

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



Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine

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

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

www.andrologiaitaliana.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)

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.pacinimedica.it



Informations for authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

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

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

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

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

Manuscripts submission

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

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

E-mail: lcastelli@pacineditore.it

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

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

Conflict of Interests

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

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

Manuscript preparation

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

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

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

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

A typewritten copy must always be included.

General instructions for Authors

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

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

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

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

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

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

Authors are asked to use only abbreviations internationally accepted.

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

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

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

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

Examples of the correct format for bibliographic citations:

Journal/articles:

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

Books:

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

Chapters from books or material from conference proceedings:

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

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

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

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

Specific instructions for the various categories of papers

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

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

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

Memorandum for Authors

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

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

Preferably send article by e-mail to pacini.editore@pacineditore.it

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 60; Abroad 70; Single issue 20
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**

Indice

Editoriale

Editorial

Una nuova Rivista per una professione consapevole della propria identità
A New Journal for a Profession Aware of its Own Identity
E.S. Pescatori, P. Turchi **71**

Articoli di aggiornamento

Reviews

Peyronies's Disease: a Review
Malattia di La Peyronie: revisione della letteratura
I. Moncada, R. Cabello, J.I. Martinez-Salamanca, J.I. Monzo, J. Jara, C. Hernández **73**

Gli studi clinici controllati randomizzati: lettura e interpretazione
Controlled, Randomized Clinical Trials: How to Read and Interpret Them
E. Ricci, L. Chatenoud, F. Parazzini **84**

Come gestire i falsi non-responder alla terapia orale nella disfunzione erettile: revisione della letteratura
How to Manage False Non-Responders to Oral Treatment in Erectile Dysfunction: a Review
E.S. Pescatori, B. Drei **95**

Ruolo del testosterone nella regolazione della funzione erettile e cardiovascolare
Role of Testosterone in the Regulation of Erectile and Cardiovascular Function
A. Aversa, R. Bruzziches, M. Pili, G. Spera **102**

Linee guida

Guidelines

Linee guida: come valutarle e come utilizzarle
Guidelines: Assessment and Application
G. Cavallotti **114**

Sintesi delle Raccomandazioni sulle Disfunzioni Sessuali nell'Uomo: Malattia di La Peyronie
Tratto da *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women*, edito da T.F. Lue et al.
Health Publications, Parigi 2004 **124**

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, vol. 12, n. 1, marzo 2005 **127**

Una nuova Rivista per una professione consapevole della propria identità

A New Journal for a Profession Aware of its Own Identity

La novità che la nuova veste dell'Organo Ufficiale della Società Italiana di Andrologia apporta alle tematiche delle funzioni sessuale e riproduttiva, già trattate da altre pubblicazioni in ambito andrologico, è l'inedito taglio educativo con il quale le affronterà. Questa precisa scelta editoriale è il frutto dell'analisi dell'attuale panorama culturale e scientifico Italiano.

La trasformazione del Giornale Italiano di Andrologia in Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva (GIMSeR) nasce infatti da una constatazione: l'Andrologia non la si insegna più, in Italia come altrove. Non è dunque, lo sappiamo bene, una specialità istituzionale e al momento è anche difficile pensare che possa diventarlo. È pertanto più una professione, nata dalla necessità di coprire settori della medicina lasciati scoperti. Una professione alle spalle della quale esiste un movimento scientifico importante. La richiesta, rilevante, di medici esperti in questi campi, ha portato molti colleghi a inventarsi specialisti, in perfetta buona fede scientifica e con molta voglia di fare e di imparare. Questa ricerca di professionalizzazione è però spesso lasciata alla libera iniziativa o è frutto dell'esperienza sul campo. Fare formazione attraverso una Rivista è diventata pertanto una scelta societaria naturale, che noi cerchiamo di tradurre efficacemente in pratica. Il nostro obiettivo principale è offrire materiale informativo attendibile a chi desidera conoscere le norme basilari della branca andrologica, pubblicando contributi autorevoli e di elevato spessore culturale e scientifico.

L'UNESCO ha affermato che "la finalità essenziale di un articolo scientifico è comunicare i risultati di ricerche, idee e discussioni in maniera chiara, concisa e veritiera" ... e ancora ... "la metodologia di pubblicazione è parte integrante del lavoro scientifico, è necessario stabilire delle regole di pubblicazione ben definite e seguire una serie di norme atte a facilitare lo scambio di informazioni tra gli studiosi di tutti i Paesi e a ridurre a percentuali ragionevoli l'incremento del volume delle pubblicazioni". Per poter definire un articolo scientifico come tale esso deve essere diffuso attraverso una pubblicazione valida, cioè attraverso una rivista di prestigio, che compaia negli indici internazionali. Nostro preciso intento è quello di acquisire l'autorevolezza ne-

cessaria a comparire in tali indici, e questo risultato potremo ottenerlo solo attraverso la pubblicazione di lavori che abbiano caratteristiche di integrità scientifica. Siano essi articoli originali, cioè un'informazione scritta che presenta i risultati di una ricerca, siano articoli di revisione, che non presentano dati originali ma che riportano lo stato attuale delle conoscenze su un determinato argomento. Questi ultimi in particolare si prestano in maniera ideale alle finalità del GIMSeR. La loro utilità deriva dall'orientamento attuale della medicina basata sulle evidenze e dalla necessità di adeguare i percorsi formativi alle linee guida più accreditate.

Ad oggi esiste, probabilmente, un limite culturale diffuso in ambito specialistico andrologico, per cui il professionista che si trova in possesso di informazioni di interesse rilevante non sempre sa come esprimerle e trasmetterle alla comunità scientifica. Il come scrivere un lavoro scientifico non viene insegnato nelle università e spesso questa abilità la si sviluppa coltivando l'interesse per la lettura e, in particolare, acquisendo la capacità di imparare il come leggere un lavoro scientifico. Sulla base di questa constatazione abbiamo pensato alla realizzazione di un corso che fornisca le norme basilari della pubblicazione di articoli scientifici. Il Corso, curato dalla redazione di questa Rivista, dal titolo "Strategie per Autori e Revisori: come scrivere e valutare un lavoro scientifico", si terrà il primo ottobre durante il Congresso Nazionale della Società Italiana di Andrologia ad Arzachena, Località Liscia di Vacca (Sassari). Nel suo ambito verrà illustrato come deve essere strutturato un lavoro scientifico, con una serie di informazioni di base e al tempo stesso molto pratiche sui passi da fare per passare dall'idea di un lavoro alla sua impostazione, dal suo sviluppo alla scrittura, dalla scelta della rivista fino all'invio. Inoltre, ritenendo fondamentale, per scrivere bene, sviluppare la capace di leggere correttamente e con spirito critico, viene ampiamente illustrato il ruolo del revisore, quali punti questi deve essere in grado di valutare e quali errori deve rilevare, da quelli formali, grammaticali, di stile e di rispetto delle norme editoriali, fino a quelli sostanziali e di integrità scientifica, come informazioni, presupposti o metodi non corretti, uso di test inappropriati, fino alla violazio-

ne di principi etici. Il corso è rivolto agli specialisti di area andrologica, interessati ai temi della sessualità e della riproduzione e, in particolare, a coloro che sono interessati a diventare revisori.

Anche questo secondo numero ospita lavori che riteniamo abbiano un contenuto scientifico, formativo e pratico tale da costituire strumenti preziosi per l'Andrologo di oggi. In particolare segnaliamo un'ampia review curata da Ignacio Moncada sulla malattia di La Peyronie, cui dedichiamo la copertina di questo numero. A oltre 270 anni dalla sua prima descrizione questa patologia rimane in gran parte un mistero per la medicina e un tormento per il paziente, nonostante la chirurgia offra possibilità correttive sempre più efficaci.

Viene poi affrontato il tema dei dropout nella terapia della DE con gli inibitori della PDE5, sia da un punto di vista generale che con un'ampia review sulla DE nell'ipogonadismo. Nell'ottica infine di fornire dei validi strumenti culturali per interpretare quanto prodotto oggi dalla Comunità Scientifica, anche questo secondo numero ospita due contributi "tecnici": uno sull'elaborazione e l'utilizzo delle linee guida, l'altro sulla lettura ed interpretazione degli studi clinici controllati randomizzati.

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

Peyronie's Disease: a Review

Malattia di La Peyronie: revisione della letteratura

I. MONCADA, R. CABELLO, J.I. MARTINEZ-SALAMANCA, J.I. MONZO, J. JARA, C. HERNÁNDEZ

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid Spain

Key words: Peyronie's disease, Induratio Penis Plastica, erectile dysfunction, oral treatment, surgery

Parole chiave: *Malattia di La Peyronie, Induratio Penis Plastica, disfunzione erettile, terapia orale, chirurgia*

Summary

Aim. Peyronie's Disease is characterized by the formation of a fibrous plaque within the tunica albuginea of the corpora cavernosa. This plaque results in symptoms ranging from pain and penile curvature to erectile dysfunction. The etiology of Peyronie's disease remains uncertain, and there is no cure at this time. Many articles have been written about Peyronie's, including speculation about its etiology and the "best" methods for its treatment. The aim of this review article is to establish the state of the art in Peyronie's disease management.

Methods. We have done a bibliographic review of the history, pathophysiology, medical, and surgical treatments for Peyronie's disease.

Results. The standard of care is to treat Peyronie's in a conservative way, with expectant medical management, until the process has stabilized for 12-18 months. Besides pain relief, few patients will experience any significant disease regression as a result of medical management. During the chronic phase of Peyronie's disease, those with disabling curvature may require surgical intervention.

Conclusion. This review clearly illustrates that there is not a well defined unique best treatment option(s) for men with Peyronie's.

Riassunto

Obiettivo. *La malattia di La Peyronie è caratterizzata dalla formazione di una placca fibrosa nel contesto della tunica albuginea dei corpi cavernosi. Questa placca produce un corredo clinico che spazia da dolore e curvatura peniena a deficit erettile. L'eziologia della malattia di La Peyronie rimane oscura, e non è attualmente disponibile una sua cura. È presente una ricca letteratura sulla malattia di La Peyronie, comprensiva di speculazioni sulla sua eziologia, e dei metodi "migliori" di trattamento. Lo scopo di questa review è di fornire lo stato dell'arte sul trattamento della malattia di La Peyronie.*

Metodi. *Revisione della letteratura esistente in merito a storia clinica, fisiopatologia, terapie mediche e chirurgiche per la malattia di La Peyronie.*

Risultati. *L'approccio standard è il trattamento conservativo della malattia di La Peyronie, mediante vigile gestione medica, fino a stabilizzazione del processo (12-18 mesi). A parte un miglioramento della sintomatologia algica, pochi pazienti assistono ad una remissione significativa quale risultato del trattamento medico. Nel corso della fase cronica della malattia di La Peyronie i pazienti con curvatura invalidante possono necessitare di correzione chirurgica.*

Conclusioni. *La rassegna illustra chiaramente che non c'è un'unica ben definita miglior opzione di trattamento per l'uomo con malattia di La Peyronie.*

Introduction

Peyronie's Disease was "popularized" by 1743 by Francois Gigot de la Peyronie – a surgeon of King Louis XV of France. De la Peyronie initially recommended that treatment for this condition should include Barege spa water and mercurial ointments. We know today that Peyronie's Disease (or Induratio Penis Plastica) is characterized by the formation of a fibrous plaque within the tunica albuginea of the penile corpora cavernosa.

This plaque results in a painful, curved erection that makes intercourse difficult or impossible. For those with a minimal plaque and only mild curvature, reassurance from a physician that this is a benign condition may be all that the patient needs. Most patients, however, will opt for some form of medical management, the goals being disease stabilization and functional improvement. A subset of patients who are afflicted with a disabling deformity may find that the best treatment option would be surgery¹. Although multiple treatment

options exist, the desired outcome goals remain relieving pain, minimizing deformity, and maximizing coital effectiveness.

Epidemiology

This disease process is uncommon, occurring in 0.3 to 7% of Caucasian men², while rarely affecting African-American men. Since corporal elasticity diminishes with age, it is understandable that most men who seek medical attention do so later in life – typically in their fifth decade. However, not all men seek attention for, or feel bothered by, their disease. An autopsy study of 100 men without known Peyronie’s disease demonstrated that 22% had asymptomatic fibrotic lesions of the albuginea indicating that these asymptomatic lesions may develop “naturally” when increasing age and sexual activity are combined³. Additional correlates to Peyronie’s have included Dupuytren’s contractures, plantar fascial contractures (Lederhose’s disease), tympanosclerosis, trauma, urethral instrumentation, diabetes, gout, Paget’s disease, and even the use of beta-blockers (Tab. I)⁴. A familial pattern of inheritance has been associated with HLA-B7 antigens and Dupuytren’s contractures^{4,6}. There is a 10-40% chance that a descendent of a patient with Dupuytren’s will also inherit that autosomal dominant disorder⁵. 15% of Dupuytren’s patients will also eventually develop Peyronie’s¹. This possibility of a genetic predisposition can be supported by two observations: 1) dog studies have not demonstrated post-traumatic Peyronie’s-like le-

sions, and 2) if direct penile trauma was the only factor/element required for plaque formation, the expected incidence would be much higher^{7,8}. Other studies have shown associations with tissue types HLA-B27, HLA-A1, HLA-DQw2, and HLA-DQ5^{5,9-11}.

Although these HLA associations initially spurred an interest in the possibility of autoimmune or infections etiologies, no compelling evidence for either of these processes has been demonstrated.

Even though there is no evidence to suggest that the epidemiology of this disease is changing, some experts believe that the clinical incidence of Peyronie’s is increasing¹¹. A possible explanation for this observation could be related to the recent increased awareness of sexual dysfunction, and the effective and more common treatment of this condition.

Etiology

Peyronie’s is a disease process that primarily affects the tunica albuginea. The origins of the inflammatory response that eventually result in the offending plaque are not fully understood. The most plausible theory to explain this process is that the stretch- and bend-trauma, which may occur during sexual intercourse, can result in tunical delamination – predominately along the dorsal cavernosal surface, where the mid-line septum inserts¹². Delamination not only incites inflammation, induration, and fibrin deposition, but also activates fibroblasts and leukocyte reactions¹³. The process starts along the dorsal tunica, which is comprised by an outer longitudinal and inner circular layers. With buckling penile trauma and associated shear forces, these two layers delaminate, resulting in microvascular injury and hematoma formation^{14,15}. The resulting inflammatory reaction causes an influx of macrophages, neutrophils, and mast cells that secrete cytokines, autocooids, and vasoactive factors, many of which then become involved in the creation of fibrosis¹⁴.

Recent studies have implicated platelets, arising from a tunical hematoma, as the ringleader for plaque formation. Not only do platelets release fibrin – which become incorporated into the scar – but they also release serotonin, platelet-derived growth factors, and transforming growth factors. It has been proposed that the avascular nature of the tunica albuginea impedes clearance of growth factor products. Particularly detrimental is transforming growth factor (TGF) that in large doses has the unique abili-

Tab. I. Correlates with Peyronie’s Disease. *Correlati della Malattia di La Peyronie.*

1. Hereditary
 - i. Dupuytren’s contractures
 - ii. Plantar fascial contractures (Lederhose’s disease)
 - iii. HLA-B7
2. Injury
 - i. Trauma
 - ii. Urethral instrumentation
3. Medical conditions
 - i. Diabetes
 - ii. Gout
 - iii. Paget’s disease
 - iv. Tympanosclerosis
4. Medications
 - i. Beta-blockers

ty to auto-induce inflammatory responses¹⁶. This means that TGF can lead to an ongoing, smoldering, inflammatory process, that results in disordered healing¹¹. TGF binds to cell surface receptors, and activates connective tissue synthesis while slowing scar reabsorption by inhibiting collagenases¹⁷. This newly synthesized connective tissue contains excessive amounts of type III collagen, rendering the Peyronie's scar particularly prone to wound contraction. The replacement of normally elastic tunica with rigid and contraction-prone type III collagen often leads to another problem associated with Peyronie's – erectile dysfunction.

Peyronie's Disease and Erectile Dysfunction

The reported incidence of erectile dysfunction (ED) with Peyronie's disease varies in part, due to the plethora of ED-related co-morbidities found with this age group. Although some see ED as a late-developing feature¹¹, the overall risk for Peyronie's specific ED at any age is 30%¹⁸. The most popular explanation describes venous leakage as a result of reduced tunical compliance. This loss of compliance is the result of type III collagen replacing the normal complement of elastic fibers. This rigid segment of tunica (plaque) is unable to occlude venous cavernosal blood efflux, which results in a segmental venous leak and detumescence. This process has been appropriately labelled “veno-occlusive dysfunction”. However, not all of Peyronie's-related ED can be explained by venous dysfunction. Lopez and Jarow studied 76 patients and found venoocclusive dysfunction 59% of the time. The remaining 41% of this sample had arterial disease¹⁹. Three additional factors were found to be commonplace with Peyronie's-related ED. The occurrences that show this problem is much more than a simple hydraulic defect are that: 1) the penile deformity can make sexual activity difficult, if not impossible, 2) a flail penis can cause a segmentally-absent tumescence, and 3) performance anxiety is related to the presence of the physical abnormality²⁰.

Psychological Impact

Many men find their penile deformity so anxiety provoking that it interferes with their ability to maintain or even obtain erections. In a small study (n = 20) us-

ing duplex ultrasonography to evaluate men complaining of dysfunction, 90% had a “functional” rather than organic cause for their ED²¹. In fact, the psychological impact may be so extensive that residual psychological aspects can continue to impede even the best surgical results¹⁴. To minimize the emotional toll of this disease process and the treatment thereof, Jones suggests that patients and their partners hear their physicians reinforce the need to “keep sexual expression alive, and, be active to whatever degree possible at each state of the progression or regression of their Peyronie's disease course”²².

In Peyronie's disease, the line between psychological and organic ED is often blurred. Unlike other causes for ED, where 90% are primarily organic, those with Peyronie's often have mixed etiologies that respond best to multi-modal therapy.

Clinical Presentation

The relative ease in diagnosing Peyronie's is offset by the plethora of treatment protocols found in literature. Most patients present with concerns about a penile lump, curvature, or painful erections (Fig. 1). A short list of differential diagnoses, such as congenital chordee, dorsal vein thrombosis, infiltrative cancer, or a sexually transmitted disease need to be excluded. When that is accomplished the diagnosis of Peyronie's becomes rather straightforward. As part of the initial workup, it is important to record plaque dimensions (consider ultrasonographic determina-

Fig. 1. Dorsal angulation in a patient with Peyronie's disease. *Curvatura dorsale in un paziente con malattia di La Peyronie.*



tion), degree of penile curvature/angulation, presence of ED, disease time interval, and sensation of pain. Other more involved evaluations, such as color Duplex sonography, cavernosometry, or even photographs, are not routinely necessary unless the patient is contemplating surgical correction. If surgical treatment becomes necessary, these studies help with informed consent by establishing a preoperative baseline of erectile function and degree of deformity, and have also been used to predict postoperative results. For instance, Jordan demonstrated a positive linear association between preoperative sexual function and postoperative results²³.

Medical Management

Treating Peyronie's should begin with education for the patient and his partner concerning the typical disease timeline and its varied degrees of progression. In general, they should be told that the disease process begins with an acute inflammatory phase, which lasts 6-18 months and is associated with gradual resolution of pain and, plaque remodeling. Subsequently, during the chronic phase, plaque size and penile curvature stabilize. For some men with minimal symptoms reassurance may be all that is required. Most patients, however, opt for some form of treatment. That treatment should be both goal-directed and individualized to best meet each patient's needs. Although rates of complete plaque resolution have been reported in up to 13% of the patients studied²⁴, most authorities suggest that physicians inform their patients that Peyronie symptoms will not likely resolve spontaneously. For this reason, patients should be encouraged to start medical therapy as soon as possible. It is important to note that the most dramatic results in improving the negative aspects of Peyronie's have been seen in those patients who were treated in the early-stage of their disease¹³. Unfortunately, there is no definitive medical therapy for Peyronie's disease. Witness to this fact is the long list of historical treatment options, none of which have been proven completely effective. Gelbard believes that the perfect candidates for medical therapy, however, would include those men who are able to engage in intercourse even though they have severe or disabling curvature, and who also have either had the disease process for less than a year, or, who have not yet reached a stable state. Patients with evolving or changing plaque should continue medical therapy until their disease has stabilized, or for at least 12 months, whichever is longer.

More and more evidence has espoused the importance of counselling and emotional support as important adjuncts to medical therapy¹. This helps to not only keep patients informed of their disease process, but also enables them to maintain realistic goals regarding therapeutic outcomes.

ORAL

1) *Vitamin E*: 800-1000 I.U. QD in divided doses. Scardino and Scott first reported the antioxidant effects of Vitamin E in 1948. In uncontrolled trials they observed 78% decrease in curvature and 91% reduction in plaque size when patients were given Vitamin E²⁵. More recently, at a 1993 NIH Conference on Peyronie's Disease, Devine and Snow reported a 99% reduction in pain and a subjective 13% reduction in curvature in 105 men taking vitamin E. This occurred despite the fact that 70% had no objective change in their condition²⁶! Low cost and excellent tolerability continue to make this agent a popular treatment modality – especially for the reduction of pain.

2) *Colchicine*: 0.6 mg PO BID-TID for 3 months. Gelbard originally proposed the use of colchicine in 1995 (personal communication). Colchicine is an antimicrotubular agent that binds tubulin, and thereby inhibits leukocyte adhesion and motility. In addition, colchicine inhibits cellular mitosis, and inhibits the proliferation of both fibroblasts and inflammatory cells. A third way colchicine acts to inhibit inflammation is to block the lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism¹⁴. Its ability to reduce collagen synthesis, by interfering with transcellular movement of procollagen and increasing collagenase activity, (see "future treatment" section) makes colchicine an exciting adjunct for treating Peyronie's^{14 27 28}.

In an uncontrolled study Akkus followed 24 patients for 3 to 5 months and reported 11% had a slight and 26% a marked decrease in curvature. 50% noted a decrease in plaque size. Although colchicine is generally well tolerated, up to one-third of men can experience diarrhea²⁹.

3) *Potassium aminobenzoate (Potaba)*: 12-20 gm PO QD for 3 months. In 1959, ten years after the start of vitamin E therapy, Zarafonitis and Horrax reported Potaba as a successful way to treat Peyronie's³⁰. In their original study of 21 patients, 100% reported less pain, 82% experienced a reduction in curvature, and 76% had "resolution" of their plaque. A more realistic response may relate to the 57% (n = 2,653) of patients who described plaque reduction in a study

reported by Hasche-Klunder³¹. More recently, Carson demonstrated that 26% (8/21) of patients had complete resolution of penile angulation, while 58% (18/31) had decreased plaque size³². Although Potaba's mechanism of action is poorly understood, it is thought that a reduction in fibrogenesis occurs as a result of local reduction of serotonin levels. The reduction in fibrogenesis is accomplished by increased oxygenation of tissues and increased monoamine oxidase activity. Excitement about Potaba's above-average efficacy, however, is tempered by its relative high cost and negative gastrointestinal side effects.

4) *Tamoxifen*: 20 mg PO BID for three months Tamoxifen is a non-steroidal anti-estrogen that affects the inflammatory response by facilitating release of TGF- β from fibroblasts. Interestingly, in large amounts, TGF- β causes an auto-increase in the local inflammatory response – which would worsen Peyronie's (see etiology section). On the contrary, in small doses – such as those seen after tamoxifen – reductions in the inflammatory response, fibroblast production, and angiogenesis could be demonstrated³³. Once again, however, a lack of controlled, longterm studies limits the reliability of this form of treatment. In 1992, Ralph studied 36 patients and reported 80% (16/20) had improvement in their level of penile pain, 35% (11/31) less curvature, and 34% (12/35) reduced plaque size³⁴. On the other hand, Teloken could not demonstrate a therapeutic advantage in his small, but controlled study using Tamoxifen³⁵. The best results have been seen in patients with early stages of this disease and in those with biopsy-confirmed inflammation.

Fig. 2. Intralesional injection. *Iniezione intralesionale*.



INJECTION THERAPY (FIG. 2)

1. *Verapamil*: Intralesional injection, 10 mg every other week, 12 injections. In 1994, Levine was the first to suggest intra-lesional injections of a calcium channel blocker to treat Peyronie's³⁶. Conceptually, this was an extension of bench research, which demonstrated that verapamil could retard scar formation by both the induction of collagenase activity and by blocking calcium – which is required by fibroblasts to effectively extrude collagen³⁷. Once again, early studies using verapamil injections were not controlled and had small numbers (12 patients completed the study), but did demonstrate that 100% of the men with an hourglass deformity had improvement, 91% had reduced pain, and 42% and 58% had subjective reports of reduced curvature and improved sexual function respectively³³. Follow-up studies suggested that the best results have been seen in men with small (< 4 cm) non-calcified plaques and an angulation of less than 30 degrees^{11 38}. Other than ecchymosis, no other adverse events from verapamil injections (such as hypotension) have been reported.

2. *Steroids*: Dexamethasone and long-acting triamcinolone have been reported. The best results have been seen in men with small, firm, discrete plaques. Serious side effects such as local tissue atrophy and tissue fibrosis limit widespread use³⁹. In fact, performing surgery after steroid injections puts the neurovascular bundle at increased risk of injury – tissue planes blur as a result of steroid use.

3. *Collagenase*: The concept of intra-lesional injections to treat Peyronie's actually started a decade prior to verapamil injections. Gelbard investigated *in-vitro* and *in-vivo* collagenase in 1982 and 1985 respectively. Also, Walsh stated that clostridial collagenase could dissolve surgically excised plaque tissue⁴⁰. He subsequently injected collagenase directly into the plaque of 31 men. 65% reported reduced curvatures, with the best results seen in those with small plaque deposits⁴¹. Due to recent successes in treating orthopedic contracture disorders, such as Dupuytren's disease, a resurging interest in the use of collagenase has occurred.

