M, Buxmeyer B, Schmitt Y, Buknecht T. *Survey of genital lichen sclerosus in women and men*. Arch Gynecol Obstet 2002;266:86-91.

[34] Graziottin A. *Clinical approach to dyspareunia.* J Sex Marital Ther 2001;27:489-501.

[35] Kegel A. *Sexual function of the pubococcygeus muscle.* West J Surg 1952;60:521-4.

[36] Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. *Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee.* Obstet Gynecol 1998;92:722-7.

[37] Rosen RC, Lane R, Menza M. *Effects of SSRIs on sexual function: a critical review.* J Clin Pharmacol 1999;19:67-85.

[38] Rosen RC. *Reproductive health problems in ageing men*. Lancet 2005;366:183-5.

[39] Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Garamszegi C, Dudley EC. In: Studd J, ed. *The management of the menopause. The millennium review Menopause and Sexual functioning.* London: Parthenon Publishing 2000, p. 203-10.

[40] Graziottin A, Maraschiello T. *Farmaci e sessualità*. Milano: Airon Ed 2002.

[41] Basson R. *The Female Sexual Response: a Different Model*. J Sex Mar Ther 2000;26:51-65.

[42] Graziottin A. *Estrogeni, Funzioni psichiche e Organi di senso*. Milano: UIC ed 1999.

[43] Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. *Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms*. Int J Gynecol Obstet 2003;82:187-97.

[44] Leiblum R, Graziottin A. *Il disturbo dell'eccitazione sessuale persistente nelle donne*. In: Leiblum SR, Rosen R, eds. *Prin-*

ciples and practice of sexual medicine. New York: Guilford Press 2000. Trad. italiana aggiornata a cura di Alessandra Graziottin. *Principi e pratica di terapia sessuale*. Roma: CIC edizioni internazionali 2004, p. 239-47.

[45] Basson R. *Recent advances in women's sexual function and dysfunction*. Menopause 2004;11:714-25.

[46] Hagedorn M, Buxmeyer B, Schmitt Y, Buknecht T. *Survey of genital lichen sclerosus in women and men*. Arch Gynecol Obstet 2002;266:86-91.

[47] Graziottin A, Castoldi E. *Dyspareunia: what should we look for?* In: Graziottin A, ed. *Menopause and Sexuality*. Menopause Rev 1999;IV:33-42.

[48] De Lancey JO, Sampselle CM, Punch MR. *Kegel dyspareunia: levator ani myalgia caused by overexertion*. Obstet Gynecol 1993;82:658-9.

[49] Wesselmann U, Burnett AL, Heinberg LJ. *The urogenital and rectal pain syndromes*. Pain 1997;73:269-94.

[50] Mulherin DM, Sheeran TP, Kumararatne DS, Speculand B, Luesley D, Situnayake RD. *Sjogren's syndrome in women presenting with chronic dyspareunia*. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1019-23.

[51] Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. *DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology.* Frontiers Neuroendocrinol 2001;22:185-212.

[52] Writing Group of the International Menopause Society Executive Committee. *Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond*. Climacteric 2004;7:8-11.

[53] The North American Menopause Society Position statement. *Recommendations for estrogen and progestogen use in peri and postmenopausal women: october 2004*. Menopause 2004;11:589-600.

[54] Skouby SO and the EMAS Writing Group. *Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) Position statement on postmenopausal hormonal therapy*. Maturitas 2004;48:19-25.

Domanda 1: Gli ormoni sessuali più rappresentati nella donna – livello plasmatico – sono:

a) Gli estrogeni
b) Gli androgeni
c) I progestinici
d) Dipende dalla donna

Domanda 2: Dopo la menopausa, l'ovaio continua a produrre soprattutto:

a) Estrogeni
b) Progesterone
c) Testosterone
d) Deidroepiandrosterone

Domanda 3: Gli ormoni più potenti nell'attivare il desiderio nella donna sono:

a) Gli estrogeni
b) I progestinici
c) Gli ormoni tiroidei
d) Gli androgeni

Domanda 4: I disturbi sessuali femminili più frequenti in assoluto dopo la menopausa sono:

a) I disturbi dell'orgasmo
b) I disturbi del desiderio
c) I disturbi dell'eccitazione
d) I disturbi caratterizzati da dolore (dispareunia, vaginismo, dolori sessuali non coitali)

Domanda 5: Le terapie ormonali sostitutive estrogeniche locali vaginali dopo la menopausa possono migliorare soprattutto:

a) Il desiderio
b) Il dolore ai rapporti
c) L'orgasmo
d) La secchezza vaginale

GIMSeR 2006;13:19-36

LUTS/IPB e disfunzioni sessuali maschili: i dati basati sull'evidenza

LUTS/BPH and Male Sexual Dysfunctions: Evidence-Based Data

A. CASARICO, E.S. PESCATORI*

Centro di Andrologia, Struttura Complessa Urologia, E.O. Ospedali "Galliera", Genova; * Servizio di Andrologia, Hesperia Hospital, Modena

Parole chiave: Iperplasia prostatica benigna, Sintomi del tratto urinario inferiore, Disfunzione sessuale, Disfunzione erettile, Disfunzione eiaculatoria, Inibitori della 5α-reduttasi, α-bloccanti

Key words: *Benign Prostatic Hyperplasia, Lower Urinary Tract Synptoms, Sexual dysfunction, Erectile dysfunction, Ejaculatory dysfunction, 5α-reductase inhibitors, α_1-adrenoceptor antagonists*

Riassunto

I sintomi del basso apparato urinario (LUTS) secondari ad iperplasia prostatica benigna (IPB) e le disfunzioni sessuali (DS) hanno alta prevalenza e sono frequentemente associati nei maschi anziani. Essi aumentano con l'età e influenzano in maniera significativa alla qualità della vita (QoL), poiché una regolare attività sessuale è conservata in un gran numero di tali individui.
Negli anni recenti l'associazione tra LUTS/IPB e DS ha destato un notevole interesse. Molti questionari validati sono disponibili per valutare i sintomi urinari e la funzione sessuale.
La revisione degli studi epidemiologici più recenti, condotti su un adeguato numero di soggetti, ha dimostrato un forte grado d'associazione tra DS e LUTS/IPB. L'analisi di regressione fornita da molti studi evidenzia una significativa relazione tra DS e LUTS/IPB. Questi, dopo aver controllato le variabili confondenti, come età e comorbidità, vanno considerati fattori di rischio indipendenti per DS.
Nuovi dati sperimentali evidenziano i meccanismi fisiopatologici di quest'associazione. Le teorie principali comprendono:
1) iperattività autonomica; 2) disfunzione endoteliale e di NOS/NO; 3) attivazione del sistema Rho chinasi; 4) sindrome metabolica; 5) aterosclerosi ed ischemia pelvica cronica; 6) fattori anatomici legati all'aumento volumetrico della prostata ed all'ipertrofia detrusoriale; 7) disendocrinia.
La terapia dei LUTS/IPB dovrebbe mirare a conservare o, se possibile, migliorare la funzione sessuale. Gli inibitori della 5α-reduttasi (5α-RIs) aumentano il rischio di DE, disfunzione eiaculatoria (DEi) o alterazioni della libido; gli α_1-bloccanti non causano DE o deficit libidico, ma alcuni possono determinare DEi.
Gli α_1-bloccanti migliorano la funzione sessuale, probabilmente attraverso un rilassamento delle strutture vascolari peniene e/o il miglioramento della QoL. Alcuni studi evidenziano dati incoraggianti in pazienti con LUTS/IPD e DE trattati con PDE5-Is.
Il trattamento dei pazienti con LUTS/IPB dovrebbe includere la valutazione della funzione sessuale ed il controllo degli effetti collaterali iatrogeni. Nei pazienti con DS bisognerebbe indagare anche i sintomi urinari.

Summary

Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and Sexual Dysfunctions (SD) are highly prevalent, frequently co associated in the aging males. They increase with age and contribute significantly to the overall quality of life (Qol) since most ageing men report regular sexual activity. The association between LUTS/BPH and SD recently received increased attention. Validated questionnaires that assess urinary symptoms and sexual function provide clinicians with valuable information to help guide treatment selection decisions.
A review of recent large-scale epidemiological studies has shown strong degree of association, internal consistency and dose response effects between SD (particularly Erectile Dysfunction (ED)) and LUTS/BPH. Several studies provided convincing multiple regression analyses in which the SD-LUTS/BPH relationship remains significant. LUTS/BPH is considered an independent risk factor for sexual dysfunctions even after controlling for confounding variables such as age or co morbidities.
New experimental data indicate potential links in physiologic and pathophysiologic mechanisms. The main theories who could explain this interrelation include: 1) autonomic hyperactivity; 2) endothelial NOS/NO dysfunction; 3) increased Rho-kinase activation; 4) metabolic syndrome; 5) atherosclerosis and Pelvic Ischemia; 6) anatomic factors due to prostate and detrusor growth; 7) hormonal imbalance.
Treatment of LUTS/BPH should aim to at least maintain or, if possible, improve sexual function. Whereas 5α-reductase inhibitors (5α-RIs) increase the risk of ED, ejaculatory disorders (EjD) or decreased libido, $\alpha_1$adrenoceptor antagonists (α_1-AR) can induce EjD but do not provoke ED or decreased libido.
α_1-AR antagonists slightly improve overall sexual function, possibly by increasing blood flow in the penis through α_1-AR blockade and/or to an increased overall QoL from the relief of LUTS. Pilot studies have yielded encouraging results in patients with LUTS/BPH and ED treated with PDE5-Is.

The successful management of patients with LUTS/BPH should include assessments of sexual function and monitoring of medication-related sexual side effects. On the other hand patients presenting with SD should be routinely screened for LUTS/BPH.

Introduzione

Una considerevole mole di letteratura recente evidenzia la associazione tra due condizioni cliniche, altamente prevalenti nell'uomo oltre i 50 anni: LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*: sintomi del tratto urinario inferiore) secondari ad IPB (iperplasia prostatica benigna) (LUTS/IPB), e disfunzioni sessuali.
Sia i LUTS/IPB sia le terapie usate per curarli possono essere correlati a disfunzioni sessuali: disfunzione erettile (DE), disfunzioni eiaculatorie (DEi) (anorgasmia, dolore eiaculatorio, retroeiaculazione, aneiaculazione, oligoposia) e calo della libido.
Sia LUTS che disfunzioni sessuali possono impattare in maniera significativa sulla qualità di vita degli uomini che ne sono affetti.
Lo scopo di questa review è di analizzare le più recenti acquisizioni emerse in letteratura in tema di prevalenza, associazione, causalità, impatto di terapie per LUTS e disfunzioni sessuali, unitamente ad evidenziare le raccomandazioni cliniche che questi lavori suggeriscono.

Attività sessuale ed età

LUTS/IPB e le disfunzioni sessuali aumentano entrambi in relazione all'età.
L'iperplasia prostatica benigna è la causa principale di LUTS negli uomini oltre i 50 anni; dati autoptici identificano istologia indicativa di IPB nel 50% degli individui tra i 50 e i 60 anni, nel 70% tra i 60 e i 70 anni e ben nel 90% dei casi nei soggetti oltre gli 80 anni [1].
La maggioranza dei maschi rimane sessualmente attiva anche dopo i 70 anni [2 3]. Il *Cologne Male Survey* ad esempio, dimostra che un'attività sessuale almeno settimanale era presente nel 66,1% dei soggetti con età 60-69 anni e nel 41,5% tra 70 e 80 anni, e la sessualità rimane una componente fondamentale della qualità della vita (QoL) percepita da questi soggetti [2].
Di contro problematiche di disfunzione erettile aumentano con l'età, parallelamente all'aumento sia della prevalenza sia del tempo di esposizione a svariate patologie e fattori rischio, causalmente associati a disfunzioni sessuali: ipertensione, diabete, dislipidemia, tabagismo, cardiopatia, neuropatia, ictus, vasculopatie periferiche, lesioni midollari e chirurgia/radioterapia pelvica [4 5]. I risultati longitudinali del *Massachussets Male Aging Study* hanno documentato che il tasso di incidenza annuale aumenta ad ogni decade di età, con valori di 12,4 nella fascia di età 40-49, che aumentano a 29,8 nell'intervallo di età 50-59 anni, sino a raggiungere valori di 46,6 nella decade 60-69 [6]. Uno studio italiano, frutto della collaborazione tra Medici di Medicina Generale ed Andrologi, prendendo in esame 2.010 soggetti rappresentativi della popolazione italiana, documentò che la DE era presente nel 15,7%, tra 50 e 59 anni, nel 26,8% tra 60 e 70 e nel 48,3% oltre i 70 anni [5]. Ne consegue che la percentuale dei pazienti che non è soddisfatta dalla propria vita sessuale aumenta in relazione all'età. Nel *Cologne Male Survey* l'insoddisfazione nei confronti della attività sessuale è presente tra il 31,3 ed il 44% in tutti i gruppi di età esaminata. Ciò dimostra che l'interesse a mantenere una funzione sessuale non diminuisce con l'età [2].

Sistemi di valutazione della funzione sessuale

Per una valutazione corretta della funzione sessuale è importante utilizzare strumenti obiettivi ed attendibili di valutazione e misurazione nei riguardi di tutti gli aspetti della funzione sessuale, ovverosia libido, funzione erettile, funzione eiaculatoria, soddisfazione sessuale.
Ciò è fondamentale se si vogliono identificare e valutare le risposte al trattamento di un ampio spettro di problemi sessuali correlati ai LUTS. Molti degli strumenti di autovalutazione sino ad ora approntati hanno adeguate proprietà psicometriche, consistenza interna, riproducibilità e validità discriminante, ma tendono a concentrarsi prevalentemente o esclusivamente sulla sola DE. Recentemente è stato peraltro approntato un questionario appositamente disegnato per la valutazione della funzione erettile, eiaculatoria, orgasmica, e della soddisfazione sessuale in soggetti sopra i 50 anni [7 8].
Riportiamo di seguito una breve descrizione dei principali strumenti oggi disponibili.

– IIEF (*International Index of Erectile function*) [9]. È composto da 15 domande: 6 sull'erezione, 1 sull'eiaculazione, 1 su orgasmo, 4 sulla soddisfazione correlata alla sessualità e 2 sul desiderio. È disponibile anche una versione abbreviata, SHIM (*Sexual Health Inventory for Men*), di sole 5 do-

mande incentrate sull'erezione [10]. È considerato il "gold standard" per la valutazione della DE ma consente solo una valutazione superficiale degli altri domini, non fornisce informazioni sull'eziologia della DE, sulla relazione con la partner o la funzione sessuale della partner [11].

– DAN-PSS (*Danish Prostatic Symptom Score*) [12]. Oltre alle 12 domande sulla sintomatologia urinaria, una versione modificata include 6 domande sulla funzione sessuale (2 su erezione, 4 su funzione eiaculatoria). Manca di informazioni su funzione orgasmica, libido, desiderio e soddisfazione sessuale.
– *Urolife Scale* [13]. Comprende 20 domande (9 nella versione ridotta) per valutare vari aspetti fisici, mentali e sociali degli uomini con LUTS/BPH. Ha solo 3 domande rivolte alla funzione sessuale (erezione, libido/desiderio e soddisfazione sessuale).
– ICSsex (*International Continence Society sex*) [14]. È una parte di un questionario più ampio e consiste di 4 domande (2 su funzione erettile, 2 su funzione eiaculatoria). Non esplora altri domini della funzione sessuale.
– BMSFI (*Brief Male Sexual Function Inventory*) [15]. È un questionario con 11 domande relative ad eccitazione, erezione, eiaculazione e soddisfazione complessiva. Consente una valutazione incompleta della funzione orgasmica ed eiaculatoria.
– MSHQ (*Male Sexual Health Questionnaire*) [7]. Questionario che si articola in 25 domande, e definisce tre domini: funzione erettile (3 domande), funzione eiaculatoria (7 domande), soddisfazione sessuale (6 domande). Le restanti 9 domande indagano: frequenza di attività sessuale, tempo trascorso da ultimo rapporto, livello e modificazioni del desiderio sessuale, disagio associato alla disfunzione sessuale. Il questionario prevede la possibilità di utilizzo concomitante da parte del compilatore di farmaci proerettili, e supera il bias eterosessuale di precedenti questionari. La versione Italiana validata dell'MSHQ è stata pubblicata sul Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva [8].

Associazione tra LUTS/IPB e Disfunzioni Sessuali

Sono sempre più numerosi gli Autori che documentano come problematiche ostruttive e/o irritative del basso apparato urinario si associno a disfunzioni sessuali.

Riportiamo di seguito i principali studi che più recentemente hanno indagato questo aspetto.

– *ICS-BPH Study* (1998) [16]. Lo studio esaminò due diversi campioni: 423 selezionati tra tutti i maschi al di sopra dei 40 anni e 1.271 soggetti con LUTS seguiti da reparti ospedalieri urologici di 12 differenti nazioni. La DE era egualmente rappresentata in entrambi i gruppi mentre le disfunzioni eiaculatorie e l'interferenza dei LUTS sulla vita sessuale erano molto più comuni tra la popolazione ospedaliera. Anche nelle classi di età più avanzate l'interferenza dei LUTS sulla vita sessuale veniva percepita come disturbante. In entrambi i campioni venne dimostrata una identica relazione tra intensità dei LUTS e disfunzioni sessuali. Non venne confermata alcuna associazione significativa tra flusso urinario e funzione sessuale.
– *Cologne Male Survey* (2000) [2]. Questo studio interessò 4.489 uomini tra 30 ed 80 anni e dimostrò una prevalenza di LUTS statisticamente significativa ($p < 0,0001$) nel 72,2% dei soggetti con DE ($n = 853$) *vs.* 37,7% tra coloro che erano esenti da DE ($n = 3.582$). Tra chi aveva LUTS l'odd ratio (OR) corretto per età di sviluppare disfunzione erettile era di 2,11 (superiore rispetto all'ipertensione = 1,58).
– *Krimpen Study* (2001) [17]. Studio longitudinale su popolazione che valutò 1688 soggetti, stabilendo una chiara relazione tra LUTS e DE. I maschi con punteggio IPSS (*International Prostate Symptom Score*) più elevato riferivano più frequentemente DE e sentivano che la "loro vita era alterata dalla sintomatologia urinaria". Il flusso urinario ed il volume prostatico non avevano una correlazione significativa né con DE né con DEi.
– *Edem* (*Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina*) (2001) [18]. Lo studio coinvolse 2476 spagnoli (25-70 anni) che compilarono un questionario autosomministrato. La DE (IIEF) era correlata fortemente all'età. Fra i fattori significativamente associati al rischio di sviluppare DE vi erano le malattie prostatiche. Vi era una chiara correlazione tra la gravità dei sintomi (IPSS) e la DE. Gli odds ratio, aggiustati per età, per il rischio relativo di DE, salirono da 2,39 per sintomi moderati a 6,47 per sintomi gravi.
– *Studio Quibus* (*Quality of life Investigated in BPH patients with Urinary Symptoms*) (2001) [19]. Si tratta di uno studio epidemiologico italiano longitudinale, osservazionale, il cui scopo era la valutazione di sintomi, qualità di vita (QoL) e delle correlazioni con caratteristiche demografiche, sociali e cliniche dell'IPB, in un consistente campione di

pazienti italiani. Arruolò 1.033 pazienti affetti da LUTS/IPB, con età media 65 ± 8 anni, valutati tramite il questionario ICS-sex che fu compilato completamente da 877 soggetti. Più di metà dei pazienti riferì una interferenza notevole da parte dei sintomi urinari sulla loro vita sessuale. DE (58,2%) e DEi (55,6%) vennero ritenute disturbanti rispettivamente dal 48,3 e dal 33,4% dei pazienti. Il punteggio ICS-sex fu associato in maniera significativa con tutte le misure sintomatologiche e di QoL impiegate (IPSS e ICS-BPH). L'incontinenza urinaria fu il sintomo più frequentemente associato con le disfunzioni sessuali (DS). L'odd ratio per incontinenza era di 1,36 per l'influenza sulla vita sessuale, 1,37 per la disfunzione erettile, 1,91 per le alterazioni dell'eiaculazione, 1,91 per il dolore eiaculatorio.

– Green (2001), valutando 427 maschi tra 55 e 70 anni, identificati tra le liste dei pazienti di 11 Medici di Medicina Generale in Inghilterra, concluse che il volume prostatico ed il flusso urinario non dimostravano alcuna correlazione con la DE e che l'unica associazione era dovuta semplicemente al legame con l'età. Lo studio era inficiato dalla mancanza di qualsiasi mezzo di rilevazione della sintomatologia urinaria e dall'avere un'unica domanda sulla funzione erettile [20].
– Leliefeld (2002) valutò 670 pazienti con IPB (età > 50 anni) in uno studio longitudinale e multicentrico i cui *end points* primari erano stabilire la prevalenza dei problemi sessuali prima della terapia per IPB, documentare i cambiamenti nella funzione sessuale dopo differenti terapie ed identificare i fattori che codeterminassero la funzione sessuale prima e dopo le terapie. L'84% del campione era sessualmente attivo e l'età era l'elemento predittivo più importante di disfunzione sessuale prima della terapia. I sintomi irritativi raddoppiavano la probabilità di disfunzioni sessuali. Le comorbidità urologiche o i calcoli vescicali erano fortemente associati a DE. La constatazione che il gruppo 'vigile attesa' dimostrava nella stessa maniera sia miglioramenti sia peggioramenti, faceva concludere agli Autori che il legame tra IPB e disturbi della funzione sessuale è puramente di tipo psicologico [21].
– *Alf-One Study* (2003) [22]. Lo studio valutò le caratteristiche iniziali di 1.274 pazienti con LUTS arruolati in Europa per uno studio teso a valutare l'impatto di alfuzosina 10 mg/die sulla funzione sessuale. I questionari utilizzati furono IPSS e DAN-PSSsex. La DE risultò fortemente correlata con severità dei LUTS anche dopo stratificazione per classi di età. I soggetti con LUTS gravi avevano una probabilità doppia di avere DE rispetto a chi aveva LUTS lievi. La DE era considerata disturbante in maniera proporzionale alla gravità dei LUTS. La probabilità di avere un'alterazione dell'eiaculato era doppia nei pazienti con LUTS gravi rispetto a quelli con LUTS lievi. Il dolore eiaculatorio era correlato solamente con la gravità del LUTS (5 volte superiore nei soggetti con sintomi gravi rispetto a coloro che avevano sintomi lievi) ed era considerato il sintomo sessuale più disturbante da quasi tutti i pazienti.
– *UrEpik Study* (2003) [23]. Studio multinazionale (Inghilterra, Olanda, Francia e Corea) volto a valutare l'associazione tra LUTS e funzione sessuale. 4800 uomini parteciparono allo studio. La probabilità di avere un basso interesse sessuale o DE, aggiustato per età e paese, aumentò parallelamente al peggioramento dei LUTS ed indipendentemente dalle comorbidità associate alla disfunzione sessuale.
– *Studio Salvador* (BAHIA) (2003) [24]. Studio prospettico su 428 soggetti selezionati casualmente tra la popolazione tra i 40 ed i 70 anni di Salvador (Bahia), in Brasile e seguiti per 3 anni. Dimostrò un relazione significativa tra IPB e rischio di DE.
– *MTOPS* (2003) [25 26]. Sponsorizzato dal *National Institute of Health* USA, questo studio incluse come elementi secondari di valutazione la relazione tra funzione sessuale e gravità dei LUTS in più di 3.000 uomini. L'analisi dei dati di base confermò una forte associazione tra gravità dei sintomi urinari e vari aspetti della funzione sessuale: libido, funzione erettile, funzione eiaculatoria, valutazione del problema e soddisfazione complessiva per la vita sessuale ($p < 0,001$ per ogni dominio). Tale stretta relazione venne verificata anche per il flusso urinario massimale (Qmax) ($p < 0,001$). Anche la durata dei LUTS era fortemente correlata con funzione erettile, valutazione del problema e soddisfazione globale per la vita sessuale ($p < 0,01$).
– *MSAM-7* (2003) [3]. Il più recente e vasto studio sino ad ora condotto fu disegnato per indagare su scala internazionale ed in maniera rigorosa la natura delle relazioni intercorrenti tra LUTS/IPB e funzione sessuale. Esso incluse la valutazione, in particolare, della disfunzione eiaculatoria (DEi) e dell'impatto dei LUTS/IPB sulla QoL. Un questionario fu inviato per posta ad un totale di 34.800 uomini tra 50 e 80 anni, rappresentativi della popolazione di sette paesi (USA, Inghilterra, Francia, Germania, Italia, Spagna, Olanda). Furono usati IPSS, DAN-

PSS-sex e IIEF. 12.815 questionari furono ritenuti valutabili. La prevalenza dei LUTS era correlata all'età: 22% tra 50 e 59 anni, 45,3% tra 70 e 80 anni ($p < 0,001$). La frequenza dell'attività sessuale diminuiva in maniera significativa in relazione ad età e gravità dei LUTS: 6,4 episodi/mese se LUTS lievi/moderati *vs.* 3,4 se LUTS gravi ($p < 0,001$). La DE, presente nel 48,7% del campione globale, aumentava progressivamente e in maniera significativa con l'età ($p < 0,001$) e con la gravità dei LUTS: lievi, moderati e gravi rispettivamente 43, 65,8 e 82,5% ($p < 0,001$). Questa correlazione era evidente in maniera indipendente rispetto alle comorbidità ed era chiara in ciascuna fascia d'età. La DE era considerata disturbante dal 77,6% degli uomini affetti: l'entità del disagio era inversamente correlata con l'età ma crescente con la gravità del LUTS, all'interno di ciascuna fascia d'età. La DEi (46% riduzione, 5% assenza, 7% eiaculazione dolorosa) aumentava progressivamente con l'età ($p < 0,001$) e con la severità dei LUTS ($p < 0,001$): LUTS lievi, moderati e gravi rispettivamente 41,8, 61,4 e 76, in maniera indipendente dalle comorbidità associate. Il dolore eiaculatorio presentava un identico incremento correlato all'età ($p < 0,001$) ed alla gravità dei LUTS (lievi, moderati e gravi: 5,2, 61,4 e 76%) ($p < 0,001$) ed era disturbante per 88,3% di chi ne era affetto. La soddisfazione nei rapporti sessuali, il desiderio e la soddisfazione sessuale complessiva diminuivano in relazione all'età ed alla gravità dei LUTS ed erano evidenti in ogni classe d'età. L'analisi multivariata ha dimostrato odds ratio molto elevati per la relazione tra gravità dei LUTS e anomalie dell'erezione (7,67), disturbi dell'eiaculazione (6,25) ed eiaculazione dolorosa (16,18). L'analisi della covarianza dimostrò che la gravità dei LUTS era un predittore significativo di tutti i punteggi nei domini dell'IIEF. Le patologie concomitanti ed i fattori concernenti lo stile di vita (fumo, alcol) sono risultati anch'essi predittivi dell'insorgenza di DE, ma in misura inferiore rispetto ai LUTS. Lo studio MSAM-7 ha dimostrato in maniera inequivocabile che, anche nelle classi d'età più avanzate è conservata un'attività sessuale. I LUTS/IPB sono un importante fattore di rischio per le DS in maniera indipendente da comorbidità ed età. La DEi avviene parallelamente ed in proporzione similare alla DE, è considerata notevolmente disturbante e, per alcuni, può comportare dolore.

– In uno studio condotto in Israele nel 2001 intervistando un campione randomizzato di partners (n = 215) di pazienti con età superiore a 50 anni affetti da LUTS/IPB, i sintomi urinari e le disfunzioni sessuali ad essi correlate risultarono avere un impatto significativo sulla qualità della vita delle partners, sulle attività giornaliere e sulle relazioni familiari. Un terzo (n = 76) delle donne intervistate dichiarò infatti che i LUTS del loro partner erano un problema ed il 27% di queste (n = 20) lo considerò "molto disturbante". Il 37% (n = 71) riferì di avere problemi sessuali come conseguenza dei disturbi del loro partner. Venne riscontrata una totale corrispondenza nel giudizio degli effetti dei sintomi urinari sulle relazioni sessuali tra femmine e maschi [27].
– Hansen et al. (2004) [28] valutarono la relazione tra LUTS e disfunzioni sessuali tra maschi e femmine tra i 40 ed i 65 anni in Danimarca. L'analisi di regressione logistica multivariata dimostrò che i LUTS erano un fattore predittivo indipendente per la DE.
– Sak et al. (2004) [29] valutarono 1420 pazienti affetti da LUTS mediante IPSS, BPH-II (*Benign prostatic Hypertrophy Impact Index*: questionario con 4 temi per valutare l'impatto dei sintomi urinari sulla qualità della vita), Qmax, PVR (residuo vescicale post-minzionale) e SFI (*O'Leary Sexual Function Inventory*). 696 pazienti furono valutabili. All'analisi univariata l'età, IPSS, QoL, BPH-II, Qmax e PVR erano correlati con diversi aspetti della funzione sessuale. Il fastidio prodotto dai LUTS piuttosto che la loro gravità sarebbe il fattore predittivo più rilevante per la funzione erettile. La sola età risultò il solo fattore predittivo indipendente per la funzione erettile.
– Barqawi et al. (2005) [30] studiarono la relazione tra LUTS/IPB e salute sessuale fra i maschi partecipanti ad un programma di screening multicentrico nazionale effettuato nel 2003. 6.641 uomini (75% caucasici e 17% afro-americani) furono valutati (AUA-SS e SHIM). I caucasici ebbero uno SHIM score significativamente più alto rispetto agli afro-americani (eliminando l'interferenza di età, comorbidità, fumo, e AUA-SS). La severità dei sintomi urinari interferiva sulla salute sessuale indipendentemente dai più comuni fattori di rischio.
– Lo studio di Hoesl et al. (2005) [31] coinvolse 8.768 pazienti affetti da LUTS correlati ad IPB, valutati da 200 specialisti urologi ambulatoriali, per DE e QoL. Furono utilizzati questionari validati (IPSS, KEED "*Cologne assessment of male erectile dysfunction*" e QoL-Med). Dopo stratificazione per età, la gravità dei LUTS si correlò significativamente con la prevalenza della DE ($p < 0,0001$) in ognu-

na delle tre classi di età considerate (45-60, 61-75, > 75). La DE che accompagna i LUTS si rivelò avere un profondo impatto negativo sulla qualità della vita. Lo studio evidenziò come molti pazienti siano riluttanti a chiedere una terapia per la DE persino durante una visita specialistica urologica.

– Lo studio di Li et al. (2005) [32] venne condotto in 5 paesi asiatici valutando i sintomi urinari (IPSS) e le disfunzioni sessuali (DAN-PSS-Sex, IIEF). Coinvolse 1.155 maschi tra 50 ed 80 anni. Il 72% dei soggetti era sessualmente attivo. La DE, DEi e dolore eiaculatorio interessavano 63, 68 e 19% dei pazienti, rispettivamente, ed il 57, 52 e 88% era disturbato dalla sintomatologia. Le disfunzioni sessuali aumentavano con l'età e con l'incremento della gravità dei LUTS.
– Lo studio di Shiri et al. (2005) [33] valutò 1.716 maschi residenti in Finlandia attraverso DAN-PSS-1 ed IIEF-5. Odds ratio per DE risultarono di 2,6 e 4,4 rispettivamente per i maschi con score DAN-PSS di 11-19 oppure 20 o più. La DE era fortemente correlata sia con la severità sia con il fastidio indotto dai LUTS. Un lieve fastidio indotto dai LUTS aveva una correlazione con la DE maggiore rispetto a lievi sintomi urinari, sottolineando il potenziale per un meccanismo psicologico come genesi della DE.

Ipotesi fisiopatologiche unificanti: da associazione a causalità

La numerosa produzione scientifica esistente, sintetizzata nella precedente sezione, documenta in maniera inequivocabile una associazione tra LUTS/IPB e DE, DEi e calo della libido. Questa associazione non implica necessariamente un nesso di causalità, ed infatti è stata considerata per molto tempo il semplice risultato della indipendente maggior prevalenza delle condizioni di cui sopra, all'aumentare dell'età.
La correlazione tra gravità dei LUTS e gravità delle Disfunzioni Sessuali suggerisce invece una relazione causa-effetto. In particolare, sono i LUTS/IPB di per se stessi che, direttamente o indirettamente, aumentano le probabilità di una disfunzione sessuale o viceversa è la disfunzione sessuale stessa un fattore di rischio per lo sviluppo dei LUTS/IPB? Una terza possibilità è che entrambe (LUTS/IPB e Disfunzioni sessuali) siano causate da un terzo ed ancora sconosciuto fattore causale.
Il quadro risulta più complesso se consideriamo che i meccanismi fisiologici alla base della funzione erettile sono differenti rispetto a quelli che sottendono la funzione eiaculatoria, che a loro volta differiscono da quelli preposti alla funzione pulsionale (libido/desiderio/eccitazione).
D'altra parte è importante stabilire se esista realmente una relazione che non sia puramente casuale tra LUTS/IPB e DS, per vari motivi: informazioni addizionali o fattori di rischio per LUTS/IPB o DS potrebbero essere importanti per lo screening dei pazienti; il numero di soggetti affetti da LUTS/IPB e DS è molto alto ed in aumento in tutti i paesi occidentali; tutti gli aspetti della funzione sessuale possono essere correlati con LUTS/IPB; le terapie (mediche e chirurgiche) per LUTS/IPB possono interferire con la funzione sessuale [34], e viceversa.
Di seguito sintetizziamo le principali teorie etiopatogenetiche unificanti, sino ad ora proposte.

Teoria della iperattività autonomica

Un aumento dell'attività noradrenergica associata all'ostruzione infravescicale (a livello del collo vescicale e dell'uretra prostatica) potrebbe interferire con i normali meccanismi della funzione erettile ed eiaculatoria. L'aumento del tono simpatico riscontrato in soggetti con LUTS/IPB potrebbe provocare ostruzione dei dotti eiaculatori e, conseguentemente, causare la diminuzione dell'eiaculato. Inoltre l'alto livello di stress causato dai LUTS/IPB che causano un fastidio di notevole rilevanza può interferire negativamente sulla funzionalità erettiva [35-38].

Teoria della disfunzione endoteliale (Fig. 1)

Nel tessuto prostatico di soggetti affetti da IPB è stato dimostrata una riduzione dell'innervazione nitrergica: ciò suggerisce un possibile ruolo del nitrossido nella fisiopatologia dell'IPB. I riscontri sperimentali sull'animale suggeriscono un ruolo del NO nel prevenire le contrazioni vescicali responsabili dell'iperattività detrusoriale che si riscontra nei LUTS. Perciò alterazioni della funzione endoteliale possono essere responsabili sia dei LUTS/IPB sia delle disfunzioni sessuali [39-43]. Inoltre l'attività noradrenergica associata all'ostruzione infravescicale e studi animali indicano che la *down-regulation* dei recettori per endotelina B all'interno dei corpi cavernosi può condurre a vasocostrizione e modificazioni ultrastrutturali intracavernose [44].

Teoria dell'attivazione del sistema Rho chinasi

L'attivazione della via metabolica della Rho chinasi nella cellula muscolare liscia determina aumento della sensibilità al calcio, aumento della risposta ai mediatori della contrazione della muscolatura liscia ca-

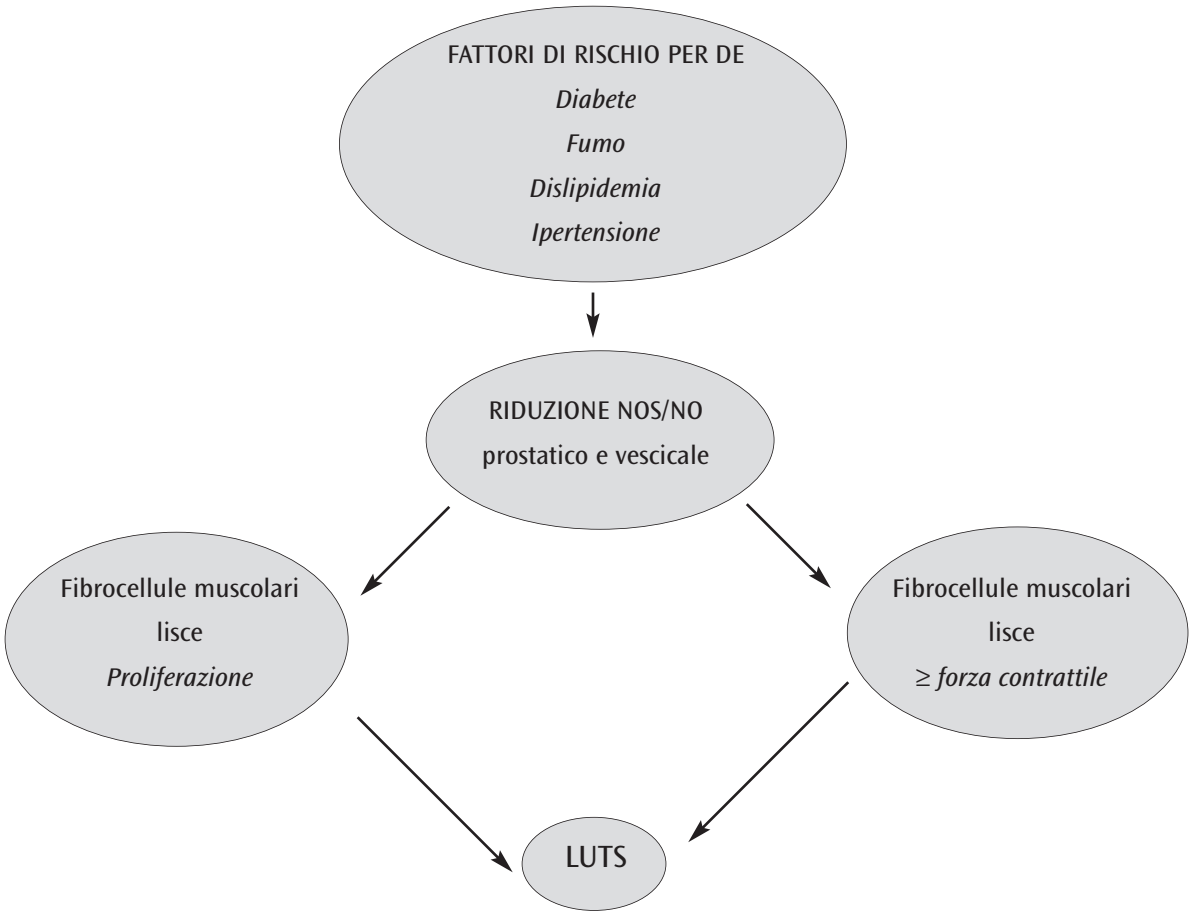

Fig. 1. Teoria della disfunzione endoteliale: riduzione in NOS/NO. *Theory of endothelian dysfunction: reduction in NOS/NO.*

vernosa via noradrenalina ed endotelina 1 [45], modificazioni tissutali prostatiche, e modifiche di tipo ostruttivo-indotto a carico della muscolatura liscia vescicale [46]. Dal punto di vista clinico ciò si tradurrebbe in aumento del tono del collo vescicale, causa di LUTS ed aumento del tono della muscolatura liscia peniena, causa di DE [44-48].

Teoria della sindrome metabolica (Fig. 2)

Diabete, ipertensione, obesità, dislipidemia, sedentarietà e iperinsulinemia sono fattori rischio riconosciuti per l'ipertrofia prostatica e per la DE [4]. Questi fattori rischio comuni determinerebbero una iperattività autonomica (simpatica) che a sua volta produrrebbe aumento volumetrico prostatico, LUTS e DE [49].

Teoria dell'aterosclerosi e dell'ischemia cronica associata (Fig. 3)

È clinicamente documentata una significativa associazione tra severità dei LUTS e valori di velocità di picco sistolico delle arterie cavernose [50], e in soggetti vasculopatici diabetici si è documentata una ipoperfusione a carico sia nella zona di transizione sia nei corpi cavernosi [51]. Il modello animale di ischemia pelvica ed ipercolesterolemia dimostra una netta somiglianza tra alterazioni della muscolatura liscia del detrusore e dei corpi cavernosi. I meccanismi potenziali sarebbero la over-expression di TGFb1 indotta dall'ischemia e l'alterata produzione di prostanoidi. Questa teoria è compatibile con le altre (NOS/NO, sindrome metabolica ecc.) poiché l'ischemia pelvica può indurre iperattività autonomica, ridurre l'espressione della NOS e produrre *upregulation* delle Rho chinasi [52 53].

Teoria dei fattori anatomici dovuti all'aumento volumetrico della prostata e del detrusore

Le alterazioni eiaculatorie potrebbero essere causate dall'ostruzione sui dotti eiaculatori da parte della ghiandola iperplastica. L'aumento della massa vesci-

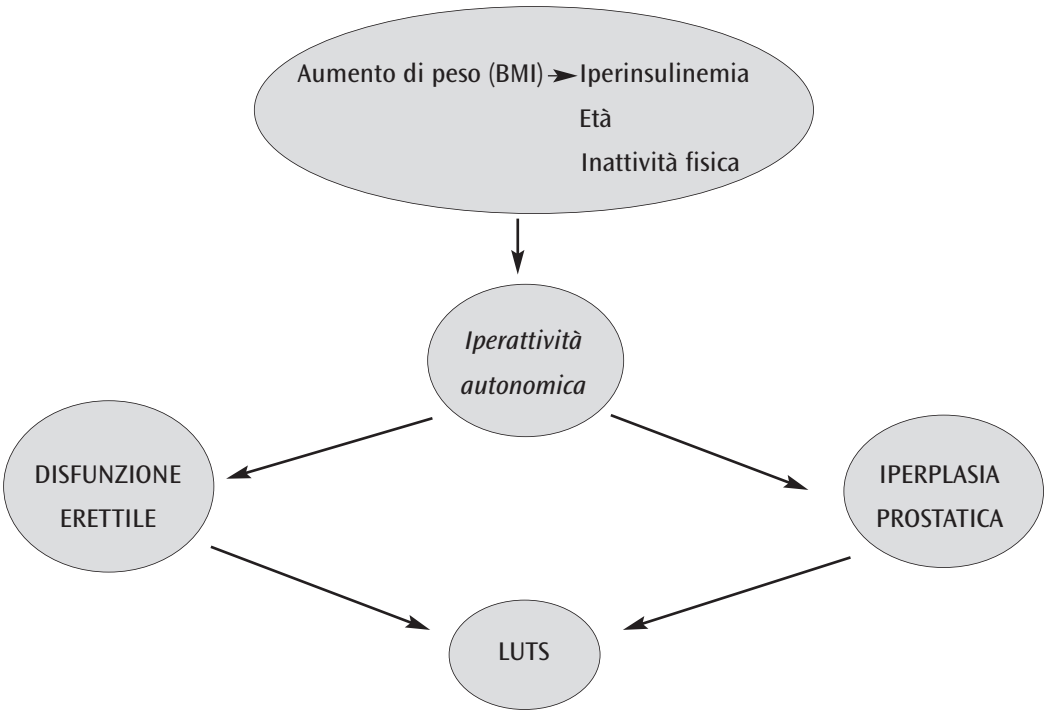

Fig. 2. Teoria della Iperattività Autonomica/Sindrome Dismetabolica. *Theory of the Autonomic Hyperactivity/Dismetabolic Syndrome.*

cale, oltre alla sovradistensione vescicale associata all'ostruzione, potrebbe sovradistendere i nervi del plesso pelvico o comprimere piccole arterie alla base della vescica [54]. Ciò potrebbe causare ischemia della muscolatura liscia cavernosa [54].

Teoria ormonale

Poiché sia la crescita del tessuto prostatico che la funzionalità del tessuto erettile sono ormonodipendenti, le modificazioni del livello di ormoni circolanti e lo squilibrio del rapporto testosterone/estrogeni, frequenti con l'aumento dell'età, potrebbero giocare un ruolo nella fisiopatologia dei LUTS/IPB e delle disfunzioni sessuali [55].

Influenza delle terapie farmacologiche per IPB/LUTS sulla funzione sessuale

Il desiderio di una vita sessuale soddisfacente negli uomini più anziani, l'aumento dei LUTS correlato con l'età e l'evidenza che correla la gravità dei LUTS con le disfunzioni sessuali indicherebbero la necessità di un'attenta scelta delle terapie in questi soggetti.
I trial randomizzati e controllati sono generalmente il mezzo migliore per determinare un nesso di causalità. Alcuni di essi utilizzano un gruppo placebo oppure un trattamento standard come mezzo di confronto. Il placebo è un elemento determinante nella valutazione di un trattamento farmacologico. L'effetto placebo, infatti, è rilevante e può interessare tra il 25 ed il 50% dei pazienti coinvolti negli studi CRT su LUTS/IPB [56].
L'effetto placebo tende a diminuire con il tempo, ma può durare molti anni ed è indipendente dall'età [57]. L'entità dell'effetto placebo è direttamente correlata alla gravità dei sintomi [56].
Tra i soggetti arruolati nei CRT, anche coloro che assumono placebo sperimentano effetti collaterali o eventi avversi, a volte in percentuale del tutto simile a coloro che assumono il farmaco sperimentato. Si tratta dell'effetto nocebo, che è di particolare rilievo per quanto attiene alla funzione sessuale [56].
I lavori scientifici valutati presentano numerosi fattori di errore che possono interferire sulla corretta valutazione degli effetti delle terapie mediche sulla sessualità. Tra essi spiccano: impiego di metodi di valutazione diversi (questionari/intervista) che impediscono un confronto corretto tra i diversi studi; analisi di solo alcuni tra i vari aspetti della sessualità maschile; accorpamento di più aspetti della funzione sessuale in una valutazione comune; valutazione della sessualità relegata ad *end point* secondario, o valutata se alterata in quanto evento avverso.

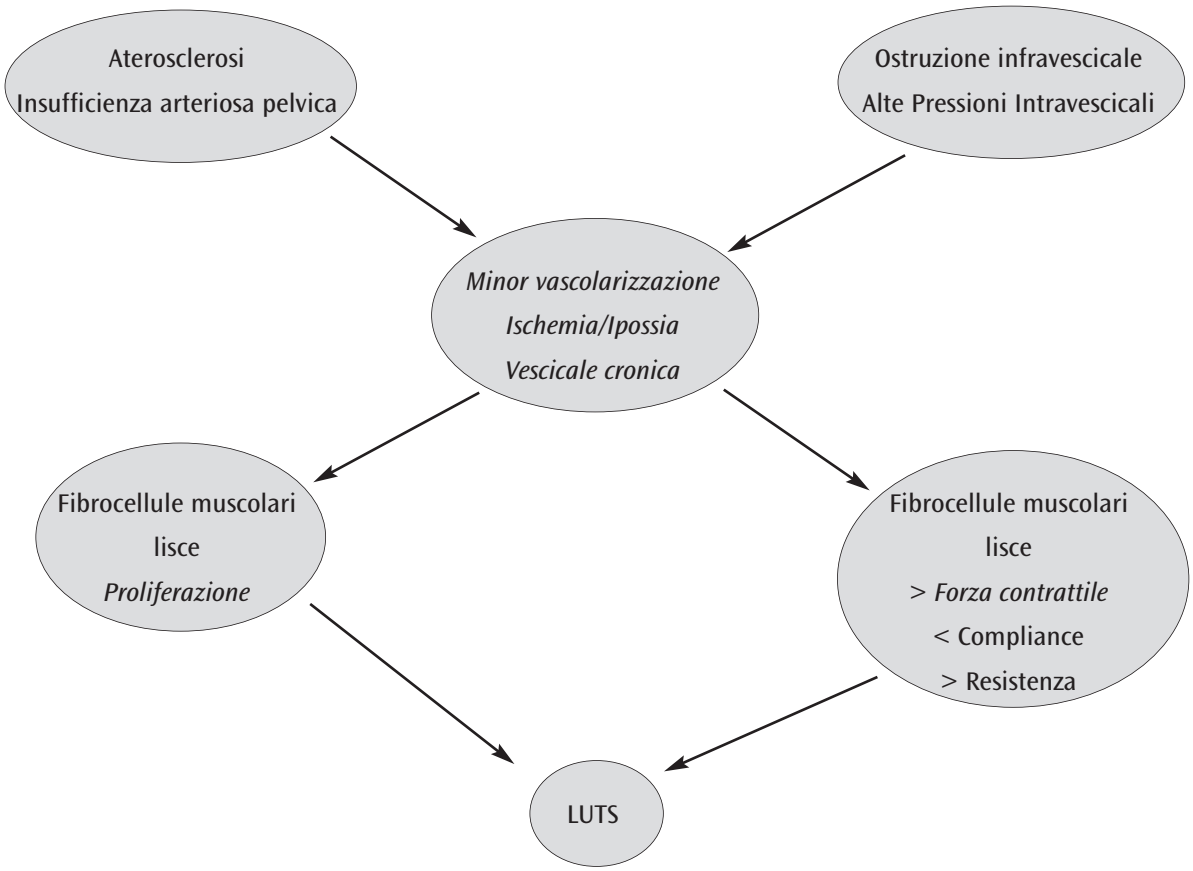

Fig. 3. Teoria dell'Aterosclerosi/Ischemia Cronica. *Theory of the Atherosclerosis/Chronic Ischemia*.

È di rilievo il fatto che una sintomatologia di maggiore gravità renderà più accettabili gli eventi avversi possibili in seguito a terapia. Ciò è particolarmente vero per quanto attiene alla funzione sessuale, che è alterata in maniera proporzionale all'entità della sintomatologia e riveste una notevole rilevanza anche per i pazienti più anziani. È altresì fondamentale capire quale sia il reale impatto dei farmaci sulla sessualità e quanto possa interferire l'effetto nocebo.

α_1-BLOCCANTI E α_{1A}-BLOCCANTI

Il blocco dei *recettori* α_1 comporta il rilassamento non selettivo della muscolatura liscia nella quale questi recettori siano sufficientemente rappresentati e, quindi, anche di quella del collo vescicale e dell'uretra prostatica. Sotto il profilo sessuale, tale blocco è ininfluente sulla libido e sulla funzione erettile ma può determinare anomalie dell'eiaculazione quali l'aspermia da eiaculazione retrograda o l'oligoposia da eiaculazione parzialmente retrograda o da ridotta emissione. È necessario sottolineare che non sono ancora disponibili dati clinici ottenuti con il recente questionario MSHQ, sviluppato per indagare in particolare la funzione eiaculatoria e la soddisfazione in ambito di vita sessuale [7].

Eiaculazione

Peraltro, la classe dei *recettori* α_1 comprende *recettori* α_{1A}. Questi recettori super selettivi sono più tipici della via seminali (deferente, vescicole seminali, dotti eiaculatori) e dello sfintere uretrale liscio e sono meno rappresentati in altri distretti quali la tonaca muscolare vascolare [58-61]. Per questo motivo, il blocco farmacologico super selettivo dei *recettori* α_{1A}, se da un lato determina un buon risultato sull'azione di miorilassamento dello sfintere uretrale liscio, dall'altro espone ad un rischio più elevato di eiaculazione retrograda e di ridotta emissione seminale.
Sintetizzando si può affermare che la terapia con α_{1A}-litici può comportare la riduzione del volume dell'eiaculato. Questo fenomeno può avere due cause: l'eiaculazione retrograda da mancata chiusura serrata dello sfintere liscio e/o la ridotta emissione causata dal rilassamento della muscolatura liscia delle vie seminali.

Effetto di Alfuzosin e Tamsulosin

I bloccanti superselettivi del sottotipo recettoriale α_{1A} (tamsulosina) possono causare una riduzione, a volte marcata, del volume dell'eiaculato per eiaculazione retrograda e/o ridotta contrazione delle vescicole seminali e ridotta progressione del liquido seminale. Infatti lavori sperimentali dimostrano come la tamsulosina provochi maggior diminuzione del tono del collo vescicale e della pressione all'interno delle vescicole seminali rispetto ad alfuzosina, che è priva di superselettività sui sottotipi recettoriali α_{1A} [62]. È stato testato l'effetto dei 2 farmaci sulle contrazioni della porzione epididimale e di quella prostatica del deferente del ratto indotte da noradrenalina o stimolazione nervosa, verificando un effetto differente tra essi. Tamsulosina induce un anomalo incremento degli spike intermittenti in entrambe le porzioni del deferente, mentre alfuzosina non produce questo effetto. Potrebbe essere questa una spiegazione del maggior riscontro di ridotto volume eiaculatorio con tamsulosina [63].

Svariati trial clinici randomizzati con tamsulosina 0,4 mg/die *vs.* placebo hanno dimostrato percentuale di DEi variabile tra 4,5-6% (negli studi Europei) e 11% (negli studi eseguiti negli Stati Uniti) *vs.* 0,0-0,4-1% per il braccio con placebo [64-66]. Durante la fase di prosecuzione a lungo termine, "in aperto", con tamsulosina 0,4 mg/die usato per 4 anni in 516 pazienti con LUTS/IPB le anomalie eiaculatorie si verificarono nel 4,9% (25/515) dei pazienti [67 68].

Uno studio osservazionale "aperto" su 12.484 pazienti trattati con tamsulosina riferì eiaculazione retrograda nello 0,3% dei pazienti [69].

Uno studio comparativo, randomizzato, in doppio cieco, per 14 settimane tra tamsulosina 0,4 mg /die (n = 132) e alfuzosina 2,5 mg 3 volte al dì (n = 124) dimostrò eiaculazione anomala in 1 paziente del braccio tamsulosina *vs.* 0 in quello alfuzosina [70].

L'estensione "aperta", a lungo termine, di alcuni studi controllati di fase III evidenziano che l'eiaculazione anomala, dopo terapia con tamsulosina 0,4 mg/die, tende ad aumentare nel lungo periodo di tempo (10% dopo 53 settimane e 30% dopo 64,5 settimane) [65 71].

Una recente metanalisi (*Tamsulosin Cochrane Review*) [72] prese in considerazione trial che randomizzassero tamsulosina e placebo, oppure altri farmaci per IPB o intervento chirurgico e che avessero consistenza interna, validità degli strumenti di misurazione e durata di almeno 1 mese. Vennero inclusi nella metanalisi 14 studi comprendenti 3.418 soggetti con età media 64 anni (range 45-85 anni); 2.486 di essi furono sottoposti a terapia con tamsulosina con dosaggio variabile tra 0,2-0,4-0,8 mg. La disfunzione eiaculatoria fu direttamente correlata al dosaggio farmacologico impiegato e si verificò nel 6% di tutti i pazienti che utilizzarono tamsulosina 0,4 mg (18% con 0,8 mg e 0% con 0,2 mg).

La disfunzione eiaculatoria è totalmente e rapidamente reversibile alla sospensione del farmaco.

Si segnala che un recente studio evidenzia l'efficacia della terazosina nel migliorare l'eiaculazione precoce nel 66,7% dei soggetti affetti da eiaculazione precoce e LUTS [73].

Erezione

Malgrado l'effetto sulla funzione eiaculatoria, gli α_1-bloccanti possono avere un effetto positivo sulla funzione sessuale complessiva. Ciò potrebbe essere legato al miglioramento della QoL, quando siano trattati con successo i LUTS. Si potrebbe anche ipotizzare un effetto farmacologico diretto mediato dal blocco dei recettori adrenergici $\alpha 1$ a livello delle arterie peniene o del tessuto cavernoso e conseguente rilassamento della muscolatura liscia cavernosa [74 75].

L'effetto rilassante sui corpi cavernosi di ratto precontratti con fenilefrina da parte dell'alfuzosina è mediato dal blocco dei recettori adrenergici $\alpha 1$ ed è indipendente da NO. Ciò può contribuire al miglioramento della funzione erettile nei pazienti trattati per IPB [76].

Il trattamento di pazienti affetti da LUTS/IPB con alfuzosina 10 mg/die per 1 anno, migliorò significativamente DE, DEi (minor quantità di liquido seminale o perdita dell'eiaculazione) ed eiaculazione dolorosa [77].

In soggetti con LUTS/IPB e DE l'uso di doxazosina a lento rilascio dimostrò un significativo miglioramento del punteggio IIEF [78].

In un altro studio vennero valutati (IPSS e DAN-PS-Ssex) 3.076 uomini, con età media 65,9 anni, trattati per 1 anno con alfuzosina 10 mg; 2.434 (79%) di essi erano sessualmente attivi e risposero ai questionari sottoposti. Tra i soggetti con disfunzioni sessuali (DE, riduzione del volume dell'eiaculato, eiaculazione dolorosa) venne riscontrato un significativo miglioramento ($p < 0,001$) dei punteggi "pesati" per ognuna della alterazioni segnalate. Il miglioramento fu più marcato per i pazienti con LUTS severi e si manifestò già al primo controllo a 3 mesi e si mantenne durante tutto lo studio [79].