4. *Interferon*: 1-3 million units, from 3-times a week to once every other week. The concept of injecting interferon into Peyronie's plaque grew from bench research on fibroblasts in 1991. In that study, Duncan used fibroblasts from actual penile plaque to demonstrate that interferon alpha-2b: 1) decreased the rate of fibroblast proliferation (in a dose-dependent fashion), 2) decreased the production of extracellular collagen, and 3) increased the production of collagen-

sases⁴². Four years later, Wegner was the first to report results of intralesional interferon alpha-2b⁴³. Since then, several clinical studies have been published with varied outcomes^{44 45}. Overall, the mean objective improvement in plaque size has been 20-degrees: the best result realized in plaques less than 4 centimeters¹¹. Unfortunately, most, if not all patients suffered flu-like side effects, sinusitis, and arthralgia. Whether or not standardized dosing schedules can effectively reduce side effects, while maintaining efficacy, needs to be determined.

5. *Parathyroid Hormone*: 50 units every week for 8 weeks.

This historical approach to treating Peyronie's was reported by Morales in 1975. Excess parathyroid hormone has been known to depress collagen synthesis and promote collagen degradation. As seen with many other therapies, pain reduction occurred in all patients. Subjectively, 67% (8/12) of men reported decreased curvature. No alterations in serum calcium or phosphorus were reported in any patient⁴⁶.

ENERGY TRANSFER

This treatment modality includes shock wave lithotripsy, laser and ultrasound therapy, and orthovoltage radiation. Although research continues to improve these modalities, energy transfer options have yet to become mainstream in the United States.

TOPICAL TREATMENT

1. *Topical Verapamil Cream*: as mentioned previously, calcium channel blockers inhibit the synthesis and secretion of extra cellular matrix proteins and, in addition, may degrade scar tissue by increasing collagenases. In order to simplify treatment and avoid penile injections while maintaining benefits, the effectiveness of verapamil by topical administration was evaluated. A double-blind randomized analysis over three-months demonstrated that when compared to placebo, patients receiving topical verapamil had significant improvements in curvature and erectile quality, as well as decreased plaque size⁴⁷. The exact mechanism for improvement with this treatment may be hard to explain. In a small study of men who agreed to have topical verapamil applied prior to penile prosthesis surgery, no verapamil was seen within the dorsal tunical biopsy obtained at the time of surgery. This statistic implies a lack of verapamil absorption into the region affected by Peyronie's. On the other hand, systemic verapamil absorption was identified by urinary excretion⁴⁸.

2. *Iontophoresis* (Fig. 3): iontophoresis is the electro-

Fig. 3. Iontophoresis. *Iontoforesi*.



kinetic transdermal transport of charged molecules into diseased tissue. Use of this technology in Peyronie's has been extrapolated from successful applications for the treatment of arthritis and other soft tissue diseases. In 1995, Montorsi reported effectively treating Peyronie's by transporting dexamethasone and verapamil to the plaque using iontophoresis⁴⁹. A more recent study (Riedl, 2000) exposed 100 men to iontophoresis carrying dexamethasone, lidocaine and verapamil. In this case 96% reported less pain, 37% described a subjective improvement in curvature, and 53% experienced a reduction in plaque size. Unfortunately, 15% had recurrence of their disease at 5.5 months⁵⁰.

Surgical Treatment

In most men, medical treatment for Peyronie's will result in pain-free erections. Unfortunately, only a fraction will experience any significant straightening of their phallus. Because of this, particularly for those men with more severe curvature, most contemplate surgical intervention at some time. At this point, it is imperative that patients understand that surgery is not a cure for the disease process. Because of this, guidelines exist to determine which patients will achieve the best surgical outcomes (Tab. II)^{51 52}. Surgical options include: (1) penile prosthesis, (2) tunical lengthening (grafting), and (3) tunical shortening (a Nesbit-like plication). The best possible surgical outcome requires both careful patient selection, and the realization that some cases require a combination of procedures. A combination of patient preference and his willingness to accept risk will often direct the sur-

Tab. II. Peyronie's: Best Surgical Outcomes. *Malattia di La Peyronie's: migliori risultati clinici.*

1. Evidence for stable disease.
 - a. 12-18 months from onset of disease. Patient in *chronic phase* of disease.
 - b. Stable curvature for at least 6 months.
 - c. Painless curvature
 - d. Extensive plaque calcification
2. Failure to improve with conservative measures.
3. Unable to engage in coitus.
 - a. Extensive deformity
 - b. Ventral deformity (causes more difficulty with penetration than dorsal or lateral defects)
 - c. Associated erectile dysfunction
 - i. Hourglass deformity
 - ii. Hinge segment
4. Both patients and partner must understand goals, risks, and limitations of proposed surgery.

gical approach. For instance, to minimize penile shortening some men choose a grafting procedure in spite of a risk of erectile dysfunction. On the other hand, those who wish to minimize the risk of erectile dysfunction most likely choose a Nesbit-like procedure.

PENILE PROSTHESIS

Penile prosthesis implantation is typically reserved for the treatment of patients who have erectile dysfunction (ED) associated with Peyronie's. As medical treatments for ED advance, fewer patients require implantation as their best treatment option. Fortunately, the corporal tissue underlying Peyronie's plaque is "uniformly uninvolved"¹. Because of this, most patients with mild-to-moderate curvature can expect an excellent outcome simply by cylinder insertion. On the other hand, for cases of severe deformity, intra-operative "remodeling" of the penis over inflated cylinders has been quite effective⁵³. When remodeling alone is ineffective, however, a judiciously placed incision or graft may further enhance the surgical outcome (Fig. 4).

TUNICAL SHORTENING

In 1965, Nesbit was the first to describe removal of tunical ellipses opposite an inelastic corporal segment to treat congenital penile curvature⁵⁴. Fourteen years later, this technique finally translated into a successful treatment option for Peyronie's disease⁵⁵. Modifications that have simplified, and thereby also reduced morbidity, include the transverse closure of longitudinal corporotomies^{56 57}, and an incision-free suture-based imbrication⁵⁸. Overall, success rates have improved with better patient selection and the addition of a non-absorbable suture to each plication site. This reduces long-term distraction failures. The best candidate for tunical shortening should have ad-

equated erections, a mature plaque without concomitant hourglass deformity, a curvature of less than 60 degrees, and adequate penile length. The most common "complication" of this procedure is loss of penile length, which fortunately, rarely affects sexual relations. In fact, overall success rates for the original Nesbit procedure were 82% (n = 295)^{59 60}, with rates of 79-95% reported for Nesbit-modifications^{56 57 61 62}. Other adverse events include phimosis, penile narrowing, ED, suture granuloma, and palpable suture lumps¹¹. Plication techniques will remain an important treatment option for Peyronie's. From a surgeon's point of view, it is a relatively straightforward surgical procedure that also lends itself to enhancing, or "touching-up", other operative approaches. From a patient's perspective, it carries the lowest risk (5%) of post-operative ED¹.

TUNICAL LENGTHENING

Inclusion criteria for tunical lengthening contrast with those just mentioned for plication. Surgeons should consider grafting men with a shorter phallus, more proximal plaque, and a curvature greater than 60-degrees. Additionally, those patients with an hourglass deformity or a lateral curvature bend seem to do better with grafting procedures. Replacement of diseased tunica was largely unsuccessful until Devine and Horton introduced dermal grafting in 1974⁶³. Since then, an array of grafting materials have been studied and include autologous tissue such as temporalis fascia, dura mater, tunica vaginalis, vascularized preputial, and dorsal/saphenous veins; cadaveric tissues such as dermis, fascia, and pericardium; and lastly, synthetic materials such as Dacron, Gore-Tex, and silastic^{11 13}. Unfortunately, no material has been found that perfectly replaces diseased tunica albuginea. Also, in addition to not hav-

Fig. 4. Modelling over a penile prosthesis. *Rimodellamento su protesi peniena.*



ing optimal grafting material, another problem with this type of management rests with the concept of “complete” plaque excision. First, it appears that the deleterious histological effects of Peyronie’s extends well beyond “visibly” altered tunica vaginalis, making the goal of complete surgical excision a difficult, if not impossible, task. Second, grafting large areas seems to have a negative effect on erectile function, resulting in ED rates as high as 25%¹. Lastly, although initial surgical results were excellent, graft contracture and long-term failures resulted in a disappointing 17% re-operation rate⁶⁴.

In an effort to improve complication rates associated with plaque excision, Gelbard and Hayden (1991) introduced the concept of plaque “incision” with grafting⁶⁵. Apparently, less disruption of the tunica and its underlying erectile tissue resulted in improved rates of postoperative erectile function¹¹. Of all the grafting materials available, the optimal replacement for diseased tunica albuginea has yet to be determined.

1. Autologous tissue may be seen as the gold standard. For instance, temporalis fascia is strong, relatively avascular, and due to its low metabolic requirements, has little tendency to contract¹.

2. Dermal grafts are also popular. However, the secondary incision required for graft harvesting is seen as a drawback for some surgeons. An additional drawback is graft contracture. Studies report recurrent penile curvature (35%), progressive shortening (40%), and a 17% re-operation rate at 10 years^{66,67}.

3. Cadaveric pericardium (Tutoplast) offers good results by coupling excellent tensile strength and multi-directional elasticity/expansion by 30%⁶⁸, while

avoiding secondary, tissue-harvesting incision(s). The drawback, similar to dermal grafting, however, is contraction with recurrent penile curvature. In a retrospective telephone interview, 44% of patients with pericardium grafting reported recurrent curvature, although most continued to have successful coitus and were pleased with their outcomes⁶⁹.

4. Small intestinal submucosa (SIS) is a collagen-based xenogenic graft derived from the submucosal layer of the porcine small intestine. It has been shown to promote tissue-specific regeneration⁷⁰, and supports the growth of endothelial cells. SIS acts as a scaffold to promote angiogenesis, host cell migration and differentiation – resulting in tissue that is structurally and functionally similar to the original⁶⁸. In small numbers, SIS has been used successfully to repair severe chordee and Peyronie’s without significant contraction or histological alterations^{70,71}. SIS holds promise as a tunical substitute, but needs more clinical and long-term study before widespread Peyronie’s use can be suggested.

5. Vein Grafts have the theoretical advantage of endothelial-to-endothelial contact when grafted to underlying cavernosal tissue⁶⁸. Two sources for this type of graft include the saphenous vein and dorsal penile vein. Once again, post-operative curvature (20%) and penile shortening (17%) are potential disadvantages when using venous grafts. In addition, a small group of patients (5%) experience graft herniation^{72,73}.

6. Rotational flaps of tunica vaginalis.

7. Synthetic material: Gortex.

Tunical excision (preferably incision) with grafting offers an excellent surgical option for men with curvatures over 60-degrees and good erectile function that are willing to risk a higher rate of post-operative ED. Although the best grafting material has yet to be determined, the authors use pericardium. SIS grafting, however, seems to offer many benefits, but also requires additional clinical trials.

The use of a penile extender device (Fig. 5) on an 8 to 12-hour daily regimen has been advocated as an effective and safe way to minimize loss of penile length in patients operated for Peyronie’s disease⁷⁴.

Conclusions

Unfortunately, although a multitude of articles have been written about the Peyronie’s disease, very little definitive material is available to direct, or standardize, the treatment of this disease. The authors hope

Fig. 5. Andro-penis device in use. *Distanziatore penieno*.



References

- ¹ Gelbard MK. *Peyronie's Disease*. AUA Update Series 2002;lesson 29, volume XXI.
- ² La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, Boffini A, Colombo F, Andriani E, et al. *Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years*. Eur Urol 2001;40:525-30.
- ³ Smith BH. *Subclinical Peyronie's Disease*. Am J Clin Path 1969;52:385-90.
- ⁴ Carrieri MP, Serraino D, Palmiotto F, Nucci G, Sasso F. *A case-control study on risk factors for peyronie's disease*. J Clin Epid 1998;51:511-5.
- ⁵ Ralph DJ, Schwartz G, Moore W, Pryor JP, Ebringer A, Bottazzo GF. *The genetic and bacteriologic aspects of Peyronie's disease*. J Urol 1997;157:291-4.
- ⁶ Newberg LM, Bias WB, Ocher MC, Walsh PC. *Identification of an inherited form of Peyronie's disease with autonomic dominant inheritance and association with Dupuytren's contracture and histocompatibility B7 cross-reacting antigens*. J Urol 1982;128:48-51.
- ⁷ Pryor JP, Hill JT, Packham DA, Yates-Bell AJ. *Penile injuries with particular reference to injury to the erectile tissue*. Br J Urol 1981;53:42-6.
- ⁸ Hinman F. *Etiologic factors in Peyronie's disease*. Urol Int 1980;35:407-13.
- ⁹ Rompel R, Weidner W, Mueller-Eckhardt G. *HLA association of idiopathic Peyronie's disease: an indication of autoimmune phenomena in etiopathogenesis?* Tissue Antigens 1991;38:104-6.
- ¹⁰ Nachtsheim DA, Rearden S. *Peyronie's disease is associated with an HLA class II antigen HLA-DQ5, implying an autoimmune etiology*. J Urol 1996;156:1330-4.
- ¹¹ Gholami SS, Lue TF. *Peyronie's Disease*. Urol Clin NA 2001;28:377-90.
- ¹² Devine CJ, Somers KD, Ladaga LE. *Peyronie's disease: pathophysiology*. Prog Clin Bio Clin Bio Res 1991;37:355-8.
- ¹³ Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ. *Peyronie's Disease: Etiology, Medical, and Surgical Therapy*. J Androl 2000;21:347-54.
- ¹⁴ Lewis RW, Jordan GH. *Surgery for Erectile Dysfunction*. In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein, eds. *Campbell's Urology 8th Edition*. Philadelphia: 2002, pp. 1696-1709.
- ¹⁵ Somers KD, Dawson DM. *Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque*. J Urol 1997;157:311-5.
- ¹⁶ Border WA, Noble NA. *Transforming growth factor beta in tissue fibrosis*. NEJM 1994;331:1286-92.
- ¹⁷ El-Sakka AI, Hassan MU, Nunes L, Bhatnagor RS, Yen TS, Lue TF. *Histological and ultrastructural alteration in an animal model of Peyronie's disease*. Br J Urol 1998;81:445-52.
- ¹⁸ Weidner W, Schroeder-Printzen I, Weiske W, Vossner R. *Sexual dysfunction in Peyronie's disease: An analysis of 222 patients without previous local plaque therapy*. J Urol 1997;157:325.
- ¹⁹ Lopez JA, Jarow JP. *Penile vascular evaluation of men with Peyronie's disease [comments]*. J Urol 1993;149:53-5.
- ²⁰ Ralph DJ, Pryor JP. *Peyronie's disease*. In: Carson CC, Kirby R, Goldstein I, eds. *Textbook of Erectile Dysfunction*. Isis Medical Media: Boca Raton 1999, p. 521.
- ²¹ Ralph DJ, Hughes T, Lees WR, Pryor JP. *Pre-operative assessment of Peyronie's disease*. J Urol 1996;155:159-62.
- ²² Jones WJ. *Counseling men with sexual dysfunction*. AUA Update Series 1997;XVI:178-84.
- ²³ Jordan GH, Angermeier K. *Preoperative evaluation of erectile function with dynamic infusion cavernosometry/cavernosography in patients undergoing surgery of Peyronie's disease: Correlation with postoperative results*. J Urol 1993;150:1138-42.
- ²⁴ Gelbard MK, Dorey F, James K. *The natural history of Peyronie's disease*. J Urol 1990;144:1376-80.
- ²⁵ Scardino PL, Scott WW. *The use of tocopherols in the treatment of Peyronie's disease*. Ann NY Acad Sci 1949;52:390-401.
- ²⁶ NIH Consensus Conference. *Impotence. NIH Consensus De-*

- velopment Panel of Impotence. JAMA 1993;270:83-90.
- 27 Ehrlich H, Bornstein P. *Microtubules in transcellular movement of procollagen*. Nature 1972;238:257-60.
 - 28 Harris EJ, Krane S. *Effects of colchicines on collagenase in culture of rheumatoid synovium*. Arthritis Rheum 1971;14:669-84.
 - 29 Akkus E, Carier S, Rehman J, Breza J, Kadioglu A, Lue TF. *Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study*. Urol 1994;44:291-5.
 - 30 Zarafonitis CD, Horrax TM. *Treatment of Peyronie's disease with Potaba*. J Urol 1959;81:770-2.
 - 31 Hasche-Klunder R. *Treatment of Peyronie's disease with para-aminomnzoacidic potassium (Potaba)*. Urologe 1978;17:224-7.
 - 32 Carson CC. *Potassium para-aminobenzoate for the treatment of Peyronie's disease: is it effective?* Tech Urol 1997;3:135-9.
 - 33 Colletta AA, Wakefield LM, Howell FV, van Roozendaal KE, Danielour D, et al. *Anti-oestrogen induced secretion of transforming growth factor beta from human fetal fibroblasts*. Br J Ca 1990;62:405-9.
 - 34 Ralph DJ, Brooks MD, Botazzi GF. *The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen*. Fr J Urol 1992;70:648-61.
 - 35 Teloken C, Vaccraro F, DaRos C. *Objective evaluation of non-surgical approach for Peyronie's disease*. J Urol 1996;155:633A.
 - 36 Levine LA, Merrick PF, Lee RC. *Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease*. J Urol 1994;151:1522-4.
 - 37 Lee RC, Ping JA. *Calcium antagonists retard extra cellular matrix production in connective tissue equivalent*. J Surg Res 1990;79:40-2.
 - 38 Redman J, Benet A, Melman A. *Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study*. Urology 1998;51:620-6.
 - 39 Williams G, Green NA. *The non-surgical treatment of Peyronie's disease*. Br J Urol 1980;32:392-5.
 - 40 Gelbert MK, Walsh R, Kaufmann JJ. *Collagenase for Peyronie's disease experimental studies*. Urol Res 1982;10:135-40.
 - 41 Gelbert MK, Linder A, Kaufman JJ. *The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease*. J Urol 1985;134:280-3.
 - 42 Duncan M, Berman B, Nseyo U. *Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons alpha, beta, and gamma*. Scand J Urol Nephro 1991;25:89-94.
 - 43 Wenger HE, Anderson R, Knipsel HH, Miller K. *Treatment of Peyronie's disease with local interferon alpha 2b*. Eur Urol 1995;28:236-40.
 - 44 Judge IA, Wisniewski ZS. *Intralesional interferon in the treatment of Peyronie's disease: In a pilot study*. Br J Urol 1997;70:42.
 - 45 Wegner HE, Andersen R, Knispel HH, Miller K. *Local interferon-alpha 2b is not an effective treatment in early-stage Peyronie's disease*. Eur Urol 1997;32:190-3.
 - 46 Morales A, Bruce AW. *The treatment of Peyronie's Disease with parathyroid hormone*. J Urol 1975;114:901-2.
 - 47 Fitch W and Easterling WJ. *Topical verapamil, trifluoperazine and magnesium sulfate for Peyronie's disease*. Int J Impot Res 2001;13:S62.
 - 48 Martin DJ, Badwan K, Parker M, Mulhall JP. *Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea*. J Urol 2002;168:2483-5.
 - 49 Montorsi F, Guazzoni G, Bocciardi A, Barbieri L, Camp B. *Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, partial cross-over study*. J Urol 1995;153:472-(972A).
 - 50 Riedl CR, Plas E, Engelhardt P, Daha K, Pfluger H. *Iontophoresis for treatment of Peyronie's disease*. J Urol 2000;163:95.
 - 51 Jordan GH. *Peyronie's Disease*. Atlas Urol Clin NA 1993;1:93.
 - 52 Levine LA. *Peyronie's Disease – General review and medical therapy*. 96th Annual AUA Meeting 2001.
 - 53 Wilson SK, Delk JR II. *A new treatment for Peyronie's disease: Modeling the penis over an inflatable penile prosthesis*. J Urol 1994;152:1121-3.
 - 54 Nesbit R. *Congenital curvature of the phallus: Report of three cases with description of corrective operation*. J Urol 1965;74:497-500.
 - 55 Pryor J, Fitzpatrick J. *A new approach to the correction on the penile deformity in Peyronie's disease*. J Urol 1979;122:622-3.
 - 56 Lemberger RJ, Bishop MC, Bates CP. *Nesbit's operation for Peyronie's disease*. Br J Urol 1984;56:721-3.
 - 57 Yachia D. *Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature*. J Urol 1990;143:80-2.
 - 58 Gelbard MK. *Correction of Penile curvature using tunica albuginea plication, flaps, and expansion with fascial grafts*. In: Ehrlich RM, Alter GJ, eds. *Reconstructive and Plastic surgery of the External Genitalia*. Philadelphia: WB Saunders 1999.
 - 59 Ralph DJ, Al-Akraa M, Pryor J. *The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16- year experience*. J Urol 1995;154:1362-3.
 - 60 Pryor J. *Peyronie's disease and impotence*. Acta Urol Belg 1998;56:317-21.
 - 61 Licht MR, Lewis RW. *Modified Nesbit procedure of the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis*. J Urol 1997;158:460-3.
 - 62 Rehman J, Benet A, Minsky LS, Melman A. *Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication*. J Urol 1997;157:1288-91.
 - 63 Devine C, Horton C. *Surgical treatment of Peyronie's disease*. J Urol 1974;111:44-9.
 - 64 Austoni E, Colombo F, Mantovani F. *Chirurgia radicale e conservazione dell'erezione nella malattia di La Peyronie*. Arch Ital Urol Nefrol Androl 1995;67:359-64.
 - 65 Gelbard M, Hayden B. *Expanding contractures of the tunical albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascial free grafts*. J Urol 1991;145:772-6.
 - 66 Rigaud G, Berger RE. *Corrective procedures for penile shortening due to Peyronie's disease*. J Urol 1995;153:368.
 - 67 Bystrom J, Alfthan O, Johansson B, Korlof B. *Induratio penis*

- plastica (Peyronie's disease): Results after excision and dermo-fat grafting.* Scand J Plast Reconstr Surg 1973;7:137.
- ⁶⁸ Monga M, Cosgrove D, Zupkas P, Jain A, Kasyan A, Wilkes N, et al. *Small intestine submucosal as a tunica albuginea graft material.* J Urol 2002;168:1215-21.
- ⁶⁹ Chun JL, McGregor A, Krishnan R, Carson CC. *A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease.* J Urol 2001;166:185.
- ⁷⁰ Kroff BP, Cheng EY, Pope JC IV, Brock JW III, Koyle MA, Furness FD, et al. *Use of small intestine submucosal for corporal body grafting in cases of severe penile curvature.* J Urol 2002;168:1742-5.
- ⁷¹ Knoll LD. *Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease.* Urol 2001;57:753-7.
- ⁷² Kadioglu A, Tefekli A, Usta M, Demirel S, Tellaloglu S. *Surgical treatment of Peyronie's disease with incision and venous patch technique.* Int J Impot Res 1999;11:75.
- ⁷³ El-Sakka AI, Rashwan HM, Lue TF. *Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis.* J Urol 1998;160:2050.
- ⁷⁴ Moncada-Iribarren I, Jara J, Martinez-Salamanca JI, Monzó JI, Cabello R, Hernández C. *Management of penile shortening after Peyronie's surgery.* J Sex Med 2004;1:1-155.

Domanda 1: Dopo quanto tempo minimo dall'arresto della sintomatologia e della progressione della curvatura la malattia può considerarsi "stabilizzata" e quindi operabile?

- a. almeno 3 mesi
- b. almeno 6 mesi
- c. almeno 18 mesi
- d. almeno 24 mesi

Domanda 2: Tutti i seguenti possono essere correlati clinici della malattia di La Peyronie TRANNE:

- a. dolore in fase attiva
- b. deformità in erezione
- c. alterazioni allo spermioγραμμα
- d. difficoltà al coito

Domanda 3: La malattia di La Peyronie può associarsi a tutte le seguenti condizioni TRANNE:

- a. ittero di Gilbert
- b. malattia di Dupuytren
- c. malattia di Lederhose
- d. pregresso trauma in erezione

Domanda 4: Il principale limite clinico della correzione secondo Nesbit della curvatura peniena è:

- a. il rischio di deficit erettile
- b. il rischio di alterazioni eiaculatorie
- c. il risultante accorciamento penieno
- d. il rischio di problemi menzionali

Domanda 5: Il principale limite clinico della correzione della curvatura peniena mediante incisione dell'albuginea e patch è:

- a. il rischio di deficit erettile
- b. il rischio di alterazioni eiaculatorie
- c. il risultante accorciamento penieno
- d. il rischio di problemi minzionali

Gli studi clinici controllati randomizzati: lettura e interpretazione

Controlled, Randomized Clinical Trials: How to Read and Interpret Them

E. RICCI, L. CHATENOU*^{*}, F. PARAZZINI*^{*}

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

Parole chiave: Studi clinici controllati randomizzati, bias, differenze sistematiche, randomizzazione, efficacia del trattamento, dichiarazione CONSORT

Key words: *Randomised controlled trials, bias, randomization, treatment efficacy, CONSORT statement*

Riassunto

L'introduzione nella pratica clinica di un nuovo trattamento richiede un'ampia dimostrazione della sua sicurezza ed efficacia. Gli *studi clinici controllati randomizzati* (*randomised controlled trials* – RCT) sono il modo più rigoroso di verificare l'esistenza di una relazione causa-effetto fra trattamento ed esito, fornendo gruppi di confronto bilanciati per tutti i fattori, noti e ignoti, che possono influenzare l'esito. Una randomizzazione progettata ed eseguita correttamente, l'occultamento dell'assegnazione, la cecità di pazienti e sperimentatori dove possibile o appropriato, l'identità di trattamento nei gruppi, fatta eccezione per il trattamento sperimentale, gli esiti e le rispettive modalità di valutazione, la numerosità del campione e il tipo di analisi eseguita, focalizzata sulla stima degli esiti definiti a priori, ci indicano quale validità interna attribuire al lavoro. La generalizzabilità del campione e la scelta del trattamento di controllo, l'interpretazione dei risultati sia dal punto di vista statistico che clinico indicano come e in che misura i risultati derivati da uno studio qualitativamente valido possono applicarsi a pazienti diversi da quelli inclusi nella ricerca. Bisogna ricordare comunque che è nella natura dello studio clinico controllato la probabilità di non cogliere effetti avversi relativamente rari, o che insorgono dopo un certo periodo, o che si verificano in determinate categorie di pazienti non incluse nel campione studiato, e che di conseguenza il beneficio dell'intervento nuovo va sempre pesato contro un potenziale danno talora non quantificabile.