Lo studio comparativo tra tamsulosina e alfuzosina [70] dimostrò un miglioramento della funzione sessuale globale significativo in maniera simile per entrambi i farmaci.

Un'analisi integrata su 2 studi di 13 settimane, in doppio cieco, con doxazosina (1-8 mg) randomizza-

ta nei confronti del placebo ed interessante 1.475 pazienti dimostrò un miglioramento significativo della funzione sessuale tra coloro che avevano riferito una disfunzione all'inizio dello studio [80].
Studi pilota su un trattamento di associazione tra alfa-litici e inibitori di PDE5 (PDE5i) in pazienti con LUTS e DE hanno dimostrato risultati incoraggianti per quanto riguarda una sinergia di effetti nei confronti della DE [81]. Va peraltro segnalato che l'associazione PDE5i e alfalitici è potenzialmente a rischio per indurre ipotensione ortostatica; questo effetto è ben documentato con l'uso degli α-litici non selettivi, quali doxazosina [82].
Uno studio documentò che l'associazione di doxazosina a terapia intracavernosa permise di migliorare la risposta erettile (più di 60% di miglioramento all'IIEF) in pazienti non responsivi alla sola iniezione intracavernosa. L'effetto sinergico di vasodilatazione e blocco dell'inibizione simpatica è una spiegazione per questo tipo di risposta [83].

Inibitori della 5α-reduttasi

Finasteride

La Finasteride è un inibitore dell'isoenzima di tipo II della 5α-reduttasi, che blocca la conversione del testosterone in 5α-diidrotestosterone (DHT), attivo biologicamente a livello delle cellule bersaglio. Durante la terapia i livelli di DHT sierico ed intraprostatico diminuiscono significativamente mentre quelli di testosterone non variano. La libido non dovrebbe cambiare mentre l'atrofia ghiandolare dovrebbe comportare una minore secrezione di liquido seminale e, conseguentemente, un minor volume dell'eiaculato.
Il meccanismo patogenetico della disfunzione erettile correlata all'uso della finasteride potrebbe implicare la riduzione della nitrossidosintetasi e dell'ossido nitrico all'interno dei corpi cavernosi come conseguenza della riduzione del DHT sierico.
Nei lavori più rilevanti l'incidenza di disfunzione erettile o diminuzione della libido con finasteride è lievemente maggiore rispetto al placebo, al di sotto del 10%.
Il PLESS (*Proscar® Long-term Efficacy and Safety Study*) fu uno studio di 4 anni che randomizzò, in doppio cieco, la terapia con finasteride 5 mg (n = 1.524) *vs.* placebo (n = 1.516) in 3.040 uomini con età media 64 anni (45-78 anni). Durante il 1° anno di terapia gli effetti collaterali coinvolgenti la sessualità si verificarono nel 15% dei soggetti in terapia con finasteride e nel 7% di quelli trattati con placebo. Disfunzione erettile (8,1% *vs.* 3,7% per il placebo), diminuzione del volume dell'eiaculato (3,7% *vs.* 0,8%) e alterazioni della libido (6,4% *vs.* 3,4%) risultarono statisticamente significative ($p < 0,001$) mentre meno rilevanti si rivelarono la disfunzione eiaculatoria, la ginecomastia o la mastodinia, presenti in percentuali < 1%. Durante i rimanenti 3 anni di studio, l'incidenza cumulativa di nuovi effetti collaterali sulla sessualità fu del 7% per entrambe i gruppi di trattamento con pressoché identiche percentuali per DE, alterazioni della libido e disfunzione eiaculatoria; solo la diminuzione del volume dell'eiaculato fu maggiore nel braccio finasteride (1,5 *vs.* 0,5; $p = 0,003$). Gli eventi avversi sulla sessualità furono del tutto sovrapponibili sia tra i soggetti con una storia di disfunzioni sessuali sia tra chi ne era esente [84-87].
Il *Phase III North American and International BPH Trials* arruolò 1.657 soggetti randomizzati, in doppio cieco, a finasteride 1-5 mg o placebo per 1 anno, e proseguì con una estensione "aperta" con finasteride 5 mg per altri 5 anni. Durante il primo anno gli eventi avversi con finasteride 5 mg furono di poco superiori rispetto al placebo (libido 3,8% *vs.* 2,3% – disfunzione erettile 4,8% *vs.* 1,8% – disfunzione eiaculatoria 3,1% *vs.* 1,1% – disfunzione orgasmica 0,5% *vs.* 0,2%). Nei successivi 5 anni essi diminuirono ed al 6° anno scesero a livelli estremamente bassi (libido 0,7% – disfunzione erettile 0,4% – disfunzione eiaculatoria 0,4% – disfunzione orgasmica 0%) [88].
Il PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*), disegnato per valutare l'influenza della finasteride sullo sviluppo del carcinoma della prostata, coinvolse 18.882 uomini con età superiore a 55 anni, randomizzati a terapia con finasteride 5 mg/die *vs.* placebo, per 7 anni. Gli effetti collaterali della finasteride rappresentarono la ragione principale per la sospensione (finasteride 1.722/9.423 = 18,3% *vs.* placebo 931/9.457 = 9,8%). Gli effetti collaterali a carico della sessualità furono significativamente più frequenti ($p < 0,001$) nel gruppo finasteride rispetto al placebo. La differenza percentuale rispetto al placebo fu consistente per quanto riguarda la riduzione del volume dell'eiaculato (13,1%) mentre fu solo di 5,9 punti percentuali per quanto riguarda la disfunzione erettile, 5,8 per la perdita/riduzione della libido e 1,7 per la ginecomastia [89]. L'utilizzo a lungo termine del farmaco non incrementò significativamente il numero di soggetti che dimostrano gli effetti indesiderati.

Dutasteride

Andriole esaminò i dati derivati da quattro grandi trial clinici randomizzati, in doppio cieco. Tre di essi somministravano ai pazienti placebo (n = 2.158) o

dutasteride (n = 2.167) per 2 anni e furono sottoposti ad un'analisi comune [90]. La maggioranza dei pazienti (89% *vs.* 94% per il placebo) non riferì alcun evento avverso correlato alla funzione sessuale. Gli eventi avversi riguardanti la sessualità (DE, diminuzione della libido, disfunzione eiaculatoria e ginecomastia) e correlati alla terapia furono lievemente più frequenti nel gruppo dutasteride. La comparsa della maggioranza degli eventi avversi si verificò durante il primo anno di trattamento, quando fu statisticamente maggiore rispetto al placebo durante i primi 6 mesi (DE 4,7% *vs.* 1,7%; diminuzione della libido 3% *vs.* 1,4%; alterazioni eiaculatorie 1,4% *vs.* 0,5%). Successivamente non vi fu nessuna differenza significativa tra dutasteride e placebo. Solo la ginecomastia (0,5% *vs.* 0,2% a 6 mesi) continuò ad avere un'incidenza significativa a 2 anni (0,6% *vs.* 0,1%). Gli eventi avversi comportarono una sospensione dello studio per un numero di pazienti molto limitato e quasi uguale nel gruppo dutasteride rispetto al gruppo placebo.
Il quarto studio confrontò dutasteride (n = 813) *vs.* finasteride (n = 817), somministrati per 1 anno. L'incidenza di eventi avversi sulla funzione sessuale e correlati alla terapia fu identica tra i 2 farmaci. Gli effetti collaterali che si verificarono con un'incidenza maggiore del 2% furono la DE (dutasteride 7% *vs.* finasteride 8%) e la diminuzione della libido (dutasteride 5% *vs.* finasteride 6%), peraltro senza alcuna significatività statistica tra i due farmaci [91].

Terapia Combinata (5αRI ± α1-litici)

Lepor riferì su uno studio in doppio cieco di 1 anno (*Veterans Affair*) su 1.229 soggetti tra i 45 e gli 80 anni, divisi tra 4 bracci: placebo, terazosina, finasteride o terapia di combinazione. In questo studio la diminuzione della libido e le anomalie eiaculatorie furono lievemente più frequenti nei gruppi contenenti finasteride (rispettivamente 5 e 2%) rispetto al gruppo terazosina (3 e 0,3%) ed al placebo (1 ed 1%) [92 93].
Lo studio *PREDICT* (*Prospective Randomized Doxazosin and Combination Trial*), prospettico, in doppio cieco, della durata di 52 settimane, randomizzò 1.095 uomini tra 50 ed 80 anni a ricevere doxazosina (1-8 mg/die) *vs.* finasteride (5 mg/die) *vs.* associazione dei due farmaci *vs.* placebo. Gli effetti collaterali furono in genere lievi o moderati. Tutti gli effetti collaterali sulla funzione sessuale non furono statisticamente differenti tra i vari bracci di trattamento e nei confronti del placebo eccetto la disfunzione erettile che si verificò nel 10,5% dei soggetti trattati con terapia di combinazione *vs.* 5,8% (doxazosina) *vs.* 4,9% (finasteride) e 3,3% (placebo) ($p < 0,05$ *vs.* placebo, finasteride e doxazosina) [94].
Lo studio *ALFIN*, multicentrico, randomizzato, in doppio ceco, della durata di 6 mesi, prevedeva 3 bracci con un totale di 1051 pazienti: alfuzosina 5 mg 2 volte al dì (n = 358), finasteride 5 mg/die (n = 344) o la terapia di combinazione (n = 349). L'incidenza globale di eventi avversi risultò simile nei 3 gruppi. Disfunzione erettile e disfunzione eiaculatoria sono risultati più frequenti con finasteride (6,7 e 1,5%) e con terapia di associazione (7,4 e 0,9%) che non con alfuzosina (2,2 e 0%) [95].
Lo studio *MTOPS* è un trial in doppio cieco, a lungo periodo di tempo (follow-up medio 4,5 anni) che ha coinvolto 3.407 pazienti randomizzati a ricevere placebo, doxazosina, finasteride o terapia di associazione tra i due farmaci. Nel braccio doxazosina non vi fu differenza significativa rispetto al placebo per alcuno dei differenti aspetti della sessualità, mentre ciò accadde per la finasteride. La terapia di combinazione tra α-bloccante doxazosina (4-8 mg/die) e inibitori della 5α-reduttasi (Finasteride 5 mg/die), anche se condotta per un lungo periodo di tempo (4-6 anni), provocò effetti collaterali sulla sessualità simili a quelli della monoterapia. Unica eccezione fu la disfunzione eiaculatoria, significativamente aumentata con la terapia di combinazione (Tab. I) [25].
Uno studio di piccole dimensioni randomizzò 327 pazienti ad assumere in doppio cieco terapia di combinazione: dutasteride 0,5 mg/die e tamsulosin 0,4 mg/die per 36 settimane (A) oppure la stessa terapia di combinazione per 24 settimane seguite dalla sola dutasteride per 12 settimane (B). Gli effetti collaterali furono gli stessi attesi per l'uso dei farmaci assunti singolarmente rispetto al trattamento combinato e non vi fu alcuna evidenza di interazione sinergica. La disfunzione eiaculatoria si verificò nel 9% (A) *vs.* 8% (B), diminuzione della libido (5% *vs.* 6%), DE (5% *vs.* 4%) [91].

Influenza delle terapie proerettili con inibitori della fosfodiesterasi 5 sui LUTS

Esistono alcuni presupposti fisiologici che suggerirebbero un ruolo potenziale per i farmaci proerettili appartenenti alla classe degli inibitori dell'enzima fosfodiesterasi 5 (PDE5-Is) nel trattamento dei LUTS. Si forniscono alcuni esempi di seguito: l'enzima PDE5-Is è, con la PDE4, la fosfodiesterasi più rappresentata a livello prostatico [96], e l'NO modula il tono della muscolatura liscia prostatica [39]. L'aumento NO-mediato di cGMP induce inoltre rilassamento uretrale [97].

Tab. I. Studio MTOPS [25].

	Placebo	Doxazosina	Finasteride	Combinazione
Tot. n° persone/anno	3.489	3.652	3.600	3.832
Disfunz. erettile	3,32	3,56	4,53*	5,11*
Diminuz. libido	1,40	1,56	2,36*	2,51*
Disfunz. eiaculatoria	0,83	1,10	1,78*	3,05*

Tassi per 100 persone-anno di follow-up. *$p < 0,05$ in confronto al gruppo placebo

A fianco di queste considerazioni in ambito di fisiologia, vi sono alcuni studi clinici che ulteriormente suggeriscono un impatto di PDE5-Is sui LUTS. Uno studio condotto su 112 soggetti affetti da DE e trattati con sildenafil "*on demand*", dimostrò un miglioramento nei punteggi IPSS e QoL dopo la terapia. Il miglioramento era significativamente correlato con il punteggio IIEF ottenuto dopo il trattamento. Tra l'altro i soggetti che lamentavano LUTS raggiungevano erezioni migliori dopo terapia con sildenafil in maniera simile ai soggetti che ne erano esenti. Un punteggio IPSS più basso era predittivo di un più alto IIEF dopo terapia [98]. In un altro studio si notò un modesto miglioramento dei LUTS di soggetti con DE trattati con PDE5-Is a richiesta [99]. Più recentemente uno studio in doppio cieco in soggetti con DE e LUTS ha dimostrato che il gruppo che assumeva sildenafil 50 o 100 mg ogni sera migliorava il punteggio IPSS sia totale che nei sottogruppi sintomi irritativi e ostruttivi, rispetto al placebo, peraltro con valori di flusso massimo non modificati significativamente [100]. Riscontri simili sono stati documentati anche con tadalafil [101].

Conclusioni

Sintomi urinari secondari a ipertrofia prostatica e disfunzioni sessuali sono due condizioni cliniche ad elevata prevalenza per le quali vi sono molte ipotesi di relazione di causalità. Queste condizioni hanno un impatto significativo sulla qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti. Le terapie mediche per i LUTS hanno inoltre spesso un impatto in una o più aree della funzione sessuale maschile (erezione, eiaculazione, libido). Recenti osservazioni cliniche suggeriscono che i PDE5-Is possano avere un effetto benefico sui LUTS. Tutte queste considerazioni impongono che nel paziente con LUTS/IPB sia doveroso valutare sempre anche tutti gli aspetti della funzione sessuale prima di iniziare un trattamento, e ancor più nel corso del follow-up. A tal riguardo la *Fifth International Consultation on BPH* ha stabilito "la valutazione della funzione sessuale dovrebbe essere una parte integrale nella valutazione dell'IPB" [102]. Parallelamente nel paziente che giunge all'Andrologo per una problematica sessuale non ci si può esimere da una valutazione della sua funzione minzionale.

Bibliografia

1 Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. *The development of human benign prostatic hyperplasia with age*. J Urol 1984;132:474-9.

2 Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. *Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey*. Int J Impot Res 2000;12:305-11.

3 Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. *Loweer urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7).* Eur Urol 2003;44:637-49.

4 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. *Impotence and ist medical and psychosocial correlates: results of the Massachussets Male Aging Study*. J Urol 1994;151:54-61.

5 Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabrò A, Chatenoud L, Colli E, et al. on behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. Eur Urol 2000;37:43-9.

6 Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachussetts Male Aging Study*. J Urol 2000;163:460-3.

7 Rosen RC, Catania J, Pollack L, Althof S, O'Leary M, Seftel AD. *Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): Scale development and psychometric validation*. Urology 2004;64:777-82.

8 Ugolini V, Pescatori ES. *Presentazione della versione italiana del Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ).* Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva 2005;12:215-22.

9 Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. *The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction*. Urology 1997;49:822-30.

10 Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky L, Pena BM.

Development and evaluation of an abridged 5-item version of the International Index of Erectile Function as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999;11:319-26.

[11] Rosen R. *Looking beyond erectile dysfunction: the need for multi-dimensional assessment of sexual dysfunction*. Eur Urol 2003;44(Suppl 2):9-12.

[12] Meyhoff HH, Hald T, Nordling J, Andersen JT, Bilde T, Walter S. *A new patient weighted symptom score system (DAN-PSS-1). Clinical assessment of indications and outcomes of transurethral prostatectomy for uncomplicated benign prostatic hyperplasia*. Scand J Urol Nephrol 1993;27:493-9.

[13] Lukacs B, Le Plege A, McCarthy C. *Construction and validation of a BPH specific health related quality of life scale (with specific attention to sexuality), for medical outcomes research studies*. In: Cockett ATK, Khoury S, Aso Y et al., eds. Proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia, Paris, 1993. Jersey, Channel Islands: Scientific Communication International Ltd 1994, p. 139-43.

[14] Donovan J, Abrams P, Kay H, Peters T, Reynard J, Kondo A. *The ICS-"BPH" Study Group. ICS-"BPH" study: the psychometric validity and reliability of the ICS male questionnaire*. Br J Urol 1996;77:554-62.

[15] O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, et al. *A brief male sexual function inventory for urology*. Urology 1995;46:697-706.

[16] Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI, Abrams P, Dabhoiwala NF, Osawa D, et al. *Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms*. J Clin epidemiol 1998;51:677-85.

[17] Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FPMJ, Bernsen RMD, Prins A, Thomas S, et al. *Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older dutch men: a community-based study*. JAGS 2001;49:436-42.

[18] Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. *Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study*. J Urol 2001;166:569-74.

[19] Tubaro A, Polito M, Giambroni L, Famulari C, Gange E, Ostardo E. *Sexual function in patients with LUTS suggestive of BPH*. Eur Urol 2001;40(Suppl 1):19-22.

[20] Green JSA, Holden STR, Bose P, StGeorge DP, Bowsher WG. *An investigation into the relationship between prostate size, peak urinary flow rate and male erectile dysfunction*. Int J Impot Res 2001;13:322-5.

[21] Leliefeld HHJ, Stoevelaar HJ, McDonnell J. *Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperplasia*. BJU Int 2002;89:208-13.

[22] Vallancien G, Emberton M, Harving N, Moorselaar RJA for the ALF-ONE Study Group. *Sexual dysfunction in 1.274 european men suffering from lower urinary tract symptoms*. J Urol 2003;169:2257-61.

[23] Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, Fourcade R, et al. and the UrEpik Study Group. *The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpik study*. Br J Urol Int 2003;92:719-25.

[24] Moreira ED Jr, Lisboa Lobo CF, Diament A, Nicolosi A, Glasser DB. *Incidence of rectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population – based cohort study in Brazil*. Urology 2003;61:431-6.

[25] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al.; for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. *The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia*. NEJM 2003;349:2387-98.

[26] McVary KT, Foster H, Kusek J, Ramsdell J, Bautista O and the MTOPS Study Group. *Self-reported sexual function in men with symptoms of BPH – a MTOPS Study report*. Int J Impot Res 2002;14(Suppl):ACP 1.32.

[27] Shvartzman P, Borkan JM, Stoliar L, Peleg A, Nakar S, Nir G, et al. *Second-hand prostatism: effects of prostatic symptoms on spouses' quality of life, daily routines and family relationships*. Fam Pract 2001;18:610-3.

[28] Hansen BL. *Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes*. Eur Urol 2004;46:229-34.

[29] Sak SC, Hussain Z, Johnston C, Eardley I. *What is the relationship between male sexual function and lower urinary tract symptoms (LUTS)*? Eur Urol 2004;46:482-7.

[30] Barqawi A, O'Donnell C, Kumar R, Crawford ED. *Correlation between LUTS (AUA-SS) and erectile dysfunction (SHIM) in an age-matched racially diverse male population: data from the Prostate Cancer Awareness Week (PCAW)*. Int J Impot Res 2005;17:370-4.

[31] Hoesl CE, Woll EM, Burkart M, Altwein JE. *Erectile dysfunction (ED) is prevalent, bothersome and underdiagnosed in patients consulting urologists for benign prostatic syndrome*. Eur Urol 2005;47:511-7.

[32] Li MK, Garcia LA, Rosen R. *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries*. Br J Urol Intern 2005;96:1339-54.

[33] Shiri R, Hakkinen J, Koskimaki J, Huhtala H, Auvinen A, Hakama M, et al. *Association between the bothersomeness of lower urinary tract symptoms and the prevalence of erctile dysfunction*. J Sex Med 2005;2:438-44.

[34] McVary KT. *Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: an emerging link*. Br J Urol Int 2003;92:822-3.

[35] McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, McKenna KE. *Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system*. Biol Reprod 1994;51:99-107.

[36] Lloyd GL, McVary KT. *The role of the autonomic nervous system tone in BPH symptomatology*. J Urol 2002;167(Suppl 4):A863.

[37] Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A. *Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats*. J Androl 2000;21:58-64.

[38] Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U. *Cavernous and systemic plasma levels of norepinephrine and epinephrine during different penile conditions in healthy men and patients with erectile dysfunction*. Urology 2002;59:281-6.

[39] Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. *Effects of nitric oxide on human and canine prostates*. Urology 1995;45:440-446.

[40] Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. *Distribution of nitrix oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitrix oxide*. Prostate 1997;33:1-8.

[41] Klotz T, Blkoch W, Loch C, Engelman U, Addicks K. *Pattern of distribution of constitutive isoforms of NO Synthase in the normal prostate and obstructive prostatic hyperplasia*. Urology 1997;36:318-22.

[42] Guh JH, Hwang TL, Ko FN, Chueh SC, Lai MK, Teng CM. *Antiproliferative effect in human prostatic smooth muscle cells by nitric oxide donor*. Mol Pharmacol 1998;53:467-74.

[43] Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, McGouther C, Harrow I, Soderling S, et al. *Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A*. Proc Natl Acad Sc USA 2000;97:3702-7.

[44] Steers WD, Clemow DB, Persson K, Sherer TB, Andersson KE, Tuttle JB. *The spontaneously Hypertensive rat: insight into the pathogenesis of irritative symptoms in benign prostatic hyperplasia and young anxious males*. Exp Physiol 1999;84:137-47.

[45] Bivilacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Cellek S, Chitaley K, Webb RC, et al. *RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes associated erectile dysfunction*. Proc Natl Acad Sci 2004;101:921-6.

[46] Bing W, Chang S, Hypolite JA, Di Santo ME, Zderic SA, Rolf L, et al. *Obstruction induced changes in urinary bladder smooth muscle contractility: a role for Rho-Kinase*. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:990-7.

[47] Khan MA, Dashwood MR, Thompson CS, Auld J, Morgan RJ, Mikhailidis DP. *Down-regulation of endothelin-B receptor sites in cavernosal tissue of a rabbit model of partial bladder outlet obstruction: potencial clinical relevance*. World J Urol 1999;17:290-5.

[48] Khan MA, Thompson CS, Dashwood MR, Mumtaz FH, Morgan RJ, Mikhailidis DP. *Endothelin-1 and nitric oxide in the pathogenesis of urinay tract disorders secondary to bladder outlet obstruction*. Curr Vasc Pharmacol 2003;1:27-31.

[49] McVary KT, McKenna KE. *The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence*. Curr Urol Rep 2004;5:251-7.

[50] El-Sakka AI. *Lower urinary tract symptomns in patients with erectile dysfunction: is there a vascular association*? Eur Urol 2005;48:319-25.

[51] Berger A, Deibl M, Leonhartsberger N, Bektic J, Horninger W, Fritsche G, et al. *Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction*. Br J Urol Intern 2005;96:1073-8.

[52] Tarcan T, Azadzoi KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. *Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of aretrial insufficiency*. Br J Urol 1998;82(Suppl 1):26-33.

[53] Azadzoi KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB. *Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit*. J Urol 2003;170:659-63.

[54] Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, Di Santo ME. *Enhanced force generation by corpus cavernosum smooth muscle in rabbits with partial bladder outlet obstruction*. J Urol 2002;167:2636-44.

[55] Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. *Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms(LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH)*. Eur Urol 2005;47:824-37.

[56] Moyad MA. *The placebo effect and randomized trials: analysis of conventional medicine*. Urol Clin N Am 2002;29:125-33.

[57] Nickel JC. *Placebo therapy of benign prostatic hyperplasia: a 25-month study. Canadian PROSPECT Study Group*. Br J Urol 1998;81:383-7.

[58] Furukawa K, Rosario DJ, Smith DJ, Chapple CR, Uchiyama T, Chess-Williams R. *Alpha 1 A-adrenoceptor-metiated contractile responses of the human vas deferens*. Br J Pharmacol 1995;116:1605-10.

[59] Walden PD, Durkin MM, Lepor H et al. *Localization of mRNA and receptor subtype binding sites for the alpha-$_{1A}$-adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate*. J Urol 1997;157:1032-8.

[60] Moriyama N, Nasu K, Takeuchi T, Akiyama K, Murata S, Nishimatsu H, et al. *Quantification and distribution of alpha-$_{A1}$-adrenoceptor subtype mRNAs in human vas deferens: comparison with those of epididymal and pelvic portions*. Br J Pharmacol 1997;122:1009-14.

[61] Silva MA, Megale A, Avellar MC, Porto CS. *Expression and pharmacological characterization of alpha 1-adrenoceptors in rat seminal vesicle*. Eur J Pharmacol 1999;381:141-9.

[62] Giuliano F, Bernabe J, Droupy S, Alexandre L, Allard J. *A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats*. Br J Urol Int 2004;93:605-8.

[63] Tambaro S, Ruiu S, Dessi C, Mongeau R, Marchese G, Pani L. *Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: relevance to ejaculation delays*. J Pharmacol Exp Ther 2005;312:710-7.

[64] Höfner K, Claes H, De Reijke TM, Folkestad B, Speakman MJ. *Tamsulosin 0.4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction*. Eur Urol 1999;36:335-41.

[65] Lepor H, for the Tamsulosin Investigator Group. *Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia*. Urology 1998;51:892-900.

[66] Narayan P, Tewari A, for the United States 93-01 Study Group. *A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin iun patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia*. J Urol 1998;160:1701-6.

[67] Schulman CC, Cortvirend J, Jonas U, Lock TMTW, Vaage S, Speakman MJ, on behalf of the European Tamsulosin Study Group. *Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, Multinational, Multicenter, Open-label Study*. Eur Urol 1999;36:609-20.

[68] Schulman CC, Lock TM, Buzelin JM, Boeminghaus F, Stephenson TP, Talja M; European Tamsulosin Study Group. *Long term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia*. J Urol 2001;166:1358-63.

[69] Mann RD, Biswas P, Freemantle S, Pearce G, Wilton L. *The pharmacovigilance of tamsulosin: event data on 12484 patients*. Br J Urol Intern 2000;85:446-50.

[70] Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A. *Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia)*. Br J Urol 1997;80:597-605.

[71] Lepor H, for the Tamsulosin Investiogator Group. *Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, doubel-blind extension of phase III trial*. Urology 1998;51:901-6.

[72] Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I. *Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2004.

[73] Basar M, Yilmaz E, Ferhat M, Basar H, Batislam E. *Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up*. Int Urol Nephrol 2005;37:773-7.

[74] Höfner K, Claes H, De Reijke TM, Folkestad B, Speakman MJ. *Tamsulosin 0.4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction*. Eur Urol 1999;36:335-41.

[75] Lukacs B, Leplège A, Thibault P, Jardin A. *Prospective study of men with clinical benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin by general practitioner: 1-year results*. Urology 1996;48:731-40.

[76] Palea S, Barras M. *Comparison of the relaxant effects of alfuzosin, phentolamine and sildenafil on rabbit isolated corpus cavernosum*. Br J Urol Int 2003;91:873-7.

[77] Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. *Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with LUTS and sexual dysfunction (abstract)*. Urology 2003;169:478.

[78] Kirby R, O'Leary M, Carson C. *Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction*. Br J Urol Int 2005;95:103-9.

[79] Van Moorselaar RJA, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, et al., Alf-One Study Group. *Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction*. Br J Urol Int 2005;95:603-8.

[80] Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Høye K. *A combined analysisi of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia*. Br J Urol Intern 2001;87:192-200.

[81] Yassin A, Saad F, Hoesl CE, Traish AM, Hammadeh M, Shabsigh R. *Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS – implications for clinical practice*. Andrologia 2006;38:1.

[82] Kloner RA, Jackson G, Emmik JT, Mitchell MI, Malcom I, Bedding A, et al. *Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 (alpha)-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men*. J Urol 2004;172:1935-40.

[83] Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, Shabsigh R, Te AE. *Combination therapy using oral alpha-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction*. Urology 1998;52:739-43.

[84] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgreve HL, et al., for the Finasteride Long-term Efficacy and Safety Study Group. *The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med 1998;338:557-63.

[85] Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox C, Anderson R, et al., for the PLESS Study Group. *Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes.The PLESS Study Group*. Eur Urol 2000;37:528-36.

[86] Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, Rigby OF, Sullivan M, Bracken RB, et al., for the PLESS Study Group. *Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia*. Urology 1999;54:670-8.

[87] Wessels H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al., for the PLESS Study Group. *Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia*. Urology 2003;61:579-84.

[88] Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, et al., for the Finasteride Study Group. *Long-term 6-year experience with Finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia*. Urology 2003;61:791-6.

[89] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Scott LM, Miller GJ, Ford LG, et al. *The influence of Finasteride on the development of prostate cancer*. N Engl J Med 2003;349:215-24.

[90] Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G, on behalf of the ARIA3001, ARIA3002, and ARIA3003 Study Investigators. *Efficacy and safety of a dula inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia*. Urology 2002;60:434-41.

[91] Andriole GL, Kirby R. *Safety and tolarability of the dual 5alpha-reductase inhibitor Dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol 2003;44:82-8.

[92] Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. *The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veteran Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group*. N Engl J Med 1996;335:533-9.

[93] Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K for the Veteran Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *The impact of medical therapy on bother due to symptoms quality of life and global outcome, and factors predicting response*. J Urol 1998;160:1358-67.

[94] Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al. for the PREDICT Study Investigators. *Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial.* Urology 2003;61:119-26.

[95] Roehrborn CG, van Kerrebroek P, Nordling J. *Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo controlled studies*. Br J Urol Intern 2003;92:257-61.

[96] Uckert S, Kute A, Jonas U, Stief CG. *Characterization and*

functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. J Urol 2001;166:2484-90.

[97] Persson K, Andersson KE. *Non-adrenergic, non-cholinergic relaxation and levels of cyclic nucleotides in rabbit lower urinary tract*. Eur J Pharmacol 1994;268:159-67.

[98] Sairam K, Kulinskaya E, Mcnicholas TA, Boustead GB, Hambury DC. *Sildenafil inflkuences lower urinary tract symptoms*. Br J Urol Int 2002;90:836-9.

[99] Hopps CV, Mulhall JP. *Assessment of the impact of sildenafil citrate on LUTS in men with ED*. J Urol 2003;169:1401(abstr).

[100] McVary KT. *Sildenafil Citrate Improves Erectile Function and Concomitant Lower Urinary Tract Symptoms*. Sexual Medicine Society of North America (New York, 17-20 Novembre) 2005.

[101] Briganti A, Gallina A, Barbieri L, Salonia A, Suardi N, Dehò F, et al. *Tadalafil and Benign prostatic hyperplasya (BPH) preliminary results of a prospective study*. J Sex Med 2005;2(Suppl 1):36.

[102] International Scientific Committee. Proceedings of the 5th International Consultation on BPH (Paris, France, 25-28 giugno) 2000.

Domanda 1: Nello studio italiano del 2000, in collaborazione tra Medici di Medicina Generale ed Andrologi, venne riscontrata DE nel 48,3% dei soggetti:

a) Tra 60 e 70 anni
b) Oltre i 70 anni
c) Tra 50 e 59 anni

Domanda 2: Gli strumenti di autovalutazione della funzione sessuale devono consentire una misurazione attendibile ed obiettiva di:

a) Libido, funzione erettile, funzione eiaculatoria, soddisfazione sessuale
b) Funzione erettile, soddisfazione sessuale
c) Libido, funzione erettile, soddisfazione sessuale

Domanda 3: Lo studio MSAM-7 ha dimostrato che:

a) L'attività sessuale è conservata anche nelle classi d'età più avanzate, i LUTS/IPB sono un importante fattore di rischio per le DS in maniera indipendente da comorbidità ed età, la DEi si verifica parallelamente ed in proporzione similare alla DE
b) L'attività sessuale è ridotta nelle classi d'età più avanzate, i LUTS/IPB sono un importante fattore di rischio per le DS in maniera indipendente da comorbidità ed età, la DEi si verifica parallelamente ed in proporzione similare alla DE
c) L'attività sessuale è conservata anche nelle classi d'età più avanzate, i LUTS/IPB sono fattore di rischio per le DS per le correlazioni con comorbidità ed età, la DEi si verifica parallelamente ed in proporzione similare alla DE

Domanda 4: La correlazione tra gravità dei LUTS e gravità delle Disfunzioni Sessuali:

a) È il risultato di una maggior prevalenza delle DS con l'età
b) È puramente casuale
c) Suggerisce una relazione causa-effetto

Domanda 5: L'effetto placebo:

a) È maggiore in presenza di sintomi lievi
b) È direttamente correlato all'entità dei sintomi
c) Diminuisce lentamente nel tempo, è indipendente dall'età ed è direttamente correlato all'entità dei sintomi

Domanda 6: I bloccanti superselettivi del sottotipo recettoriale α_{1A} (tamsulosina) possono causare una marcata riduzione del volume dell'eiaculato per:

a) Ridotta contrazione delle vescicole seminali
b) Eiaculazione retrograda e/o ridotta contrazione delle vescicole seminali e ridotta progressione del liquido seminale
c) Eiaculazione retrograda

Domanda 7: Gli alfa-litici possono avere un effetto positivo sulla funzione sessuale complessiva. Ciò potrebbe essere determinato da:

a) Miglioramento della QoL
b) a + c
c) Effetto farmacologico diretto mediato dal blocco dei recettori adrenergici α_{1A} livello delle arterie peniene o del tessuto cavernoso

Domanda 8: Nei lavori più importanti con finasteride l'incidenza di DE o diminuzione della libido è:

a) Molto superiore al placebo, al di sopra del 30%
b) Lievemente maggiore rispetto al placebo, al di sotto del 10%
c) Inferiore rispetto al placebo, al di sotto del 2%

Domanda 9: Nei bracci finasteride (sola o in associazione alla doxazosina) dello studio MTOPS la DE si verificò:

a) Nel 4,5-5,1%
b) Nel 10,2-15,5%
c) Nel 1,6-3,5%

Domanda 10: Quali di queste asserzioni è corretta?

a) Nel paziente con LUTS/IPB è doveroso valutare anche tutti gli aspetti della funzione sessuale
b) Nel paziente con DS è doveroso valutare anche tutti gli aspetti della funzione minzionale
c) a + b

GIMSeR 2006;13:37-43

Impiego off label dei farmaci

Off Label Use of Prescription Drugs

G. CAVALLOTTI

Specialista in Neurologia, Medical writer, UO Neurologia Azienda ospedaliera "S. Anna", Como, Italia

Parole chiave: Off label, Responsabilità professionale, Consenso informato

Key words: *Off label, Responsibility, Informed consent*

Riassunto

Si definisce *off label* l'impiego con modalità non conformi alla scheda tecnica approvata dal Ministero della Salute di farmaci già registrati.

La prescrizione di farmaci *off label* è ampiamente diffusa, sia in Pediatria sia nella popolazione adulta, in diverse discipline quali Oncologia, Reumatologia, Neurologia, Psichiatria e anche in Andrologia.

La scelta di usare un farmaco *off label* spetta al medico curante, che, su documentazione scientifica, pubblicata su riviste qualificate e indicizzate, sotto la sua diretta responsabilità, dopo avere informato il paziente e averne ottenuto il consenso, può decidere di trattare il proprio assistito con un medicinale registrato per altre indicazioni terapeutiche o modalità di somministrazione. In questo caso deve essere accertato che il paziente non poteva essere trattato con medicinali per i quali quella indicazione terapeutica o quella modalità di somministrazione fossero state già approvate.

In Italia, la prescrizione *off label* è disciplinata dall'art. 3 del Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94.1.

La prescrizione *off label* non costituisce riconoscimento di un diritto del paziente all'erogazione dei medicinali a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Fanno eccezione i casi previsti dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito nella legge 23 dicembre 1996, n. 648, 2 che riguardano un aspetto particolare dell'uso *off label* dei farmaci: la prescrizione per uso compassionevole di alcuni medicinali, inseriti in un apposito elenco, predisposto e periodicamente aggiornato dall'AIFA.

La prescrizione di farmaci *off label* è consentita e disciplinata dalla legge e rappresenta un'importante opportunità che può portare a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie, come documentato dalla letteratura.

Tuttavia, questa pratica espone il paziente a rischi potenziali, considerato che l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state valutate in popolazioni diverse. Pertanto, è necessario che il medico spieghi al paziente il razionale della terapia, il rischio di possibili eventi avversi, e quali dati di efficacia sono effettivamente disponibili nell'uso *off label* del farmaco che si intende somministrare. Per una corretta informazione (tanto più necessaria quanto maggiori sono i rischi connessi all'assunzione del farmaco), anche a protezione del medico prescrittore, dovrebbe essere predisposto un testo di informazione, e il consenso al trattamento dovrebbe sempre essere acquisito per scritto.

In Italia l'impiego dei farmaci *off label* non dispone ancora di linee guida specifiche che ne regolino l'impiego e che definiscano un piano per la valutazione dei rischi per il paziente. La responsabilità, nella decisione di usare farmaci *off label* è esclusivamente del medico che la prescrive. Ciò rende più difficile l'accesso a trattamenti che hanno dimostrato di essere un'opzione terapeutica efficace per patologie talvolta gravi nei pazienti che non rispondono alle terapie correnti.

Summary

The term 'off label' denotes the usage of already approved drugs in ways which are not consistent with the Summary of Product Characteristics authorized by the Ministry of Health.

Off label prescription of a drug frequently occurs in different medical branches such as oncology, rheumathology, neurology, psychiatry as well as andrology, both to pediatric and adult patients.

The choice of using a drug as off label pertains to attending physicians, who can decide, on their own responsibility, to treat their patients with a drug registered for other therapeutical indications or methods of administration, on the basis of scientific evidence published in journals with a high impact factor and after having informed the patients and obtained their consent. Prior to prescribing a drug as off label, it has to be anyhow ascertained that the patients cannot be treated with existing drugs already approved for the needed therapeutical indication or method of administration.

In Italy, off label prescription is regulated by section 3, Law Decree no 23 dated 17 February, 1988 converted with modifications into Law no 94.1, dated 8 april, 1998.

Off label prescription does not entitle the patients to receive the drug at the expense of the National Health System (Sistema Sanitario Nazionale - SSN). Only exception to the above are the cases considered by section 1, clause 4, Law Decree no 536, dated 21 October 1996, converted into Law no 648.2, dated 23 December, 1996, which refer to a particular off label usage of drugs, i.e. the compassionate use of some drugs, included in a relevant list thereof, prepared and periodically updated by AIFA.

The off label prescription of drugs is permitted and regulated by law and represents an important opportunity which may lead to significant advances in the understanding and the treatment of some pathologies, as documented in the literature.
This usage does however expose the patients to potential risks, given that the efficacy and the safety of the drugs have been evaluated in different patient populations. Physicians should therefore discuss with their patients the reasons for such a therapy, the risks of any eventual adverse event and the efficacy data actually available when using the intended drug off label. A patient information form should be prepared to allow for correct and complete information (the more necessary the greater the risks related to the administration of the drug) and the safeguarding of the prescribing physician; patients' consent to the treatment should always be in writing as well.
As yet, in Italy there are no specific guidelines defining the off label usage of drugs and a method for the evaluation of the eventual risks faced by the patients. The responsibility and the decision to use a drug as off label only lie with the prescribing physicians, which makes it even more difficult to benefit from the usage of treatments which have been found to represent an effective therapeutic option in often severe pathologies in patients who do not respond to current therapies.

Introduzione

Si definisce *off label* l'impiego, nella pratica medica, di farmaci già autorizzati dal Ministero dalla Salute, ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica (prescrizione di farmaci per indicazioni, modalità di somministrazione, dosaggi differenti da quelli indicati nel foglio illustrativo). Si tratta di molecole conosciute, per le quali nuove evidenze scientifiche suggeriscono un razionale impiego anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo di farmaci autorizzati all'immissione in commercio dal Ministero della salute o dall'EMEA (agenzia europea di valutazione dei medicinali).
Risulta evidente che l'impiego di farmaci *off label* richiede cautela, sia da un punto di vista normativo, sia sotto il profilo terapeutico, per i problemi che potrebbero derivare al paziente.
La decisione di usare un farmaco *off label* spetta al medico curante che, su documentazione scientifica pubblicata su riviste qualificate e indicizzate, sotto la sua diretta responsabilità, dopo aver informato il paziente e solo con il consenso di quest'ultimo, può scegliere di utilizzare un medicinale per un indicazione terapeutica o con modalità di somministrazione diverse da quelle registrate.
Condizione perché ciò possa avvenire: la mancanza di cure alternative autorizzate per quel paziente.
In Italia, la prescrizione *off label* è disciplinata dall'articolo 3 del decreto legge 17 febbraio 1998, numero 23, convertito, con modificazioni, nella legge 8 aprile 1998, numero 94 (Gazzetta ufficiale n 86 del 14 aprile 1998) e dall'articolo 12 del codice deontologico.

Il codice deontologico

Il codice deontologico dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri [1] afferma: "la prescrizione di un accertamento diagnostico e/o di una terapia impegna la responsabilità professionale ed etica del medico e non può che far seguito ad una diagnosi circostanziata o, quantomeno, ad un fondato sospetto diagnostico.
Su tale presupposto al medico è riconosciuta autonomia nella programmazione, nella scelta e nell'applicazione di ogni presidio diagnostico e terapeutico, anche in regime di ricovero, fatta salva la libertà del paziente di rifiutarli e di assumersi la responsabilità del rifiuto stesso. Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche anche al fine dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente.
La prescrizione di farmaci, per indicazioni non previste dalla scheda tecnica o non ancora autorizzate al commercio, è consentita purché la loro efficacia e tollerabilità sia scientificamente documentata. In tali casi, acquisito il consenso scritto del paziente debitamente informato, il medico si assume la responsabilità della cura ed è tenuto a monitorarne gli effetti. È obbligo del medico segnalare tempestivamente alle autorità competenti le reazioni avverse eventualmente comparse durante un trattamento terapeutico".

L'autorizzazione all'immissione in commercio

Nell'ambito della tematica della responsabilità professionale dei medici, la responsabilità derivante dalla prescrizione di farmaci al di fuori delle indicazioni, delle vie o modalità di somministrazione autorizzate dal Ministero della Salute costituisce un argomento ancora poco trattato dalla giurisprudenza.
Per individuare gli ambiti di responsabilità degli operatori sanitari è opportuno chiarire in via preliminare i presupposti normativi e regolatori ai quali è subordinata l'attività di prescrizione dei farmaci.
È necessario in primo luogo sottolineare che, ad eccezione di casi particolari, descritti di seguito, la pre-

scrizione e la somministrazione delle specialità medicinali da parte del medico presuppongono che il farmaco sia stato preventivamente autorizzato all'immissione in commercio dal Ministero della salute, ovvero, alternativamente, dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA) ai sensi del Regolamento CEE n. 2309/1993 (art. 8 d.lgs. 178/1991).

Le condizioni per la legittimità della prescrizione *off label* delle specialità medicinali

In linea di massima, quindi, la prescrizione di un farmaco può ritenersi legittima soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato in sede ministeriale per le medesime modalità di somministrazione, dosaggio o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente [2].

Il principio generale sopra schematizzato è sancito dall'art. 3 comma 1 del d.l. 23/1998, convertito nella legge 94/1998, il quale recita che "fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità".

Il medesimo art. 3 della legge 94/1998, dopo aver descritto al comma 1 il criterio da adottare quale regola generale per la legittima prescrizione dei farmaci, al comma 2 prevede eccezioni e relativi limiti: "in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del d.l. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito nella legge 23 dicembre 1996, n. 648 (Gazzetta Ufficiale n. 11 del 15 gennaio 1997), qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale".

L'art. 3 comma 2 della legge 94/1998, quindi, delinea chiaramente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la cosiddetta "prescrizione *off label*" dei farmaci e le condizioni alle quali deve essere subordinata.

Sotto questo profilo, si può in primo luogo evidenziare che una scelta terapeutica non approvata dalle autorità regolatorie non può essere generalizzata e adottata come prassi, ma deve essere circoscritta ai casi in cui ci si attende un beneficio per il paziente, rispetto alle cure autorizzate dal Ministero della salute.

L'art. 3 comma 2 della legge 94/1998 pone dei confini alla discrezionalità del medico nella sua valutazione clinica, individuando, quale presupposto per la prescrizione *off label*, l'esistenza di lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale, confermanti che l'impiego proposto è già noto e verificato, anche se non autorizzato dalle autorità regolatorie.

Tale norma contempla un'altra fattispecie di ammissibilità, rinviando all'art. 1 comma 4 della legge 648/1996, ai sensi del quale è lecita la prescrizione di farmaci non autorizzati, a condizione che siano già inclusi in un elenco predisposto dalla Commissione Unica del Farmaco con finalità compassionevoli, in ragione dell'assenza di alternative terapeutiche. L'elenco dei farmaci inseriti nell'elenco viene periodicamente aggiornato dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA che ha sostituito la Commissione Unica del Farmaco.

L'elenco aggiornato dei medicinali inclusi in tale elenco e la normativa di riferimento sono disponibili alla pagina http://www.sanita.it/farmaci/notizie/notizie.asp.

Infatti, l'articolo 1, comma 4, d.l. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito nella legge il 23 dicembre 1996, n. 648 prevede, "qualora non esista una valida alternativa terapeutica", la possibilità di prescrivere, a totale carico del Sistema Sanitario Nazionale (a partire dal 1 gennaio 1997), i seguenti farmaci: (i) farmaci innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non sul territorio nazionale, (ii) farmaci non ancora autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica, (iii) farmaci da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Nel contesto di una terapia che implica l'impiego di un farmaco al di fuori delle indicazioni approvate dal Ministero della salute, l'informazione al paziente deve riguardare le caratteristiche della terapia proposta, gli effetti collaterali e gli eventi avversi direttamente connessi all'impiego dei medicinali *off label*.

Mentre un consenso può essere sottinteso nella relazione tra medico e paziente qualora la prestazione sa-

nitaria abbia contenuti ordinari, esso dovrà essere sempre esplicitato quando la terapia prescelta preveda un uso del farmaco non autorizzato dal Ministero della Salute: in tal caso, pur non essendovi alcun precetto normativo che imponga la forma scritta, la sottoscrizione del consenso da parte del paziente avrà certamente una chiara rilevanza ai fini probatori.
L'omessa acquisizione del consenso informato del paziente costituisce colpa professionale.

La responsabilità del medico per prescrizioni di medicinali *off label*

Non è individuabile un orientamento della giurisprudenza in relazione alle responsabilità che possono insorgere in capo al medico qualora prescriva medicinali per indicazioni terapeutiche non ancora approvate dal Ministero della salute.
La responsabilità del medico può essere di natura amministrativa-disciplinare, civile e/o penale.
La responsabilità amministrativa deriva dalla violazione degli obblighi posti dall'art. 3/94/1998 che comporta l'avvio di un procedimento disciplinare. È importante ricordare che anche il codice deontologico prevede la prescrizione *off label*, purché efficacia e tollerabilità siano documentate.
Oggi prevale l'orientamento che attribuisce al medico responsabilità basata sul contratto con il paziente ciò anche nel caso in cui il medico operi in seno a struttura sanitaria e il rapporto "contrattuale" con il paziente è mediato da tale struttura.
Occorre ricordare che, qualora la prescrizione *off label* sia attuata all'interno di una struttura ospedaliera, la responsabilità civile potrebbe essere estesa, oltre che al medico curante, anche in capo al primario, anche se operante in ambiente universitario.
Ciò comporta per il medico l'onere di dimostrare di aver adempiuto al contratto con il paziente e cioè di aver operato con diligenza nel caso trattato. Nella prescrizione *off label* il concetto di diligenza non si fonda né rigidamente né esclusivamente sull'osservanza delle norme di legge in materia: il medico potrebbe dimostrare di aver agito diligentemente anche se non avesse rispettato o potuto rispettare talune delle condizioni di legge (ad esempio impiego non noto o assenza di pubblicazioni sull'argomento), allo scopo di salvare la vita del paziente.
L'uso *off label* del farmaco presuppone un contesto diagnostico e terapeutico caratterizzato dall'assenza di valide alternative farmacologiche, e tale aspetto influenzerà la valutazione della colpa del medico.
Un possibile profilo di colpa professionale, si ravvisa quando il paziente danneggiato dalla terapia *off label* avrebbe potuto essere trattato con farmaci e indicazioni già autorizzate dal Ministero della salute, ovvero non siano reperibili significativi dati scientifici che inducano a privilegiare un trattamento sperimentale rispetto a uno già riconosciuto a livello regolatorio o, ancora, qualora l'impiego innovativo del medicinale non trovi riscontro e avallo nella letteratura scientifica internazionale.
Se un medico, nel prescrivere un medicinale, non si attiene alle indicazioni terapeutiche, si assume la piena responsabilità, anche penale, di qualsiasi effetto indesiderato derivasse al paziente. Il reato contestato nella fattispecie è il reato di lesioni personali, che possono assumere natura dolosa (art. 582 cp) o natura colposa (art. 590 cp).

Aspetti assicurativi

Dal punto di vista assicurativo la presenza del consenso informato è di fondamentale importanza.
L'uso *off label* è ammesso se il consenso informato è valido. Se il consenso informato non è disponibile o non sufficientemente dettagliato in merito all'efficacia e ai possibili rischi della terapia *off label* prescritta, il medico rischia l'imputazione di reato doloso.
La polizza personale solleva il singolo medico dalle conseguenze civili di fatti dolosi (in conformità al codice civile). La polizza dell'Ente Ospedaliero copre la responsabilità dell'Ente per il fatto doloso del medico, con diritto di rivalsa della Compagnia nei confronti del medico stesso.
L'impiego *off label* in assenza di un adeguato consenso da parte del paziente esula dalla copertura assicurativa della responsabilità civile del medico.
È importante sapere che l'assicurazione RC prodotti delle industrie farmaceutiche opera solamente per i prodotti regolarmente autorizzati in Italia e nei Paesi in cui essi vengono esportati, esclusivamente per gli usi autorizzati. I rischi derivanti dall'uso *off label* sono quindi sempre esclusi.

Consigli per la gestione del rischio

Nel presente paragrafo saranno elencati alcuni consigli per la corretta gestione del rischio:
– creazione di un registro dei pazienti trattati allo scopo di avere una banca dati confrontabili;
– informazione dettagliata ed esaustiva al paziente

su vantaggi e svantaggi della terapia *off label* e sulle possibili alternative terapeutiche;
– registrazione della somministrazione della prima dose e documentazione della somministrazione della seconda dose dopo aver verificato l'assenza di reazioni avverse.

Impiego *off label*: esperienza italiana e internazionale

La prescrizione di farmaci *off label* è molto comune in Pediatria, sia in ambito ospedaliero sia ambulatoriale [3].
Uno studio del 2002 [4] condotto in 9 ospedali campione ha evidenziato che il 60% delle prescrizioni era *off label* e aveva interessato l'89% dei bambini ricoverati.
Il diffuso impiego clinico dei farmaci *off label* in Pediatria trova una spiegazione nel fatto che la maggior parte dei farmaci ottengono l'autorizzazione per una popolazione adulta.
L'impiego clinico dei farmaci *off label* in oncologia si giustifica per la gravità della patologia e, in vari casi, per la mancanza di cure efficaci. Uno studio condotto in Australia [5], per valutare la prescrizione *off label*, ha evidenziato un 22% di prescrizioni oncologiche *off label*. Uno degli esempi più significativi dell'impiego *off label* in oncologia è rappresentato da talidomide, un farmaco sedativo ipnotico, che è stato riscoperto in tempi recenti [6] per il trattamento del mieloma multiplo, della leucemia mieloide acuta, del carcinoma renale, dei gliomi maligni e del carcinoma prostatico, del sarcoma di Kaposi e del carcinoma colorettale.
L'impiego di farmaci *off label* è diffuso anche in Psichiatria e in Neurologia. Uno studio effettuato in Inghilterra [7] ha evidenziato 103 (7,5%) prescrizioni *off label* su 1.387. Un esempio significativo di prescrizione *off label* riguarda gli antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina, clozapina, aripiprazolo) usati in varie forme di demenza [8].
In Italia negli ultimi anni, nonostante in letteratura siano stati descritti casi di aumento dei rischi cerebrovascolari nei pazienti con demenza trattati con antipsicotici, la prescrizione *off label* di questi farmaci (in particolare quelli atipici) è aumentata notevolmente (ad esempio nel 2000 la prescrizione *off label* di farmaci antipsicotici di II generazione si è incrementata del 52%) [9]. Diversi lavori scientifici descrivono l'impiego *off label* di antiepilettici e antidepressivi [10 11] per indicazioni quali ad esempio la profilassi dell'emicrania [12 13] o il dolore [14].
Anche in reumatologia è diffuso l'impiego di farmaci *off label* [15 16].
Non va dimenticato l'impiego di fluoxetina, paroxetina, sertralina, clomipramina nell'eiaculazione precoce [17-21]; del tamossifene, delle carnitine e degli antiossidanti in generale nella terapia dell'infertilità maschile [22-26] e degli inibitori delle PDE5 ogni qualvolta prescritti con modalità di assunzione non al bisogno ma in terapia programmata (riabilitativa), indicazione non prevista dalla scheda tecnica [27-29].

Aspetti fondamentali dell'impiego *off label* di farmaci

L'Italia non dispone ancora di linee guida specifiche che disciplinino l'utilizzo *off label* e che definiscano un piano di gestione del rischio e i criteri di sicurezza per il paziente.
La prescrizione di farmaci *off label* è prevista e disciplinata dalla legge. Essa rappresenta un'importante opportunità che può portare a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie, come documentato dalla letteratura [30].
D'altra parte, l'uso di farmaci *off label* espone il paziente a rischi potenziali, poiché efficacia e sicurezza di questi farmaci sono state valutate in altre popolazioni.
Pertanto è importante che il medico nell'ottenere il consenso del paziente spieghi in dettaglio il razionale della terapia *off label*, il rischio dei possibili eventi avversi, e i dati di efficacia disponibili per l'impiego *off label* del farmaco che si intende somministrare.
Per una corretta informazione, anche a tutela del medico prescrittore, deve essere predisposto un testo di informazione e il consenso al trattamento deve sempre essere fornito per iscritto.
Sicurezza per il paziente, consenso informato (tanto più necessario quanto maggiori sono i rischi connessi all'assunzione del farmaco) e responsabilità del medico sono, quindi, le parole chiave.

Conclusioni

– Sicurezza per il paziente, consenso informato e responsabilità del medico sono i cardini dell'impiego dei farmaci *off label*.
– In Italia per l'uso dei farmaci *off label* non sono ancora disponibili linee guida specifiche.
– Lo stesso medico è lasciato solo, in termini di responsabilità, di fronte alla decisione di usare far-

maci *off label*, rendendo più difficoltoso l'accesso a terapie che pure hanno dimostrato di essere un'opzione terapeutica efficace per patologie gravi in quei pazienti che non rispondono alle terapie correnti: un caso emblematico è quello della talidomide.

– I pazienti devono essere informati dettagliatamente di tutte le conseguenze di un trattamento *off label*.

Bibliografia

1 Codice deontologico dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri.

2 Massimino F. *La prescrizione dei farmaci "off label" adempimenti, obblighi e responsabilità del medico"*. Danno e Responsabilità 2003;(10):925-37.

3 Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. *Unlicensed and off label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature*. Fundamental & Clinical Pharmacology 2003;17:125-31.

4 Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M; Italian Paediatric Off-label Collaborative Group. *Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicenter study*. Acta Paediatr 2002;91:339-47.

5 Poole S, Dooley MJ. *Off-label precribing in ocnology.* Support Care cancer 2004;12:302-5.

6 Matthews J, McCoy C. *Talidomide: a review of approved and investigational use*. Clinical Theraputics 2003;25:342-95.

7 Douglas-Hall P. *An analysis off-license prescribing in psychiatric medicine*. Pharmaceutic J 2001;267:890-1.

8 Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. *Off-label indications for atypical antipsychotics: a systematic review*. Ann Gen Hosp Psychiatry 2004;3:4.

9 Barbui C, Danese A, Guaiana G, Mapelli L, Miele L, Monzani E, et al.; Study Group. *Prescribing second-generation antipsychotics and the evolving standard of care in Italy*. Pharmacopsychiatry 2002;35:239-43.

10 Trifiro G, Spina E, Brignoli O, Sessa E, Caputi AP, Mazzaglia G. *Antipsychotic prescribing pattern among italian general pratictioners: a population-based study during the years 1999-2002*. Pharmacoepidemiol Prescr 2005;61:47-53.