Summary

The introduction of a new treatment in to the clinical practice requires sound scientific evidence of its safety and efficacy. Randomised controlled trials (RCT) are the most rigorous way of determining whether a cause-effect relation exists between treatment and outcome, providing intervention groups balanced in factors, known and unknown, that may affect outcome. Random allocation to intervention groups, allocation concealment, blinding of patients and trialists where feasible or appropriate, identical treatment in all intervention groups except for experimental treatment, methods of outcome evaluation, sample size and intention to treat analysis focused on estimating the difference in predefined outcomes indicate the internal validity of study results. External validity, control treatment choice, statistical and clinical interpretation of results indicate the applicability of RCTs findings to populations other than the participants. RCTs are likely to miss relatively rare adverse events, or late reactions, or effects occurring in selected groups of patients, not included in the study sample; consequently, the benefit of new intervention has to be weighted against an unquantifiable potential harm.

Introduzione

Che si tratti di un agente farmacologico, di una procedura chirurgica, di un test diagnostico, di un intervento di prevenzione, l'introduzione nella pratica clinica di un nuovo trattamento richiede un'ampia dimostrazione della sua sicurezza ed efficacia.

Se la metanalisi di trial randomizzati è ad oggi lo stru-

mento maggiormente usato per riassumere l'evidenza scientifica, la materia prima di cui le metanalisi necessitano è però rappresentata dagli studi stessi. Mentre il primo studio che presenta le caratteristiche di un trial randomizzato venne pubblicato nel 1948¹, le regole basilari per il loro svolgimento sono state definite principalmente negli anni '70 e '80, ed ancora sono discusse ed arricchite^{2,3}.

Uno studio clinico si dice *controllato* quando gli esiti dei pazienti che appartengono al gruppo che riceve il trattamento in esame vengono confrontati con gli esiti dei pazienti di un gruppo di *controllo*, trattato diversamente. L'approccio più semplice sembrerebbe il confronto tra un singolo gruppo di pazienti che ricevono il nuovo trattamento e un singolo gruppo di pazienti che hanno, in passato, ricevuto il trattamento tradizionale (controlli *storici*). Questo approccio è seriamente fuorviante, dal momento che non si riuscirà a eliminare tutte le differenze sistematiche tra i gruppi dovute ai fattori che possono essere cambiati nel tempo (precocità della diagnosi, modifiche della stadiazione delle malattie, gestione del paziente, abitudini di vita). Sacks⁴ mostra come facilmente lo stesso trattamento sembra molto più efficace negli studi che utilizzano controlli storici rispetto a studi con controlli randomizzati (dei quali parleremo in modo esteso successivamente). Alla regola che auspica l'esclusione dei controlli storici fanno eccezione quei casi in cui il trattamento ha un effetto tale da non richiedere in realtà un controllo concorrente – basti pensare alla penicillina per le infezioni batteriche o alla vaccinazione per il vaiolo o all'immobilizzazione delle fratture.

Anche l'utilizzo di controlli *concorrenti* (ovvero contemporanei) *non randomizzati* presenta dei seri problemi. Che sia il clinico a scegliere a quale paziente dare l'uno o l'altro trattamento; che sia il paziente ad accettare o rifiutare la novità; che siano assegnati tutti i pazienti di un centro ad un intervento e di un altro centro all'intervento alternativo; in ognuno di questi casi è probabile che i gruppi a confronto presentino delle *differenze sistematiche*, chiamate *bias*. La presenza di bias può condurre sia a sottostimare che a sovrastimare seriamente le differenze tra i trattamenti. Esistono tecniche statistiche che permettono di controllare le differenze nei potenziali fattori confondenti tra pazienti trattati e non trattati (o trattati diversamente); sono tuttavia spesso applicabili solo se tali fattori sono definiti o quantificati a priori e con precisione.

La scelta migliore, dunque, sarà l'utilizzo di un gruppo di malati e di controlli *concorrenti randomizzati*. La *randomizzazione*, ovvero l'assegnazione casuale ad uno dei trattamenti, rappresenta la garanzia dell'assenza di differenze sistematiche tra i gruppi a confronto. Di conseguenza, ogni differenza tra gli esiti nei due gruppi potrà essere attribuita all'intervento con un buon grado di affidabilità. L'assegnazione casuale garantisce il bilanciamento dei fattori potenzialmente rilevanti, intendendo con questo tutti quei fattori che po-

trebbero influenzare la risposta del paziente sulla quale si vuole valutare l'efficacia del trattamento⁵.

Gli *studi clinici controllati randomizzati* (randomised controlled trials – RCT) sono quindi studi interventistici, nei quali non ci si limita ad “osservare” il paziente, ma i trattamenti vengono assegnati in maniera casuale dallo sperimentatore, che valuta le differenze tra gli esiti dei gruppi successivamente, dopo un adeguato periodo di osservazione. Presentano sia vantaggi che svantaggi: sono il modo più rigoroso di verificare l'esistenza di una relazione causa-effetto fra trattamento ed esito, fornendo gruppi di confronto bilanciati per tutti i fattori, noti e ignoti; tuttavia le condizioni altamente controllate che richiedono non riflettono il mondo reale, sicché i risultati spesso non sono ampiamente generalizzabili. Inoltre, esistono effetti così lontani temporalmente dalla causa, da renderne praticamente impossibile la valutazione in uno studio di questo tipo. Non sono inoltre adatti a valutare i potenziali effetti avversi di un trattamento qualora questi siano rari, o si presentino a distanza di tempo, o solo in certi gruppi di pazienti⁶. Bisogna sottolineare inoltre che possono porre vari problemi di natura etica, riguardanti la selezione dei soggetti, il rapporto rischio-beneficio ed altro ancora⁷.

In generale, i RCT sono stati sviluppati per valutare nuovi farmaci, ma possono e devono essere adattati anche per testare nuovi procedimenti chirurgici o tests diagnostici o interventi educativi di prevenzione. Al fine di facilitare e migliorare la comprensione, e indicare i contenuti fondamentali del RCT, sono state pubblicate ed aggiornate negli ultimi anni su diversi giornali medici delle linee-guida per gli autori dei lavori, che possono servire anche ai lettori come guida all'interpretazione dei risultati e della validità degli studi randomizzati^{8,9}.

Lo studio clinico controllato randomizzato

Lo studio clinico è usato per valutare il significato di un nuovo intervento nella pratica clinica, confrontandolo con altri trattamenti che sono già in uso in condizioni cliniche simili. Si tratta di uno studio *prospettico*: lo *sperimentatore* arruola il paziente nello studio e lo mantiene sotto osservazione per un periodo adeguato a valutare l'effetto dell'intervento. La relativa complessità metodologica insita negli studi clinici controllati randomizzati dovrebbe costringere chi vuole illustrarne i risultati a seguire uno schema di presentazione rigoroso in termini di trasparenza e

completezza della descrizione di ogni fase dello studio, dal razionale alla discussione dei risultati.

L'INTRODUZIONE

Il *razionale* dello studio – ovvero una breve panoramica su quanto si conosce dell'argomento, di quali siano lo standard di trattamento (se esiste) e l'alternativa in esame, perché esiste l'ipotesi che il nuovo intervento sia superiore o almeno non inferiore allo standard – deve essere esposto nell'introduzione in modo chiaro e convincente. Il lettore potrà valutare da queste prime righe se la ricerca affronta un argo-

Fig. 1. Introduzione: razionale e obiettivo generale dello studio ¹⁰. *Introduction, rationale and general objective of the study.*

<p>PROSTATE CANCER-SPECIFIC MORTALITY (PCSM) following external beam radiation therapy (RT) for patients with clinically localized prostate cancer has been shown to be associated with the Gleason score, serum prostate-specific antigen (PSA) level, and 1992 American Joint Commission on Cancer clinical tumor category at diagnosis.^{1,2} Low-risk patients who have a PSA of 10 ng/mL or less, a Gleason score of 6 or less, and clinical category T1c or T2a disease have been reported to have PCSM estimates of less than 2% a decade following RT, whereas these estimates range from 12% to 30% for patients with higher PSA levels or Gleason scores at diagnosis.</p> <p>Attempts at decreasing PCSM have included RT dose escalation³ or the addition of androgen suppression therapy</p>	<p>(AST) to 70 Gy RT. Although a single randomized trial⁴ has shown a decrease in PSA progression for patients receiving RT dose escalation, survival data are not yet available. Given that PSA progression does not translate into PCSM for the vast majority of patients,⁵ 70 Gy RT remains the standard of practice. Combining 3 years of AST with 70 Gy RT has been shown to improve survival for patients with locally advanced prostate cancer.⁶ However, the toxicity of long-term AST can be significant, particularly in elderly patients.⁷</p> <p>This prospective randomized controlled trial was performed to determine whether a survival benefit exists when adding 6 months of AST to 70 Gy 3-dimensional conformal RT (3D-CRT) in patients with clinically localized prostate cancer.</p>	<p>RAZIONALE</p> <p>OBBIETTIVO GENERALE</p>
---	--	---

mento rilevante per la sua pratica clinica o per la comprensione dei meccanismi biologici della malattia, e se la domanda per rispondere alla quale gli autori hanno progettato lo studio è posta correttamente. Qui viene quindi indicato per la prima volta qual è l'obiettivo dello studio.

I METODI

Questa sezione deve riportare tutte le informazioni sufficienti a far sì che, teoricamente, chiunque possa replicare lo studio. Se nell'introduzione si sono espresse in generale le alternative a confronto, nei Metodi la descrizione degli interventi nei due gruppi deve essere meticolosa: cosa è stato somministrato, perché, come, quando, a chi.

I criteri di inclusione

Qui vengono descritte le caratteristiche necessarie ad

un paziente per essere eleggibile per la ricerca (criteri di eleggibilità), e tutte le informazioni pratiche sull'ambiente in cui si è svolto lo studio. Da questa sezione il lettore deve poter capire chiaramente che tipo di pazienti è stato studiato, in quale ambiente sanitario (*setting*), geografico e sociale, e in che misura quindi i risultati si potranno applicare alla sua pratica quotidiana. I criteri di inclusione e di esclusione determinano la *generalizzabilità* (*validità esterna*) dello studio; infatti, quanto più selezionato è il campione su cui viene effettuata la sperimentazione, tanto minore sarà la possibilità di estenderne i risultati ad altre popolazioni. In genere vengono esclusi dagli studi clinici i bambini, i molto anziani, i pazienti con patologie concomitanti che possano influenzare (o essere negativamente influenzate) dal trattamento oggetto di studio. I risultati di un trial in cui possano essere (per la natura dell'intervento stesso) rappresentati, per quanto possibile, tutti i gruppi che poten-

Fig. 2. Metodi: ambiente (*setting*) e descrizione dei criteri di inclusione e di esclusione ¹⁰. *Methods: setting and description of inclusion/exclusion criteria.*

<p>AMBIENTE</p>	<p>Between December 1, 1995, and April 15, 2001, 206 patients from the Harvard outreach (Saint Anne's Hospital, Fall River, Mass; Metro West Medical Center, Framingham, Mass; Suburban Oncology Center, Quincy, Mass) and central hospitals (Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, and Beth Israel Deaconess Medical Center) with 1992 American Joint Commission on Cancer⁸ category T1b to T2b, NX, MO centrally reviewed adenocarcinoma of the prostate⁹ were randomized to receive 70 Gy 3D-CRT alone or in combination with</p>	<p>2 months each of neoadjuvant, concurrent, and adjuvant AST. Eligible patients included those patients with a PSA of at least 10 ng/mL (maximum, 40 ng/mL) or a Gleason score of at least 7 (range, 3-10). Low-risk patients were ineligible unless they had radiographic evidence using endorectal coil magnetic resonance imaging (MRI) of extracapsular extension or seminal vesicle invasion. Patients were also considered ineligible if they had a prior history of malignancy except for non-melanoma skin cancer or any history of hormone therapy use.</p>	<p>CRITERI DI INCLUSIONE DI ESCLUSIONE</p>
-----------------	--	---	--

zialmente potrebbero aver bisogno del trattamento, saranno più generalizzabili di quelli ottenuti da una ricerca su gruppi selezionati. Vale la pena di puntualizzare che i risultati di uno studio clinico sono generalizzabili esclusivamente a popolazioni con caratteristiche simili a quelle della popolazione dalla quale è stato estratto il campione in studio.

Obiettivi

La descrizione degli obiettivi della ricerca e delle ipotesi su cui questa è stata progettata trovano posto qui. Quali esiti primari e secondari saranno valutati, e per quanto tempo il paziente verrà seguito dopo l'inclusione nello studio (periodo di follow-up) è riportato in questa sezione. La lunghezza del follow-

up dovrà essere coerente con il tipo di esito che si attende, e la numerosità del campione sufficiente a rilevare la differenza cercata.

Il lettore dovrà anche chiedersi se l'intervento scelto come standard di confronto è realmente il migliore disponibile (che si suppone dovrebbe essere lo standard), e quindi se la valutazione del nuovo trattamento sia effettuata con un termine di paragone corretto. L'*esito primario* rappresenta lo scopo principale della ricerca: il nuovo intervento procura il cambiamento atteso? Gli *esiti secondari* esplorano alcune caratteristiche del paziente o della malattia, per valutare se sono associate con una variazione dello stato iniziale.

L'esito può essere di tipo "hard" (vita/morte, malattia/guarigione) oppure "soft" (miglioramento dei sintomi, riduzione del dolore). L'esito è ritenuto *diretto* laddove si valuta il vero effetto che si vuole ottenere dal trattamento (tempo di sopravvivenza, assenza di reinfarto) e *surrogato* dove viene sostituito dalla valutazione di un parametro che dovrebbe razionalmente essere correlato all'effetto che si vuole raggiungere (riduzione della massa tumorale, diminuzione della pressione arteriosa).

Bisogna essere cauti nell'utilizzo di esiti surrogati, poiché talora ciò può condurre a risultati fuorvianti, in assenza di un controllo sulla effettiva relazione con la risposta finale desiderata. Ad esempio, qualche anno fa il trial CAST1¹¹ era stato effettuato nell'ipotesi che, dal momento che molti pazienti nel post-infarto muoiono per aritmia ventricolare, i farmaci antiaritmici potessero migliorare la prognosi del

post-infarto. Si vide che la mortalità non solo non diminuiva, ma aumentava nei pazienti trattati con antiaritmici. Infatti, l'efficacia reale dell'antiaritmico non si rifletteva nell'efficacia clinica, e l'eliminazione del sintomo (esito surrogato) era dissociata dall'esito vero, che era la diminuzione della mortalità. Molti studi ripiegano su esiti surrogati, quando l'esito vero si può verificare così lontano nel tempo da non poter essere ragionevolmente atteso. Tuttavia la complementarità tra i due tipi di esiti va sostenuta da argomenti solidi.

La numerosità del campione

Senza voler entrare nel dettaglio dei metodi statistici, per i quali esistono testi specifici, bisogna esporre alcuni principi di massima utili a valutare la validità interna dei risultati della ricerca.

Il campione deve essere sufficientemente numeroso da permettere di identificare come significativa a livello statistico (solitamente, $p < 0,05$), la differenza ipotizzata tra gli esiti nei gruppi che ricevono gli interventi alternativi. Al di là del calcolo matematico che sta alla base di questo numero, il lettore può valutare, secondo la sua esperienza nel campo, se l'esito ipotizzato nel gruppo di trattamento standard è coerente con quanto si riscontra nella pratica clinica, e se la differenza ipotizzata, al di là della sua significatività statistica, è clinicamente rilevante. Studi clinici che arruolano molti pazienti sono in grado di rilevare differenze tra i trattamenti che pur essendo significative a livelli anche elevati (vale a dire differenze difficilmente imputabili al

Fig. 3. Metodi: calcolo della numerosità sull'esito primario "hard" (assenza di progressione biochimica)¹⁰, e "soft" (diminuzione del punteggio nella scala NIH-CPSI della percezione di dolore e disagio nella regione pelvica)¹². *Methods: sample size definition of the "hard" primary outcome (no biochemical progression), and of the "soft" primary outcome (score reduction on NIH-CPSI scale regarding perception of pain and discomfort in the pelvic region).*

<p>The study was designed to detect a difference in freedom from biochemical progression between the 2 treatment groups, and assumed a true median time to failure of 2.7 years among patients treated with 3D-CRT and 4.8 years among patients treated with 3D-CRT plus AST, using a 2-sided logrank test with 80% power and type I error of 5%. Full power was projected to occur after 2.7 years of accrual at 100 patients per year and an additional 2 years of follow-up.</p>	<p>ESTO PRIMARIO OGGETTIVO</p>	<p>The primary outcome was the change in the NIH-CPSI total score from baseline to 6 weeks. The NIH-CPSI was administered at each of the 2 baseline screening visits, 1 to 3 weeks apart, and every 3 weeks thereafter until 12 weeks. The average of the 2 scores before randomization was used as the baseline score. Evaluation of the responsiveness of the NIH-CPSI indicates that a 4-point change on a scale of 0 to 43 points represents a difference detectable by the patient.</p> <p>For each of the 2 primary treatment comparisons, the recruitment goal of 184 patients provided 80% power, at a 2-sided significance level of 5%, to detect a 4-point treatment difference in the NIH-CPSI total score between baseline and 6 weeks.</p>	<p>ESTO PRIMARIO SOGGETTIVO</p>
---	---	---	--

caso), non hanno tuttavia ricadute sulla corrente pratica clinica data la non rilevanza clinica della differenza trovata. Guardando quindi ad uno scenario clinico, una ricerca viene definita positiva, cioè un intervento è dichiarato efficace, quando la differenza tra due trattamenti/farmaci/procedure è non solo statisticamente significativa, ma anche clinicamente rilevante.

Randomizzazione

Si tratta di un capitolo importante nello stabilire la *validità interna* della ricerca.

Randomizzazione ha un preciso significato. Con questo termine, noi intendiamo che ogni paziente ha una probabilità nota – solitamente uguale – di essere assegnato ad un trattamento o all'altro, ma che l'assegnazione non può essere prevista ma è frutto di un'assegnazione casuale. Perché una randomizzazione condotta correttamente è così importante?

La randomizzazione salvaguarda la stima e la relativa varianza (indice della dispersione dei valori intorno alla stima) degli effetti dei trattamenti dalle distorsioni sistematiche, introdotte dalla selezione *prima* dell'ingresso in studio. Il medico non è al corrente del trattamento cui verrà assegnato il singolo paziente al momento dell'ingresso in studio e perciò non è in condizione di effettuare selezioni, deliberate o inconsce che siano. Inoltre, la randomizzazione protegge dall'effetto di distorsione derivante da potenziali differenze nelle caratteristiche rilevanti che i pazienti, appartenenti ai differenti gruppi di trattamento, possono presentare. Così, se il numero dei soggetti è sufficientemente elevato, la allocazione casuale garantisce che vari fattori (noti o meno) che possono influenzare la prognosi di una malattia siano distribuiti a priori in modo omogeneo tra i gruppi di trattamento^{2,3,5}.

La randomizzazione, per ottenere il suo scopo, deve essere effettuata correttamente. Ancora oggi vengono definiti randomizzati studi che in realtà non lo sono: non si può considerare adeguato un metodo di randomizzazione che permetta allo sperimentatore di prevedere l'attribuzione di un paziente ad un trattamento. Ciò avviene con i metodi basati sulla data di nascita o di ingresso in studio, sul numero della cartella clinica o sull'assegnazione alternata ai trattamenti. Anche liste generate al computer o buste sigillate, se accessibili allo sperimentatore, non rappresentano un mezzo adeguato¹³. Poiché, con questi metodi "aperti", è noto a quale intervento il paziente verrebbe assegnato se entrasse nello studio, consciamente o inconsciamente, lo sperimentatore può manipolare gli

arruolamenti, attribuendo ad un trattamento piuttosto che all'altro i pazienti che a suo parere ne trarrebbero maggior beneficio.

Negli articoli che riportano i RCT, dovrebbe essere ben chiaro il metodo utilizzato per nascondere allo sperimentatore a quale trattamento sarà assegnato il paziente che sta per essere arruolato nello studio (*allocation concealment*). È stata infatti rilevata un'associazione tra il metodo di occultamento e la significatività delle differenze riscontrate tra i gruppi di trattamento: gli studi che hanno metodi inadeguati riportano risultati significativi con maggiore probabilità degli studi che utilizzano un occultamento adeguato¹⁴. È importante quindi che chi legge una pubblicazione di RCT sia in grado di valutare questo aspetto. Una ottima garanzia di occultamento, quando non si tratti di uno studio in doppio cieco (si veda successivamente la definizione), è la presenza di un centro di randomizzazione fisicamente separato dalle strutture in cui la ricerca si svolge (randomizzazione telefonica o via Internet).

Cecità e valutazione dell'esito

Un altro aspetto importante per la validità interna dello studio è la valutazione dell'esito (end-point). Quando l'esito in esame è di tipo *oggettivo*, non ha molta importanza che paziente o sperimentatore restino all'oscuro del trattamento assegnato. È difficile che lo stato vitale del paziente o la presenza della malattia siano influenzati da questa conoscenza. Nascondere al paziente, e spesso allo sperimentatore, il trattamento assegnato, essendo l'intervento di tipo farmacologico, è invece essenziale in altri casi, quando ad esempio, la valutazione comporti una componente *sogettiva*. In questi casi, è doveroso effettuare lo studio usando tecniche di mascheramento del trattamento, ovvero condurre lo studio "in cieco". Sebbene le definizioni possano variare¹⁵, in genere si considera che uno studio in cieco singolo è quello in cui solo il paziente o solo lo sperimentatore non sono al corrente del trattamento assegnato; nel doppio cieco sono tenuti all'oscuro il paziente, lo sperimentatore e chi valuta l'esito dell'intervento; spesso anche chi analizza i dati e fornisce i risultati resta ignaro rispetto a quale sia il gruppo che ha assunto il trattamento nuovo, e quale il trattamento standard (o il placebo in assenza di un trattamento standard).

Nascondere al paziente il tipo di intervento cui è sottoposto è importante per la valutazione dell'esito, se questo deve essere riferito dal paziente stesso (per esempio, diminuzione del dolore o dei sintomi soggettivi); tenere all'oscuro lo sperimentatore e chi as-

siste nella pratica clinica il paziente rende uniforme la gestione dei pazienti, a qualunque braccio di trattamento appartengano. Anche la decisione sull'uscita di un paziente dallo studio può essere influenzata dal fatto di sapere quale trattamento sta ricevendo. In media, studi che non hanno utilizzato livello di cecità adeguato presentano effetti del trattamento maggiori degli studi con cecità adeguata¹⁶. Analogamente, hanno mostrato prestazioni sovrastimate test diagnostici valutati da sperimentatori a conoscenza del risultato del test di riferimento¹⁷.

Nella pratica, tuttavia, è difficile mantenere davvero tutte le persone coinvolte all'oscuro del trattamento assegnato. Anche uniformando l'odore, il sapore, l'aspetto, la modalità di somministrazione (quando si tratti di un farmaco), esistono caratteristiche che possono rivelare tanto al paziente quanto al medico quale trattamento sia stato assegnato, come ad esempio gli effetti collaterali che possono essere molto specifici. Si può parzialmente ovviare a questi inconvenienti facendo valutare gli esiti dei trattamenti ad una persona che non sia coinvolta nel trattamento del paziente (per esempio, presentando fotografie, lastre, esiti di esami ad un valutatore all'oscuro dell'identità del paziente).

Esistono comunque casi in cui è impossibile ottenere la cecità: procedure chirurgiche, interventi educativi, terapie complementari.

Le più recenti pubblicazioni del documento CON-

Fig. 4. Metodi: il trattamento è fornito in confezione non identificabile da un soggetto non coinvolto in nessun momento nella gestione del paziente; nessuno dei partecipanti è al corrente dell'assegnazione ai quattro bracci di trattamento (tre attivi e un placebo)¹². *Methods: the treatment is provided in packages unidentifiable by somebody who is never involved in managing the patient; none of the participants is aware of his/her respective assignment to the four treatment arms (three active, one placebo).*

Men were randomly assigned in equal proportions within a 2 × 2 factorial design to receive placebo; ciprofloxacin alone, 500 mg twice daily; tamsulosin alone, 0.4 mg once daily; or a combination of both drugs (Table 1). Each patient was randomly assigned by computer. A permuted block randomization schedule with varying block sizes was used, stratified by clinical site. The research pharmacist at each site provided the blinded study drugs in 2 tamper-evident bottles. All clinical investigators, research nurses, and patients were blinded to treatment assignments until all patients had completed follow-up.

CECITÀ

Fig. 5. Metodi: trattandosi di un intervento educativo (modifica dello stile di vita) non è possibile la cecità; si garantisce l'occultamento arruolando il paziente nello studio prima di poter accedere fisicamente alla busta sigillata contenente l'assegnazione²⁰. *Methods: blindness is not applicable, as the intervention is educational (lifestyle modification); concealment is safeguarded by enrolling the patient in the study before physically gaining access to the sealed envelope containing the assignment information.*

Men were randomly assigned to either the intervention or control group using a computer-generated random number sequence (FIGURE 1). Allocation was concealed in sealed study folders that were maintained at a central, secure location until after informed consent was obtained. The nurses who scheduled the study visits did not have access to the randomization list. However, the staff members involved in the intervention had to be aware of the group assignment; thus, the study was only partially blinded. Laboratory staff did not know the participants' group assignments.