11 La Roche SM, Helmers SL. *The new antiepileptic drugs*. JAMA 2004;291:615-20.

12 Loder EW, Biondi DM. *Off-label prescribing of drugs in speciality headache practice*. Headache 2004;44:636-41.

13 Spina E, Pertugi G. *Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy*. Epileptic Disord 2004;6:57-75.

14 Grothe DR, Scheckner B, Albano D. *Treatment of pain sindrome with venlafaxine.* Pharmacotherapy 2004;24:621-9.

15 Taylor PC, Williams RO, Feldman M. *Tumor necrosis factor as a therapeutic target for immune-mediated inflammatory diseases*. Curr Opin Biotecnol 2004;15:557-63.

16 Silverman GJ, Weisman S. *Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cells therapy*. Arthritis Rheum 2003;48:1484-92.

17 Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Scroppo FI. *Premature ejaculation. 3. Therapy*. Arch Ital Urol Androl 2004;76:192-8.

18 Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. *On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment*. Eur Urol 2004;46:510-5.

19 Waldinger MD, Olivier B. *Utility of selective serotonin reuptake inhibitors in premature ejaculation*. Curr Opin Investig Drugs 2004;5:743-7.

20 Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al.; AUA Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. *AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation*. J Urol 2004;172:290-4.

21 Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. *Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis*. Int J Impot Res 2004;16:369-81.

22 Adamopoulos DA, Nicopoulou S, Koukkou E, Pappa A, Billa E. *Responsiveness to tamoxifen citrate and testosterone undecanoate is independent of the severity of idiopathic oligozoospermia*. J Androl 2005;26:565-6.

23 Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J. *Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia*. Fertil Steril 2003;80:914-20.

24 Comhaire F. *Clinical andrology: from evidence-base to ethics. The 'E' quintet in clinical andrology*. Hum Reprod 2000;15:2067-71.

25 Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. *Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia*. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD000151.

25 Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. *Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia*. Fertil Steril 2005;84:662-71.

26 Garolla A, Maiorino M, Roverato A, Roveri A, Ursini F, Foresta C. *Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels*. Fertil Steril 2005;83:355-61.

27 Zippe C, Nandipati K, Agarwal A, Raina R. *Sexual dysfunction after pelvic surgery*. Int J Impot Res 2006;18:1-18.

28 Mulhall J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. *The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function*. J Sex Med 2005;2:532-40.

29 Sommer F, Schulze W. *Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with phosphodiesterase 5 inhibitors*. World J Urol 2005;23:385-92.

30 Bennett WM. *Off-label use of approved drugs: therapeutic opportunity and challenges*. J Am Soc Nephrol 2004;15:830-1.

Domanda 1: Cos'è l'impiego *off label*?

a) L'impiego di un farmaco non ancora disponibile in Italia ma già autorizzato in altri Paesi
b) L'impiego di un farmaco ancora in fase di sperimentazione
c) L'impiego di un farmaco già autorizzati dal Ministero dalla Salute, ma usato in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica

Domanda 2: È necessario ottenere il consenso informato del paziente quando si prescrive un farmaco *off label*?

a) Sì
b) Sì ed è preferibile che il paziente fornisca il proprio consenso informato scritto
c) Non è necessario

Domanda 3: È possibile che la prescrizione *off label* sia a carico del SSN?

a) In nessun caso
b) Nel caso di farmaci, somministrati per uso compassionevole, inseriti in un apposito elenco, predisposto e periodicamente aggiornato dall'AIFA
b) In caso non sia disponibile altra cura per il paziente

Domanda 4: Il codice deontologico contempla l'impiego di farmaci *off label*?

a) No, in nessun caso
b) Sì ma non definisce le responsabilità del medico
c) Sì e definisce le responsabilità del medico

GIMSeR 2006;13:44-54

L'anatomia ecografica scrotale nella pratica clinica

Ultrasound Scrotal Anatomy in Clinical Practice

L.M. SARTESCHI, P.F. PALEGO[*], P. TURCHI[**], F. MENCHINI FABRIS[***], G.F. MENCHINI FABRIS

Scuola di Specializzazione in Andrologia, Università di Pisa; [*] Centro per la criopreservazione dei gameti maschili, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova; [**] Servizio di Andrologia Azienda USL 4 Prato; [***] Clinica Urologica, Università di Pisa

Parole chiave: Ecografia, Eco-Color-Doppler, Scroto, Anatomia

Key words: *Ultrasonography, Echo-Color-Doppler, Scrotum, Anatomy*

Riassunto

L'ecografia è ormai diventata uno strumento irrinunciabile della diagnostica medico-chirurgica. Lo specialista andrologo ha oggi la possibilità di visualizzare le strutture anatomiche che lo interessano, con rapidità, semplicità e minima invasività. Pur non essendo necessariamente un cultore dell'ultrasuonodiagnostica, anche l'andrologo che non effettua in prima persona l'esame deve possedere una basilare conoscenza degli aspetti ecografici normali, che gli consentano di valutare con spirito critico le immagini allegate al referto ecografico. In questo numero della Rivista presenteremo i reperti di anatomia ecografica normale del contenuto della borsa scrotale.

Summary

Ultrasonography has by now become a tool that cannot be ignored in medical and surgical diagnostics. Nowdays, the Andrologists can look at the anatomical structures of interested, quickly, readily, and with minimal invasivity.
While not necessarily being experts in ultrasonography, even Andrologists who do not perform the examination themselves should have a knowledge of the fundamentals of normal scrotal findings. In this issue of the Journal pictures regarding normal scrotal anatomy will be shown.

Introduzione

Attualmente anche gli ecotomografi più economici in commercio producono immagini bidimensionali in scala dei grigi di alta qualità e, contemporaneamente, consentono una precisa valutazione anatomica e flussimetrica delle strutture vascolari presenti nelle diverse strutture anatomiche.
Le sonde più adatte allo studio dello scroto sono quelle lineari, con superficie di scansione di lunghezza non inferiore ai cinque centimetri e con frequenza superiore ai 7,5 MHz.
La regolazione dei diversi parametri del color Doppler è preferibile che sia predefinita e costante ad ogni resettaggio dell'apparecchio Si ricorda soltanto, come principio fondamentale, che trattandosi di diagnostica di vasi parenchimali, con flussi lenti, sarà necessario utilizzare valori bassi della frequenza di ripetizione dell'impulso (PRF).
L'esame dello scroto inizia in clinostatismo, con il paziente invitato a tenere con la punta delle dita la cute dello scroto, per immobilizzare il contenuto delle borse. La seconda fase dell'esame richiede il posizionamento in ortostatismo, con manovre di Valsalva, per lo studio dei plessi venosi. Uno studio completo della regione deve estendersi anche ai canali inguinali.

Aspetto ecografico normale del contenuto scrotale [1]

A) Borsa scrotale

Lo studio ad alta definizione della parete scrotale riproduce solitamente un'immagine tristratificata (strato esterno iperecogeno, strato intermedio ipoecogeno e strato interno ancora iperecogeno), senza possibilità di differenziazione delle diverse tuniche, ad eccezione

Quasi tutte le immagini riportate in questo articolo provengono dal volume Ecografia Andrologica, di cui l'Autore è coeditore con il prof. Giuseppe Fabrizio Menchini-Fabris, per gentile concessione di ATHENA srl, Modena.

Corrispondenza: dott. L.M. Sarteschi, Scuola di Specializzazione in Andrologia, Università di Pisa, Policlinico "S. Chiara", Via Roma, 56125 Pisa.

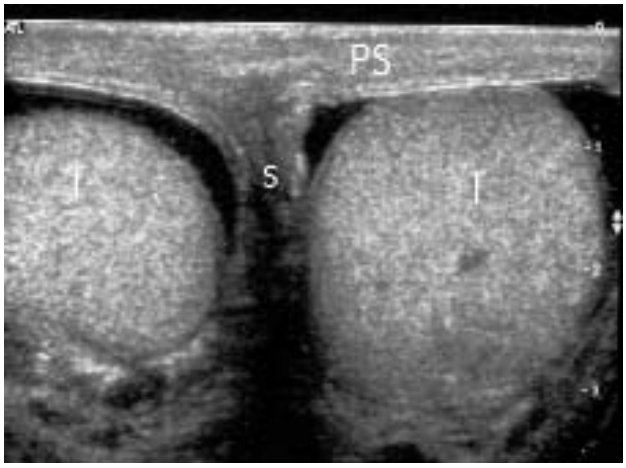

Fig. 1. Aspetto tristratificato della parete scrotale. PS: parete scrotale; S: setto; T: testicoli. *Tristratified appearance of the scrotal wall. PS: scrotal wall; S: septum; T: testes.*

delle due lamine dalla vaginale propria, riconoscibili soprattutto in presenza di idrocele, e di un sottile strato iporiflettente, adiacente al foglietto parietale della vaginale propria (Fig. 1).
A cose normali una scarsa quantità di liquido è presente nei sacchi vaginali e si localizza preferenzialmente nel recesso funicolare, dove agevola la visualizzazione, per contrasto, della testa dell'epididimo (Fig. 2).
Quando il liquido è più abbondante è possibile dimostrare il legamento scrotale, sul fondo delle borse (Fig. 3).

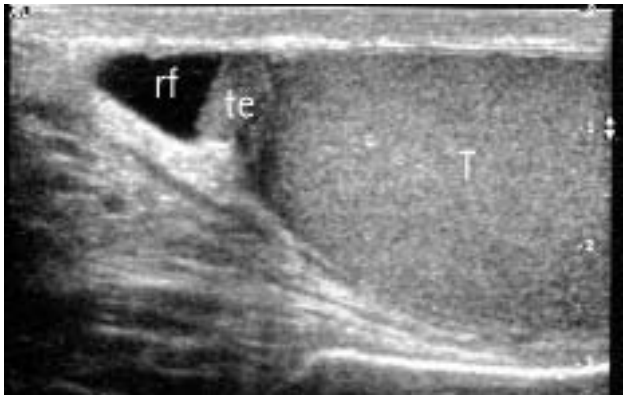

Fig. 2. Recesso funicolare. Scansione sagittale dell'emiscroto craniale. Pressoché costante, una modesta raccolta di liquido nel recesso funicolare (rf), consente di delimitare con accuratezza la testa dell'epididimo (te). T: testicolo. *Funicular recess. Sagittal scansion of the cranial emiscrotum. Almost constant, with a small quantity of liquid in the funicular recess (rf), it allows to define with accuracy the epididymis head (te). T: testis.*

Fig. 3. Legamento scrotale. Nel fondo dello scroto la vaginale comune si connette strettamente, da una parte con il dartos e con la pelle dello scroto, dall'altra con le estremità inferiori del testicolo e dell'epididimo non coperte dalla sierosa. Tale legamento (ls) risulta composto di fasci connettivali e cellule muscolari lisce del cremastere interno. Contiene vene che collegano le vene del testicolo alle vene dello scroto. *Scrotal ligament. At the bottom of the scrotum the common vaginal is closely connected to the darthos and the skin of the scrotum on one side, as well as to the inferior extremities of the testis and the epidydimis not covered by the serosa on the other side. Such ligament (ls) consists of the connectival beams and smooth muscular cells of the internal cremastere. It contains veins that connect the testes veins to the scrotal veins.*

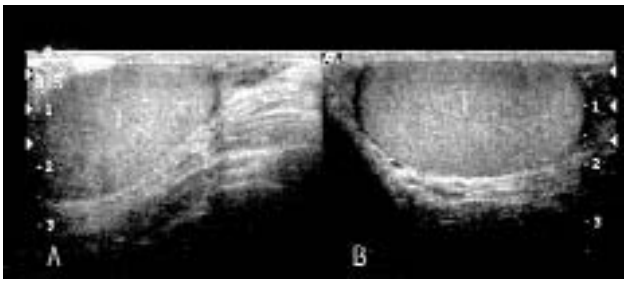

Fig. 4. Lassità dell'anello inguinale superficiale. La pressione della sonda sul testicolo (A) lo fa risalire per un terzo nel canale inguinale. Rilasciando la pressione esterna (B), il testicolo ritorna nella sua posizione normale. *Relaxation of the superficial inguinal ring. The pressure of the probe on testis (A) makes it go up for one third into the inguinal channel. Releasing the outside (B) pressure, the testis gets back to his normal position.*

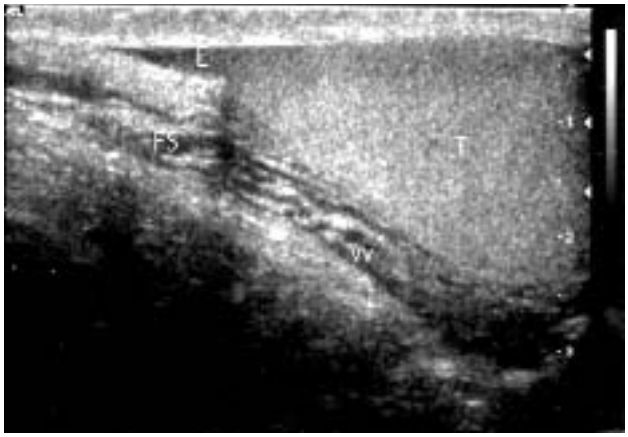

Fig. 5. Scansione sagittale di emiscroto in ortostatismo. Si noti la corretta posizione verticale, leggermente obliqua del testicolo e il funicolo spermatico (FS) situato posteriormente ad esso. Le vene del funicolo (vv), ben evidenti in scala dei grigi, non superano i 2 mm di diametro massimo. E: epididimo; T: testicolo. *Sagittal scanning of the emiscrotum in orthostatic position. Please note the correct vertical position, slightly oblique of the testis and of the spermatic funiculus (FS) placed behind it. The veins of the funiculus (vv), clearly highlighted in grey hues, do not exceed a maximum diameter of 2 mm. E: epididymis; T: testis.*

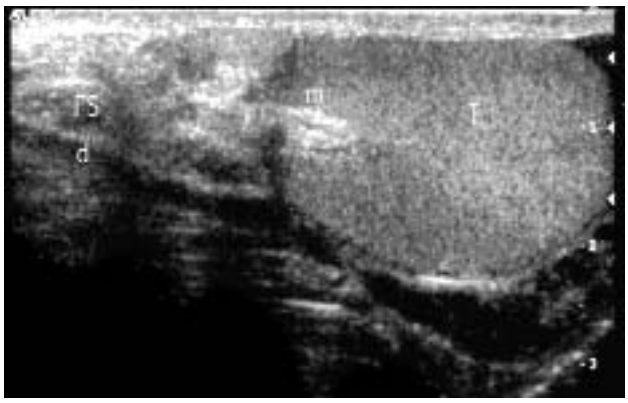

Fig. 6. Trasversoposizione del testicolo. Scansione longitudinale emiscroto. Notare l'anomala posizione trasversale del testicolo: il deferente (d) incrocia ortogonalmente la gonade (T), che si visualizza in un tipico piano assiale nonostante la posizione longitudinale della sonda. FS: funicolo spermatico; m: mediastino. *Transversal position of the testis. Longitudinal emiscrotum scanning. Note the anomalous transverse position of the testis: the deferent (d) crosses in an orthogonal way the gonad (t), which is shown in a typical axial plan despite the longitudinal position of the probe. FS: spermatic funiculus; m: mediastinum.*

B) Testicolo

Il testicolo normale si localizza nella borsa scrotale e non si lascia trasportare nel canale inguinale con le pressioni esterne. L'eventuale lassità dell'anello inguinale superficiale consente talvolta anche nell'adulto di far risalire il testicolo, almeno parzialmente, in sede inguinale (Fig. 4); tale condizione è tuttavia da ritenersi nociva per la spermatogenesi e deve quindi essere segnalata dall'operatore.

L'asse maggiore della gonade è disposto verticalmente, in posizione leggermente obliqua (Fig. 5); l'orizzontalizzazione della gonade (Fig. 6) è anch'essa una condizione anomala da segnalare, in quanto potrebbe predisporre ad episodi di torsione del funicolo.

Altre malposizioni testicolari sono l'inversione verticale, con la testa dell'epididimo situata sul fondo dello scroto e l'inversione anteriore, con il corpo epididimario e il funicolo aderenti alla parete anteriore dello scroto.

Il testicolo ha la forma di un ovoide allungato. Vi si distinguono due facce, laterale e mediale, due margini, anteriore e posteriore e due poli, superiore ed inferiore.

La sua consistenza è elevata, per cui la gonade normale non si lascia deformare dalla pressione comunemente esercitata dalla sonda. L'ecostruttura testicolare è caratterizzata da echi fini, addensati, disposti in modo costantemente omogeneo, la cui intensità, bassa nel periodo prepuberale (Fig. 7), aumenta fino a diventare di livello medio nell'adulto [2], molto simile a quella della tiroide, che quindi può essere assunta come tessuto di paragone (Fig. 8).

La disomogeneità strutturale del testicolo è sempre da ritenere patologica e correla significativamente

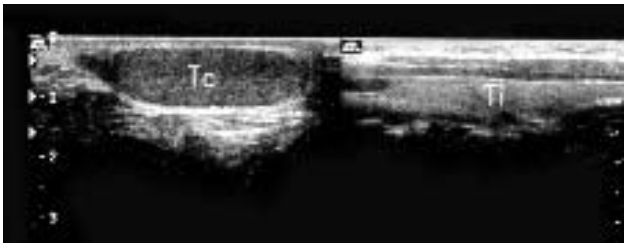

Fig. 7. Ecostruttura nel testicolo prepubere. Ecostruttura omogenea, di bassa intensità in epoca prepuberale. A sinistra il testicolo (Te); a destra il confronto con il tessuto tiroideo (Ti). *Echostructure of the prepubertal testis. Homogeneous echostructure, of low intensity during the prepubertal period. The testis (Te) is on the left; on the right the comparison with the thyroideus tissue (Ti).*

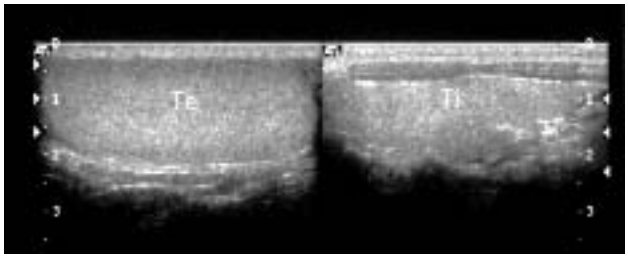

Fig. 8. Ecostruttura nel testicolo adulto. L'ecostruttura normale del testicolo (Te) adulto è costantemente omogenea, addensata, di intensità media, comparabile con quella della tiroide normale (Ti). *Echostructure of the adult testis. The normal echostructure of the adult testis (Te) is consistently homogeneous, thickned, of medium intensity, comparable with that of a normal thyroid (Ti).*

con una ridotta qualità della funzione testicolare [3]. La biopsia testicolare determina alterazioni strutturali nell'89% dei casi. Queste possono essere aree irregolarmente rotondeggianti ipoecogene, aree ipoecogene con margini lineari (Fig. 9), strie iporiflettenti, foci ecogeni peritesticolari e difetti focali di contorno [4]. L'albuginea, molto sottile, è mal differenziabile in assenza di idrocele, mentre quasi sempre è possibile riconoscere il mediastino testicolare, come immagine iperecogena ovalare o triangolare nella scansione assiale e come stria densamente iperecogena in quella sagittale (Fig. 10).

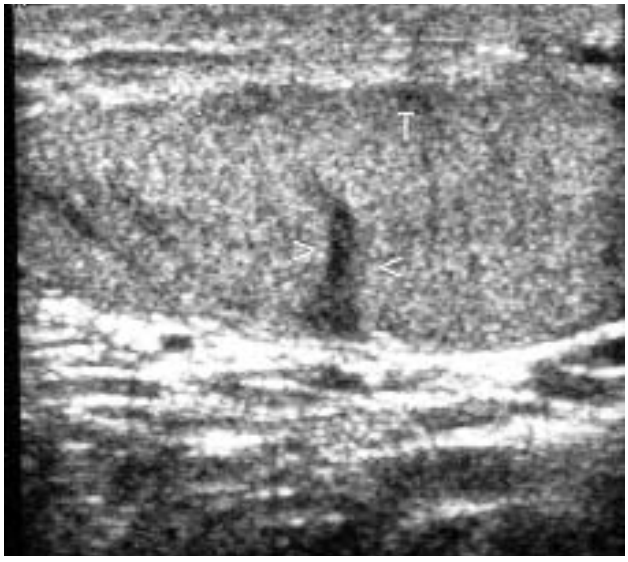

Fig. 9. Esiti di biopsia. Esiti strutturali di biopsia in ex criptorchide. Fessura ipoecogena con base all'albuginea (freccia). *Biopsy results. Structural biopsy results in an ex-cryptorchid patient. Hypoechogen fissure with base at the albuginea (arrow).*

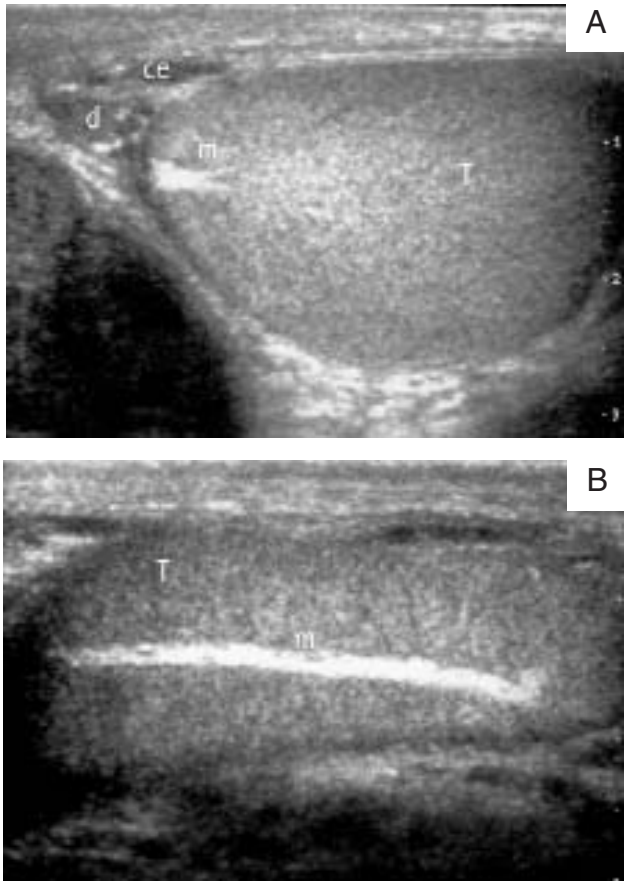

Fig. 10. Mediastino testicolare: a) scansione assiale: immagine ovalare densamente iperecogena; b) scansione sagittale: stria iper-riflettente. La posizione del mediastino è un utile repere per la ricerca del corpo dell'epididimo (ce), ad esso contiguo. T: testicolo; d: deferente. *Testicular mediastinum: a) axial scansion: oval image densely hyperechogenic; b) sagittal scansion: hyper-reflecting stria. The position of the mediastinum helps in the search of the epididymis body (ce), contiguous to it. T: testis; d: deferens.*

La rete testis non è visibile se non dilatata (Fig. 11). Talora anche solo con l'immagine in scala dei grigi è possibile visualizzare il decorso dei vasi, come sottili strie ipoecogene dirette obliquamente dal margine anteriore al posteriore (Fig. 12).
Il volume testicolare varia notevolmente con l'età, decuplicandosi nel periodo peripuberale [5]. Esistono anche sensibili differenze tra i diversi gruppi etnici [6]. Oltre 25 ml (misurazioni non ecografiche) si parla di macro-orchidismo. Il macro-orchidismo bilaterale può associarsi ad altre patologie, come la pubertà precoce, la presenza di residui surrenalici e ritardo mentale (legato o meno ad anomalie del cromosoma X), ma può essere anche un reperto del tutto normale (idiopatico) [7].

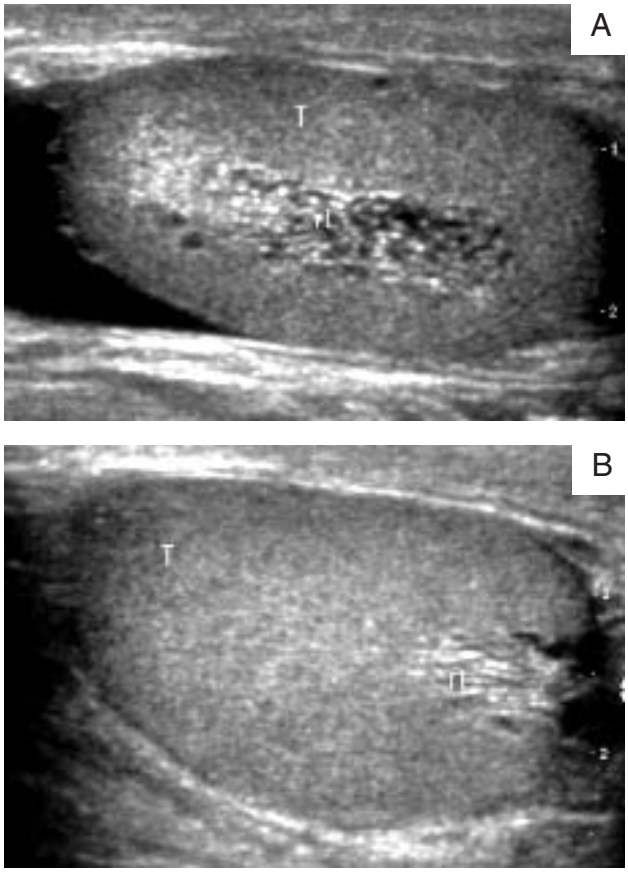

Fig. 11. Rete testis. La rete testis (rt) non si visualizza se non in condizioni di dilatazione, circostanza molto rara nel giovane (sintomo di ostruzione) e più frequente nell'anziano (a: sagittale; b: assiale). T: testicolo. *Rete testis. The rete testis (rt) does not show unless dilated, a very rare event in young patients (symptom of obstruction) while more frequent in the elderly (a: sagittal; b: axial). T: testis.*

Fig. 12. Vasi intratesticolari in scala dei grigi. I vasi intratesticolari solitamente si visualizzano come sottilissime fessure ipoecogene, appena percepibili. *Intertesticular vessels in grey hues. The intertesticular vessels are usually shown like very thin hypoechogenic fissures, hardly perceptible.*

Dato che i tubuli seminiferi occupano più di due terzi della massa testicolare [8], il volume gonadico correla significativamente con la funzione riproduttiva ed ormonale dei testicoli. Basandosi su rilevamenti volumetrici non ecografici (orchidometro ellittico), si è visto come al di sotto del limite di 14 ml si abbia un'alterazione dei valori di concentrazione, motilità e morfologia spermatozoaria, mentre per valori inferiori ai 12 ml si comincia ad evidenziare anche un'alterazione della funzione leydigiana [9]. Le misurazioni con orchidometri risultano costantemente superiori ai valori volumetrici reali. È stato stimato che tale differenza rientri nell'ordine dei 3-4 ml per gonade [10], ma nella nostra esperienza non supera i 2-3 ml. La volumetria ecografica è ormai accettata come il metodo di misurazione che maggiormente correla con il valore reale [11 12], grazie anche alla morfologia del testicolo, che consente l'uso appropriato della formula dell'ellissoide: diametro longitudinale x grossezza x spessore x 0,52 (Fig. 13). Il volume testicolare medio, valutato con ecografia nei soggetti sani, risulta essere di 17 ± 5,5 ml a destra e 17 ± 5 5,8 ml a sinistra [9].

È necessario essere molto precisi nel ricercare il diametro sagittale maggiore (fra i due poli, solitamente

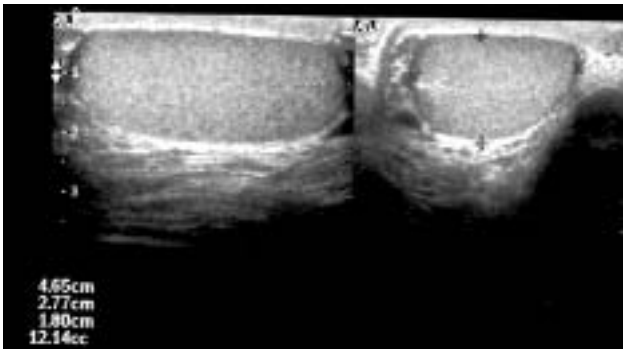

Fig. 13. Corretta valutazione della volumetria testicolare. Si deve aver cura di trovare l'asse sagittale maggiore, misurando tra i due poli nella scansione dove si evidenzia sia la testa che la coda dell'epididimo. Inoltre si deve individuare con precisione la scansione assiale maggiore, scorrendo trasversalmente la gonade dall'alto al basso, alla ricerca del diametro maggiore della grossezza. L'eco mediastinica (freccia) è il punto di riferimento. *Corrected evaluation of the testicular volumetriy. Care should be given to finding the major sagittal axis, measuring between the two poles in the scansion where both the head and the tail of the epididymis are shown. The major axial scansion should also be identified with precision, sliding cross-sectionally the gonad top-to-bottom, searching the larger thickness diameter. The mediastinic echo (arrow) is the point of reference.*

di valore compreso fra i 44 e i 58 mm), il diametro latero-laterale (o larghezza, fra le due facce, solitamente compreso fra i 18 e i 24 mm) e il diametro antero-posteriore (o grossezza, fra i due margini, normalmente compreso fra i 30 e i 36 mm). La mancanza di rigore nella determinazione di tali misure induce a grossolani errori di volumetria, che non sono accettabili in ambito andrologico, come si vedrà nel capitolo dell'ipogonadismo.

Con i recenti sistemi ECD è diventato possibile anche visualizzare i vasi testicolari. Si ricorda che la circolazione arteriosa del genitale maschile è garantita da tre vasi: l'arteria testicolare, ramo principale, l'arteria deferenziale e l'arteria cremasterica. L'arteria testicolare decorre lungo la superficie posteromediale del testicolo, diretta verso il polo inferiore. Qui risale anteriormente verso il polo superiore. Penetrata l'albuginea si divide in più rami che formano al di sotto della tunica una rete di vasi, detti capsulari. Da essi partono i rami centripeti, diretti verso il mediastino. Alla fine di questi sottili tronchi, originano le arterie ricorrenti, dirette di nuovo verso la superficie. Con le migliori apparecchiature color Doppler è possibile riconoscere le arterie principali (Fig. 14) ed è proprio grazie al color Doppler che recentemente è stata dimostrata la frequente presenza di arterie transmediastiniche, di grosso calibro, che attraversano il testicolo con flusso diretto verso la periferia (Fig. 15).

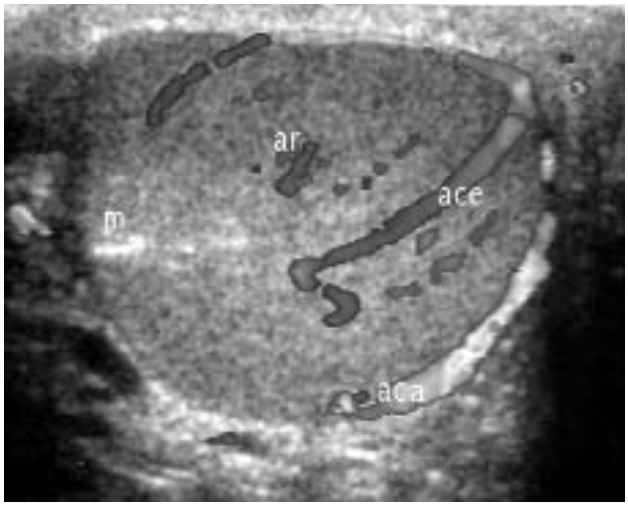

Fig. 14. Vascolarizzazione intratesticolare. Scansione assiale con color Doppler. È ben evidente un'arteria capsulare (aca: in rosso), da cui emanano rami centripeti (ace: in blu). Piccole ricorrenti si evidenziano ancora in rosso (ar). m: mediastino. *Intratesticular vascularization. Axial scansion with color Doppler. A capsular artery (aca: in red), from which centripetal branches (ace: in blue) derive, stands out very clearly. Small recurrents are also highlighted in red (ar). m: mediastinum.*

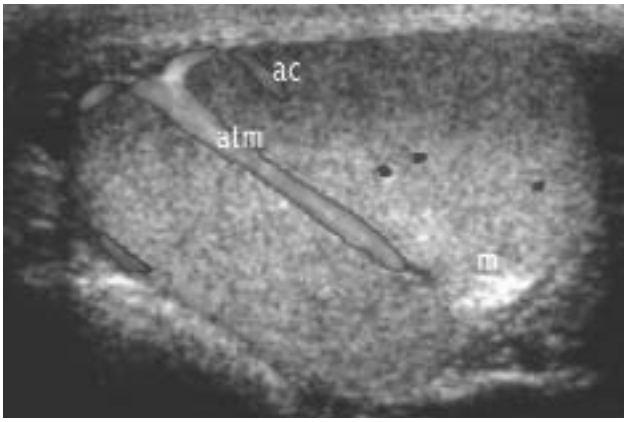

Fig. 15. Arteria transmediastinica. Scansione assiale con color Doppler: grosso vaso rettilineo (atm), con flusso diretto dall'ilo alla periferia. ac: arteria centripeta. *Transmediastinal artery. Axial scansion with color Doppler: a large straight vessel (atm), the flow going from the hilum to the periphery. Ac: centripetal artery.*

Lo studio con Doppler pulsato delle arterie intratesticolari, come in tutti gli organi parenchimatosi, rivela curve velocitometriche caratterizzate da basso indice di resistenza (Fig. 16).

L'appendice del testicolo, un residuo mulleriano, è sempre ben riconoscibile al polo superiore della gonade come una vegetazione variamente conformata,

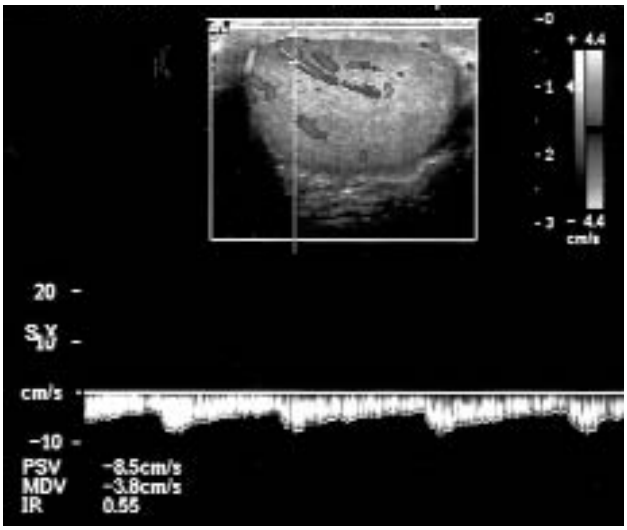

Fig. 16. Velocitometria intratesticolare. La curva velocitometrica di un'arteria centripeta mostra i tipici caratteri dei vasi parenchimali: flusso a basso indice di resistenza. *Intratesticular velocimetry. The velocimetric curve of a centripetal artery shows the typical characteristics of the parenchymal vessels: flow with a low resistance index.*

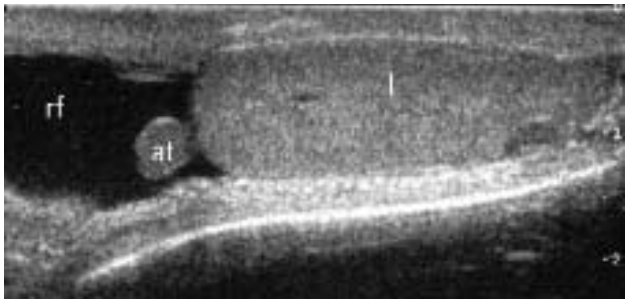

Fig. 17. Appendice del testicolo. L'appendice del testicolo (at), o idatide di Morgagni, è riconoscibile al polo superiore della gonade come una vegetazione variamente conformata, di dimensioni inferiori ai 6 mm; l'ecostruttura è solitamente isoecogena con quella testicolare. T: testicolo; rf: recesso funicolare. *Testis appendix (at), or Morgagni's hydatid, is recognizable at the upper pole of the gonad as a sort of variously shaped vegetation, less than 6 millimetres in size; the echostructure is usually isoechogenic with the testicular one. T: testis; rf: funicular recess.*

di dimensioni inferiori ai 6 mm; l'ecostruttura è solitamente isoecogena con quella testicolare (Fig. 17).

C) Epididimo e deferente

Tutto l'epididimo è esplorabile con ecografia e ciò riveste particolare interesse dal punto di vista andrologico. La testa è la regione che si esplora con maggior facilità. Conformata a cimiero, sovrasta il polo superiore del testicolo, ben contrastata dal liquido contenuto nel recesso funicolare. Ha ecostruttura simile a quella della gonade, dalla quale è ben separabile per la presenza di una sottile fessura ipoecogena. In senso cranio-caudale le sue dimensioni normali non superano i 12 mm (Fig. 18).

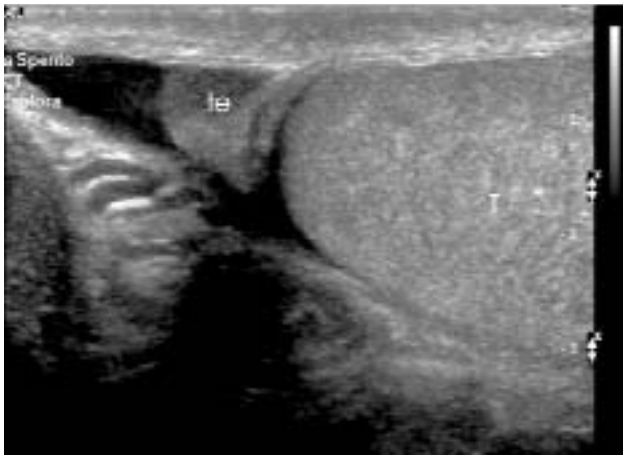

Fig. 18. Testa dell'epididimo. L'ecostruttura è simile a quella della gonade, dalla quale si distingue nettamente grazie alla presenza di una sottile fessura ipoecogena. Le sue dimensioni normali non superano i 12 mm. te: testa epididimo; T: testicolo. *Epididymis head. The echostructure is similar to that of the gonad, from which is clearly distinguishable thanks to the presence of a thin ipoechogenic fissure. Its normal dimensions do not exceed the 12 mm. te: head of epididymis; T: testis.*

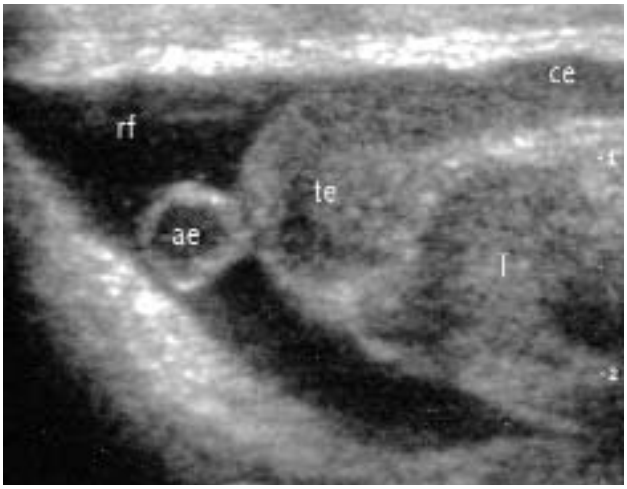

Fig. 19. Appendice dell'epididimo. L'appendice dell'epididimo (ae), diversamente da quella del testicolo, è incostante. Solitamente isoecogena con la testa dell'epididimo (te) da cui origina, talora appare cistica. T: polo superiore testicolo; rf: recesso funicolare. *Appendix of epididymis. The appendix of epididymis (ae) contrary to the appendix of testis, is not consistent. Usually isoechogenic with the head of epididymis (te) from which it derives, it sometimes appears as cystic. T: upper pole of the testis; rf: funicular recess.*

Dalla testa epididimaria, incostantemente origina una ben evidente vegetazione, l'appendice dell'epididimo. Tale appendice, un residuo wolffiano, solitamente isoecogena con l'epididimo, talora ha aspetto cistico (Fig. 19).

Il corpo richiede maggiore attenzione, essendo piuttosto sottile. Esso può evidenziarsi posteriormente al testicolo, dal quale rimane separato per una sottile linea iperecogena, corrispondente al seno dell'epididimo (Fig. 20), o lateralmente al didimo (Fig. 21).

In ogni caso, sul piano sagittale esso appare come una struttura tubulare regolare, che segue il profilo convesso del testicolo, con una ecostruttura solo lievemente meno riflettente di quella della gonade. Il suo spessore non supera normalmente i 3 mm.

Le scansioni assiali consentono di localizzare rapidamente la posizione del corpo epididimario (adiacente al mediastino, sempre ben visualizzabile); in questo piano di scansione esso appare come una formazione ellissoidale sottile (Fig. 22). Nei processi ostruttivi il corpo epididimario si ingrossa, diventa

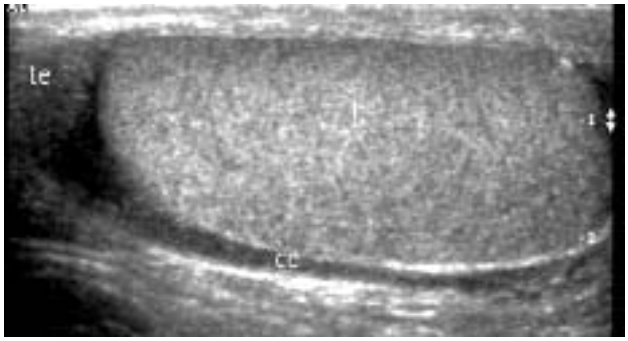

Fig. 20. Epididimo in scansione longitudinale. Testa (te) e corpo (ce) dell'epididimo in scansione longitudinale, con il testicolo appoggiato sul margine posteriore. Quando il corpo, leggermente meno riflettente della gonade, è posizionato posteriormente al testicolo, una sottile stria ecogena corrispondente al seno dell'epididimo (freccia) lo separa dalla gonade. T: testicolo. *Epiydimis in longitudinal scansion. Head (te) and body (ce) of epididymis in longitudinal scansion, with the testis resting on the posterior margin. When the body, slightly less reflecting than the gonad, is positioned behind the testis, a thin echogenic stria corresponding to the epididymis sinus (arrows) separates it from the gonad. T: testis.*

rotondeggiante sul piano assiale e riduce notevolmente la sua ecogenicità.
A livello della coda si ha un evidente viraggio verso la ipoecogenicità, che consente di distinguere l'epididimo dal deferente (Fig. 23).
Tale variazione ecostrutturale è dovuta, sia al maggior calibro del lume deferenziale, che alla riduzione progressiva della tortuosità di decorso propria dell'e-

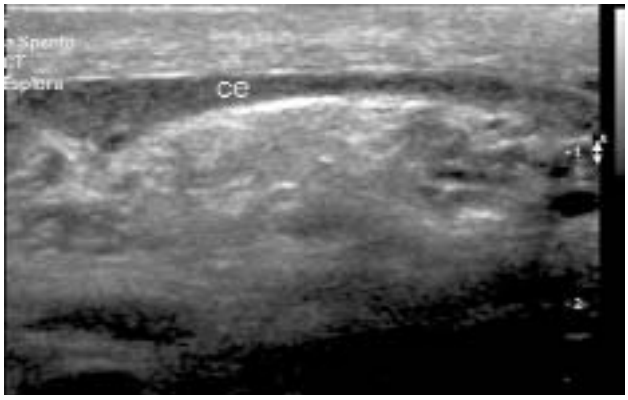

Fig. 21. Epididimo longitudinale isolato. Corpo dell'epididimo (ce) visualizzato in scansione longitudinale, con il testicolo appoggiato su una faccia laterale. *Isolated longitudinal epididymis. Body of the epididymis (ce) shown in longitudinal scansion, with the testis resting on a side face.*

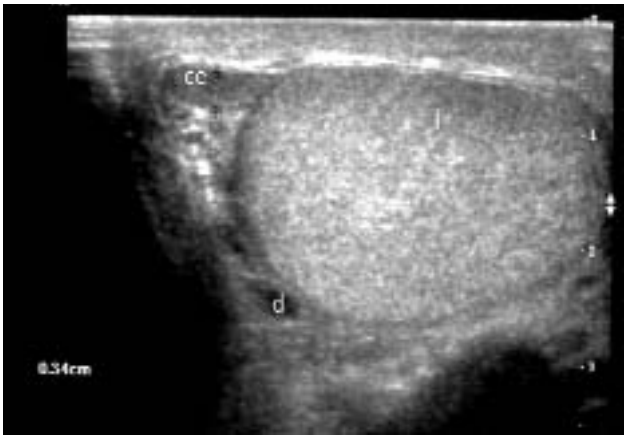

Fig. 22. Corpo dell'epididimo e deferente visti in scansione assiale. Il corpo dell'epididimo normale (ce) ha una superficie di sezione assiale triangolare o ellittica; il deferente invece (d), circolare. T: testicolo. *Body of the epididymis and deferent shown in axial scansion. The normal body of epididymis (ce) has a triangular or elliptic axial section surface ; while the deferent (d) that is circular. T: testis.*

pididimo. Il deferente ha un diametro solitamente inferiore ai 3 mm e segue un decorso curvilineo, a concavità posteriore, dirigendosi nel canale inguinale (Fig. 24). Esso è esplorabile quasi per intero, ad eccezione del tratto pelvico.
È una struttura cilindrica complessa, che originando dal margine posteriore del testicolo, risale lo scroto, percorrendo quindi il canale inguinale fino all'orifizio interno, dove termina. All'ecografia non è sempre ben delimitabile sul piano sagittale, a causa della sua elevata ecogenicità, che lo confonde con le strutture adiacenti. Quando invece è presente una discreta quantità di liquido nel sacco vaginale esso diventa ben delimitabile, sia nel piano sagittale, che in quel-

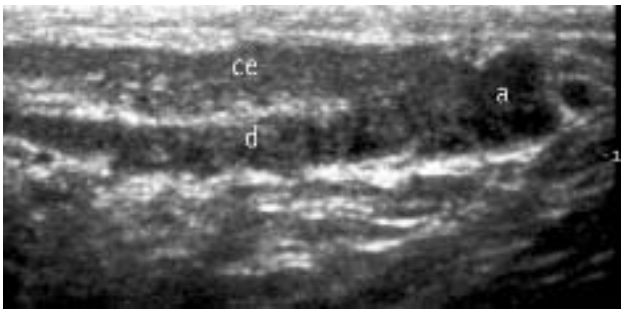

Fig. 23. Ansa epididimo-deferenziale. Il deferente (d) ha un'ecogenicità inferiore rispetto all'epididimo (ce). a: ansa. *Epididimys-deferential loop. The defertent (d) has a lower echogenicity than the epididymis (ce). A: loop.*

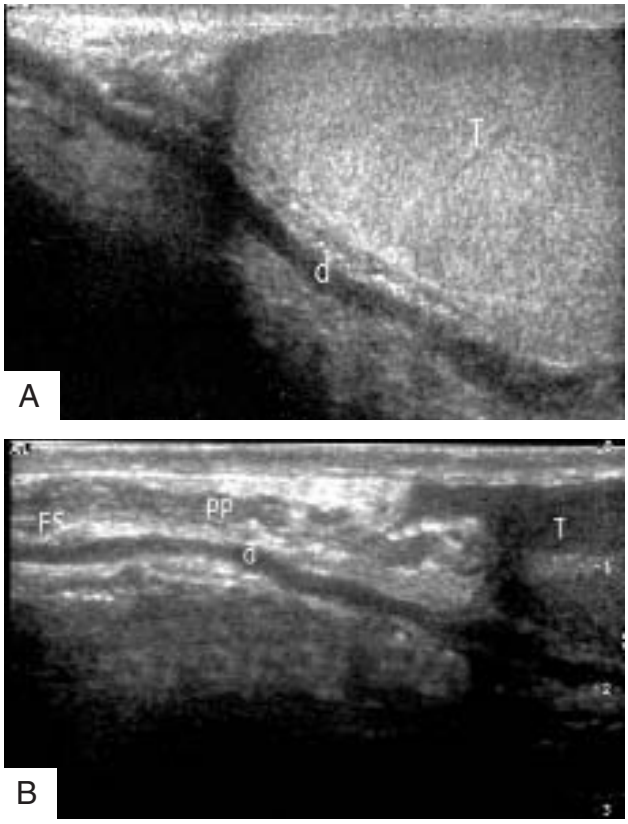

Fig. 24. Deferente. Il deferente (d) ha un diametro solitamente inferiore ai 3 mm, si localizza nel compartimento posteriore del funicolo spermatico (FS), e segue un decorso curvilineo, a concavità posteriore, dirigendosi nel canale inguinale. a) tratto testicolare; b) tratto sopratesticolare (funicolare prossimale). T: testicolo; pp: plesso pampiniforme nel compartimento anteriore del funicolo. D) Funicolo (o cordone) spermatico. *Deferens. The deferens (d) has a diameter usually smaller than 3 mm, is located in the posterior compartment of the spermatic cord (FS) and follows a curvilinear course, with posterior concavity, into the inguinal channel. a) testicular tract; b) upper testicular tract (funicular proximal) T: testis pp: pampiniform plexus in the anterior compartment of the funicle. D) spermatic funicle (or cordon).*

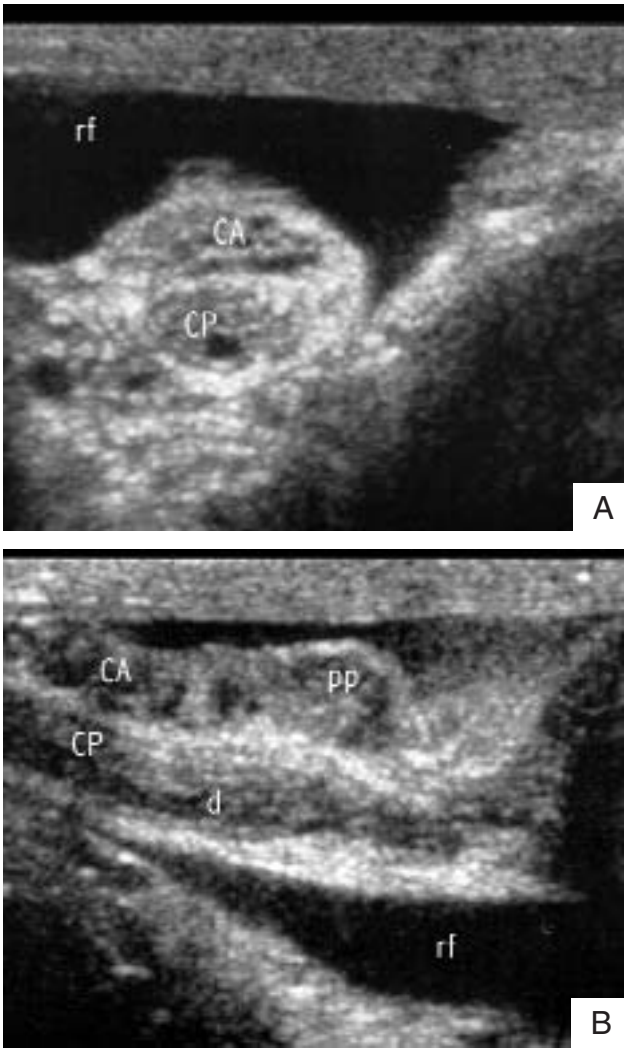

Fig. 25. Funicolo spermatico. a) Scansione assiale, a livello del recesso funicolare. Ben differenziabili il compartimento anteriore (ca), contenente l'arteria testicolare e il plesso pampiniforme, e il compartimento posteriore (cp) contenente il deferente, l'arteria deferenziale e il plesso venoso deferenziale. b) Scansione sagittale a livello del recesso funicolare. ca: compartimento anteriore; cp: compartimento posteriore. *Spermatic cord. a) axial scansion, positioned at the funicolar recess. The anterior compartment (ca) which includes the testiculat artery and the pampiniform plexus and the posterior compartment (cp), which includes the deferens, the deferential artery and the deferential venous plexus, are clearly distinguishable. b) Sagittal scansion, positioned at the funicular recess. ca: anterior compartment; cp: posterior compartment.*

lo assiale. Non è possibile differenziarvi le diverse strutture fasciali e muscolari, ma è agevolmente riconoscibile la suddivisione fra compartimento anteriore e posteriore (Fig. 25).

Sono sempre ben dimostrabili le vene del plesso pampiniforme, di calibro normalmente inferiore ai 2 mm e il deferente. L'ECD consente di rilevare il flusso ematico sia delle arterie, che delle vene. Il colore dei vasi varia a seconda della posizione della sonda (Figg. 26, 27).

Il flusso arterioso ovviamente è pulsatile, mentre il deflusso venoso è discontinuo, variando leggermente con gli atti respiratori. A cose normali il sangue non refluisce nelle vene scrotali, anche con le manovre di Valsalva.

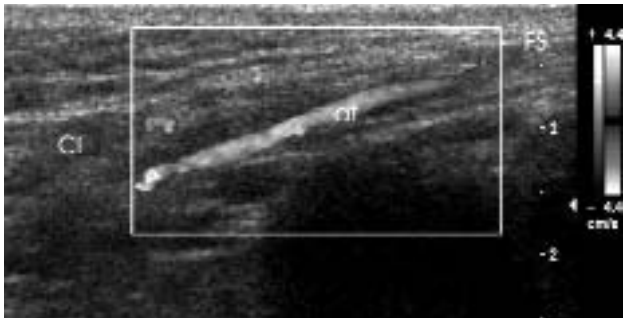

Fig. 26. Arteria testicolare a livello del canale inguinale. Si evidenzia in rosso (flusso in avvicinamento rispetto alla sonda) un tratto dell'arteria al centro del funicolo spermatico (FS). CI: canale inguinale. *Testicular artery at the inguinal canal. A section of the artery, in the middle of the spermatic cord (FS), is highlighted in red (flow approaching the probe).*

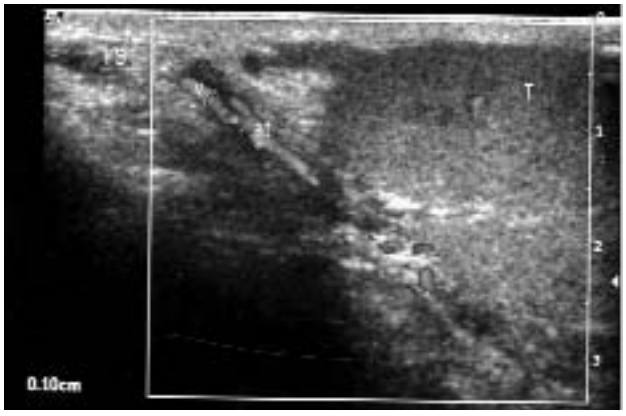

Fig. 27. Arteria testicolare in sede scrotale. Si evidenziano in blu (flusso in allontanamento rispetto alla sonda) alcuni tratti dell'arteria testicolare dietro il testicolo. Una vena funicolare maggiore si evidenzia invece cranialmente di colore rosso (flusso in avvicinamento rispetto alla sonda) ed ha calibro di 1 mm. *Testicular artery in the scrotum. A number of sections of the testicular artery behind the testis are highlighted in blue (flow approaching the probe). A major funicular vein is cranially highlighted in red and has a 1 mm caliber (flow approaching the probe).*

Con il Doppler pulsato si possono apprezzare due diversi tipi di flusso arterioso: uno a basso indice di resistenza, tipico degli organi parenchimatosi, che si ritiene dovuto all'arteria testicolare (Fig. 28) e un secondo, ad alto indice di resistenza, che si ritiene dovuto all'arteria deferenziale (Fig. 29).