OCULTAMENTO DELL'ASSEGNAZIONE

SORT¹⁸ pongono l'accento sul fatto che non è più sufficiente affermare che lo studio controllato è stato eseguito in doppio cieco: è necessario riportare anche il successo del mascheramento. Infatti pochissimi autori analizzano questo fattore, e tra quei pochi si nota che in realtà molti pazienti indovinano il trattamento assunto¹⁹.

Analisi

Quello che al lettore interessa principalmente, per interpretare correttamente i risultati di un lavoro e capire se e quando sono applicabili al suo quotidiano, è comprendere innanzitutto il tipo di trial; uno studio esplicativo e uno pragmatico mirano a scopi differenti. Gli *studi esplicativi* generalmente misurano il beneficio di un trattamento nelle condizioni ideali di somministrazione, spesso in gruppi di pazienti molto selezionati; lo scopo principale di questo tipo di studio è la conoscenza scientifica. Gli *studi esplicativi* spesso mirano alla comprensione dei meccanismi biologici che stanno alla base della risposta al tratta-

mento, piuttosto che al recupero dello stato di piena salute. Dato ciò, i gruppi a confronto saranno separati in base al trattamento effettivamente assunto, anche se è preferibile che sia stata effettuata anche un'analisi secondo l'assegnazione iniziale al trattamento.

Gli *studi pragmatici* valutano il beneficio del trattamento nella pratica clinica, cioè nella realtà quotidiana; i pazienti inclusi dovrebbero quindi rappresentare quanto possibile la popolazione cui i risultati andranno estesi²¹. In un trial pragmatico non è necessario che tutti i soggetti completino lo studio, dal momento che nella vita reale può non succedere. È però indispensabile in questo tipo di RCT che gli esiti vengano valutati tramite un'analisi secondo l'assegnazione iniziale al trattamento (intention to treat)²². Lo scopo di questa analisi è mantenere i due gruppi di trattamento simili, evitando esclusioni che non garantirebbero più il bilanciamento dei fattori, noti ed ignoti, che abbiamo voluto ottenere con la randomizzazione. Inoltre, molte delle situazioni che causano interruzione del trattamento si presentano anche nella consueta pratica clinica ed influenzano quindi l'efficacia complessiva dell'intervento, che verrebbe sovrastimata dall'esclusione di casi non aderenti al protocollo. I risultati dell'analisi secondo l'assegnazione del trattamento forniscono una stima dei benefici complessivi di una linea di trattamento, piuttosto che dell'efficacia nel paziente che l'abbia seguito esattamente come pianificato.

Nell'uno e nell'altro tipo di studio, l'esclusione di alcuni pazienti dall'analisi può in alcuni casi avvenire, ma deve essere motivata²³.

Le analisi principali e secondarie – in sottogruppi,

aggiustate – dovrebbero essere eseguite come pianificato dal protocollo. È interessante e opportuno, se il protocollo è stato pubblicato, confrontarlo con quanto riportato nella pubblicazione dei risultati: avviene talora che le analisi dei risultati siano condotte in maniera diversa da quanto pianificato al momento della stesura del protocollo. In tal caso, è importante che gli autori giustifichino la discrepanza.

RISULTATI

Date di inizio e fine dell'arruolamento sono indispensabili per situare temporalmente la ricerca, così come la descrizione dell'ambiente è servita a caratterizzarla geograficamente; confrontando il periodo di esecuzione dello studio alla data di pubblicazione, inoltre ci aiuteranno a capire quanta difficoltà hanno avuto gli autori a pubblicare i risultati della loro ricerca. Spesso RCT con esiti definiti negativi, ma ugualmente utili, avranno maggiore difficoltà a riferire alla comunità scientifica gli esiti dello studio²⁴. Il modo più chiaro di comunicare al lettore cosa è avvenuto di tutti i pazienti inizialmente arruolati nella ricerca è presentare un diagramma di flusso (Fig. 7), che mostri in sintesi immediata quanti pazienti sono stati assegnati ad ogni gruppo di intervento, quanti hanno ricevuto il trattamento assegnato, quanti hanno completato il protocollo e quanti sono stati effettivamente analizzati.

I dati basali dei pazienti inseriti nei due gruppi saranno riportati e confrontati, in particolare per quanto riguarda le variabili prognostiche: teoricamente la randomizzazione ne garantisce l'omogeneità, tuttavia si può talvolta verificare una distorsione di probabilità (chance bias), quando casualmente una randomizzazione correttamente eseguita produce gruppi non equilibrati per alcune caratteristiche. In questo caso gli autori possono ritenere – ma devono discuterne – che la variabile squilibrata non sia importante se ragionevolmente non è associata agli esiti; l'alternativa è presentare un'analisi aggiuntiva effettuata tenendo in conto la variabile²⁵.

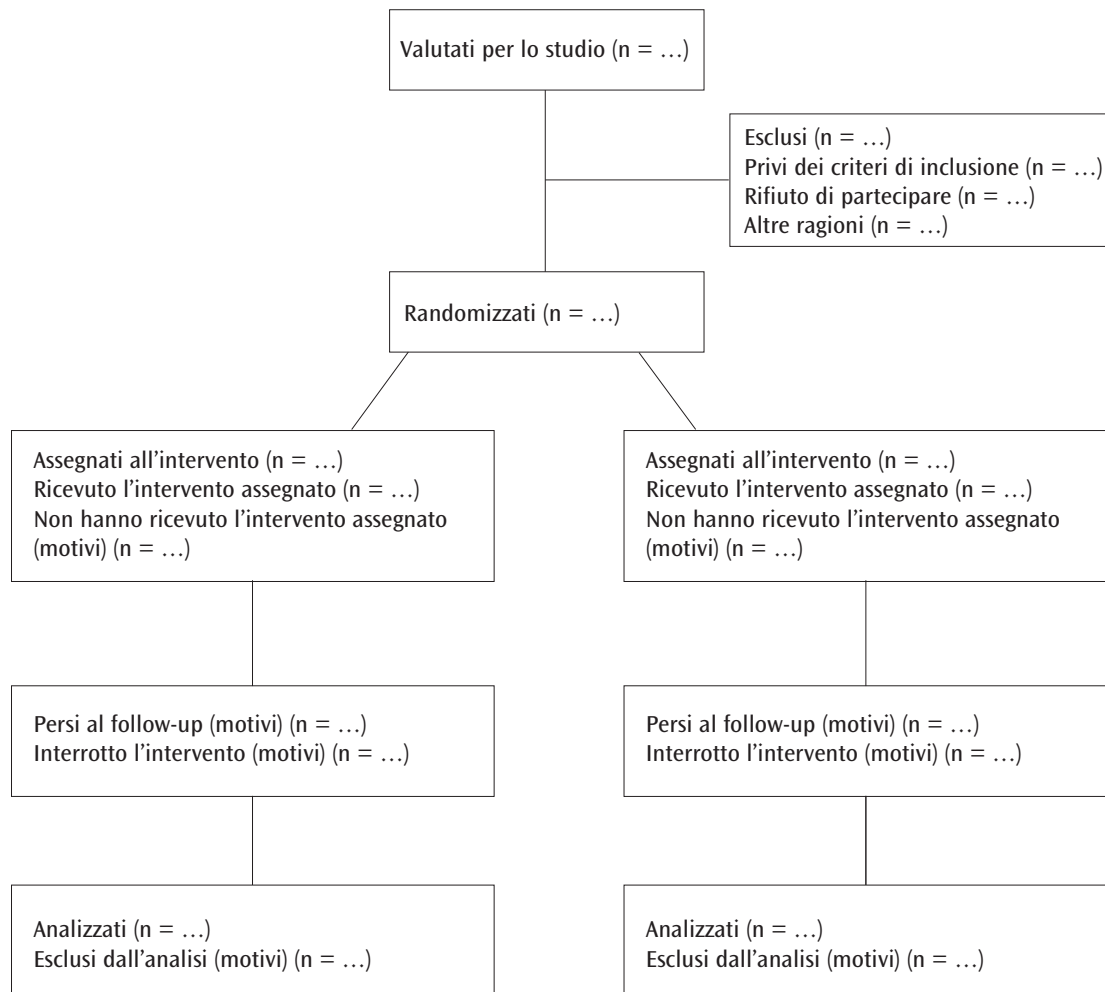
In questa sezione vengono presentati i risultati delle analisi, preferibilmente come numeri assoluti piuttosto che come percentuali. Per ogni esito primario e secondario viene presentato un riassunto dei risultati, e la stima dell'ampiezza dell'effetto del trattamento che dovrebbe sempre essere accompagnata da una misura di precisione (per esempio i limiti di confidenza al 95%). Questo dato permette di valutare l'importanza statistica (significatività) e clinica dell'intervento.

Anche la presenza di effetti collaterali, o eventi av-

Fig. 6. Metodi: analisi intention to treat, mirata a valutare l'efficacia complessiva del trattamento²⁰.
Methods: intention to treat analysis, aimed at evaluating the overall efficacy of the treatment.

Hazard ratios (HRs) and associated 95% confidence intervals (CIs) for death, death without progression, and PSA failure for patients receiving 3D-CRT compared with 3D-CRT plus AST were calculated before and after adjusting for the clinical tumor category, using a Cox proportional hazards regression model multivariable analysis.¹³ Data were analyzed according to the intention-to-treat principle. SAS version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC) was used for all statistical analyses. $P < .05$ was considered statistically significant.

Fig. 7. Diagramma di flusso dei soggetti attraverso le fasi dello studio (dal documento CONSORT ⁹). *Flowchart depicting the subjects across the study phases (from the CONSORT document).*



versi importanti o comunque inattesi deve essere riferita per ciascuno dei gruppi di intervento, preferibilmente stabilendo se esiste o se si può escludere una relazione di causalità con l'intervento in esame.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questa sezione contiene l'interpretazione dei risultati dello studio, che include l'analisi delle fonti di bias e imprecisione (validità interna) e la discussione della generalizzabilità (validità esterna), stabilendo così i punti di forza e i limiti dello studio condotto.

Sarà interessante sottolineare a quale tipo di popolazione si riferiscono i risultati ottenuti e di conseguenza quanto (e a quale popolazione) essi sono generalizzabili. Un paziente che, per le caratteristiche pro-

prie o della malattia o per la presenza di altre patologie concomitanti, non sarebbe stato eleggibile per lo studio, potrebbe ugualmente beneficiare dell'intervento? E in quale misura? Un'utile guida alla comprensione dell'applicabilità dei risultati di un trial si ritrova nelle Users' Guides to Medical Literature ²⁶. L'esistenza di condizioni che precludono l'utilizzo dell'intervento in determinate categorie di potenziali beneficiari dovrebbe essere discussa dagli autori. Da valutare inoltre è l'importanza clinica dell'esito primario su cui si è svolta la ricerca. Se si tratta di un esito surrogato, la discussione dovrebbe vertere inizialmente sulla giustificazione forte della associazione con l'esito clinico, eventualmente supportata dall'associazione tra l'esito clinico ed altri interventi del-

Fig. 8. Punti chiave della valutazione di qualità di un RCT. *Key points in the quality assessment of an RCT.*

Validità interna
randomizzazione correttamente progettata ed eseguita
modalità di valutazione dell'intervento
indicatori dell'esito
analisi dei dati (per intenzione di trattamento o trattamento ricevuto)
numerosità del campione
Validità esterna
criteri di inclusione (generalizzabilità del campione)
sceita del trattamento di controllo
interpretazione dei risultati
(significatività statistica e/o rilevanza clinica)

lo stesso tipo (ad esempio, agenti farmacologici appartenenti alla stessa classe di quello in studio). Se tale associazione sembra ragionevolmente esistere, si potrà passare a considerare altri argomenti, quali l'intensità e la permanenza dell'effetto dell'intervento. Anche nel caso di esiti diretti la discussione dell'importanza clinica è spesso carente²⁷, ma può essere che, anche se non discusse, le informazioni necessarie a quantificarla siano state comunque riportate, nel qual caso tocca al lettore rintracciarle nel corso dell'articolo e utilizzarle per una valutazione in proprio.

Bibliografia

- MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. *Streptomycin treatment for pulmonary tuberculosis*. BMJ 1948;ii:769-82.
- Pocock SJ. *Clinical trials. A practical approach*. Chichester: John Wiley & Sons 1983.
- Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research. (Second Edition)*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1987.
- Sacks H, Chalmers TC, Smith H. *Randomized versus historical controls for clinical trials*. Am J Med 1982;72:233-40.
- Altman DG, Bland JM. *Treatment allocation in controlled trials: why randomise?* BMJ 1999;318:1209.
- Black N. *Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care*. BMJ 1996;213:1215-8.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. *What makes clinical research ethical?* JAMA 2000;283:2701-11.
- Begg CB, Cho MK, Eastwood S. *Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement*. JAMA 1996;276:637-9.
- Moher D, Schultz KF, Altman DG, for the CONSORT group.

La valutazione da parte del lettore della applicabilità dei risultati alla propria pratica clinica necessita di un'altra considerazione. È più facile pubblicare studi con risultati positivi che negativi, e gli esiti significativi trovano posto nelle pubblicazioni più frequentemente di quelli non significativi²⁸. Ciò conduce in generale alla sovrastima degli effetti dei trattamenti, il che rende consigliabile una certa cautela.

Conclusione

I punti chiave metodologici da valutare nella lettura del report di uno studio clinico controllato randomizzato sono essenzialmente: numerosità, randomizzazione, occultamento, cecità dove possibile ed utile, sia al trattamento che alla valutazione degli esiti. Il clinico può inoltre valutare se il razionale e gli esiti sono coerenti con quanto è noto. La valutazione di tutti questi aspetti permette di attribuire un valore di affidabilità ai risultati della ricerca, ricordando comunque che è nella natura dello studio clinico controllato la probabilità di non cogliere effetti avversi relativamente rari, o che insorgono dopo un certo periodo, o che si verificano in determinate categorie di pazienti non incluse nel campione studiato, e che di conseguenza il beneficio dell'intervento nuovo va sempre pesato contro un potenziale danno talora non quantificabile.

The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001;357:1191-4.

- D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, Della Croce A, Kantoff PW. *Androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. A randomized controlled trial*. JAMA 2004;292:821-7.
- Cardiac arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomised trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction*. N Engl J Med 1989;321:406-12.
- Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ, Landis R, Nickel JC, O'Leary MP, Pontari MA, McNaughton-Collins M, Shoskes DA, Comiter CV, Datta NS, Fowler JE Jr., Nadler RB, Zeitlin SI, Knauss JS, Wang Y, Kusek JW, Nyberg LM Jr, Litwin MS, and the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *Ciprofloxacin or Tamsulosin in Men with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. A randomized, double-blind trial*. Ann Intern Med 2004;141:581-9.
- Torgerson DJ, Roberts C. *Understanding controlled trials. Randomisation methods: concealment*. BMJ 1999;319:375-6.
- Hewitt C, Hahn S, Torgerson DJ, Watson J, Bland JM. *Ade-*

- quacy and reporting of allocation concealment: review of recent trials published in four general medical journals. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38413.576713.AE (published 10 March 2005).
- ¹⁵ Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Lucchetti C, Montori VM. *Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials.* *JAMA* 2001;285:2000-3.
- ¹⁶ Schultz KF, Chalmers I, Hayes S, Altman DG. *Empirical evidence of bias. Dimension of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials.* *JAMA* 1995;273:408-12.
- ¹⁷ Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH. *Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests.* *JAMA* 1999;282:1061-6.
- ¹⁸ Altman DG, Schultz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D. *The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration.* *Ann Intern Med* 2001;134:633-94.
- ¹⁹ Fergusson D, Cranley Glass K, Waring D, Shapiro S. *Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo-controlled trials.* *BMJ* 2004;328:432-6.
- ²⁰ Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. *Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men. A randomized controlled trial.* *JAMA* 2004;291:2978-84.
- ²¹ Roland M, Torgerson DJ. *Understanding controlled trials: what are pragmatic trials?* *BMJ* 1998;316:285.
- ²² Lewis JA, Machin D. *Intention to treat – who should use ITT?* *Br J Cancer* 1993;68:647-50.
- ²³ Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hébert P. *Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis.* *BMJ* 2002;325:652-4.
- ²⁴ Ioannidis JPA. *Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials.* *JAMA* 1998;279:281-6.
- ²⁵ Roberts C, Torgerson DJ. *Understanding controlled trials. Baseline imbalance in randomised controlled trials.* *BMJ* 1999;319:185.
- ²⁶ Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S, for the Evidence-Based Medicine Working Group. *How to decide on the applicability of Clinical Trial results to your patient.* *JAMA* 1998;279:545-9.
- ²⁷ Chen KBY, Man-Son-Hing M, Molnar FJ, Laupacis A. *How well is the clinical importance of study results reported? An assessment of randomized controlled trials.* *CMAJ* 2001;165:1197-202.
- ²⁸ Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche P, Altman DG. *Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials. Comparison of protocols to published articles.* *JAMA* 2004;291:2457-65.

Domanda 1: Uno studio clinico controllato randomizzato

- È uno studio nel quale si controlla il trattamento al quale viene assegnato ogni paziente
- È uno studio nel quale l'assegnazione di ogni paziente ad un braccio di trattamento avviene seguendo una procedura di natura casuale
- È uno studio nel quale lo sperimentatore controlla e assegna ogni paziente ad un braccio di trattamento

Domanda 2: I criteri di inclusione ed esclusione definiti in uno studio clinico controllato randomizzato

- Ne determinano la validità interna
- Ne determinano la validità clinica
- Ne determinano la validità esterna o generalizzabilità

Domanda 3: Dalla numerosità campionaria dipende sempre

- La significatività statistica dei risultati
- La significatività clinica dei risultati
- La validità dei risultati

Domanda 4: Uno studio si svolge in doppio cieco quando

- Solo il paziente è al corrente del trattamento assegnato
- Solo lo sperimentatore è al corrente del trattamento assegnato
- Né il paziente né lo sperimentatore sono al corrente del trattamento assegnato

Domanda 5: In un approccio "intention to treat"

- Solo i pazienti che portano a conclusione lo studio secondo le indicazioni del protocollo sono inclusi nell'analisi
- Tutti i pazienti inclusi nello studio sono inclusi nell'analisi
- Tutti i pazienti eleggibili nello studio sono inclusi nell'analisi

Domanda 6: I bias sistematici

- a) Si possono controllare con la randomizzazione
- b) Si possono controllare in fase di analisi
- c) Si possono controllare con i criteri di inclusione/esclusione

Domanda 7: Un risultato statisticamente significativo

- a) È sempre clinicamente rilevante
- b) È raramente clinicamente rilevante
- c) Può essere clinicamente rilevante

Domanda 8: Uno studio controllato randomizzato che valuti l'efficacia di un intervento educativo

- a) Può essere condotto in "doppio cieco"
- b) Può essere condotto in "singolo cieco"
- c) Non può essere condotto in cieco

Domanda 9: Un mascheramento non adeguato del trattamento (cecità non rispettata) può portare a:

- a) Una sottostima del risultato
- b) Una sovrastima del risultato
- c) Non altera la stima del risultato

Domanda 10: Nella presentazione dei risultati principali

- a) È sufficiente fornire l'ampiezza dell'effetto del trattamento
- b) È sufficiente fornire l'intervallo di confidenza dell'effetto del trattamento
- c) È auspicabile fornire ampiezza e intervallo di confidenza delle stime calcolate

Come gestire i falsi non-responder alla terapia orale nella disfunzione erettile: revisione della letteratura

How to Manage False Non-Responders to Oral Treatment in Erectile Dysfunction: a Review

E.S. PESCATORI, B. DREI

Hesperia Hospital, Servizio di Andrologia, Modena

Parole chiave: Responder, drop-out, terapia, disfunzione erettile, inibitori di PDE5

Key words: Responder, drop-out, treatment, erectile dysfunction, PDE5 inhibitors

Riassunto

Questo articolo ha un duplice scopo: l'analisi nei pazienti con Disfunzione Erettile (DE) dei fattori che determinano un elevato tasso di drop-out dal trattamento farmacologico orale, fondamentalmente inibitori delle fosfodiesterasi 5 (PDE5i), distinguendo inoltre tra veri e falsi non-responder. Parallelamente, la disamina delle strategie più idonee a minimizzare il fenomeno dei drop-out dalla terapia orale per la DE.

Viene a tal scopo analizzata la più recente e accreditata letteratura sull'argomento, che documenta come l'adesione a specifiche strategie, quali correzione dei fattori rischio modificabili, counselling mirato ad una corretta assunzione del farmaco e follow-up periodici, consentano di ottimizzare la risposta clinica e la compliance al trattamento di prima linea per la DE, costituito dai PDE5i.

Summary

This paper has two main purposes. Firstly, to analyze, in patients with erectile dysfunction (ED), the factors involved in the high drop-out rate from oral treatment, chiefly phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5i), discriminating as well between true and false non-responders to these drugs. Secondly, to summarize strategies instrumental to minimize the drop-out phenomenon in ED oral treatment. The methodology used is a review of the most recent and accredited literature on this topic, thanks to which several Authors show how specific strategies – targeting risk factors, counselling about appropriate drug intake, and scheduling follow-up appointments – allow to maximize the ED patients' response and compliance to PDE5i oral treatment.

Introduzione

Nel 1998 l'avvento di sildenafil come efficace trattamento orale ha ridisegnato la gestione globale del paziente affetto da DE. Negli anni a seguire sono state introdotte nuove molecole: apomorfina SL, tadalafil e vardenafil. Mentre l'apomorfina è risultata solo marginalmente efficace ai dosaggi approvati, tutti i PDE5i, sildenafil, tadalafil e vardenafil, si sono dimostrati significativamente efficaci in un ampio spettro di eziologie e su diversi livelli di gravità della DE, con miglioramento della capacità di erezione in circa l'80% dei casi alla domanda sulla Efficacia Complessiva (*Global Efficacy Question, GEQ*), a fronte di una buona tollerabilità e di una sostanziale sicurezza¹.

La terapia orale è diventata pertanto in breve tempo il trattamento di prima linea della DE, come raccomandato nelle prime due Consultazioni Internazionali sulle Disfunzioni Sessuali, sponsorizzate dall'OMS^{2,3}.

In breve tempo è peraltro emerso che, nonostante i dati degli studi clinici riportassero un elevato grado di efficacia (83% di tentativi di rapporti sessuali riusciti con sildenafil contro il 45% con placebo⁴) ed una percentuale di interruzione del trattamento dell'ordine del solo 7%⁴, nella vita reale l'uso degli inibitori delle fosfodiesterasi 5 fa registrare una percentuale di drop-out inaspettatamente alta, del 50% per sildenafil⁵. Questa osservazione non trova una spiegazione nella storia naturale della malattia: nella grande maggioranza dei casi infatti la DE è una patologia cronica, esito di fattori di rischio vasco-

lari e metabolici e/o di varie condizione morbose, che di conseguenza richiede un trattamento cronico, similmente ad esempio a ipertensione e diabete.

Scopo di questo lavoro è, attraverso una analisi della più recente letteratura, riassumere le strategie cliniche da adottare per massimizzare la risposta clinica e la compliance dei pazienti con DE al trattamento con i PDE5i.

Drop-outs e non responders

Varie ragioni possono spiegare l'elevato tasso di drop-out nell'uso clinico dei PDE5i.

Ma prima di tutto, quale è il motivo di questa eclatante differenza in termini di drop-outs tra studi clinici e "vita reale"? È stato riscontrato che negli studi clinici condotti per dimostrare l'efficacia del farmaco, i pazienti sono più motivati, i pazienti e le loro partners vengono meglio istruiti perché entrambi devono firmare un consenso informato, il farmaco viene distribuito gratuitamente, il follow-up e l'istruzione formale, o meglio la "rieducazione", vengono condotti da medici e ricercatori molto preparati nel campo della DE⁶.

Pertanto quando consideriamo le ragioni principali per cui pazienti, che assumono PDE5i nel mondo reale, abbandonano il trattamento, possiamo identificare diversi possibili fattori, riassunti nella Tabella I. L'unico motivo "positivo" per cui un paziente abban-

doni il trattamento con PDE5i è quello di averlo "guarito" dalla DE; questo succede più frequentemente negli uomini con stigmate psicogene come elementi più significativi della DE, essi infatti riprenderanno fiducia in loro stessi giovandosi di un temporaneo supporto dell'erezione garantito dall'efficacia del trattamento.

Negli altri casi possiamo ricordare i seguenti fattori:

- *fattore economico*: rappresentato principalmente dal costo del farmaco;
- *fattori legati al paziente*: motivazioni, aspettative, istanze relazionali;
- *inefficacia del farmaco*: sappiamo infatti che gli inibitori delle PDE5 sono clinicamente efficaci in circa il 70% dei pazienti con DE¹. Le situazioni in cui questi farmaci non sono del tutto efficaci comprendono principalmente la patologia cavernosa su base vascolare/dismetabolica in fase avanzata, e gli stati di danno neurologico significativo (ad esempio: chirurgia radicale pelvica non nerve sparing). I pazienti portatori di tali patologie costituiscono i veri non-responders ai PDE5i;
- *fattori legati al medico prescrittore*: riguardano gli ultimi sette punti riportati in Tabella I. Fra i pazienti che abbandonano il trattamento con inibitori delle PDE5 per le ragioni sopra riportate, vi sono molti pazienti falsi non-responders, che in altre parole potrebbero essere recuperati a successo clinico con PDE5i, a patto che i fattori medico-correlati siano correttamente trattati.