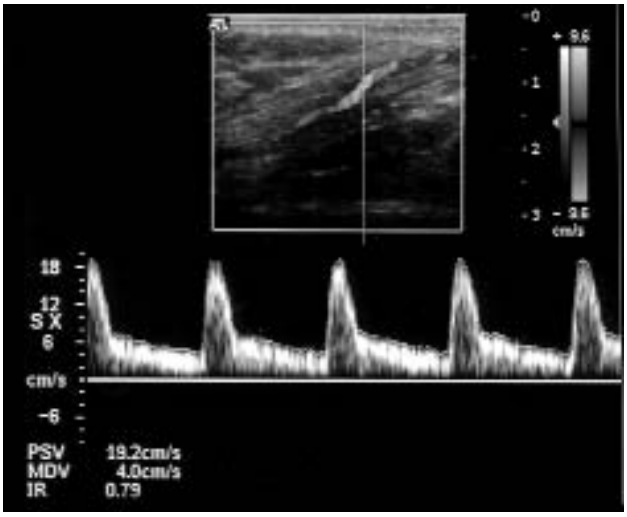

Fig. 28. Velocitogramma arteria testicolare. L'arteria, sembre ben evidente con il color Doppler, viene campionata all'emergenza scrotale. La curva velocitometrica mostra un tracciato con elevata componente diastolica. *Velocimetric chart of testicular artery. The artery, always clearly highlighted by the color Doppler, is sampled against the scrotal protuberance. The velocimetric curve shows a graph with significant diastolic component.*

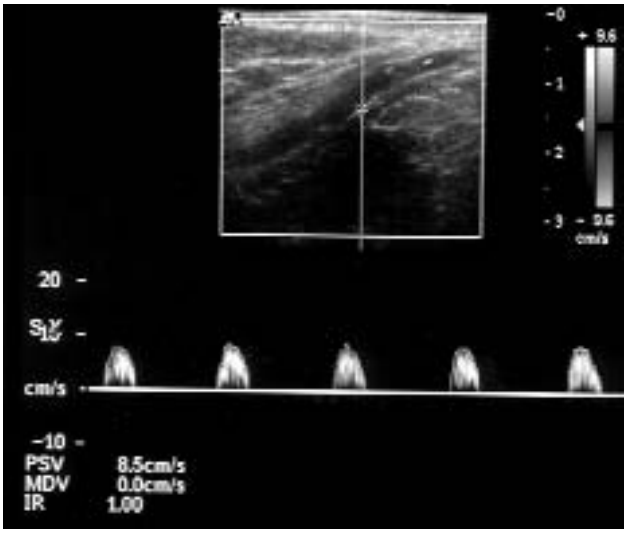

Fig. 29. Velocitogramma arteria deferenziale. Situata posteriormente alla testicolare, l'arteria deferenziale non è sempre ben individuabile, così come la cremasterica. In questo caso il piccolo vaso viene campionato all'emergenza scrotale e mostra un tracciato caratterizzato da una componente diastolica totalmente azzerata. *Velocimetric chart of deferential artery. Placet behind the pesticular artery, the deferential artery is not always clearly seen, just like the cremasteric artery. In this case, the small vessel is sampled against the scrotal protuberance and show a graph with no diastolic component.*

Bibliografia

1 Sarteschi LM, Palego P. *Eco-color-Doppler del contenuto della borsa scrotale: quadro normale*. In: Sarteschi LM, Menchini Fabris GF, eds. *Ecografia Andrologica*. Modena: Ed. Athena 2003, p. 29-42.

2 Hamm B, Fobbe F. *Maturation of the testis: ultrasound evaluation*. Ultrasound Med Biol 1995;21:143-7.

3 Lenz S, Giwercman A, Elsborg A, Cohr K-H, Jelnes JE, Carlsen E, et al. *Ultrasonic testicular texture and size in 444 men from the general population: correlation to semen quality*. Eur Urol 1993; 24:231-8.

4 Yagan N. *Testicular US findings after biopsy*. Radiology 2000;215:768-73.

5 Beres J, Papp G, Pazonyi I, Czeizel E. *Testicular volume variations from 0 to 28 years of age*. Int Urol Nephrol 1989;21:159-67.

6 Diamond JM. *Variation in human testis size*. Nature 1986;320:488-9.

7 Nistal M, Martinez-Garcia F, Regadera J, Cobo P, Paniagua R. *Macro-orchidism: a clinicopathological approach*. J Urol 1994;151:1155-61.

8 Sherins WA, Howards SS. *Male infertility*. In: Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA, Walsh PC, eds. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders 1978, p. 715.

9 Takihara H, Casentino MJ, Sakatoku J, Cockett ATK. *Significance of testicular size measurement in andrology: II. Correlation of testicular size with testicular function*. J Urol 1987;137:416-9.

10 Carlsen E, Andersen AG, Buchreitz L, Jorgensen N, Magnus O, Matulevicuus V, et al. *Inter-observer variation in the results of the clinical andrological examination including estimation of testicular size*. Int J Androl 2000;23:248-53.

11 Fuse H, Takahara M, Ishii H, Sumiya H, Shimazaki J. *Measurement of testicular volume by ultrasonography*. Int J Androl 1990;13:267-72.

12 Chipkevitch E, Nishimura RT, Tu DG, Galea-Rojas M. *Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods*. J Urol 1996;156:2050-3.

Domanda 1: Le sonde più adatte per lo studio della borsa scrotale sono:

a) Convex, con frequenza di almeno 7.5 MHz
b) Lineari, di qualunque dimensione, con frequenza di almeno 7.5 MHz
c) Lineari, con superficie di scansione di almeno 5 cm e frequenza superiore ai 7.5 MHz

Domanda 2: L'ecostruttura del testicolo adulto è caratterizzata da:

a) Echi fini, addensati, di brillantezza media e trama molto omogenea
b) Echi grossolani, addensati, di brillantezza media e trama non costantemente omogenea
c) Echi fini, addensati, di brillantezza bassa e trama molto omogenea

Domanda 3: Il testicolo prepubere è strutturalmente:

a) Ipoecogeno
b) Di ecogenicità media
c) Iperecogeno

Domanda 4: Il volume testicolare normale, valutato con ecografia risulta essere:

a) 12 ± 4 ml
b) 17 ± 5 ml
c) 21 ± 6 ml

Domanda 5: L'epididimo:

a) È evidenziabile solo a livello del caput quando c'è abbastanza liquido nel recesso funicolare
b) Non è esplorabile in maniera adeguata con l'ecografia
c) È esaminabile in tutte le sue porzioni

GIMSeR 2006;13:55-60

Il test di ipotesi

Hypothesis Testing

E. RICCI, L. CHATENOUD*, F. PARAZZINI*

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

Parole chiave: Test di ipotesi, Protezione del test, Potere statistico

Key words: *Hypothesis testing, Protection of test, Statistical power*

Riassunto

Quando facciamo ricerca, iniziamo da un'ipotesi che solitamente è in forma narrativa: "Risultati preliminari di studi indicano che un nuovo antipertensivo (B) può ottenere un controllo pressorio migliore del trattamento standard (A)". L'ipotesi nulla è ciò che è noto o si desume dalla teoria o da ricerche precedenti. Quando testiamo delle ipotesi, testiamo sempre l'ipotesi nulla (A = B) contro un'ipotesi alternativa/di ricerca. Usando una logica controintuitiva, vogliamo rifiutare l'ipotesi nulla a favore dell'alternativa.

Dopo aver generato un campione rappresentativo della popolazione in studio, randomizziamo i soggetti a ricevere il trattamento A o B. Calcoliamo la proporzione di persone con adeguato controllo pressorio nei due bracci di trattamento e la statistica chi-quadro (con il suo valore di P associato). Ogni tipo di misura e di disegno dello studio richiederà una statistica diversa, ma il concetto che sta alla base è sempre lo stesso. Calcoliamo quanto differiscono gli esiti nei due gruppi di trattamento, quindi decidiamo se rifiutare o non rifiutare l'ipotesi nulla di non differenza tra i trattamenti.

Possiamo commettere due errori: possiamo dire che i trattamenti sono diversi quando non lo sono (errore di tipo I o α), o possiamo dire che non sono differenti, quando in realtà lo sono (errore di tipo II o β). La protezione del test ($1-\alpha$) è la probabilità di non rifiutare correttamente l'ipotesi nulla quando è vera. Il potere statistico ($1-\beta$) è la probabilità di rifiutare un'ipotesi nulla falsa.

La logica del test di ipotesi è controintuitiva. Partiamo dall'ipotesi che non ci sia differenza (il trattamento in studio è equivalente al trattamento standard) allo scopo di concludere che la differenza esiste. Quando non rifiutiamo l'ipotesi nulla, è necessario fornire il potere statistico, perché potremmo non averne avuto a sufficienza.

Summary

When we do research, we start with a hypothesis that is usually in narrative form: "Preliminary results of studies on a new antihypertensive drug (B) indicate that it can obtain a better pressure control than standard treatment (A)". The null hypothesis is what is known or assumed from theory or previous research. When we test hypotheses, we always test the null hypothesis (A = B) against an alternative/research hypothesis (A ≠ B). Using a counterintuitive logic, we want to reject the null hypothesis in favor of the alternative.

After generating a representative sample of the study population, we randomise the subjects to either treatment A or B. We calculate the proportion of people with adequate pressure control in both treatment arms and the chi-square statistic (with its associated P value). The formula for the test statistics is different for each type of test and data, but the basic concept is the same. We calculate how different the outcomes are in our groups, then decide whether to reject or fail to reject the null hypotesis of no difference between treatments.

We can make two errors: we can say that treatments are different when they are not (type I error or α), or we can say that they are not different, when they really are (type II error or β). Protection of test ($1-\alpha$) is the probability of correctly fail to reject the null hypothesis when it is true. Statistical power ($1-\beta$) is the probability of rejecting a false null hypothesis.

The logic of hypothesis testing is counterintuitive (or backwards). We test whether there is no difference (the study treatment is equivalent to the standard treatment) in order to conclude that difference exists. When we fail to reject the null hypothesis, we need to provide the statistical power, because we could not have enough statistical power in our study.

"*Se vogliamo evitare l'errore positivistico, consistente nell'eliminare per mezzo del nostro criterio di demarcazione i sistemi di teorie delle scienze della natura, dobbiamo scegliere un criterio che ci consenta di ammettere, nel dominio della scienza empirica, anche asserzioni che non possono essere verificate. Ma io ammetterò certamente come empirico, o scientifico, soltanto un sistema che possa essere controllato dall'esperienza. Queste considerazioni suggeriscono che, come criterio di demarcazione, non si deve prendere la verificabilità, ma la falsificabilità di un sistema. In altre parole: da un sistema scientifico non esigerò che sia capace di esser scelto, in senso positivo, una volta per tutte, ma esigerò che la sua forma logica sia tale che pos-*

sa essere messo in evidenza, per mezzo di controlli empirici, in senso negativo: un sistema empirico deve poter essere confutato dall'esperienza" [1].

(Karl R. Popper, 1902-1994)

Il campo di studio della *statistica inferenziale*, che si presenta con maggior frequenza nella sperimentazione medica, riguarda i problemi di confronto. Ci si chiede in generale se un trattamento sia più efficace di un altro, se una certa malattia sia più frequente in una categoria di lavoratori piuttosto che in un'altra, se tra due interventi ugualmente efficaci ce ne sia uno più economicamente conveniente. In questi casi, il problema consiste nel prendere una decisione, sulla base dei dati sperimentali, circa l'esistenza o meno di una reale differenza tra gli esiti in studio – si tratti di efficacia dei trattamenti, di frequenza di malattie, di costo degli interventi. Scopo di questo lavoro è descrivere i momenti in cui si articola il procedimento logico che si utilizza nell'impostare e condurre una ricerca.

Formulazione delle ipotesi

Chi fa ricerca inizia di solito con un'ipotesi in forma narrativa.
"I primi risultati dei test su un nuovo farmaco antipertensivo indicano che si ottiene il controllo della pressione in una percentuale di pazienti superiore rispetto al trattamento standard".
Mentre quello che voglio sapere è se il trattamento nuovo è superiore al trattamento standard, l'ipotesi che verifico (secondo Popper, sottopongo al processo di falsificazione) è formulata al contrario: ovvero, l'ipotesi di partenza, che chiamo ipotesi nulla o H_0, è che *non ho differenza*. L'ipotesi alternativa (che si indica con H_1) è che i due trattamenti siano *diversamente efficaci*.

Scelta del campione

Per verificare la reale efficacia di due o più trattamenti a confronto, non potendo valutare l'ipotesi sull'intera popolazione, divido casualmente un *campione rappresentativo* della popolazione di 100 pazienti ipertesi che devono iniziare il trattamento, in due gruppi ai quali viene assegnato il trattamento standard A (50 pazienti) oppure il nuovo trattamento B (50 pazienti). Devo accertarmi di creare due gruppi tra i quali non esistano differenze sistematiche, in modo che l'esito del trattamento sia attribuibile del tutto ai farmaci utilizzati, e che eventuali differenze non siano dovute ad altri fattori tranne quello in studio.

Calcolo della statistica riassuntiva

Nei miei due gruppi, che ho creato confrontabili per tutte le caratteristiche che potrebbero influenzare l'esito in studio (sesso, età, PAS e PAD iniziali, etc.), tramite la randomizzazione, dopo un uguale periodo di trattamento valuto in quanti pazienti ho ottenuto il controllo della pressione e in quanti no. Si tratta in questo caso, di calcolare le frequenze di successo del trattamento nei due gruppi.
Se i due trattamenti fossero uguali, ci aspetteremmo che la stessa proporzione di pazienti nei due gruppi migliorasse. Dal momento che è difficile che le proporzioni siano esattamente uguali, ciò che voglio poter dedurre è fino a che punto posso attribuire al caso le eventuali differenze e quando invece diventa improbabile che un risultato sia dovuto solo all'effetto del caso.
Guardando gli esiti dei pazienti trattati con A e B, a occhio mi sembra di poter dire che il nuovo trattamento (38 successi su 50 trattamenti) è migliore dello standard (30 successi su 50 trattamenti). Quanto più divergono i risultati nei due gruppi, tanto più ci sembra improbabile che i due trattamenti siano davvero uguali: infatti tutti i risultati sono casualmente possibili, ma non tutti sono ugualmente probabili (come è possibile, ma improbabile, che lanciando una moneta *non truccata* otteniamo 10 volte di seguito testa).
Il problema è poter dedurre scientificamente e in maniera universalmente accettata se le differenze sperimentali siano trascurabili, in quanto dovute probabilmente solo al caso, oppure se siano di dimensioni tali da far supporre che non siano casuali ma dovuti ad una vera diversa efficacia di un trattamento rispetto all'altro. Ovvero: quanto è probabile che, essendo A e B uguali, migliorino 38 pazienti tra quelli che assumevano B, e solo 30 tra quelli che assumevano A?

Controllo pressorio	Trattamento A (N = 50)	Trattamento B (N = 50)	Totale
Ottenuto	30	38	68
Non ottenuto	20	12	32
Totale	50	50	100

Scelta del test statistico e probabilità associata al risultato

L'importanza dell'inferenza sta nella possibilità di trarre conclusioni generali da questo singolo esperimento, cioè nel conoscere con che probabilità i risultati ottenuti si possono verificare casualmente, ripetendo una serie di esperimenti analoghi. Ogni tipo di misura e di disegno dello studio richiederà una statistica diversa, per la quale si rimanda a testi specializzati [2], ma il concetto che sta alla base è sempre lo stesso. Voglio *quantificare la probabilità* che i risultati della ricerca si possano essere verificati per caso o se invece sono una "buona stima" (rappresentazione) della vera associazione esistente nella popolazione.
Trattandosi di un confronto tra frequenze, sceglierò di calcolare il valore del *chi-quadro*, che risulta essere 2,94 (è una misura di quanto i valori osservati si discostano da quelli che ci attendiamo in base all'ipotesi che i gruppi siano uguali). Utilizzando le tabelle esistenti, oppure il programma statistico di cui dispongo sul mio computer, trovo che questo valore, se A e B fossero ugualmente efficaci, si rileverebbe per caso meno del 9% delle volte (P value = 0.086). È da notare che P è una probabilità e quindi può assumere solo valori compresi fra 0 e 1. Un valore P che si avvicina a 0 testimonia una bassa probabilità che la differenza osservata possa essere ascritta al caso.

Il momento della decisione

I dati osservati sono coerenti con l'ipotesi di partenza, che i due trattamenti non siano diversi? Ho prove sufficienti per affermare che l'ipotesi nulla che ho formulato è improbabile, implicitamente accettando quindi l'ipotesi alternativa? (Fig. 1).
Si utilizza questa logica definita *controintuitiva* in quanto essa parte dall'ipotesi che non vi siano differenze, allo scopo di concludere che ce ne sono. In questa logica il test statistico permette di provare, con una certa quota di errore, l'inaccettabilità di un'ipotesi, ma non consente di provarne l'accettabilità. Tornando a Karl Popper, possiamo *falsificare* un'ipotesi o una teoria, ma non *verificarla*. È arrivato il momento in cui dobbiamo prendere una decisione e correre il rischio di commettere degli errori.

Protezione e potenza

Quali sono gli errori in cui posso incorrere nel formulare il mio giudizio?
Posso decidere di rifiutare l'ipotesi nulla, ritenendo che la probabilità del risultato ottenuto sia abbastanza bassa. Se decido che B è migliore di A, posso sbagliare se il risultato che ho ottenuto si è verificato per caso (improbabile ma non impossibile, come già detto): ho ritenuto vera una differenza che non esiste. Sono incorso in un errore di primo tipo.
D' altra parte, posso non rifiutare l'ipotesi nulla, ritenendo che la probabilità del risultato ottenuto non sia sufficientemente bassa da rassicurarmi che non sia casuale, e sbagliarmi, perché realmente B è migliore di A: avrò sbagliato nel senso opposto, mancando di riconoscere una differenza vera. Sono incorso in un errore di secondo tipo.
Quanto detto si può sintetizzare con lo schema in Figura 2.

Il *livello di significatività* α di un test è la probabilità di compiere un errore di I tipo, ovvero di rifiutare l'ipotesi nulla quando essa è vera. Il livello di significatività $\alpha = 0{,}05$ viene adottato molto frequentemente in quanto si ritiene che il rapporto 1/20 (la probabilità che, ripetendo 20 volte l'esperimento, per effetto del caso si verifichino una volta le condizioni nelle quali si rifiuti per errore l'ipotesi nulla) sia abbastanza piccolo da poter concludere che sia sufficientemente improbabile che la differenza osservata sia

Ipotesi nulla H_0	
Le osservazioni sono puramente risultato del caso	I trattamenti antipertensivi A e B sono equivalenti
Ipotesi alternativa H_1	
Esiste un effetto reale che influenza le osservazioni, oltre all'effetto del caso	I trattamenti A e B non sono equivalenti, nel gruppo trattato con B il controllo pressorio è migliore

Fig. 1.

Conclusione	Realtà: H_0 vera	Realtà: H_0 falsa
Non rifiuto H_0	GIUSTO: $P = 1-\alpha$ **livello di protezione**	SBAGLIATO: errore di II tipo $P = \beta$
Rifiuto H_0	SBAGLIATO: errore di I tipo $P = \alpha$	GIUSTO: $P = 1-\beta$ **potenza**

Fig. 2.

dovuta al semplice caso. In effetti, la differenza potrebbe essere dovuta al caso, e lo sarà 1 volta su 20. Ovviamente, se si vuole escludere con maggiore probabilità l'effetto del caso, si adotterà un livello di significatività inferiore (es. $\alpha = 0.01$). Adottando i livelli di significatività $\alpha = 0{,}05$ o $\alpha = 0{,}01$, abbiamo rispettivamente il 5% e l'1% delle probabilità di respingere un'ipotesi nulla che era, in effetti, vera.
Il suo complementare, cioè $1-\alpha$, si chiama *livello di protezione*. Il livello di protezione rappresenta la probabilità di non sbagliare quando non rifiutiamo l'ipotesi nulla. I test con più alto livello di protezione (cioè con α più basso) sono anche detti più *conservativi*: tendono a rendere più difficile rifiutare l'ipotesi nulla, quindi commettere l'errore di I tipo.
Posso commettere il secondo tipo di errore quando l'ipotesi nulla che ho formulato per lo studio è, in realtà, falsa. Infatti, posso correttamente rifiutarla, o posso, errando, non rifiutarla. La probabilità di sbagliare accettando H_0 è definita β. Il suo complementare è chiamato potenza del test ed è definito da $1-\beta$. La potenza del test è la probabilità di non sbagliare quando rifiutiamo l'ipotesi nulla, cioè la probabilità di riconoscere una differenza vera.
Generalmente, si raccomanda di usare una potenza di 0,80, ovvero di mantenere la probabilità di errore di II tipo a 0,20; il livello di significatività, cioè la probabilità di commettere un errore di I tipo, generalmente accettato è al massimo 0,05. I livelli di α e β sono interdipendenti: non è possibile fissarli a piacere. Volendo essere molto conservativi, bisognerà accettare un rischio maggiore di non riconoscere una differenza che esiste (diminuendo α cresce β); al contrario, volendo essere sicuri di non mancare una vera differenza, bisognerà accettare un rischio maggiore di trovare una differenza dove in realtà non c'è (diminuendo β cresce α). L'unico mezzo possibile per minimizzare la probabilità per entrambi gli errori contemporaneamente consiste nell'aumentare le dimensioni del campione.

Traggo le conclusioni

Tornando alla sperimentazione di A e B, ho concluso che il valore di probabilità associato al valore del chiquadro calcolato è 0,086, ovvero maggiore del livello di probabilità scelto come soglia di significatività 0,05 (livello considerato, per lunga convenzione [3], quello critico). Quindi, non ho prove sufficienti per rifiutare l'ipotesi nulla. In uno studio "negativo" come questo, più forte è la tendenza a favore del trattamento sperimentale, più è probabile che allo studio sia sfuggita un effetto vero del trattamento. Se ho comunque indicazioni (o convinzioni) forti sulla maggiore efficacia del trattamento B, posso progettare una nuova sperimentazione che tenga conto del fatto che, se l'ampiezza dell'effetto è quella rilevata nel primo studio, 100 pazienti non sono sufficienti a consentire, al livello di significatività 0,05, di rifiutare l'ipotesi nulla, cioè lo studio non aveva un'adeguata potenza.
Ripetendo l'esperimento con 200 pazienti, supponendo che il risultato del primo non fosse casuale, otterrò 60 successi su 100 pazienti con il trattamento A, 76 successi su 100 con il trattamento B; la frequenza dei successi è la stessa, ma avendo aumentato la dimensione del campione, ho potuto aumentare la potenza statistica senza diminuire la protezione, ed ottengo una probabilità uguale a 0,015, perciò nettamente inferiore a quella stabilita come soglia di significatività del test. Posso quindi rifiutare l'ipotesi nulla di uguaglianza dei trattamenti.

Tuttavia, talvolta lo scopo di uno studio è proprio dimostrare l'assenza di differenze tra i gruppi. Lo scopo sarà non rifiutare l'ipotesi nulla quando si vuole valutare l'assenza di tossicità di un trattamento rispetto ad un altro. In casi come questo è necessario quindi corredare l'esito del test statistico con l'informazione relativa alla potenza del test.

Conclusione

Il test di ipotesi si articola quindi su alcuni passi successivi:

- la formulazione dell'ipotesi: abbiamo stabilito quale ipotesi nulla (H_0) vogliamo falsificare, in favore dell'ipotesi alternativa (H_1);
- la scelta del campione: che deve rappresentare i pazienti potenzialmente interessati al trattamento, ed essere suddiviso in gruppi dalle caratteristiche simili, quindi confrontabili;
- il calcolo della statistica riassuntiva: in questo esempio abbiamo considerato una variabile dicotomica, successo/insuccesso, per cui abbiamo calcolato il valore del chi-quadro, ma la logica si estende a qualunque variabile che misuri l'esito;
- la scelta del test statistico: adeguata al tipo di misura di esito utilizzata;
- il momento della decisione: si rifiuta o non si rifiuta, ad una certo livello di significatività e di protezione (cioè con una certa probabilità di commettere l'errore di I o di II tipo), l'ipotesi nulla;
- si traggono le conclusioni: se rifiutiamo l'ipotesi nulla, affermeremo che i risultati ottenuti non si sono verificati per caso, ma per una vera, reale diversità degli interventi a confronto. Sarà opportuno riferire quale potenza ha lo studio, ovvero quale probabilità avevamo di riconoscere un'ipotesi nulla falsa, in particolare se non rifiutiamo l'ipotesi nulla.

"*Sebbene ciò possa sembrare un paradosso, tutta la scienza esatta è dominata dall'idea di approssimazione*"

(Bertrand Russel, 1872-1970)

Bibliografia

[1] Popper KR. *Logica della scoperta scientifica*. Torino: Einaudi 1970.

[2] Camussi A, Möller F, Ottaviano E, Sari Gorla M. *Metodi statistici per la sperimentazione biologica*. Bologna: Zanichelli 1995.

[3] Fisher RA. *Statistical methods for reasearch workers*. London: Oliver and Boyd 1950.

Glossario

- Errore positivistico → Positivismo: dottrina filosofica che fonda la conoscenza solo sui fatti e deriva la certezza esclusivamente dall'osservazione propria alle scienze sperimentali, con l'esclusione di ogni "apriorismo" e l'ammissione che la conoscenza della cosa in sé è in attingibile.
- Statistica inferenziale: si basa sul procedimento induttivo che, avvalendosi del calcolo delle probabilità, consente di estendere all'intera popolazione le informazioni fornite dal campione.
- Campione rappresentativo: un campione si dice rappresentativo di una popolazione se gli elementi del campione sono stati scelti dalla popolazione di riferimento dando a tutti gli elementi la stessa probabilità di essere scelti.
- Randomizzazione: si esegue una randomizzazione quando la scelta "casuale" dei soggetti si applica al processo di assegnazione di essi alle due (o più) trattamenti in esame. La randomizzazione è l'unico metodo che ci permette di prevedere l'entità degli errori dovuti al caso. Se non si usa questo sistema di assegnazione non si può essere sicuri che al caso, che non si può eliminare, non si aggiunga qualche altro fattore che può falsare le conclusioni o alterare i risultati.
- Chi-quadro: si tratta di un test statistico atto a verificare se i valori di frequenza ottenuti tramite rilevazione, e registrati in una tabella a doppia entrata, sono significativamente diversi da quelli "teorici" (o attesi).

$$\chi^2 = \sum \frac{(numero\ osservato - numero\ atteso)^2}{numero\ atteso}$$

Dalla forma si evince che: maggiore è la differenza fra valori osservati e valori attesi, maggiore sarà il risultato. Quanto più alto è questo risultato, tanto maggiore è la probabilità che ci sia una relazione causale.

(Per esempi applicativi semplici: http://www.galenotech.org/campion5.htm).