Tab. I. Cause di "drop-out" dal trattamento con PDE5i. In *corsivo*: fattori che possono determinare drop-out dal trattamento, potenzialmente legati al medico prescrittore. *Reasons for "dropping" from PDE5i treatment. In Italic: physician-related factors that may determine treatment drop-out.*

-
- Paziente "guarito"
 - Costo del farmaco⁷
 - Scarsa motivazione del paziente⁷
 - I farmaci non curano, ma trattano solamente⁷
 - Motivi legati al rapporto di coppia (ad es. donna non interessata a riprendere l'attività sessuale)⁶
 - Necessità di pianificare il rapporto⁸
 - Efficacia limitata in determinate categorie (ad es: diabetici, post-chirurgia radicale pelvica)
 - Perdita di efficacia all'aggravarsi delle patologie di base⁶
 - *Preoccupazioni in merito alla sicurezza del farmaco⁶*
 - *Effetti collaterali ritenuti espressione di rischio⁹*
 - *Errata comprensione da parte del curante di problemi ed aspettative del paziente¹⁰*
 - *Inefficacia di PDE5i per istruzioni inadeguate da parte del medico prescrittore⁶*
 - *Inefficacia di PDE5i inadeguata gestione delle patologie di base e dei fattori di rischio⁶*
 - *Insoddisfazione del paziente per la mancanza di risultati alle prime somministrazioni⁶*
 - *Assenza di follow-up⁶*

Pazienti falsi non-responder a terapia orale: come recuperarli a successo clinico?

Molti studi si sono occupati dell'ottimizzazione della risposta clinica al trattamento orale della DE e di come salvare i "falsi" non-responder ai PDE5i ottenendo una risposta clinica soddisfacente^{6 7 11}. Sono stati individuati diversi punti chiave che vengono riassunti in Tabella II e di seguito illustrati.

RICERCARE I FATTORI DI RISCHIO PASSIBILI DI CORREZIONE E LE PATOLOGIE SOTTOSTANTI

La DE condivide con le malattie cardiovascolari numerosi fattori di rischio, di conseguenza modificare questi fattori di rischio comporta una maggiore probabilità di successo nel trattamento della DE. È stato dimostrato che i pazienti che modificano i loro fattori di rischio hanno un tasso globale di successo pari all'82%, intendendo come successo un'erezione sufficientemente rigida da consentire la penetrazione vaginale e sufficientemente prolungata da consentire l'eiaculazione⁶.

ENFATIZZARE LA NECESSITÀ DI UN'IDONEA STIMOLAZIONE SESSUALE

Fra i pazienti che lamentano una scarsa risposta all'inibitore delle PDE5 sildenafil, vi è una percentuale significativa di uomini – che va dal 12 al 33%^{7 11 12} – che non è al corrente che un'ideale stimolazione sessuale è essenziale per il raggiungimento dell'erezione. In questo gruppo vi è una più alta prevalenza di soggetti che si procurano il farmaco senza ricetta medica¹². È degno di nota segnalare che il 50% di questi pazienti può essere convertito in responder allorché venga spiegato loro che il farmaco non ha proprietà afrodisiache, e che per agire necessita di idonea stimolazione sessuale⁷. Pertanto quando il

medico si rivolge sia a pazienti che non hanno mai assunto PDE5i sia a quelli che hanno riportato un insuccesso della terapia orale, dovrebbe porre molta enfasi sulla necessità della stimolazione sessuale per dare al farmaco la possibilità di esplicare la sua azione.

DESCRIVERE AL PAZIENTE LA TEMPSTICA DELL'ASSUNZIONE DEL FARMACO IN VISTA DEL RAPPORTO SESSUALE E L'ASSUNZIONE DI CIBO/ALCOOL

Tutti i PDE5i a seguito dell'assunzione devono essere adeguatamente assorbiti dall'organismo prima di iniziare ad espletare il loro effetto clinico. Una percentuale variabile di uomini può iniziare a beneficiare dell'effetto del farmaco già dopo 10 minuti dalla sua assunzione¹³, ma nella grande maggioranza dei pazienti l'effetto massimale si manifesta dopo un'ora dall'assunzione. Nel 63% dei soggetti che avevano intrapreso l'attività sessuale immediatamente dopo l'assunzione di sildenafil con insufficiente risposta clinica si è ottenuta una ottimizzazione della risposta stessa con la correzione di quest'aspetto⁷.

I tre PDE5i hanno differenti tassi di assorbimento in relazione al contenuto gastrico. Mentre tadalafil può essere assunto anche a stomaco pieno, l'assorbimento di sildenafil e vardenafil può essere ritardato dalla presenza di significativa componente lipidica del pasto. È pertanto consigliabile assumere questi due ultimi farmaci o a stomaco vuoto o dopo un pasto leggero e povero di grassi. L'ottimizzazione dell'efficacia del trattamento è stata raggiunta nel 34% dei pazienti che inizialmente avevano assunto sildenafil dopo un pasto abbondante⁷.

ASSUNZIONE DI UN NUMERO MINIMO DI QUATTRO DOSI PRIMA DI ESPRIMERE UN GIUDIZIO SULL'EFFICACIA

Il tipico paziente affetto da DE si rivolge al medico dopo un tempo considerevole (mesi od anche anni)

Tab. II. Come riconvertire a risposta clinica soddisfacente i falsi non-responder a PDE5i. *How to salvage false oral PDE5i failure patients.*

- Correggere i fattori rischio modificabili
- Ottimizzare il trattamento delle patologie di base
- Enfatizzare la necessità di adeguata stimolazione sessuale
- Indicare il tempo appropriato per l'assunzione del farmaco in relazione a cibo/alcool e al momento previsto dell'incontro sessuale (le indicazioni possono variare per i diversi PDE5i)
- Assumere un minimo numero di dosi (almeno 4) prima di decidere sull'efficacia del PDE5i
- Esporre il paziente anche al dosaggio massimale dello specifico PDE5i, qualora i dosaggi sub-massimali non siano risultati efficaci
- Valutare l'assetto ormonale (testosterone) e correggerlo, se necessario
- Programmare visite di follow-up

dall'inizio del suo problema, può pertanto non essere stato sessualmente attivo per un lungo periodo di tempo. I primi tentativi di rapporto sessuale possono essere quindi associati ad una componente ansiosa sia per il paziente che per la partner; questa situazione può inficiare il risultato clinico di un trattamento, di per sé potenzialmente efficace. È stato infatti dimostrato già nella farmacoterapia intracavernosa, e confermato in quella orale, che la risposta clinica migliora dopo ripetute esposizioni al trattamento specifico^{14,15}. In particolare è stato dimostrato che nel caso del PDE5i sildenafil la probabilità cumulativa di portare a termine con successo un rapporto sessuale aumenta con l'aumentare del numero dei tentativi (rispettivamente 54% e 64% per il primo e secondo tentativo), raggiungendo un plateau dell'86% dopo circa otto tentativi⁶. In una prospettiva clinica riteniamo possa essere ragionevole proporre l'assunzione di almeno quattro assunzioni di farmaco, in quanto ciò determina una probabilità di circa il 70% di avere un rapporto sessuale soddisfacente⁶, e può costituire un compromesso accettabile fra numero di tentativi, costo del farmaco e compliance del paziente. In letteratura è peraltro riportato che la percentuale degli uomini che abbandona il trattamento orale per la DE dopo meno di quattro tentativi raggiunge il 60%¹²; è quindi importante motivare i nostri pazienti a investire nel tempo, e a non trarre conclusioni sulla propria risposta al trattamento fino alla quarta assunzione di farmaco.

SOMMINISTRARE AL PAZIENTE ANCHE IL DOSAGGIO PIÙ ALTO DEL FARMACO, QUALORA I DOSAGGI SUB-MASSIMALI NON SIANO EFFICACI

In tutti i trattamenti farmacologici la inefficacia del farmaco specifico può essere decretata solo dopo che il dosaggio più alto raccomandato è stato somministrato in modo appropriato. Il campo della DE non fa eccezione: un paziente viene definito un non-responder alla terapia intracavernosa con alprostadil non prima che il dosaggio di 20 mcg sia stato dimostrato inefficace (ed anche in questo caso l'uso off-label di un dosaggio più elevato è stato suggerito come procedura di salvataggio, unitamente all'impiego di cocktails vasoattivi)¹⁴. Analogamente, pazienti affetti da DE che usano gli inibitori delle PDE5 dovrebbero essere trattati con i dosaggi più elevati raccomandati prima di essere considerati non-responder. Al contrario è stato riportato che il 45-50% dei cosiddetti "sildenafil failures" ossia i pazienti non responsivi a terapia con sildenafil, non sono mai stati esposti al dosaggio di 100 mg^{6,11,12}. Dopo aver fornito lo-

ro una corretta istruzione è stato possibile raggiungere il 60% di recupero a risposta clinica soddisfacente di questi pazienti; va in particolare sottolineato come solo 2/3 di essi abbiano richiesto effettivamente un dosaggio di 100 mg: per l'altro terzo è stata sufficiente una istruzione corretta per consentire una risposta adeguata allo stesso dosaggio di 50 mg⁷.

VALUTAZIONE DELL'ASSETTO ORMONALE (TESTOSTERONE) E SUA CORREZIONE, SE NECESSARIA

Recenti osservazioni suggeriscono che gli androgeni possono controllare direttamente l'espressione e l'attività della PDE5 nel corpo cavernoso umano¹⁶. È stato inoltre osservato che l'efficacia del trattamento della DE con PDE5i può essere minore in pazienti con ipogonadismo subclinico in cui i livelli androgenici non siano stati precedentemente normalizzati¹⁷. Di conseguenza sono stati proposti valori soglia per la supplementazione con testosterone: testosterone totale inferiore a 10-13 nm/l e/o testosterone libero inferiore a 200-250 pmol/l¹⁸; testosterone libero inferiore a 400 ng/dl¹⁹. In pazienti con DE e con testosterone al di sotto di tali valori, non responsivi ai soli PDE5i, la supplementazione androgenica può migliorare l'efficacia terapeutica dei PDE5i^{18,19}. In tali casi i risultati clinici sono più marcati dopo quattro settimane dall'inizio della supplementazione con testosterone, con differenze statisticamente significative di punteggio IIEF¹⁹.

La supplementazione con androgeni dovrebbe essere condotta con cautela stanti i possibili effetti collaterali; i soggetti trattati dovranno essere in particolare attentamente monitorati per le ripercussioni del testosterone sia sulla prostata (valutando principalmente i valori di PSA ed eseguendo l'esplorazione rettale) che a livello sistemico.

PROGRAMMAZIONE DEL FOLLOW-UP

La disfunzione erettile è nella maggioranza dei casi una condizione cronica. Al pari di qualsiasi altra patologia cronica in campo medico, essa richiede periodiche valutazioni attraverso visite di follow-up. La ragione principale della programmazione di una visita di follow-up dopo la prescrizione di un PDE5i comprende la necessità di valutare i seguenti fattori: sufficiente esposizione del paziente al farmaco (almeno quattro tentativi di rapporto sessuale), corretto modo di assunzione (ad esempio con adeguata stimolazione sessuale e con possibile aggiustamento della dose, se necessario), modifica dei fattori di rischio, e trattamento delle patologie di base⁶. Una visita di follow-up può anche rappresentare l'occasione per

perseguire il coinvolgimento nell'iter terapeutico della partner del paziente, di rado presente alla prima visita. È utile proporre il coinvolgimento della partner², dal momento che ciò è associato ad una maggiore soddisfazione al trattamento da parte della coppia²⁰. Purtroppo la maggior parte dei pazienti con DE non esegue visite di follow-up²¹; una recente indagine ha rivelato che tra i non-responder al sildenafil nel 34% dei casi non era stata programmata una visita di follow-up⁷.

Veri non-responder: come gestirli

È da considerare che alcuni dei pazienti affetti da DE non risponderanno agli inibitori delle PDE5, anche se affidati nelle migliori mani, nonostante siano stati ottemperati i punti sopra descritti: siamo in questi casi in presenza dei veri non-responder. È ragionevole aspettarsi un numero di 2-3 pazienti veri non-responder ai PDE5i su 10 trattati. Ciononostante oggi virtualmente ogni paziente con DE può essere trattato con successo con terapie di seconda e terza linea; queste includono: dispositivi a vuoto ("vacuum erection devices"), farmaco-terapia intracavernosa con farmaci vasoattivi, chirurgia protesica. Di conseguenza non è etico abbandonare questi pazienti, come pure non avviarli a una valutazione specialistica (Andrologo, o Urologo dedicato all'area delle disfunzioni sessuali). L'indirizzare allo specialista il paziente con DE non responsivo al trattamento di prima linea è infatti una delle esplicite raccomandazioni della Seconda Consultazione sulle Disfunzioni Erettile².

Ruolo dello specialista della DE

I medici di medicina generale (MMG) e gli specialisti della DE (Andrologi, o Urologi dedicati all'area delle disfunzioni sessuali) hanno spesso approcci diversi al paziente con DE. Infatti valutando le prescrizioni effettuate dai MMG si riscontra un successo complessivo della terapia ed un impiego a lungo termine degli inibitori delle PDE5 più bassi rispetto agli

specialisti. I MMG sono in particolare meno inclini a screenare i pazienti a rischio per DE ed a far emergere i fallimenti dei PDE5i²³. Le probabili ragioni vanno ricercate nella differente utenza di MMG e specialista, e nelle diverse motivazioni di queste due categorie, e in conoscenze limitate dei MMG sulla DE (non insegnata nell'attuale corso di laurea in Medicina) che spesso non consentono loro di essere a proprio agio nella diagnosi e trattamento dei pazienti con DE⁷. I MMG possono inoltre essere ostacolati da limiti di tempo; gli specialisti d'altro canto spesso svolgono una valutazione diagnostica più dettagliata, perseguono un approccio più finalizzato e tendono a riconoscere ed a concentrarsi precocemente sui fallimenti della terapia orale⁶.

Conclusioni

Molti pazienti non rispondono ai PDE5i per un uso scorretto dei farmaci. Tali pazienti in più del 50% dei casi possono essere riconvertiti ad una risposta clinicamente soddisfacente con lo stesso farmaco, dopo una appropriata ri-educazione e counselling, secondo le strategie riassunte in questo lavoro.

Nella nostra esperienza, disponendo oggi di tre inibitori di PDE5, in generale è difficile recuperare un paziente inviato alla nostra attenzione dopo fallimento con uno di essi riproponendogli lo stesso farmaco già utilizzato senza successo. Vale inoltre la pena ricordare che se non vengono date corrette informazioni in occasione della prima visita e se il paziente non porta a termine un rapporto sessuale con successo, egli sarà meno incline a continuare la terapia con PDE5i, e potrà anche rinunciare del tutto al trattamento della DE⁶.

Pertanto è importante garantire al paziente con DE l'approccio più appropriato fin dalla prima visita. Di conseguenza è di cruciale importanza sia promuovere la cultura della gestione clinica del paziente con DE tra i Medici di Medicina Generale, spesso i primi consultati dal paziente con il problema, che rafforzare la collaborazione fra MMG e specialisti della DE: Andrologi e Urologi dedicati alla disfunzione erettile.

Bibliografia

¹ Padma-Nathan H, Christ G, Adaikan G, Becher E, Brock G, Carrier S, et al. *Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction*. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual Medicine*. Paris: Health Publication Ltd 2004, pp. 503-566.

² Lue TF, Basson R, Giuliano, Montorsi F, Rosen R, Khoury S, et al. *Summary of the Recommendations on Sexual Dysfunctions in Men*. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual Medicine*. Paris: Health Publication Ltd 2004, pp. 605-627.

³ Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R. *Erectile Dysfunction*. Plymouth: Health Publication

- Ltd 2000.
- 4 Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. *Sildenafil for Male Erectile Dysfunction*. Arch Int Med 2002;162:1349-60.
 - 5 Souverein PC, Egberts AC, Meuleman EJ, Urquart J, Leufkens HG. *Incidence and determinants of sildenafil (dis)continuation: the Dutch cohort of sildenafil users*. Int J Impot Res 2002;14:259-65.
 - 6 McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, Guay AT, Hatzichristou D. *Achieving Treatment Optimization with Sildenafil Citrate (Viagra®) in Patients with Erectile Dysfunction*. Urology 2002;60(Suppl 2):28-38.
 - 7 Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A, Bekos A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannidis E. *Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders*. Eur Urol 2005;47:518-23.
 - 8 Christiansen E, Guirguis WR, Cox D, Osterloh IH. *Long-term efficacy and safety of oral Viagra (sildenafil citrate) in men with erectile dysfunction and the effect of randomised treatment withdrawal*. Int J Impot Res 2000;12:177-82.
 - 9 Pallas J, Levine SB, Althof SE, Risen CB. *A study using Viagra in a mental health practice*. J Sex Marital Ther 2000;26:41-50.
 - 10 Althof SE. *Quality of life and erectile dysfunction*. Urology 2002;59:803-10.
 - 11 Barada J. *Successful salvage of sildenafil (Viagra) failures: benefits of patient education and rechallenge with sildenafil*. Int J Impot Res 2001;13(Suppl 4):S49.
 - 12 Jiann BP, Yu CC, Su CC, Huang JK. *Rechallenge prior sildenafil nonresponders*. Int J Imp Res 2004;16:64-8.
 - 13 Montorsi F, Padma-Nathan H, Buvat J, Schwaibold H, Benke M, Ulbrich E, Bandel T, Porst H for the Vardenafil Study Group. *Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in at-home setting: A randomised, placebo-controlled trial*. J Sex Med 2004;1:168-78.
 - 14 Virag R, Becher E, Carrier S, Govier F, Mc Vary K, McMahon HC, Porst H. *Local Pharmacological Treatment Modalities*. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al., eds. *Erectile Dysfunction*. Plymouth: Health Publication Ltd 2000, pp. 305-354.
 - 15 Heaton JP, Dean J, Sleep DJ. *Sequential administration enhances the effect of apomorphine SL in men with erectile dysfunction*. Int J Imp Res 2002;14:61-4.
 - 16 Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, Caprio M, Fabbri E, Rocchietti-March M, Frajse G, Fabbri A. *Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction*. Clin Endocrin 2000;53:517-22.
 - 17 Guay AT, Perez JB, Jacobson J, Newton RA. *Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors*. J Androl 2001;22:793-7.
 - 18 Aversa A, Isidori AM, Greco EA, Giannetta E, Gianfrilli D, Spera E, Fabbri A. *Hormonal Supplementation and Erectile Dysfunction*. Eur Urol 2004;45:535-8.
 - 19 Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. *Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone*. J Urol 2004;172:658-63.
 - 20 Lewis RB, Bennett CJ, Borkon WD, Boykin WH, Althof SE, Stecher VJ, Siegel RL. *Patient and partner satisfaction with VIAGRA (sildenafil citrate) treatment as determined by the erectile dysfunction inventory of treatment satisfaction questionnaire*. Urology 2001;57:960-5.
 - 21 The Process of Care Consensus Panel. *The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction*. Int J Impot Res 1999;11:59-70.
 - 22 Hatzichristou DG. *Sildenafil citrate: lessons learned from 3 years of clinical experience*. Int J Impot Res 2002;14(Suppl 1):S43-52.
 - 23 Fawzy A. *Practice patterns of primary care physicians in management of erectile dysfunction*. Int J Impot Res 2000;12(Suppl 3):B10.

Domanda 1: Nella vita reale in quale percentuale i pazienti con DE abbandonano il trattamento con PDE5i?

- a) 83%
- b) 45%
- c) 50%
- d) 7%
- e) 70%

Domanda 2: Quale tra i seguenti fattori NON rappresenta una causa di drop-out dal trattamento con PDE5i?

- a) Costo del farmaco
- b) Relazioni extraconiugali
- c) Scarsa risposta al trattamento
- d) Assenza di follow-up
- e) Counselling inadeguato

Domanda 3: In un paziente vasculopatico, non responsivo a una prima esposizione a terapia con PDE5i: quale atteggiamento avere?

- a) Valutare le motivazioni del paziente
- b) Verificare che il paziente abbia assunto il farmaco in almeno quattro occasioni distinte ed in presenza di idonea stimolazione sessuale
- c) Valutare l'assetto ormonale (testosteronemia), se non precedentemente fatto
- d) Verificare l'appropriatezza dell'intervallo di tempo tra assunzione del farmaco ed esposizione ad appropriata stimolazione sessuale
- e) Tutte le precedenti

Domanda 4: I tre inibitori della PDE5 hanno la potenzialità per effetto clinico massimale:

- a) Subito dopo l'assunzione
- b) Un'ora dopo l'assunzione
- c) 10 minuti dopo l'assunzione
- d) Dopo un tempo variabile per ciascun paziente
- e) Dopo un pasto abbondante

Domanda 5: Di fronte a risposta non ottimale a inibitori di PDE5, la correzione quali fattori può migliorare la risposta erettile al farmaco?

- a) Tabagismo
- b) Sedentarietà
- c) Ipogonadismo
- d) Iperprolattinemia
- e) Tutte le precedenti

Domanda 6: Cosa fare di fronte al paziente vero non responder?

- a) Somministrare il dosaggio più elevato di PDE5i per almeno 4 tentativi
- b) Enfatizzare che il farmaco per agire necessita di idonea stimolazione sessuale
- c) Spiegare che il farmaco non è un afrodisiaco
- d) Se Generalista: inviare il paziente allo Specialista; se Specialista: prospettare terapie di seconda-terza linea
- e) Arrendersi di fronte all'evidenza, ed aiutare il paziente ad accettare di convivere con la DE

Ruolo del testosterone nella regolazione della funzione erettile e cardiovascolare

Role of Testosterone in the Regulation of Erectile and Cardiovascular Function

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

Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Fisiopatologia Medica (www.dfmlasapienza.it), Università di Roma "La Sapienza", Roma

Parole chiave: Androgeni, invecchiamento, aterosclerosi, fosfodiesterasi tipo 5, disfunzione endoteliale

Key words: *Androgens, aging, atherosclerosis, phosphodiesterase type-5, endothelial dysfunction*

Riassunto

Il declino dei livelli sierici di testosterone (T) correlato all'età viene riportato in circa il 20%-30% degli uomini. Tuttavia, la valutazione dei livelli di T totale può essere erronea a causa dell'incremento dei livelli sierici della SHBG (*sex hormone-binding globulin*). I livelli sierici di T libero e biodisponibile sembrano essere migliori indicatori biochimici. Studi osservazionali mostrano che le concentrazioni di T sono costantemente più basse in uomini con patologia cardiovascolare, con o senza disfunzione erettile (DE), che non in uomini con DE e normali parametri cardiovascolari. In accordo ai più recenti dati ottenuti su questo argomento, dovrebbero dunque essere modificate le opinioni stereotipate in merito al ruolo degli androgeni in cardiologia. Tuttavia, è necessario intraprendere studi a lungo termine per determinare se la terapia suppletiva con T sia in grado di ridurre l'esito del rischio cardiovascolare, suggerendone così un possibile ruolo preventivo.

La terapia androgenica sostitutiva può indurre sia effetti benefici che dannosi sui fattori di rischio cardiovascolare attraverso una modificazione dei livelli di colesterolo HDL, inibitore di tipo 1 del plasminogeno, Lp(a), fibrinogeno e grasso viscerale in uomini ipogonadici. Per contro, i possibili effetti benefici del T sul sistema cardiovascolare includono effetti antiaterogenici e vasodilatatori. Studi a breve termine mostrano che il T produce un modesto ma consistente miglioramento dell'ischemia miocardica rispetto al placebo. La DE è molto frequentemente causata da una insufficienza arteriosa pelvica determinata dall'aterosclerosi e la somministrazione di T in uomini con DE di origine arteriogenica produce un importante effetto vasodilatatorio sulle arterie cavernose. In questo articolo, verrà discusso il ruolo della terapia androgenica sostitutiva nell'era degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

Summary

An age-related decline of serum testosterone (T) is reported in approximately 20% to 30% of men. However, the evaluation of total T levels may be misleading because of an increase in sex hormone-binding globulin (SHBG). Free and bioavailable T levels seem to be a better biochemical marker. Observational studies show that T concentrations are consistently lower among men with cardiovascular disease, with or without erectile dysfunction (ED), but not in men with ED and normal cardiovascular (CV) function. According to recent data, current opinions about the use of androgens in CV diseases should be modified. Anyway further long term prospective studies are needed to determine if T supplementation may have a role in reducing CV risk suggesting a possible preventive role in CV diseases. Hormonal replacement therapy can induce both beneficial and deleterious effects on cardiovascular risk factors by modifying serum levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, plasminogen activator inhibitor type-1, lipoprotein (a), fibrinogen, and visceral fat mass in hypogonadal men. By contrast, the possible beneficial effects of T in cardiovascular disease include antiatherogenic and coronary vasodilator effects. Short-term interventional studies show that T produces a modest but consistent improvement in cardiac ischemia over placebo. ED is most frequently caused by pelvic arterial insufficiency resulting from atherosclerosis, and T administration in men with arteriogenic ED produces robust vasodilator effects on the cavernous arteries. The role of T supplementation on erectile function in the era of phosphodiesterase type 5-inhibitors is discussed.