Domanda 1: L'ipotesi nulla viene sempre testata contro un'ipotesi alternativa.

a) Vero
b) Falso

Domanda 2: L'ipotesi alternativa stabilisce che non c'è differenza o effetto.

a) Vero
b) Falso

Domanda 3: L'errore di I tipo si verifica quando:

a) Rifiutiamo un'ipotesi nulla falsa
b) Rifiutiamo un'ipotesi nulla vera

Domanda 4: L'errore di II tipo si verifica quando:

a) Rifiutiamo un'ipotesi nulla falsa
b) Non rifiutiamo un'ipotesi nulla falsa

Domanda 5: La potenza statistica è la probabilità di:

a) Commettere un errore di I tipo
b) Rifiutare l'ipotesi nulla quando è vera
a) Rifiutare l'ipotesi nulla quando è falsa

Domanda 6: Il livello di protezione del test è la probabilità di:

a) Commettere un errore di I tipo
b) Rifiutare correttamente l'ipotesi nulla
c) Non rifiutare correttamente l'ipotesi nulla

Domanda 7: Vado dal medico. Potrei avere o non avere una malattia, e lui potrebbe riconoscerla o non riconoscerla. Si prospettano quattro possibili scenari: sistemiamoli nello schema generale del test.

a) Il mio dottore stabilisce che non sono malato, e infatti non c'è niente che non va
b) Il mio medico non ha rilevato una malattia reale!
c) Il mio dottore conferma che sono davvero malato
d) Mi spavento per nulla

		Realtà	
		H_0 vera: sono malato	H_0 falsa: non sono malato
Il medico dice	Sei malato	GIUSTO: (livello di protezione $P = 1-\alpha$)	SBAGLIATO: (errore di II tipo $P = \beta$)
	Non sei malato	SBAGLIATO: (errore di I tipo $P = \alpha$)	GIUSTO: (potenza $P = 1-\beta$)

GIMSeR 2006;13:61-63

ESTRATTO DA:

Linee Guida per Iperplasia Prostatica Benigna

Guideline on Benign Prostatic Hyperplasia

A CURA DI: F. BARDARI, F. BERGAMASCHI, A. CASARICO, M. CECCHI, G. CONTI, G. GOZZI, G. LEONE, G. MAZZI, C. NIRO, G.L. PAPPAGALLO, M. PERACHINO, R. SANSEVERINO, S. SPATAFORA, F. TAVONI

Capitolo 7. LUTS/IPB e sessualità
Editore AURO.it (Associazione Urologi Italiani) pag. 225-250, settembre 2004

La versione integrale delle Linee Guida è visionabile e scaricabile sui siti web:
Istituto Superiore di Sanità–Programma Nazionale Linee Guida (PNLG): www.pnlg.it/out/003/
AURO.it – Associazione Urologi Italiani: www.auro.it/lg8.pdf

Introduzione

Il presente è un estratto dalle Linee Guida per Iperplasia Prostatica Benigna – Guideline on benign prostatic hyperplasia: Capitolo 7. "LUTS/IPB e sessualità" pubblicate nel Settembre 2004 da Associazione Urologi Italiani – AURO.it (www.auro.it).
La commissione multidisciplinare che ha elaborato le Linee Guida (LG) comprendeva Urologi, Medici di Medicina Generale, Radiologi, Geriatri, Medici di Direzione Sanitaria, Epidemiologi, Documentaristi ed Economisti. In considerazione di queste caratteristiche lo scopo è principalmente quello di avere una funzione culturale/educativa.
Si tratta di *Evidence Based Clinical Guidilin*e (EBCG). A tale scopo sono stati seguiti i dettami del Piano Nazionale per le Linee Guida (PNLG) [1 2], del *Centre for Reviews and Dissemination* dell'Università di York (per quel che riguarda l'effettuazione della ricerca della letteratura) [3] e della *Conference on Guidelines Standardization* (per quel che concerne il report) [4]. Sono stati seguiti, inoltre, i tradizionali passaggi per la produzione delle precedenti Auroline [5], derivati dalle indicazioni della FISM [6], che vedevano nell'invio dei questionari ai potenziali utilizzatori delle LG e nell'organizzazione di una *Consensus Conference* due momenti qualificanti del processo metodologico.
La commissione ha approvato il protocollo, le domande, le sfaccettature (popolazione, intervento, risultati e disegno dello studio) delle reviews e le parole chiave. Una revisione strutturata della letteratura tra giugno 1998 e settembre 2003 fu eseguita utilizzando il database MEDLINE. I lavori pubblicati prima del giugno 1998 e considerati "pietre miliari" e 4 studi non ancora pubblicati a settembre 2003 ma di cui si conoscevano i dati preliminari (MTOPS, MSAM7, PRODEST ed uno sulla tecnica HoLEP) furono inclusi nell'analisi. Un totale di 6.440 referenze furono identificate, 1.598 di queste vennero recuperate, 959 eliminate specificando la ragione e 639 vennero incluse nell'analisi. I processi di ricerca e selezione furono documentati e conservati. Ogni componente la commissione stabilì la validità interna ed esterna degli studi recuperati ed il metodologo supervisionò l'analisi quando ciò venne richiesto. Un modulo per l'estrazione dei lavori fu sviluppato per ognuna delle domande scientifiche. I dati furono sintetizzati combinando i risultati di studi gerarchicamente simili.
Per i Livelli di Evidenza e la Forza delle Raccomandazioni queste LG hanno adottato il metodo di *grading* sviluppato dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS) (www.ceveas.it), centro di riferimento per la Regione Emilia Romagna nel campo delle LG e della valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria, che è stato adottato anche dal PNLG [1 7]. Il sistema è stato scelto *perché supera la rigida conseguenza tra qualità delle prove (LdP) e la forza di raccomandazione, tenendo conto, oltre alla qualità delle prove scientifiche, del peso assistenziale dello specifico problema, dei costi (cioè la quantità di risorse necessarie per l'implementazione), dell'accettabilità (cioè la corrispondenza ai valori sociali e professionali) e della praticabilità dell'intervento*. Ciò permette di assegnare raccomandazioni di tipo A anche in assenza di alti LdP e viceversa.
Un'indagine tramite questionario, cui rispose un campione di 517 potenziali utilizzatori, fornì il quadro della pratica clinica italiana attuale. Le discrepanze tra la pratica clinica e l'evidenza scientifica furono discusse durante una *Consensus Conference* cui parteciparono 99 delegati.

Evidenze scientifiche e raccomandazioni

Metodologia

Livelli di Prova

I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III Prove ottenute da studi di coorte non rando mizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
VI Prove basate sull'opinione di esperti autore voli o di comitati di esperti come indicato in LG o *Consensus Conferences*, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste LG.

Forza delle Raccomandazioni

A Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l'intervento debba essere attentamente considerato.
C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D La procedura o l'intervento non è raccomandato.
E Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento.

La malattia IPB

Definizione di IPB

L'IPB è una malattia caratterizzata da un ingrossamento della prostata che comporta sintomi delle basse vie urinarie che interferiscono sulla qualità di vita dei soggetti di sesso maschile.

Definizione di LUTS e acronimi ICS

A Per i pazienti affetti da LUTS/IPB la commissione raccomanda di utilizzare la terminologia definita dalla *International Continence Society* nel 2002.

IPB e sessualità

Influenza di LUTS/IPB sulla sessualità

Influenza delle terapie per IPB sulla sessualità

Il rischio di Disfunzione Erettile (DE) presenta una relazione lineare con i LUTS ed è correlato con la gravità degli stessi ed inoltre è maggiore nei confronti di fumo, malattie respiratorie e cardiache *III*

Il grado di soddisfazione sessuale è correlato con LUTS e volume prostatico *III*

La disfunzione eiaculatoria (riduzione e dolore) e la libido sono correlati con i LUTS *III*

Le disfunzioni sessuali sono correlate con il flusso massimo e con la durata dei LUTS *III*

La valutazione dell'impatto della terapia medica per LUTS/IPB sulla sessualità risente di influenze da parte di età, comorbidità e terapie concomitanti *III*

La valutazione dell'impatto della terapia medica per LUTS/IPB sulla sessualità risente dell'effetto placebo e nocebo *VI*

Gli α1-litici in misura diversa sono associati ad alterazioni della funzione eiaculatoria *I*

Tamsulosin presenta la maggior percentuale di eiaculazione retrograda che, valutata con i mezzi obiettivi che oggi abbiamo a disposizione, non sembra essere clinicamente significativa *I*

Il trattamento dei LUTS/IPB con α1-litici comporta anche un miglioramento della funzione sessuale globale *I*

Gli inibitori della 5-α-reduttasi sono associati ad alterazioni della libido e della funzione erettile ed eiaculatoria, prevalenti nel primo anno di trattamento, che non sembrano però clinicamente significative *I*

La disfunzione eiaculatoria è frequentemente associata alle terapie chirurgiche per LUTS/IPB (in percentuale significamente minore per la TUIP) *III*

La DE è raramente associata alle terapie chirurgiche per LUTS/IPB, che possono avere anzi un effetto migliorativo sulla stessa *III*

A In presenza di LUTS/IPB di grado severo e/o insorti da lungo tempo è raccomandato valutare e considerare tutti gli aspetti della sessualità
B I possibili effetti delle terapie mediche per LUTS/IPB sulla sessualità dovrebbero essere discussi con i pazienti giovani e/o motivati
A I possibili effetti delle terapie chirurgiche sulla sessualità devono essere discussi con tutti pazienti

Bibliografia

1 *Programma nazionale per le linee guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica*. 2002, aggiornamento 2004. http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf, accesso 15 aprile 2004.

2 *Project Writing Committee. The national program for guidelines*. www.pnlg.it/doc/pnlgx_eng, accesso 4 aprile 2003.

3 AA.VV. *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carryng out or commisioning reviews, 2nd Edition*. www.york.ac.uk/inst/crd, accesso 4 aprile 2003.

4 Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. *Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the conference on guideline standardization*. Ann Intern Med 2003;139:493-8. www.annals.org

5 Bianchi P, Carini M, Gallucci M, De Angelis M, Mandressi A, Masala A, et al. *1ª AUrOline, Linee guida per la calcolosi urinaria*. www.auro.it/lg1.pdf, accesso 15 aprile 2004.

6 Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM. *Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico*. QA 1996;7:77-95.

7 Linee Guida > Metodologia > Schema di grading CeVEAS. www.ceveas.it/ceveas/viewPage.do?idp = 209, accesso 4 aprile 2003.

GIMSeR 2006;13:64-68

Futuri eventi congressuali di interesse andrologico

Future Congresses of Sexual and Reproductive Medicine interest

A CURA DI G. MAIO E M. MARZOTTO CAOTORTA

Congressi 2006

Marzo

Marzo 2006

D	L	M	M	G	V	S
			01	02	03	04
05	06	07	08	09	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

2-4 marzo – Palm Springs, California, USA
1st Conference on Female Sexual Medicine
The Westin Mission Hills Resort
E-mail: congress@venuewest.com
Website: www.femalesexualmedicine.com

9-12 marzo – Lisbon, Portugal
International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH)
6th Meeting
Tel. +84-75177225
Fax +84 75177229
E-mail: isswsh@wjweiser.com
Website: www.isswsh.org

16-19 marzo – Philadelphia, Pennsylvania, USA
Society for Sex Therapy and Research (SSTAR)
31st Annual Meeting
Tel. +1 20028631644
Website: www.sstarnet.org/2006meeting.cfm

21 marzo – Toronto, Canada
Clinical Frontiers in human reproduction
Serono Symposia International Foundation
E-mail: info@seronosymposia.org
Website: http://www.seronosymposia.org/reproductive/event_descrip.ihtml?id = 270

30 marzo-1 aprile – Potenza, Italia
Società Italiana di Andrologia (SIA)
Congresso della Sezione Regionale Apulo-Lucana
Website: www.andrologiaitaliana.it

Aprile

Aprile 2006

D	L	M	M	G	V	S
						01
02	03	04	05	06	07	08
09	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

1-5 aprile – Glasgow, UK
European Federation of Endocrinological Societes
8th European Congress of Endocrinology
Web-sites: www.ece2006.com
www.euro-endo.org/ece2006

5-8 aprile – Paris, France
European Association of Urology (EAU)
21st Annual Congress
E-mail: info@congressconsultants.com
Website: www.eauparis.2006.org

Legenda simboli

Andrologia
Medicina Sessuale
Urologia
Medicina Riproduttiva
Endocrinologia
Male Aging

6-9 aprile – Queenstown, New Zealand
2006 Sexual Dysfunction Conference:
Clinical Practice, Research and Trends
Tel. +64 33435900
Fax +64 33435063
E-mail: marg@conferenceteam.co.nz
Website: www.conferenceteam.co.nz/sexualdysfunction

8-11 aprile – Chicago, IL, USA
American Society of Andrology
31th Annual Meeting
Tel. +1 8476194909
E-mail: asa@wjweiser.com
Website: www.andrologysociety.com

22-26 aprile – Bad Aibling, Germany
14th European Testis Workshop
Tel. +49 2511621555
E-mail: eberhard.nieschlag@ukmuenster.de
Website: www.etw2006.de

24-26 aprile – Roma, Italia
International Meeting on Anomalies of Sex Differentiation
Tel. +39 06 80687191 Promoarch Eventi
E-mail: centroservizi@promoarch.it
Website: www.romeintersex2006.com

28-29 aprile – Milazzo, Sicilia, Italia
Società Italiana di Andrologia (SIA)
Congresso della Sezione Regionale Sicilia
Website: www.andrologiaitaliana.it

28-29 aprile – Mercogliano, Avellino, Italia
Corso Internazionale Live Surgery
Nuove Strategie Medico-Chirurgiche in Andrologia
Tel. +39 0825 686556
Fax +39 0825 686662
E-mail: segreteria@malzoni.org

Maggio

Maggio2006

D	L	M	M	G	V	S
	01	02	03	04	05	06
07	08	09	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

11-13 maggio – Pisa, Italia
Therapy in Andrology and Sexology
6th International Congress
Andrology Unit and Postgraduate School of Andrology
Presidents V. Gentile, G. Menchini Fabris
Tel. +39 050 984400
Fax +39 050 984419
E-mail: andrologia@ao-pisa.toscana.it academicstudio@edbusiness.it

20-25 maggio – Atlanta, GA, USA
American Urological Association (AUA)
2006 Annual Meeting
E-mail: convention@auanet.org
Website: www.auanet.org

27 maggio – Como, Italia
Società Italiana di Andrologia (SIA)
Congresso della Sezione Lombardo-Piemontese-Valdostana:
L'andrologo di fronte alle nuove problematiche sessuali
Segreteria Scientifica: R. Noseda, G.C. Comeri,
Segreteria organizzativa: Centro di cultura Scientifica "A. Volta"
E-mail: ronosed@tin.it
Website: www.centrovolta.it

31 maggio-3 giugno – Portorosa Furnari, Messina, Italia
Urologia 2006: State of the art … Looking at the future
Hilton Portorosa Furnari (Messina)
E-mail: carlo.aragona@urologiamessina.it.
Website: www.urologiamessina.it

Giugno

Giugno 2006

D	L	M	M	G	V	S
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

♂ 3-4 giugno – Genova, Italia
Società Italiana di Andrologia (SIA)
Congresso della Sezione Tosco-Umbro-Ligure:
Le molteplici anime dell'andrologia
Segreteria scientifica: G. Capponi, A. Casarico, M. Costa, P. Pasquini, R. Todella
E-mail: info.planning@planning.it
Website: www.andrologiaitaliana.it

♂♀ 4-8 giugno – Prague, Czech Republic
European Federation of Sexology (EFS)
8th Congress
Tel. +420 284001444
Fax +420 284001448
E-mail: efs2006@guarant.cz
Website: www.efs2006.cz

4-9 giugno – Il Ciocco, Barga, Italia
5th Gordon Research Conference on:
Environmental Endocrine Disruptors
Website: http://www.grc.uri.edu/programs/2006/envendo.htm

17-21 giugno – Bologna, Italia
Società Italiana di Urologia
79° Congresso Nazionale
Tel.: 051 235993
Website: www.siu.it

18-21 giugno – Prague, Czech Republic
European Society for Human Reproduction & Embriology (ESHRE)
22nd Annual Meeting
Tel. +32 2 2690969
E-mail: info@eshre.com
Website: www.eshre.com

Luglio

Luglio 2006

D	L	M	M	G	V	S
						01
02	03	04	05	06	07	08
09	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

♂♀ 11 luglio – Rotterdam, The Nederlands
International Society for Sexuality and Cancer (ISSC)
Erasmus MC University Medical College:
Oncosexology: a new discipline?
Tel. +31 104401200
Fax +31 104366975
E-mail: e.vandemberg@erasmusmc.nl
Website: www.nai.nl

♂♀ 12-15 luglio – Amsterdam, The Netherlands
International Academy of Sex Research (IASR)
32nd Annual Meeting
Tel. +31 343441761
Fax +31 343442043
E-mail: losulliv@aecom.yu.edu
Website: www.iasr.org

29 luglio-1 agosto – Omaha, Nebraska, USA
Society for the Study of Reproduction
39th Annual Meeting
Tel. +1 6082562777
Fax +1 6082564610
E-mail: skroy@unmc.edu ssr@ssr.org
Website: www.ssr.org

Settembre

Settembre 2006

D	L	M	M	G	V	S
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

17-21 settembre – Cairo, Egypt
International Society for Sexual medicine (ISSM)
12th World Congress
Tel. +31 3434417 1
Fax +31 34344 043
Website: www.issm2006.info

17-22 settembre – Madrid, Spagna
10th International Symposium on Spermatology
Tel: +34 91310 376
Fax: +34 913195746
E-mail: secretariat@spermadrid2006.org
Website: www.spermadrid2006.org

26-29 settembre – Milano
Società Italiana di Andrologia (SIA)
XXIII Congresso Nazionale
a cura della Sezione Regionale SIA
Lombardia-Piemonte-Val d'Aosta
Website: www.andrologiaitaliana.it

30 settembre-4 ottobre – Jeju, Korea
Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APSSM)
11th Biennial Meeting
Tel. +82 2 5695802
Fax +82 2 5695803
E-mail: appsir2007@meci.co.kr

Ottobre

Ottobre 2006

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

19-23 ottobre – Shanghai, China
Second Asia - Pacific Forum on Andrology (2nd AP-FA)
Tel. +86 215492 2824
Fax +86 215492 2825
E-mail: apfa@sibs.ac.cn
Website: www.asiaandro.com/2APFA

21-25 ottobre – New Orleans, Louisiana
American Society for Reproductive Medicine (ASRM)
62nd Annual Meeting
Website: www.asrm.org

27-29 ottobre – Verona, Italy
Italian Association of Clinical Endocrinologistis
American Association of Clinical Endocrinologistis
6th AME National Meeting
3rd Joint Meeting with AACE
Update in Clinical Endocrinology
Tel. +39 0432 21391
Fax +39 0432 506687
E-mail: ame@nordestcongressi.it
Website: www.associazionemediciendocrinologi.it
www.aace.com

Novembre

Novembre 2006

D	L	M	M	G	V	S
	01	02	03	04		
05	06	07	08	09	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

12-16 novembre – Cape Town, Sud Africa
Societe Internationale d'Urologie (SIU)
28th Congress
E-mail: central.office@siu-urology.org
Website: www.siu-urology.org

15-18 november – Ottawa, Canada
Canadian Fertility and Andrology Society
2006 Annul Meeting
E-mail: agneta.hollander@cfas.ca
Website: www.cfas.ca

17-19 novembre – Istanbul, Turkey
Hypospadias and Intersex Disorders
First World Congress
Tel. +90 2122911906
Fax +90 2122190588
E-mail: cnidus@cnidus.com
Website: www.ishid.org / www.hypospadias-intersex.org

Dicembre

Dicembre 2006

D	L	M	M	G	V	S
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

3-6 Dicembre – Vienna, Austria
European Society for Sexual Medicine (ESSM)
9th Congress
Tel. +49 40 6708820
Fax +49 40 6703283
E-mail: essm@cpo-hanser.de
Website: www.essm.org

4-7 dicembre – Clermont-Ferrand, Francia
4th International Workshop on Epididymis
E-mail: joel.drevet@univ-bpclermont.fr

Congressi 2007

Gennaio

Gennaio 2007

D	L	M	M	G	V	S
	01	02	03	04	05	06
07	08	09	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

January 24-27 – Bali, Indonesia
4th Congress of the Asia Pacific Society for the Study on Aging Male (APSSAM)
E-mail: apssam2007@urologi.or.id
Website: http://apssam2007.urologi.or.id

GIMSeR 2006;13:69-71

Risposte ai precedenti questionari, vol. 12, n. 4, dicembre 2005

La banca del seme a finalità conservativa: un'opportunità per il paziente a rischio di infertilità e per l'Andrologia

F. Pirozzi Farina, M.L. Fois, A. Curreli, A. Pischedda, M. Madonia, G. Morgia

Domanda 1: La legge 40/2004 "Norme in materia di riproduzione medicalmente assistita" prevede:

a. Il divieto all'uso di sperma di donatore per l'attuazione della PMA
b. La discrezionalità nell'utilizzo di sperma di donatore per l'attuazione della PMA
c. L'utilizzo di sperma di donatore per l'attuazione della PMA solo in casi selezionati, ben documentati ed approvati dal magistrato

Domanda 2: Come è regolamentata la crioconservazione seminale a finalità conservativa?

a. Dalla legge 40/2004
b. È definita da un contratto tra l'utente ed il Centro che attua la crioconservazione
c. Non soggiace ad alcuna regolamentazione

Domanda 3: In quale di queste condizioni cliniche è proponibile al paziente la crioconservazione seminale a finalità conservativa?

a. All'esordio di una parotite nell'adulto
b. Nel candidato a trapianto d'organo
c. In entrambi i casi

Domanda 4: Cosa differenzia la crioconservazione del seme a finalità conservativa da quella finalizzata alla PMA?

a. La crioconservazione conservativa è terapeutica e quella finalizzata alla PMA è preventiva
b. La crioconservazione conservativa è preventiva e quella finalizzata alla PMA è profilattica
c. La crioconservazione conservativa è preventiva e quella finalizzata alla PMA è terapeutica

Domanda 5: Quale contesto sanitario-assistenziale può essere dotato di una banca del seme a finalità conservativa?

a. Solo i Centri che sono in grado di attuare la PMA
b. Sia i Centri abilitati alla PMA sia i Centri di Andrologia dotati di idonee competenze
c. Qualsiasi Centro o reparto, medico o chirurgico, nel cui ambito siamo trattati pazienti ad elevato rischio di infertilità

Funzione endoteliale, metodiche di studio ed implicazioni per la disfunzione erettile

A. Tulli, M. Fini, G.M.C. Rosano

Domanda 1: Cosa si intende per disfunzione endoteliale:

a. Un aumento dei livelli di endotelina1, VCAM, ICAM
b. a. + ipertensione arteriosa
c. Endotelio integro con aumento dello stress ossidativo
d. Nessuna delle precedenti

Domanda 2: Quale delle seguenti condizioni NON è caratterizzata da disfunzione endoteliale?

a. Ipertensione arteriosa
b. Diabete mellito
c. Ipotiroidismo
d. Ipercolesterolemia

Domanda 3: Qual è la fonte principale della produzione di radicali liberi dell'ossigeno?

a. Respirazione aerobica
b. Respirazione anaerobica
c. Entrambi
d. Eccesso di arginina

Domanda 4: In presenza di disfunzione endoteliale si ha:

a. Aumento di biodisponibilità di NO
b. Diminuzione dell'aggregazione piastrinica
c. Promozione dell'aterosclerosi
d. Decremento di dimetilarginina asimmetrica (ADMA)

Domanda 5: La funzione endoteliale nell'uomo può essere valutata:

a. Nell'avambraccio e nel distretto coronarico
b. Mediante attivazione delle cellule endoteliali con agonisti specifici (ad es. acetilcolina)
c. Mediante la dilatazione indotta da flusso ematico
d. Tutte le precedenti

Domanda 6: L'NO è prodotto dalla cellula endoteliale sotto lo stimolo di:

a. Sostanze ad azione agonista sull'endotelio, quali l'acetilcolina e la bradichinina
b. Sostanze che agiscono su recettori specifici quali la sostanza P e la serotonina
c. Stimoli meccanici quali lo "shear stress" di parete
d. Tutte le precedenti

Domanda 7: Qual è il tempo di occlusione della arteria brachiale necessario per il rilascio massimale durante una FMD?:

a. 5 minuti
b. 4 minuti
c. 6 minuti
d. 10 minuti

Domanda 8: Qual è la prevalenza di disfunzione erettile in soggetti affetti da patologia coronarica?

a. Oltre 70%
b. < 25%
c. 50-70%
d. < 10%

Erectile Dysfunction, Obesity, and the Metabolic Syndrome: a Challenge for Today

K. Esposito, F. Giugliano, D. Giugliano

Domanda 1: Secondo recenti stime epidemiologiche, quanto sono gli americani sovrappeso?

a. Meno di 10 milioni
b. Più di 10 milioni
c. Meno di 100 milioni
d. Più di 100 milioni

Domanda 2: Secondo recenti stime epidemiologiche, quale è la prevalenza dell'obesità in uomini con disfunzione erettiva?

a. Maggiore del 70%
b. Circa il 50%
c. Meno del 30%
d. Nessuna delle precedenti

Domanda 3: Secondo la ATP III, la definizione che caratterizza la presenza di sindrome metabolica implica la presenza di almeno tre dei seguenti componenti:

a. Diabete tipo 2, obesità, insulino-resistenza, disfunzione endoteliale, ipogonadismo
b. Diabete tipo 2, obesità, ipertensione, ipercolesterolemia, insulino-resistenza
c. Obesità addominale, ipertrigliceridemia, ridotte HDL, ipertensione, iperglicemia a digiuno
d. Obesità, ipertensione, dislipidemia, iperglicemia, disfunzione erettile, ipogonadismo

Domanda 4: Qual è la incidenza della disfunzione erettiva in uomini con sindrome metabolica?

a. Circa il 10%
b. Circa il 20%
c. Circa il 30%
d. Nessuna delle precedenti

Domanda 5: Qual è il meccanismo patogenetico che accomuna la disfunzione erettiva, coronaropatie e vasculopatie periferiche?

a. L'aterosclerosi
b. La disfunzione endoteliale
c. Tutte le precedenti
d. Nessuna delle precedenti

Domanda 6: Quali sono negli obesi le principali citochine circolanti ad azione dannosa sull'endotelio?

a. Molecole di adesione, proteina C reattiva
b. Molecole di adesione, adiponectine
c. TGF beta, interleuchina 6
d. TNF alfa, interleuchina 6

Domanda 7: Qual è la terapia di scelta della disfunzione erettiva in soggetti con sindrome metabolica?

a. Testosterone
b. Testosterone ed inibitori delle fosfodiesterasi
c. Inibitori delle fosfodiesterasi
d. Miglioramento di ogni singolo componente della sindrome

Domanda 8: Qual è il trattamento di scelta della disfunzione erettiva in soggetti con sindrome metabolica che non rispondono alle modifiche dello stile di vita?

a. Testosterone, se vi è ipogonadismo
b. Inibitori delle fosfodiesterasi
c. Tutte le precedenti
d. Nessuna delle precedenti

Epidemiologia clinica: gli studi osservazionali

E. Ricci, F. Parazzini

Domanda 1: Gli studi caso-controllo possono essere:

a. Solo retrospettivi
b. Solo prospettici
c. Sia retrospettivi che prospettici

Domanda 2: Gli studi caso-controllo:

a. Mettono in relazione una patologia (o un gruppo di patologie) con un'esposizione
b. Mettono in relazione diverse patologie con un'esposizione (o gruppo di esposizioni)
c. Mettono in relazione una patologia (o un gruppo di patologie) con diverse esposizioni

Domanda 3: Gli studi di coorte:

a. Mettono in relazione una patologia (o un gruppo di patologie) con un'esposizione
b. Mettono in relazione diverse patologie con un'esposizione (o gruppo di esposizioni)

c. Mettono in relazione una patologia (o un gruppo di patologie) con diverse esposizioni

Domanda 4: Se vogliamo studiare una malattia rara, scegliamo:

a. Un disegno caso-controllo
b. Un disegno di coorte

Domanda 5: Se vogliamo studiare l'incidenza di una patologia nella popolazione, scegliamo:

a. Un disegno caso-controllo
b. Un disegno di coorte

Domanda 6: Negli studi di coorte la lunghezza del follow-up:

a. È sempre di alcuni anni
b. Dipende dall'esito in studio
c. Dipende dalla numerosità della coorte

Domanda 7: Il confondente è un fattore legato:

a. All'esposizione studiata
b. All'esito in esame
c. Sia all'esposizione che all'esito

Domanda 8: Il confondente ha influenza sulla relazione tra esposizione ed esito:

a. La rafforza
b. La indebolisce
c. Può sia rafforzarla, sia indebolirla

Domanda 9: I risultati degli studi caso-controllo si esprimono in termini di:

a. Odds ratio
b. Rischio relativo
c. Rischio assoluto

Domanda 10: È sinonimo di incidenza:

a. Odds ratio
b. Rischio relativo
c. Rischio assoluto

Successfully Intra-Cytoplasmic Sperm Injection with Cryopreserved-Thawed Spermatozoa in a Male with Seminoma and Azoospermia Post-Chemotherapy. A Case Report

A. Brigandì, M. Perino, A. Abate, M. Tripepi, F. Abate, F. Mastroeni, C. Aragona, V. Benedetto

Domanda 1: Di quante volte, rispetto alla popolazione generale, è aumentata l'incidenza di cancro testicolare negli uomini infertili con alterati parametri seminali?

a. 5 volte
b. 10 volte
c. 15 volte
d. 20 volte

Domanda 2: In quali forme neoplastiche si osservano i peggiori parametri seminali?

a. Linfomi di Hodgkin
b. Linfomi non Hodgkin
c. Tumori testicolari non seminomatosi
d. Seminomi

Domanda 3: Su quali cellule del testicolo agisce principalmente la chemioterapia?

a. Cellule di Leidig
b. Cellule del Sertoli
c. Spermatidi
d. Spermatogoni di tipo A
e. Spermatogoni di tipo B

Domanda 4: Dopo quanto tempo dall'inizio del trattamento antineoplastico si manifesta l'azoospermia?

a. 7-8 settimane
b. 9-10 settimane
c. 11-12 settimane
d. 13-14 settimane

Domanda 5: Fino a quando può persistere, dopo l'inizio della chemioterapia, un'aumentata incidenza di aneuploidia degli spermatozoi?

a. Almeno 18 mesi
b. Almeno 16 mesi
c. Almeno 14 mesi
d. Almeno 12 mesi