Introduzione

La riduzione dei livelli di ormoni sessuali maschili, in particolare del testosterone, legata all'invecchiamento

può avere effetti negativi sulla funzione sessuale e sull'apparato cardiovascolare¹. Nella sesta decade di vita il 20% degli uomini può presentare bassi livelli di testosterone e tale percentuale aumenta fino al 30% nella de-

cade successiva². L'ipogonadismo, definito come diminuzione dell'indice di testosterone libero, è correlato ad una diminuita produzione di testosterone e ad un incremento dei livelli di sex hormone-binding globulin (SHBG), che si associa ad una sintomatologia caratterizzata da riduzione della libido, disfunzione erettile, oligospermia, riduzione della massa muscolare, riduzione della densità minerale ossea, adiposità viscerale ed aumento del *body mass index* (BMI), rarefazione dei peli corporei, alterazioni a carico dell'apparato cutaneo, astenia e faticabilità, nonché a disturbi del comportamento quali comparsa di disforia, ansia, irritabilità, depressione ed iniziali disturbi cognitivi. La diagnosi di ipogonadismo si basa dunque sul quadro sintomatologico e sulla determinazione dei livelli circolanti di testosterone totale (T). La valutazione del testosterone biodisponibile, o del testosterone libero (FT) è complessa e costosa ma talvolta indispensabile nell'iter diagnostico. I valori normali di testosterone sierico variano, nell'uomo in buona salute di età fra i 20 e i 40 anni, da 300 a 1.000 ng/dL (10,5-35 nmol/L). Livelli inferiori a 200 ng/dL (7 nmol/L) sono indice sicuro di ipogonadismo e della necessità di terapia ormonale sostitutiva (HRT). Livelli di T compresi tra 200 e 400 ng/dL (7-14 nmol/L) dovrebbero essere confermati da una seconda misurazione ed eventualmente seguiti dalla valutazione del FT e della SHBG circolanti o dalla misurazione del FT mediante il metodo della dialisi all'equilibrio o ancora dalla valutazione del T biodisponibile mediante il metodo della precipitazione in ammonio solfato³.

In questo articolo sarà discusso il ruolo del T nella regolazione della funzione erettile e della funzione vascolare e verrà illustrato il razionale della terapia ormonale sostitutiva nel salvataggio dei pazienti affetti da DE non responsivi alla monoterapia con inibitori della fosfodiesterasi tipo 5 (PDE5-i).

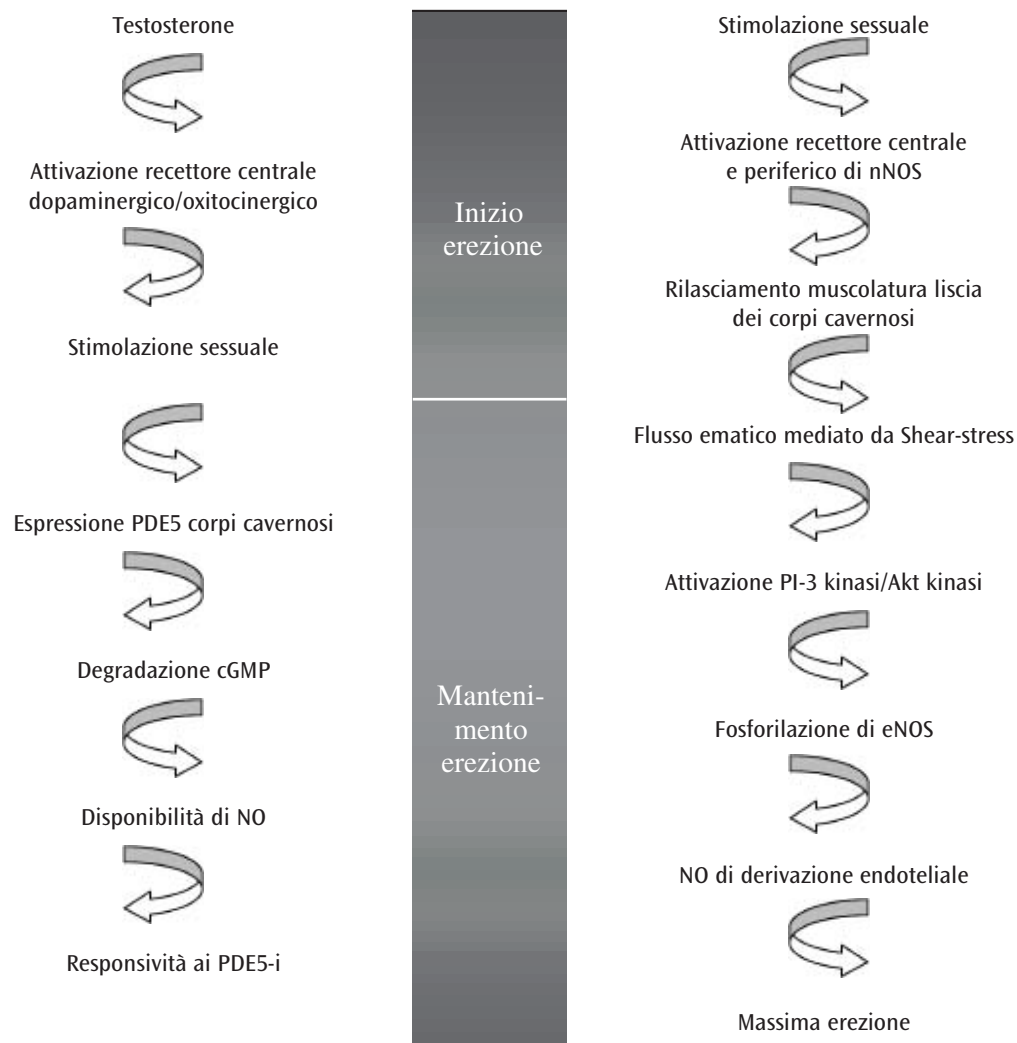
Testosterone e funzione erettile

L'erezione è basata su un complesso meccanismo neurovascolare dipendente da un delicato equilibrio tra l'azione di agenti endogeni vasocostrittori e vasodilatatori sulle cellule muscolari lisce delle arterie del pene e dei corpi cavernosi. Infatti il coordinamento tra rilassamento e contrazione è strettamente necessario perché si abbiano erezione e detumescenza, rispettivamente. Ogni alterazione di questo equilibrio, che comporti un'inibizione del rilassamento o una maggiore contrattilità delle cellule muscolari li-

sce, può portare alla comparsa di DE⁴ (Fig. 1). Il T ha un ruolo fondamentale nel coordinare e facilitare tali processi ed infatti il recettore androgenico (AR) è stato localizzato ubiquitariamente nell'endotelio vascolare e nelle cellule muscolari lisce. Quindi il sistema vascolare può essere direttamente influenzato dall'azione del T che probabilmente agisce sui vasi con due meccanismi distinti ed indipendenti (genomico e non genomico)⁵⁻⁷.

Il testosterone circolante è legato ad una β -globulina plasmatica, la SHBG, prodotta dal fegato e, in misura minore, all'albumina. La SHBG ha un sito di legame androgenico (lega anche l'estradiolo) la cui affinità per il diidrottestosterone (DHT) è maggiore di 2 o 3 volte rispetto al T. SHBG è responsabile del legame di circa il 42% del T circolante (con bassa capacità ed alta affinità), mentre l'albumina ed altre proteine legano un ulteriore 54% dell'androgeno (con alta capacità ma bassa affinità). Solo il testosterone non legato a tali proteine (circa il 4%) è biologicamente attivo. Il meccanismo d'azione classico degli androgeni si basa sul legame con l'AR, un fattore di trascrizione che, attivato dal suo ligando, agisce a livello genomico⁸⁻¹⁰. L'azione genomica dell'AR è modulata da un'ampia varietà di fattori di regolazione, rappresentati da proteine che agiscono in senso positivo (co-attivatori) o negativo (co-repressori), e che sono poi responsabili della fine modulazione di questo processo di espressione genica^{11 12}. I meccanismi alla base della variazione della sensibilità tissutale all'azione androgenica rimangono tuttavia incerti. L'entità di espressione di AR^{13 14} nei vari tessuti può chiarire solo parzialmente tale problema; infatti, l'AR è espresso a determinati livelli quasi ubiquitariamente nei vari tessuti. 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.

La sensibilità agli androgeni può essere modulata da un polimorfismo funzionale di AR che influenza l'intensità del segnale genomico trasmesso. Un esempio di tale meccanismo è rappresentato dalla tripletta CAG nell'esone 1 (poliglutamina) dove la lunghezza della ripetizione è inversamente correlata alla sensibilità androgenica. Nella popolazione generale, ripetizioni più corte sono associate ad un rischio più elevato di sviluppare neoplasie prostatiche^{15 16}, mentre ripetizioni più lunghe sono correlate alla riduzione degli effetti androgenici sul pattern lipidico e sulla funzione vascolare¹⁷ così come sul metabolismo osseo^{18 19} e la spermatogenesi²⁰⁻²⁴. Estensioni patologi-



nNOS = Ossido nitrico sintasi neuronale; eNOS = Ossido nitrico sintasi endoteliale; PI3 = Fosfatidilinositolo 3-kinasi; Akt = Serina/treonina protein-kinasi; PDE5-i = Inibitori della fosfodiesterasi tipo-5; cGMP = Guanosin monofosfato ciclico.

Fig. 1. Rappresentazione schematica del controllo dell'attività vascolare responsabile dell'erezione da parte del Testosterone e correlazione con i fattori di rilascio endotelio-derivati. *Schematic representation of the control of vascular activity responsible for penile erection by testosterone and interplay with endothelium-derived relaxing factors.*

che di tale ripetizione (> 40) causano una malattia del moto neurone (Sindrome di Kennedy, atrofia muscolo-bulbo-spinale) associata a resistenza agli androgeni²⁵. Ulteriori studi sono necessari al fine di comprendere se tale regolazione della sensibilità periferica agli androgeni abbia un effetto sui parametri di funzionalità cardiovascolare.

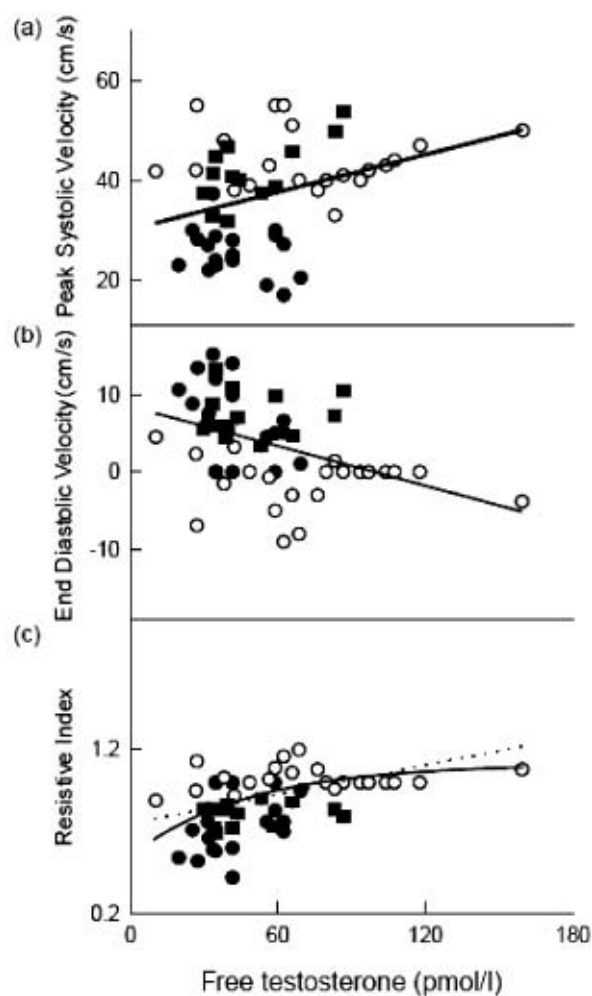
Negli ultimi anni sono emerse considerevoli evidenze sugli effetti non genomici degli steroidi, androgeni inclusi²⁶. Tali effetti si distinguono dai classici effetti genoma-mediati per: 1) la rapidità di inizio (da secondi a minuti); 2) l'indipendenza dalla inibizione

della sintesi di RNA e proteine; 3) l'indipendenza dall'interazione col nucleo cellulare, per cui tali effetti possono essere dovuti a steroidi legati a macromolecole impossibilitate a penetrare la membrana cellulare o comparire in cellule prive di nucleo; 4) insensibilità ai normali antagonisti dovuta ad una differente specificità steroidea rispetto ai recettori nucleari conosciuti.

Come per altri steroidi gli effetti androgenici non genomici sono legati alla rapida induzione di un secondo messaggero ed alla relativa cascata di traduzione del segnale che porta all'incremento dei livelli di

Ca²⁺ citoplasmatico, all'attivazione della Protein-Chinasi A (PKA), della Protein-Chinasi C (PKC) e della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MAPK) con vari effetti sulla funzione cellulare tra cui citiamo per brevità solo il rilascio del tessuto muscolare liscio, la trasmissione di segnali neuromuscolari e giunzionali e la plasticità neuronale²⁷. Tali effetti sono legati ad un recettore di membrana e probabili siti di legame sono stati descritti per tutte le classi di steroidi, androgeni inclusi^{28,29}. Attualmente un AR di membrana non è stato ancora identificato, ma studi preliminari sembrano dimostrare l'esistenza di un sito di legame a bassa affinità per gli androgeni alchilati sulla membrana microsomiale³⁰ e di un sito di legame per il deidroepiandrosterone sulla membrana di cellule endoteliali³¹. È stato inoltre identificato nell'uomo un recettore per SHBG sulla membrana cellulare in grado di modulare l'azione degli androgeni a livello della membrana plasmatica e di dar luogo ad una trasduzione intracellulare del segnale via AMP-ciclico³².

Studi sui tessuti penieni condotti su modelli sperimentali hanno dimostrato che la deprivazione androgenica induce: 1) degenerazione ed apoptosi delle cellule muscolari lisce associate a fibrosi dei corpi cavernosi; 2) riduzione dell'espressione di nNOS; 3) riduzione del flusso arterioso ed incremento del flusso venoso nei corpi cavernosi³³ (Fig. 2); 4) esaltata risposta ai mediatori della vasocostrizione e contrazione delle cellule muscolari lisce; 5) riduzione del rilascio NO-mediato del tessuto muscolare liscio durante lo stimolo sessuale e 6) down-regulation dell'espressione della fosfodiesterasi tipo 5³⁴. Il nostro gruppo ha ulteriormente indagato quest'ultimo aspetto nell'uomo, dimostrando che in tessuto proveniente da corpi cavernosi di soggetti transessuali (maschio-femmina) la cronica esposizione ad estrogeni e all'antiandrogeno ciproterone acetato che porta all'insorgenza di grave ipogonadismo (T < 3 nm/L), riduce significativamente i livelli di PDE 5 mRNA e della stessa proteina così come l'idrolisi del cGMP³⁵. Questi dati sono in accordo con precedenti osservazioni che avevano dimostrato come una ridotta risposta agli inibitori della PDE5 in animali³⁶ e uomini ipogonadici^{37,38} veniva ripristinata in seguito alla somministrazione di T³⁹ e sono stati confermati da uno studio condotto in uomini ipogonadici non responsivi al sildenafil, e recentemente anche al tadalafil, nei quali la risposta al farmaco è stata incrementata dalla terapia con T. Tuttavia, la determinazione dei livelli sierici di T soltanto in quei pazienti con DE e/o riduzione del desiderio sessuale sarebbe



PSV = Velocità di picco sistolico; EDV = Velocità di flusso telediastolico; RI = Indice di Resistenza; FT = Testosterone libero

Fig. 2. Regressione lineare di (a) PSV, (b) EDV e (c) RI rispetto al FT nella DE arteriogenica (●), venogenica (○) e psicogenica (■) ED. L'analisi di regressione è stata effettuata su tutti i soggetti. *Linear regression of (a) PSV, (b) EDV e (c) RI with respect to FT in arteriogenic (●), venogenic (○) and psychogenic (■) ED. Regression analysis was done considering all patient.* (Da Aversa et al. *Clinical Endocrinology* 2000;53:517-22 riprodotta col permesso dell'autore).

fuorviante; infatti, pazienti che non presentano questa sintomatologia clinicamente evidente, ma che presentano invece bassi livelli di T, trarrebbero beneficio da una HRT. Quindi, i livelli di T andrebbero valutati in tutti i pazienti di età superiore ai 50 anni che presentano DE⁴⁰ ed in tutta la popolazione a rischio di ipogonadismo, quali pazienti con diabete di tipo 2, sindrome metabolica, insufficienza renale

cronica ed altre patologie croniche⁴¹. Difatti, una alta percentuale di DE evidenziata in pazienti con diabete mellito è stata attribuita alle complicanze vascolari e neurologiche tipiche di questa malattia, ma anche all'ipogonadismo⁴²; quest'ultima condizione si verifica più frequentemente nel diabete di tipo 2⁴³ che può risultare a sua volta da una sindrome metabolica dell'età media⁴⁴. Queste evidenze sembrano ulteriormente confermare che il T è necessario per una completa efficacia clinica degli inibitori della PDE5. Il T ha quindi un ruolo non solo nella formazione del cGMP, attraverso una modulazione positiva della NO sintasi⁴⁵⁻⁴⁷ ma anche nell'incrementare l'espressione della PDE5 nel tessuto dei corpi cavernosi umani.

Questa regolazione dell'attività del NO e della formazione di cGMP da parte del T, così come la sua azione sui sistemi dopaminergici e ossitocinergici ipotalamo-spinali possono avere un ruolo importante nella sincronizzazione temporale tra erezione e attività sessuale e determinare la piena espressione della PDE5 nei corpi cavernosi.

Testosterone e regolazione del tono vascolare

Il danneggiamento dell'endotelio vasale è un chiaro indice dello sviluppo di una malattia, la quale può successivamente diventare clinicamente evidente, manifestandosi come aterosclerosi, infarto del miocardio o ischemia cerebrale. In condizioni fisiologiche, l'endotelio vasale è essenziale per la sintesi e il rilascio di sostanze che agiscono sul tono vascolare (es. NO), sull'adesione cellulare (edoteline, interleuchine) e sull'omeostasi dei tessuti e della fibrinolisi (inibitori del plasminogeno, fattore di von Willebrand). La degenerazione dell'integrità endoteliale promuove eventi avversi legati allo sviluppo del processo aterogenico come l'infiltrazione della parete vasale da parte di macrofagi infarciti di lipoproteine ossidate⁴⁸. Sono stati riportati effetti contraddittori degli androgeni sull'apparato cardiovascolare e numerose evidenze suggeriscono che alcuni processi fisiologici e fisiopatologici della parete vasale arteriosa sono influenzati dagli androgeni. Recenti studi *in vitro* e *in vivo* hanno anche documentato che il T aumenta l'espressione di mRNA per AR ed è associato con un effetto inibitorio sulla formazione della placca neointimale⁴⁹. In aggiunta, è stato riportato un effetto emodinamico positivo dopo somministrazione acuta del T sulla meccanica vascolare coronarica e

sulla ischemia indotta da stress-test⁵⁰. L'AR vascolare può mediare gli effetti del T sulla parete arteriosa ed è stato dimostrato che il T è in grado di produrre una vasodilatazione dell'arteria coronaria, aortica e brachiale attraverso l'attivazione sia di meccanismi endotelio-dipendenti, sia meccanismi endotelio-indipendenti⁵¹. Gli effetti endotelio-dipendenti del T vengono spiegati, sebbene in parte, attraverso la produzione di NO, mentre i meccanismi degli effetti endotelio-indipendenti sembrano coinvolgere diversi tipi di canali ionici della cellula muscolare liscia⁵². L'interazione del T con i suoi specifici recettori nucleari può innescare non soltanto un effetto genomico a lungo termine, ma anche una risposta vasodilatatoria acuta non-genomica⁵³. Il T può attivare l'endotelio e stimolare il rilascio vascolare attraverso il meccanismo l'NO-cGMP mediato e/o attraverso l'iperpolarizzazione cellulare, potendo dunque rappresentare un potenziale fattore benefico sul processo di aterosclerosi coronarica. Murphy e Khalil hanno riportato che il T riduce significativamente sia la contrazione che l'aumento intracellulare di Ca^{2+} in colture di cellule muscolari lisce di vasi coronarici di maiali dopo esposizione a $PGF_{2\alpha}$ e KCL⁵⁴. Di conseguenza, è possibile che il T eserciti un'azione antagonista sia verso i VOCC (voltage-operated calcium channels) che i canali del calcio attivati dopo esposizione a $PGF_{2\alpha}$, ma è incapace di inibire il rilascio di Ca^{2+} dalle riserve intracellulari. Gli studi condotti da Jones ed i suoi collaboratori hanno supportato questa ipotesi, ma la loro osservazione in merito al fatto che la risposta al $PGF_{2\alpha}$ è inibita, con la stessa efficacia, da due minuti di incubazione con T o con agenti bloccanti i SOCC (store-operated calcium channel), quali SK&F 96365, ed è invece resistente ad agenti bloccanti i VOCC, suggerisce fortemente che il T eserciti un'azione calcio antagonista soprattutto sui SOCC⁵⁵. Ulteriori effetti endotelio-indipendenti degli ormoni sessuali possono coinvolgere l'inibizione dei meccanismi di contrazione della muscolatura liscia vasale, così come la concentrazione intracellulare di $[Ca]^{2+}$ e di protein chinasi C, mentre una significativa porzione degli effetti vasodilatatori del T appare essere endotelio-indipendente poiché non è stata osservata una significativa differenza tra gli effetti di rilascio ad opera di questo ormone in vasi con o senza endotelio. Inoltre, l'inibizione della NO-sintetasi, della prostaglandina-sintetasi e della guanilato ciclasi non sembra avere legami con l'effetto di rilascio vascolare operato dal T, suggerendo che la vasodilatazione T-indotta può coinvolgere l'inibizione del meccanismo di contrazione della mu-

scolatura liscia vasale^{56,57}. È stato inoltre evidenziato che la conduttanza del potassio ed i canali del potassio possono essere coinvolti nel meccanismo di rilascio T-indotto^{58,59}.

Per contro, studi sulla contrattilità vascolare hanno documentato che il T aumenta la vasocostrizione coronarica trombassano A2-indotta⁶⁰ e regola l'espressione e la densità dei recettori per il trombassano A2 in animali da esperimento⁶¹. Il trombassano esercita la sua azione proaggregante piastrinica attivando i suoi specifici recettori posti sulla superficie di membrana attraverso la costrizione e la modulazione della proliferazione di cellule muscolari lisce⁶². Ogni effetto sistemico del testosterone è dunque legato al bilancio che esiste tra meccanismi di vasodilatazione che si esplicano attraverso effetti endotelio-dipendenti ed endotelio-indipendenti e meccanismi di vasocostrizione, risultanti dal trombassano e da possibili altri mediatori.

Occorre inoltre ricordare che il T può anche essere convertito per mezzo dell'aromatasi ad estradiolo (E2), il quale attiva gli specifici recettori estrogenici (ER α e ER β), suggerendo la possibilità che l'azione biologica del T possa svolgersi non solo attraverso l'attivazione di AR, ma anche per attivazione di ER⁶³. 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^{64,65} e successivamente altri studi ne hanno dimostrato un ruolo anche nella fisiopatologia dell'apparato riproduttivo maschile e a livello dell'endotelio vascolare⁶⁶⁻⁶⁹.

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 recettori per questi ormoni. Sebbene ERs vengano classicamente definiti come fattori (attivatori o repressori) di trascrizione ligando-attivati, appare sempre più chiaro che le risposte cellulari ER-dipendenti possono essere la conseguenza di un segnale di traduzione a cascata, comprendente il fosfatidilinositolo-3 (PI-3) chinasi/Akt, MAP chinasi e recettori proteina G-accoppiati, che esercitano un ruolo protettivo a livello vascolare⁷⁰. È stato infatti descritto un complesso molecolare associato alla membrana vasale che sembra essere il responsabile di questa attivazione enzimatica sequenziale, che coinvolge l'enzima ossido nitri-

co sintetasi endoteliale (eNOS), con conseguente rilascio di NO che rappresenta il modulatore chiave del tono vascolare e della integrità dei vasi sanguigni⁷¹. La produzione di NO attraverso l'endotelio vasale regolata da ER può innescare un rapido segnale di membrana in aggiunta al classico meccanismo genomico. Inoltre, uno studio condotto su vasi cerebrali, ha dimostrato che una esposizione a lungo termine con estrogeni, incrementa i livelli cerebrovascolari di p-Akt e p-eNOS, così come la produzione basale di NO. Dunque, in aggiunta ad una rapida attivazione di PI-3 chinasi, p-Akt e p-eNOS, è possibile che il segnale estrogenico modulato per via non-trascrizionale ed i meccanismi operati dalle chinasi possano avere delle conseguenze a lungo termine sulla funzione vascolare⁷².

Quindi risulta chiaro come l'azione biologica del T possa mostrare una certa variabilità che può essere spiegata sia dal polimorfismo del gene AR (cioè, dal numero di ripetizioni delle triplette CAG) sia da alterazioni dell'espressione del gene ER (Tab. I).

Testosterone e malattia cardiovascolare

La malattia coronarica (CAD) rappresenta una delle più comuni e costose malattie aterogeniche del mondo occidentale. La CAD è più frequente in uomini di età compresa tra i 30 e i 50 anni rispetto a donne della stessa fascia di età, osservazione che suggerisce un possibile ruolo degli androgeni sulla emodinamica coronarica. Sebbene, gli ormoni sessuali abbiano certamente un impatto sulla malattia cardiovascolare, il loro ruolo è rimasto per un lungo periodo di tempo sconosciuto. Negli ultimi dieci anni, una maggiore attenzione è stata posta sulla importanza del T, degli estrogeni, degli androgeni surrenalici nella eziologia, prevenzione e trattamento della malattia cardiovascolare dell'uomo. Infatti, recenti studi hanno suggerito che il T possa avere un effetto benefico a livello dei vasi coronarici⁵³. Studi osservazionali hanno mostrato che le concentrazioni ematiche di T sono costantemente più basse (< 12 nmol/L) in uomini con malattia cardiovascolare rispetto a controlli sani, suggerendo un possibile ruolo preventivo della terapia con T⁷³.

Studi a breve termine hanno dimostrato che la somministrazione di T per 1-3 mesi e il conseguente ripristino dei livelli fisiologici di questo ormone riduce in misura significativa la severità ed il tempo di ischemia (abbassamento di 1 mm del livello ST) nei soggetti di sesso maschile affetti da angina cronica

Tab. I. Steroidi sessuali e regolazione del sistema cardiovascolare. *Sexual steroids cardiovascular system regulation.*

Ormoni sessuali	Meccanismo d'azione sul sistema cardiovascolare
Testosterone	Modula positivamente i fattori di rischio cardiovascolare Interazione con l'AR dell'endotelio vascolare e delle cellule muscolari lisce Vasodilatazione attraverso i canali del K ⁺ ed inibizione dei canali Ca ²⁺ Vasocostrizione attraverso il rilascio di trombossano A2 Conversione ad estradiolo
Estradiolo	Modula positivamente i fattori di rischio cardiovascolare Interagisce con l'ER dell'endotelio vascolare e delle cellule muscolari lisce Azione aromatasica locale Incremento attività NO sintetasi sull'endotelio vascolare Effetti diretti sulla muscolatura liscia vasale

stabile, mostrando un'azione a supporto della terapia antiangioplastica in essere. Più è ridotto il livello basale di T, più elevato è il miglioramento riferito al tempo di ischemia⁷⁴. Più recentemente è stato dimostrato che la somministrazione endovenosa di testosterone riduce prontamente l'ischemia del miocardio e favorisce la dilatazione delle arterie coronarie⁵⁰. Al contrario, la terapia sostitutiva con T non sembra avere alcun effetto benefico sulla patologia arteriosa periferica, ma non è stato valutato il suo effetto a livello cerebrovascolare⁷⁵.

Occorre inoltre sottolineare che più del 30% di soggetti anziani presenta livelli plasmatici di T ad un valore critico per ipogonadismo. Il deficit androgenico è una condizione non obbligatoria, con sintomatologia inizialmente subdola e sfumata, che tende ad esordire in genere dopo i 50 anni di età⁷⁶ e sebbene in letteratura esistano dati discordanti su questo argomento, negli ultimi 20 anni numerosi studi hanno dimostrato nel maschio l'esistenza di una riduzione dei livelli sierici di testosterone totale e di testosterone libero correlata all'età⁷⁷. Questo stato di deficit di T ha un impatto sullo scheletro, sui muscoli, sulla sfera sessuale, nonché sulle funzioni cognitive ed è un importante fattore di rischio per adiposità viscerale che determina un significativo e ben documentato impatto sul profilo di rischio cardiovascolare⁷⁸.

È possibile che gli effetti benefici del T a livello cardiovascolare siano in parte mediati dai suoi effetti sul metabolismo lipoproteico, mentre quelli più propriamente vasodilatatori utilizzino la attivazione di un meccanismo sia endotelio-dipendente che endotelio-indipendente. In pazienti maschi con sospetta CAD, i livelli di T plasmatici, di lipoprotein-lipasi e colesterolo HDL sono più bassi rispetto i controlli, a differenza dei livelli di Lp(a) che risultano più alti⁷⁹. Queste osservazioni suggeriscono che una riduzione

dei livelli di T e di colesterolo HDL ed un aumento di Lp(a) possono rappresentare dei fattori di rischio per CAD e che bassi livelli plasmatici di T possono essere responsabili per i bassi livelli di lipoprotein lipasi e colesterolo HDL. Questi dati sono supportati dall'evidenza che la terapia sostitutiva con T in maschi affetti da ipogonadismo ipogonadotropo è associata ad una riduzione del rischio cardiovascolare e che gli androgeni naturali possono inibire il processo di aterosclerosi nell'uomo⁸⁰. Il T esercita effetti "proaterogenici" sulla funzione macrofagica facilitando la captazione di lipoproteine modificate ed un effetto "antiaterogenico" stimolando l'efflusso di colesterolo ad HDL. Tuttavia, la riduzione androgeno indotta del colesterolo HDL circolante non deve essere direttamente considerata proaterogenica, poiché questo declino può anche riflettere una accelerata conversione del trasporto di colesterolo⁸¹. Poiché non esistono al momento studi a lungo termine sulla somministrazione di T, l'interpretazione degli effetti di dosi farmacologiche di androgeni sulle complicanze arteriose, in particolar modo sulla dilatazione flusso mediata, deve essere trattata con circospezione, anche perché a concentrazioni fisiologiche possono essere osservati effetti benefici, neutri o deleteri sulla reattività vascolare^{82 83}.

In conclusione, il completo effetto della somministrazione di T sul rischio di patologia cardiovascolare è difficilmente valutabile perché gli androgeni presentano una straordinaria varietà di effetti *in vivo*. Di fronte ad una condizione patologica come la CAD che rappresenta un complesso multifattoriale è prematuro affermare che i benefici clinici possano essere derivati dalla manipolazione degli steroidi sessuali, almeno fin quando queste affermazioni saranno basate soltanto su meccanismi biologici plausibili o su dati osservazionali di fattori di rischio cross-selezionati. Allo stesso

modo, l'uso terapeutico del T nell'uomo non deve essere ristretto soltanto a quanto concerne l'apparato cardiovascolare, anche perché non esistono evidenze epidemiologiche e cliniche che possano correlare alti livelli plasmatici di T con la CAD.

Messaggi chiave

- La via di attivazione dell'ossido nitrico, che presenta un ruolo centrale nella fisiologia dell'erezione, è testosterone dipendente.
- La terapia sostitutiva con testosterone migliora sia la funzione erettile che la risposta ai PDE5-i in pazienti con DE ed ipogonadismo.

Bibliografia

- Allan CA, McLachlan RI. *Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men.* Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:653-70.
- Morley JE. *Testosterone replacement and the physiologic aspects of aging in men.* Mayo Clin Proc 2000;75(Suppl):S83-7.
- Morales A, Lunenfeld B. *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: Official Recommendations of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM).* The Aging Male 2002;5:74-86.
- 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.
- Orshal JM, Khalil RA. *Gender, sex hormones, and vascular tone.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;286:R233-49.
- Thompson J, Khalil RA. *Gender differences in the regulation of vascular tone.* Clin Exp Pharmacol Physiol 2003;30:1-15.
- Wynne FL, Khalil RA. *Testosterone and coronary vascular tone: implications in coronary artery disease.* J Endocrinol Invest 2003;26:181-6.
- Chang C, Saltzman A, Yeh S, Young W, Keller E, Lee HJ, Wang C, Mizokami A. *Androgen receptor: an overview.* Crit Rev Eukaryot Gene Expr 1995;5:97-125.
- Heinlein CA, Chang C. *The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions.* Mol Endocrinol 2002;16:2181-7.
- Kallio PJ, Pakvimo JJ, Janne OA. *Genetic regulation of androgen action.* Prostate 1996;6(Suppl):45-51.
- Heinlein CA, Chang C. *Androgen receptor (AR) coregulators: an overview.* Endocr Rev 2002;23:175-200.
- Lee HJ, Chang C. *Recent advances in androgen receptor action.* Cell Mol Life Sci 2003;60:1613-22.
- 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.
- Kang HY, Tsai MY, Chang C, Huang KE. *Mechanisms and clinical relevance of androgens and androgen receptor actions.* Chang Gung Med J 2003;26:388-402.
- Krithivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, Wilcox CJ, Batter SJ, Brown M, Longcope C, McKinlay JB, Kantoff PW. *Evidence in the CAG repeat in the androgen receptor is associated with age related decline in serum androgens levels in men.* J Clin Endocrinol Metab 1999;57:557-62.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Dahl D, Brufsky A, Talcott J, Hennekens CH, Kantoff PW. *The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer.* Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:3320-3.
- Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, Gromoll J, von Eckardstein S, von Eckardstein A, Nieschlag E. *The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity.* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4867-73.
- Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, Gromoll J, Junker R, Nieschlag E. *The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males.* Clin Endocrinol (Oxf) 2001;55:649-57.
- Van Pottelbergh I, Lumbroso S, Goemaere S, Sultan C, Kaufman JM. *Lack of influence of the androgen receptor gene CAG-repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men.* Clin Endocrinol (Oxf) 2001;55:659-66.
- Ferlin A, Bartoloni L, Rizzo G, Roverato A, Garolla A, Foresta C. *Androgen receptor gene CAG and GGC repeat lengths in idiopathic male infertility.* Mol Hum Reprod 2004;10:417-21.
- Wallerand H, Remy-Martin A, Chabannes E, Bermont L, Adessi GL, Bittard H. *Relationship between expansion of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene and idiopathic male infertility.* Fertil Steril 2001;76:769-74.
- von Eckardstein S, Syska A, Gromoll J, Kamischke A, Simoni M, Nieschlag E. *Inverse correlation between sperm concentration and number of androgen receptor CAG repeats in normal men.* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2585-90.
- Yong EL, Ghadessy F, Wang Q, Mifsud A, Ng SC. *Androgen receptor transactivation domain and control of spermatogenesis.* Rev Reprod 1998;3:141-4.

- 24 Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, Yong EL. *Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility*. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3777-82.
- 25 Patrizio P, Leonard DG, Chen KL, Hernandez-Ayup S, Trounson AO. *Larger trinucleotide repeat size in the androgen receptor gene of infertile men with extremely severe oligozoospermia*. J Androl 2001;22:444-8.
- 26 Cho JJ, Cadet P, Salamon E, Mantione K, Stefano GB. *The nongenomic protective effects of estrogen on the male cardiovascular system: clinical and therapeutic implications in aging men*. Med Sci Monit 2003;9:RA63-8.
- 27 Heinlein CA, Chang C. *The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions*. Mol Endocrinol 2002;16:2181-7.
- 28 Herve JC. *Non-genomic effects of steroid hormones on membrane channels*. Mini Rev Med Chem 2002;2:411-7.
- 29 Gerdes D, Christ M, Haseroth K, Notzon A, Falkenstein E, Wehling M. *Nongenomic actions of steroids – from the laboratory to clinical implications*. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:853-78.
- 30 Chirino R, Lopez A, Navarro D, Cabrera JJ, Rivero JF, Diaz-Chico BN. *Steroid induction of low-affinity glucocorticoid binding sites in rat liver microsomes*. J Steroid Biochem 1989;34:97-105.
- 31 Williams MR, Ling S, Dawood T, Hashimura K, Dai A, Li H, Liu JP, Funder JW, Sudhir K, Komesaroff PA. *Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:176-81.
- 32 Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, Nakhla AM, Romas NA. *Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane*. J Steroid Biochem Mol Biol 1999;69:481-5.
- 33 Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, Caprio M, Fabbri E, Rocchietti-March M, Frajese G, Fabbri A. *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.
- 34 Aversa A, Isidori AM, Greco EA, Giannetta E, Gianfrilli D, Spera E, Fabbri A. *Hormonal supplementation and erectile dysfunction*. Eur Urol 2004;45:535-8.
- 35 Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, Orlando C, Vannelli GB, Aversa A, Natali A, Forti G, Giorgi M, Jannini EA, Ledda F, Maggi M. *Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa*. Endocrinology 2004;145:2253-63.
- 36 Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, Choi S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Goldstein I. *Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model*. J Androl 2003;24:381-7.
- 37 Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. *Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction*. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:632-8.
- 38 Zhang XH, Morelli A, Luconi M, Vignozzi L, Filippi S, Marini M, Vannelli GB, Mancina R, Forti G, Maggi M. *Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum*. Eur Urol 2005;47:409-16.
- 39 Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. *Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone*. J Urol 2004;172:658-63.
- 40 Buvat J, Lemaire A. *Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy*. J Urol 1997;158:1764-7.
- 41 Ebert T, Jockenhovel F, Morales A, Shabsigh R. *The current status of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel*. Eur Urol 2005;47:137-46.
- 42 Hijazi RA, Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. *Gonadal and erectile dysfunction in diabetics*. Med Clin North Am 2004;88:933-45.
- 43 Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. *Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5462-8.
- 44 Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen JT. *The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:712-9.
- 45 Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. *Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat*. Biol Reprod 1996;55:567-74.
- 46 Mills TM, Lewis RW. *The role of androgens in the erectile response. A prospective*. Mol Urol 1999;3:75-86.
- 47 Mills TM, Dai Y, Stopper VS, Lewis RW. *Androgenic maintenance of the erectile response in the rat*. Steroids 1999;64:605-9.
- 48 Kathir K, Adams MR. *Endothelial dysfunction as a predictor of acute coronary syndromes*. Semin Vasc Med 2003;3:355-62.
- 49 Hanke H, Lenz C, Hess B, Spindler KD, Weidemann W. *Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall*. Circulation 2001;103:1382-5.
- 50 Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, della Monica PL, Bonfigli B, Volpe M, Chierchia SL. *Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease*. Circulation 1999;99:1666-70.
- 51 Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, Ko E, Amidon TM, Collins P, Chatterjee K. *Testosterone induces dilatation in canine coronary conductance and resistance arteries in vivo*. Circulation 1996;94:2614-9.
- 52 Littleton-Kearney M, Hurn PD. *Testosterone as a modulator of vascular behavior*. Biol Res Nurs 2004;5:276-85.
- 53 Wynne FL, Khalil RA. *Testosterone and coronary vascular tone: implications in coronary artery disease*. J Endocrinol Invest 2003;26:181-6.
- 54 Crews JK, Khalil RA. *Antagonistic effects of 17 β -estradiol, progesterone, and testosterone on Ca²⁺ entry mechanism of coronary vasoconstriction*. Arterioscler Tromb Vasc Biol 1999;19:1034-40.
- 55 Jones RD, Ruban LN, Morton IE, Roberts SA, English KM,

- Channer KS, Jones TH. *Testosterone inhibits the prostaglandin F₂-alpha-mediated increase in intracellular calcium in A7r5 aortic smooth muscle cells: evidence of an antagonistic action upon store-operated calcium channels.* J Endocrinol 2003;178:381-93.
- ⁵⁶ Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA, Collins P. *Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta.* Circulation 1995;91:1154-60.
- ⁵⁷ Murphy JG, Khalil RA. *Decreased [Ca²⁺] during inhibition of coronary smooth muscle contraction by 17β-estradiol, progesterone, and testosterone.* J Pharmacol Exp Ther 1999;291:44-52.
- ⁵⁸ Deenadayalu VP, White RE, Stallone JN, Gao X, Garcia AJ. *Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channels.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;281:H1720-7.
- ⁵⁹ English KM, Jones RD, Jones TH, Morice AH, Channer KS. *Testosterone acts as a coronary vasodilator by calcium antagonist action.* J Endocrinol Invest 2002;25:455-8.
- ⁶⁰ Schror K, Morinelli TA, Masuda A, Matsuda K, Mathur RS, Halushka PV. *Testosterone treatment enhances thromboxane A₂ mimetic induced coronary artery vasoconstriction in guinea pigs.* Eur J Clin Invest 1994;24:50-2.
- ⁶¹ Higashiura K, Mathur RS, Halushka PV. *Gender-related differences in androgen regulation of thromboxane A₂ receptors in rat aortic smooth-muscle cells.* J Cardiovasc Pharmacol 1997;29:311-5.
- ⁶² Aiayi AA, Mathur R, Halushka PV. *Testosterone increases human platelet thromboxane A₂ receptor density and aggregation responses.* Circulation 1995;91:2742-7.
- ⁶³ Wheeler MJ. *The determination of bio-available testosterone.* Ann Clin Biochem 1995;32:345-57.
- ⁶⁴ Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. *Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man.* N Engl J Med 1994;331:1056-61.
- ⁶⁵ 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.
- ⁶⁶ Carani C. *Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency.* N Engl J Med 1997;337:91-5.
- ⁶⁷ Eddy EM. *Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility.* Endocrinology 1996;137:4796-805.
- ⁶⁸ Sudhir K. *Endothelial dysfunction in a man with disruptive mutation in oestrogen-receptor gene.* Lancet 1997;349:1146-7.
- ⁶⁹ Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzak H, Kaufman JM. *Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons.* J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4949-53.
- ⁷⁰ Haynes MP, Li L, Russell KS, Bender JR. *Rapid vascular cell responses to estrogen and membrane receptors.* Vascul Pharmacol 2002;38:99-108.
- ⁷¹ Hisamoto K, Bender JR. *Vascular cell signaling by membrane estrogen receptors.* Steroids 2005;70:382-7.
- ⁷² Stirone C, Boroujerdi A, Duckles SP, Krause DN. *Estrogen receptor activation of phosphoinositide-3 kinase, akt, and nitric oxide signaling in cerebral blood vessels: rapid and long-term effects.* Mol Pharmacol 2005;67:105-3.
- ⁷³ Rosano GM. *Androgens and coronary artery disease. A sex-specific effect of sex hormones?* Eur Heart J 2000;21:868-71.
- ⁷⁴ Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, della Monica PL, Bonfigli B, Volpe M, Chierchia SL. *Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease.* Circulation 1999;99:1666-70.
- ⁷⁵ Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. *Androgens and cardiovascular disease.* Endocr Rev 2003;24:313-4.
- ⁷⁶ Cuzin B, Giuliano F, Jamin C, Legros JJ, Lejeune H, Rigot JM, Roger M; International Society for the Study of the Aging Male. *Investigation, treatment and surveillance of late-onset hypogonadism in males: the official guidelines of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) with comments.* Prog Urol 2004;14:1-14.
- ⁷⁷ Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. *Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men.* Metabolism 1997;46:410-3.
- ⁷⁸ Gooren L. *Androgen deficiency in the aging male: benefits and risk of androgen supplementation.* J Steroid Biochem Mol Biol 2003;85:349-55.
- ⁷⁹ Weidemann W, Hanke H. *Cardiovascular effects of androgens.* Cardiovasc Drug Rev 2002;20:175-98.
- ⁸⁰ Li X, Zhao S, Li Y, Wang Z, Luo L, Zhou H. *Changes of plasma testosterone level in male patients with coronary heart disease.* Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 1998;23:53-6.
- ⁸¹ Tripathy D, Shah P, Lakshmy R, Reddy KS. *Effect of testosterone replacement on whole body glucose utilisation and other cardiovascular risk factors in male with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism.* Horm Metab Res 1998;30:642-5.
- ⁸² von Eckardstein A, Wu FC. *Testosterone and atherosclerosis.* Growth Horm IGF Res 2003;13(Suppl A):572-84.
- ⁸³ Wu FC, von Eckardstein A. *Androgens and coronary artery disease.* Endocr Rev 2003;24:183-217.

Domanda 1: Il decremento dei livelli di Testosterone totale nell'invecchiamento è pari a:

- a) 0,05%-0,2% per anno
- b) 0,5%-2% per anno
- c) 5%-20% per anno
- d) Nessuna di queste

Domanda 2: Quali sono i valori ottimali dei livelli sierici di testosterone totale in un uomo di 30 anni?

- a) 300-1000 nmol/L
- b) 100-200 nmol/L
- c) 10,5-35 nmol/L
- d) 7-20 nmol/L

Domanda 3: Con quale affinità il testosterone circolante si lega alla SHBG?

- a) 42%
- b) 54%
- c) 64%
- d) 74%

Domanda 4: Il testosterone esercita a livello del recettore androgenico un effetto:

- a) Genomico
- b) Non-genomico
- c) Entrambi gli effetti
- d) Non esercita alcun effetto genomico

Domanda 5: L'azione non-genomica del testosterone si differenzia dall'effetto genomico, per:

- a) La rapidità di inizio (da secondi a minuti)
- b) L'indipendenza dalla inibizione della sintesi di RNA e proteine
- c) L'indipendenza dall'interazione col nucleo cellulare
- d) Tutti questi effetti

Domanda 6: La deprivazione degli androgeni a livello dei corpi cavernosi del pene determina:

- a) Degenerazione delle cellule muscolari ed apoptosi con fibrosi
- b) Aumento dell'espressione di nNOS
- c) Downregulation dell'espressione dei PDE5
- d) Le risposte 1 e 3 sono corrette

Domanda 7: L'endotelio vascolare è essenziale per la sintesi ed il rilascio di:

- a) Ossido nitrico (NO)
- b) Citochine (endoteline, interleuchine)
- c) Fattori fibrinolitici (inibitori del plasminogeno, fattore di von Willebrand)
- d) Tutti questi elementi

Domanda 8: La vasodilatazione T-indotta a livello della parete arteriosa coronarica è in relazione ad un meccanismo:

- a) Endotelio-indipendente
- b) Endotelio-dipendente
- c) Entrambe le precedenti
- d) Nessuna delle risposte

Domanda 9: La terapia androgenica sostitutiva con T determina un effetto benefico:

- a) Sulle arterie coronariche e peniene
- b) Sulle arterie cerebrali
- c) Sulle arterie periferiche
- d) Su tutte queste

Domanda 10: Rispetto ai controlli, in pazienti affetti da malattia cardiovascolare (CAD):

- a) Testosterone è elevato, Lipoprotein lipasi, colesterolo HDL e Lp(a) bassi
- b) Testosterone, Lipoprotein lipasi bassi, colesterolo HDL e Lp(a) bassi
- c) Testosterone è elevato, Lipoprotein lipasi, colesterolo HDL e Lp(a) elevato
- d) Testosterone, Lipoprotein lipasi, colesterolo HDL bassi e Lp(a) elevata

Linee guida: come valutarle e come utilizzarle

Guidelines: Assessment and Application

G. CAVALLOTTI

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

Parole chiave: Linee guida, graduazioni delle raccomandazioni, livelli di evidenza, forza delle raccomandazioni

Key words: *Guidelines, grading of recommendations, levels of evidence, strength of recommendations*

Riassunto

Le linee guida rispondono a un'esigenza fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie terapeutiche e assistenziali.

Le caratteristiche metodologiche fondamentali delle linee guida sono: i) la multidisciplinarietà del gruppo responsabile della produzione della linea guida; ii) la valutazione sistematica delle prove scientifiche disponibili quale base per le raccomandazioni formulate; iii) la classificazione delle raccomandazioni in base alla qualità delle prove scientifiche che le sostengono.

Le ragioni che richiedono l'elaborazione e l'adozione di linee guida sono molteplici e vanno ricercate principalmente nei ritardi e nelle difficoltà che si incontrano nell'adeguare la pratica clinica ai risultati della ricerca, e nella limitatezza delle risorse economiche da utilizzare nell'area sanitaria, che impone l'ottimizzazione degli interventi.

Lo sviluppo di una linea guida prevede un percorso così articolato: una revisione sistematica della letteratura basata su criteri dichiarati; la formazione di un gruppo di lavoro composto da esperti (*panel*); la presentazione al gruppo di esperti, in forma sintetica, di quanto emerso nella letteratura, affinché sia analizzato; la ricerca di un consenso nel panel e l'elaborazione di raccomandazioni. Diverse tecniche favoriscono il raggiungimento del consenso: il metodo Delphi, il metodo RAND e la consensus conference. Una linea guida per la pratica clinica dovrebbe basarsi sulle più solide prove scientifiche disponibili e includere una dichiarazione esplicita sulla qualità delle informazioni utilizzate (*Levels of evidence*) e importanza/rilevanza/fattibilità/priorità della loro attuazione (*Strength of recommendation*). Definire il grado di validità delle informazioni scientifiche che sono alla base di una serie di raccomandazioni e stabilire l'importanza attribuita alla loro applicazione è uno dei tratti che caratterizzano il processo di produzione di linee guida basate sulle prove di efficacia.

Summary

Guidelines are developed in order to address the primary objective of assuring the highest possible degree of adequacy of interventions, thus minimizing the variables linked to any lack of knowledge and subjectivity while defining therapeutic and caring strategies. Essential methodological characteristics of all guidelines are: i) the multidisciplinary component of the party responsible for their definition; ii) the systematic assessment of the scientific evidence available as a basis for the recommendations advanced; iii) the classification of the recommendations based on the quality of the scientific evidence that supports them.

There are various reasons why the drawing up and the adoption of guidelines are seen as indispensable, or at least necessary; these reasons are mainly to be found in the delays and difficulties faced in adjusting clinical practice to research results, as well as in the limited economic resources available for the healthcare sector which call for the optimization of interventions.

Developing guidelines means following a varied path including: systematically reviewing all literature on the basis of expressed intentions; appointing a working party consisting of experts (panel); succinctly submitting for evaluation the literature search results to the panel, for assessment; reaching a consensus within the panel; and drawing up the recommendations. There are several methods which help reaching a consensus, namely Delphi Method, RAND Method and Consensus Conference.

Guidelines for clinical practice should be based on the soundest scientific evidence available and include an explicit statement on the quality of the information used (Levels of evidence) as well as on the importance/significance/feasibility/priority of their realization (Strength of recommendation). Defining the validity level of the scientific information behind a series of recommendations and establishing the level of importance attached to their realization is one of the distinguishing marks of the process of developing guidelines based upon efficacy tests.

Introduzione

Le linee guida sono un valido strumento per integrare il dettato della normativa sanitaria nazionale e internazionale, non sempre adeguata a soddisfare le esigenze di una realtà sfaccettata, in costante e rapida evoluzione? Offrire riferimenti chiari, risolutivi dei dubbi che ostacolano lo svolgersi della pratica clinica è un obiettivo realistico? Come disincentivare azioni inefficaci o addirittura pericolose per il paziente? Come conciliare qualità dell'assistenza e adeguatezza delle cure con una politica di contenimento dei costi?

Le linee guida sono: *“Documenti contenenti raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”*. Questa la definizione dell'*U.S. Institute of Medicine*¹.

L'iniziativa di sviluppare linee guida può essere assunta da associazioni, fondazioni o gruppi clinici di vario genere, in definitiva da qualunque organismo di qualsiasi livello dell'area sanitaria. Le linee guida possono essere pubblicate su riviste mediche, o addirittura adottate da dipartimenti governativi.

Come orientarsi in una realtà così varia? Obiettivo del presente articolo è indicare gli strumenti per riconoscere l'efficacia e l'importanza delle raccomandazioni contenute in una linea guida.

Il punto di partenza è l'individuazione di aspetti che hanno una notevole rilevanza clinica e/o economica, e rispetto ai quali nella comunità scientifica si assumono posizioni diverse, talvolta lontane. La composizione di tali diversità e la soluzione dei problemi che richiedono lo sviluppo di una linea guida hanno lo scopo ultimo di ottenere un miglioramento della salute della popolazione e/o un risparmio di risorse. A livello programmatico e strategico di basilare importanza sono: la definizione dell'argomento che si vuole trattare, la descrizione della situazione e degli interventi, delle popolazioni di pazienti e degli ambiti clinici da includere, l'indicazione del tipo di evidenza scientifica da considerare e dei criteri utilizzati nelle misurazioni, nell'analisi dei risultati e nelle valutazioni di efficacia e sicurezza.

L'elaborazione di una linea guida ha come scopo immediato la diffusione di raccomandazioni per la pratica clinica in forma chiara e facilmente utilizzabili dal medico e basate su una valutazione analitica del-

le evidenze scientifiche disponibili. Le raccomandazioni devono, perciò, essere:

- sistematiche, cioè attente al reperimento e alla valutazione critica di tutte le informazioni rilevanti e pertinenti;
- trasparenti ed esplicite nella interpretazione e nell'attribuzione di valore alle singole raccomandazioni;
- condivise dai diversi operatori sanitari e pazienti/cittadini coinvolti.

Gli elementi metodologici essenziali per elaborare raccomandazioni fondate su prove di efficacia nella pratica clinica sono quattro²:

1. multidisciplinarietà del gruppo che sviluppa la linea guida;
2. valutazione sistematica delle prove scientifiche disponibili (revisioni sistematiche della letteratura) o realizzazione quando non siano disponibili quale fondamento per le raccomandazioni formulate;
3. classificazione delle raccomandazioni in base alla qualità delle prove scientifiche che le sostengono (grading);
4. inserimento di indicatori di monitoraggio, sia di efficienza nell'uso delle risorse, sia di efficacia nel conseguimento degli obiettivi clinici desiderati.

Importanza delle linee guida?

Le linee guida rispondono a un'esigenza fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi. Questo obiettivo viene perseguito riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività, che caratterizza, almeno in parte, la definizione delle strategie terapeutiche e assistenziali.

Le ragioni che rendono indispensabili, o almeno necessarie, l'elaborazione e l'adozione di linee guida sono molteplici e vanno ricercate principalmente: nei ritardi e nelle difficoltà che si incontrano nell'adeguare la pratica clinica ai risultati della ricerca; nella limitatezza delle risorse economiche da utilizzare nell'area sanitaria, che impone l'ottimizzazione degli interventi; nell'estensione della responsabilità professionale in ambito sanitario, dato che in mancanza di dettagliate informazioni sulla materia e di valide strutture di riferimento, in una fase in cui la consapevolezza del proprio ruolo, così modificato, sta ancora faticosamente determinandosi, rischia di condizionare l'efficacia degli interventi degli operatori.

DIFFICOLTÀ E RITARDI NELL'ADEGUARE LA PRATICA CLINICA AI RISULTATI DELLA RICERCA

Questo aspetto può comportare:

- un ritardato utilizzo di pratiche terapeutiche dimostrate efficaci;
- un continuo uso di mezzi diagnostici e farmaci obsoleti, inutili, talvolta dannosi;
- in ultima analisi uno spreco di risorse.

L'accesso a quanto emerge dalla ricerca è reso complesso da una serie di difficoltà:

- plethora di pubblicazioni scientifiche (150.000 periodici e 10 milioni di documenti per anno);
- ritardo nell'aggiornamento dei libri di testo;
- parzialità nella diffusione delle informazioni per cui si tende a pubblicare più frequentemente studi che dimostrino l'efficacia di un farmaco rispetto a quelli negativi (publication bias);
- difficoltà di valutare la correttezza metodologica dei vari articoli e incertezza nell'interpretazione dei risultati per carenza di strumenti culturali adeguati.

VARIABILITÀ DEL COMPORTAMENTO DEI MEDICI

Numerosissimi studi documentano una estrema variabilità nel comportamento dei medici in situazioni analoghe. Questo si verifica non solo in aree geografiche diverse ma anche in una stessa città o nello stesso ospedale o addirittura fra membri della stessa équipe e quindi a parità di condizioni organizzative, strutturali, tecnologiche.

La mancanza di omogeneità negli interventi è un aspetto della pratica clinica che viene efficacemente reso dal concetto di "incertezza collettiva", paradosso che vede un risultato negativo derivare dalla somma di più entità positive, le certezze, diverse, dei singoli operatori. In proposito vanno sottolineati due aspetti critici:

- uno *etico*, in quanto viene minacciato il principio di equità (a uguali bisogni, uguali risposte) sul quale si fonda la legislazione sanitaria del nostro Paese;
- uno *economico*, in quanto la variabilità nell'approccio diagnostico e terapeutico comporta un disomogeneo utilizzo di risorse, che può indurre chi ha la responsabilità di spesa (politici, amministratori, etc.) a preferire, come standard di riferimento, i livelli più bassi delle prestazioni fornite, in genere anche i meno costosi.

LIMITATEZZA DELLE RISORSE

La riaffermazione del ruolo centrale delle professioni sanitarie nella gestione della cura della salute in un

sistema, quello ridisegnato dal D.L. 502/92, caratterizzato dalla limitatezza delle risorse disponibili, impone, non solo agli amministratori, ma a tutti gli operatori in campo sanitario l'assunzione di una consapevole responsabilità nel determinare la spesa e nello svolgere il proprio ruolo professionale.

RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE

Chi esercita una professione sanitaria è obbligato a convivere con i rischi medico-legali che essa comporta quotidianamente. In particolare, chi opera nelle strutture dove si affronta l'emergenza si trova costretto, in momenti in cui gli sono richieste massima efficacia e massima rapidità di intervento, a considerare le pesanti conseguenze che dal suo operato, in caso di insuccesso, potrebbero derivargli.

Questa situazione comporta:

- uno stress continuo per il medico, con peggioramento della qualità della propria vita (non a caso quella di pronto soccorso è considerata dalla legge "attività usurante");
- un eccessivo ricorso a tecniche diagnostiche, talora anche invasive, finalizzate, non tanto a rendere più efficace e mirato l'intervento sul paziente, quanto piuttosto a tutelare l'operatore;
- un'evidente dispendio di risorse.

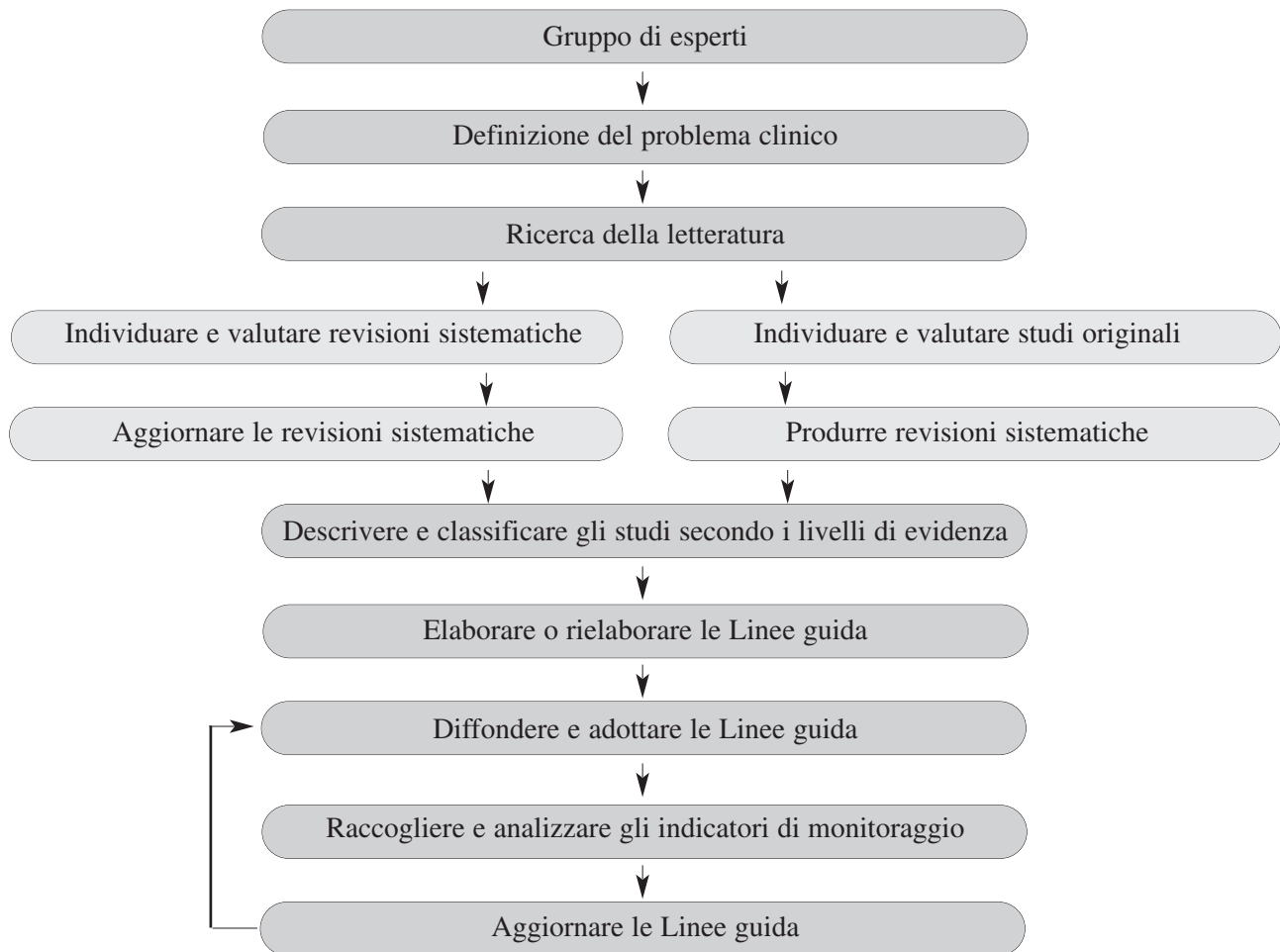
Un operatore che agisca secondo raccomandazioni scritte che emergono dall'analisi della letteratura internazionale (linee guida accreditate dalle Società Scientifiche) si sentirebbe indubbiamente più tranquillo nell'esercizio della professione.

Modalità di produzione delle linee guida

La definizione delle linee guida comprende realtà diverse tra loro, sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo. Tuttavia, esiste in letteratura un "Golden Standard", cioè, una modalità di produzione ideale, utilizzata da oltre 10 anni in vari Paesi quali la Danimarca, il Canada, l'Australia, gli Stati Uniti, che si ispira a criteri di particolare rigore metodologico e procedurale. L'elaborazione di una linea guida è caratterizzata dalla presenza di alcune costanti fondamentali³⁻⁵:

- la sistematicità del percorso seguito;
- la combinazione di evidenze scientifiche e pareri di esperti;
- l'esplicitazione del peso del parere degli esperti e delle evidenze scientifiche nella definizione delle raccomandazioni.

Processo di elaborazione delle linee guida



Le fasi che la letteratura ritiene fondamentali nell'elaborazione delle linee guida sono:

SCelta DELL'ARGOMENTO

L'individuazione dell'aspetto che si vuole affrontare con questo strumento è una decisione che deriva da considerazioni pratiche, etiche e di opportunità.

SVILUPPO DI UNA LINEA GUIDA

Si tratta di un percorso articolato che prevede:

- una revisione sistematica della letteratura basata su criteri dichiarati (quali pubblicazioni si prendono in considerazione? di quali anni? quali tipi di studi?);
- la formazione di un gruppo di lavoro composto da esperti (panel). "Esperti" non sono solo gli specialisti nell'argomento in questione, ma possono es-

sere anche altre figure sanitarie, figure tecniche non mediche (esperti di economia, di etica etc.) e rappresentanti dei pazienti;

- la presentazione al gruppo di esperti, in forma sintetica, di quanto emerso dall'analisi della letteratura, perché sia analizzato partendo dai vari punti di vista;
- la ricerca di un consenso nel panel e la elaborazione delle linee guida.

METODO DI LAVORO NEL PANEL

L'attività del panel è organizzata nel rispetto di precise tecniche di ricerca del consenso formale quali:

- metodo Delphi, una tecnica che non prevede, nella sua forma classica un incontro diretto tra gli esperti;
- metodo RAND, elaborato per valutare l'appropriatezza dell'uso di procedure sanitarie;

- Consensus Conference in cui una giuria, a porte chiuse, discute quanto emerso nella fase di preparazione ed emette “verdicti” su domande riguardanti il problema in questione.

Il metodo Delfi

Così denominato dalla città dell'antica Grecia, Delfi, ove si credeva che l'oracolo di Apollo avesse l'abilità di predire il futuro, è stato impiegato in campi che spaziano dagli affari all'educazione, dalla scienza alla medicina. Lo scopo è combinare l'opinione di esperti facilitando lo scambio di idee e informazioni, permettendo ad ogni partecipante di avere un eguale peso decisionale e prevenendo i bias dovuti a posizione, status o personalità dominanti. Esso permette, inoltre, di comprendere le convinzioni che stanno alla base dei giudizi su un argomento specifico.

Come utilizzarlo

La ricerca del consenso sulla base del metodo Delfi prevede una fase preliminare in cui un gruppo di coordinamento centrale definisce il problema, dispone la ricerca del materiale informativo identificando le competenze necessarie e individuando gli esperti del settore. I quattro aspetti fondamentali che caratterizzano il metodo sono:

- 1) formulazione di un questionario;
- 2) anonimato nelle risposte;
- 3) feedback controllato;
- 4) opinione finale.

I partecipanti non si incontrano per discutere, ma manifestano le proprie opinioni in maniera autonoma e indipendente rispondendo a un questionario, redatto dal comitato centrale. Il questionario è strutturato in modo tale da permettere la formulazione di nuove idee o proposte. Il feedback controllato si attua grazie a revisioni ripetute: le opinioni emerse a un certo step sono inviate, sotto forma di relazione statistica (con utilizzo di punteggio o ranghi), ai componenti del gruppo con riformulazione del questionario per la fase successiva. Lo scopo di questa interazione è raggiungere gradualmente un consenso all'interno del gruppo. Qualora ciò non avvenisse si aspetterà il tempo necessario affinché i pareri si stabilizzino. A consenso ottenuto o in caso di una stabilizzazione dei pareri, si produce una risposta collegiale univoca o articolata, nella quale un'opinione viene espressa in termini statistici.

Il metodo Rand

Questo metodo, messo a punto dai ricercatori della Rand Corporation (USA) per valutare l'approprietez-

za dell'uso di procedure sanitarie, rappresenta un modello, molto strutturato e articolato, di produzione del consenso ⁶ che si basa sul riconoscimento di tre punti:

- 1) limiti delle classificazioni dicotomiche (giusto/sbagliato) dei comportamenti clinici;
- 2) difficoltà di trarre solamente dagli studi clinici indicazioni “personalizzate” per la definizione della migliore assistenza da fornire a specifiche categorie di pazienti;
- 3) necessità di integrare la valutazione delle prove scientifiche con l'esperienza e il giudizio, multidisciplinare, di esperti.

Caratteristiche principali del metodo RAND

Definizione di appropriatezza

Secondo il metodo Rand un intervento può definirsi appropriato quando la sua prescrizione/utilizzo è in grado di garantire, con ragionevole probabilità, un beneficio al paziente. Secondo la definizione Rand, l'esperto che formula un giudizio di appropriatezza/inappropriatezza deve considerare solo i benefici di tipo clinico e non essere influenzato da considerazioni di carattere economico.

Metodo di produzione

Viene selezionato un panel multidisciplinare cui viene fornita una revisione della letteratura sull'argomento in questione. Il gruppo promotore identifica – sulla base della revisione della letteratura – i fattori che devono essere considerati nel valutare se una certa procedura è appropriata e costruisce tanti “scenari clinici” quanti sono quelli che risultano dalla possibile combinazione dei fattori considerati. Ogni scenario viene valutato due volte e poi si elabora, sulla base di algoritmi specifici, un giudizio finale.

Ambito di applicazione

La valutazione di appropriatezza si applica soprattutto alla definizione di criteri per la valutazione di test diagnostici e procedure/interventi, mentre è scarsamente applicabile nella gestione del paziente con malattie croniche.

Consensus Conference

Le conferenze di consenso hanno lo scopo di produrre raccomandazioni che sintetizzano le conoscenze scientifiche e l'esperienza clinica su un dato argomento. Vengono elaborate da una giuria dopo aver consultato un gruppo di esperti.

Sono state inizialmente messe a punto dai National Institutes of Health (NIH) statunitensi e successiva-

mente utilizzate con modifiche e aggiustamenti sia da agenzie di *technology assessment* di vari Paesi, sia da società scientifiche e gruppi professionali^{7,8}. In una o più riunioni si cerca di raggiungere un accordo ampio sulle indicazioni da seguire nella diagnosi e/o il trattamento di una condizione patologica o di un fattore di rischio per la salute o nell'utilizzo di uno strumento diagnostico.

La giuria, composta da specialisti e non specialisti (solitamente coordinata da un presidente non esperto del settore) ascolta le relazioni di esperti su alcune questioni o aspetti controversi di una patologia o di una procedura diagnostica. L'analisi critica della letteratura e la valutazione dei quesiti diagnostici o terapeutici, condotte preliminarmente dal comitato promotore, permette alla giuria di fare un confronto tra i dati disponibili e i pareri o le relazioni degli esperti.

Al termine la giuria si riunisce e, a porte chiuse, definisce le risposte ai quesiti principali che saranno presentate al pubblico. In quell'occasione saranno presenti esperti, rappresentanti dei pazienti e della comunità scientifica che discuteranno le raccomandazioni elaborate.

I limiti principali di questo approccio sono:

- numero limitato dei quesiti affrontabili;
- mancanza (spesso) di una revisione sistematica delle prove disponibili;
- peso eccessivo dato al parere degli esperti;
- tempo generalmente limitato per l'elaborazione di raccomandazioni da parte della giuria.

A questi limiti si è tentato di porre rimedio negli ultimi anni cercando di strutturare in modo più rigoroso sia la scelta dei temi, sia le modalità di preparazione della conferenza di consenso: attualmente nella programmazione delle conferenze di consenso si dà più spazio al lavoro del comitato promotore e si commissionano documenti preparatori, talvolta anche nel formato di revisioni sistematiche della letteratura⁹.

Scrittura delle linee guida

Deve soddisfare criteri di chiarezza e semplicità per consentire un facile utilizzo della raccomandazione da parte del medico o dell'operatore sanitario.

Adozione delle Linee Guida

È una fase cruciale caratterizzata non solo dalla diffusione delle raccomandazioni delle linee guida, ma, anche, da iniziative concrete che perseguano l'obiettivo di modificare su un dato argomento il comportamento degli operatori.

Verifiche periodiche

L'elaborazione di linee guida si fonda su un'analisi della produzione scientifica, che si arricchisce sempre di nuovi contributi e registra i progressi in atto. Le linee guida sono, quindi, uno strumento suscettibile di continui aggiornamenti e verifiche che ne valutino la diffusione, la reale applicazione e i risultati.

Qualità delle prove e forza delle raccomandazioni

Una linea guida per la pratica clinica dovrebbe basarsi sulle più solide prove scientifiche disponibili e includere una dichiarazione esplicita sulla *qualità delle informazioni* utilizzate (Levels of evidence) e *importanza/rilevanza/fattibilità/priorità* della loro attuazione (Strength of recommendation).

LA GRADUAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI (GRADING)

Definire il grado di validità delle informazioni scientifiche che sono alla base di una serie di raccomandazioni e stabilire l'importanza attribuita alla loro applicazione è uno dei caratteri distintivi del processo di produzione di linee guida basate sulle prove di efficacia. Alcuni aspetti fondamentali dell'uso dei sistemi di *grading* sia per quanto riguarda la qualità delle prove ("livello delle prove" dall'inglese *levels of evidence*) sia per quanto riguarda la "forza delle raccomandazioni" (dall'inglese *strength of recommendations*).

Il *livello di prova* indica la probabilità che i dati derivino da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici.

La *forza della raccomandazione* indica invece la probabilità che l'applicazione pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione.

La *rilevanza delle decisioni* è un indicatore che misura l'entità delle conseguenze prevedibili.

Il livello di prova dipende dalla certezza dell'effetto di un intervento, mentre la forza della raccomandazione dipende dalla convinzione con cui si ritiene che una certa raccomandazione debba essere attuata. Il livello di prova condiziona, ma non determina completamente la forza della raccomandazione.

I LIVELLI DI PROVA

Le linee guida basate sull'evidenza clinica hanno diversi livelli di prova: più elevato è tale livello, maggiore fiducia può essere riposta dal lettore nelle rac-

comandazioni contenute nelle linee guida. Le raccomandazioni devono consistere in affermazioni precise su ciò che va o non va fatto, riguardare specifiche circostanze. Heffner (1988) ¹⁰ ha sviluppato il tema di come la medicina basata sull'evidenza possa aiutare nella stesura delle linee guida di pratica clinica. Ogni gruppo che sviluppa linee guida definisce propri livelli di forza dell'evidenza. La *Canadian Hypertension Society Consensus Development Conference* ha definito i livelli di evidenza descritti di seguito ¹¹. La maggior parte di coloro i quali sviluppano delle linee guida usano una classificazione dei livelli di evidenza simile ma non identica.

Di seguito i livelli di evidenza per la classificazione degli studi di terapia, prevenzione e miglioramento della qualità.

- I. Studio randomizzato controllato (SRC) che dimostra una differenza statisticamente significativa in almeno un esito importante: per esempio, la sopravvivenza, o una patologia maggiore; oppure, se la differenza non è statisticamente significativa, uno SRC condotto su un campione adeguato tale da escludere una differenza del 25% del rischio relativo con una potenza dell'80%, dati i risultati osservati.
- II. SRC che non soddisfa i criteri del livello I.
- III. Studio non randomizzato con controlli contemporanei selezionati con un metodo sistematico (cioè non selezionati in base alla valutazione dell'adeguatezza di una delle opzioni terapeutiche per il singolo paziente); oppure analisi di sottogruppi nell'ambito di uno SRC.
- IV. Studio di tipo "prima e dopo" o una serie di casi (di almeno 10 pazienti) con controlli storici o controlli ricavati da altri studi

V. Serie di casi (almeno 10 pazienti) senza controlli.

VI. Singoli casi riportati (meno di 10 pazienti).

SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE PER LIVELLI DI FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Anche i livelli o "gradi" di forza assegnati a una raccomandazione possono variare da gruppo a gruppo. I livelli della Canadian Hypertension sono i seguenti.

A. La raccomandazione si basa su uno o più studi a livello I.

B. La migliore evidenza è a livello II.

C. La migliore evidenza è a livello III.

D. La migliore evidenza è a livello più basso del III, e comprende l'opinione di esperti.

Un'altra classificazione della forza delle raccomandazioni è quella impiegata dalla Canadian Task Force on the Periodic Health Examination e dall'U.S. Preventive Services Task Force nelle rispettive raccomandazioni ^{12 13}.

A. Esiste una forte evidenza a supporto della raccomandazione.

B. Esiste una debole evidenza a supporto della raccomandazione.

C. Non esiste nessuna evidenza a supporto o a sfavore della raccomandazione.

D. Esiste una debole evidenza a sfavore della raccomandazione.

E. Esiste una forte evidenza contro la raccomandazione.

Una versione più aggiornata (2001) dei Livelli di Evidenza e Gradi (Forza) delle raccomandazione è stata elaborata dall'*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* ¹⁴.

Livelli di evidenza		Gradi (forza) delle raccomandazioni	
livello	Caratteristiche dello studio	Grado	Studi con cui è compatibile
1a	revisione sistematica di studi clinici randomizzati (SCR)	A	Compatibile con studi di livello 1
1b	SCR singolo con stretto intervallo di confidenza		
2a	revisione sistematica di studi coorte	B	Compatibile con studi di livello 2 o 3, oppure estrapolazione da studi di livello 1
2b	St. coorte singolo (e SCR di bassa qualità, es. FU < 80%)		
3a	Revisione sistematica di studi caso-controllo		
3b	St. caso-controllo singolo		
4	casistica consecutiva (e studi coorte e c.c. di bassa qual.)	C	Studi di livello 4, oppure estrapolazioni da studi di livello 2 o 3
5	Opinione di esperti senza esplicite verifiche cliniche	D	Studi di livello 5, o studi inconclusivi di ogni livello

Come leggere una linea guida

Il destinatario, o anche il semplice lettore, ha la possibilità di comprendere l'importanza di una linea guida, anche ignorando nei dettagli il processo che l'ha generata, in base ad alcuni criteri di valutazione. In tutte le linee guida sono identificabili diverse sezioni che sostanziano la ratio dell'intervento¹⁵. Il rispetto di certi standard qualitativi che devono ispirare lo svolgimento di tali sezioni è indice della qualità della linea guida.

Obiettivi: nella sezione obiettivi viene identificato l'argomento di cui si vuole occupare la linea-guida, si riassumono le strategie terapeutiche e assistenziali proposte, si indica la tipologia dei pazienti ai quali la linea-guida andrà applicata e degli operatori sanitari che la utilizzeranno.

Opzioni: lo scopo di questa sezione è identificare le principali opzioni di cura o assistenza sanitaria esaminate nella linea-guida.

Esiti o risultati: in questa sezione vengono elencati i principali esiti o risultati considerati nelle linee-guida, che possono essere di tipo clinico, spesso in ordine di importanza (mortalità, segni e sintomi, uso dell'assistenza sanitaria, comportamenti legati alla salute e qualità della vita) o di tipo economico.

Evidenze: lo scopo di questa sezione è fornire informazioni sul processo di sviluppo delle linee-guida, in modo che il lettore possa decidere se, a suo giudizio, i metodi di raccolta e sintesi dei dati abbiano portato all'inclusione di studi di rilevanza cruciale. La sezione Evidenze comprende l'illustrazione dei metodi per la raccolta degli studi (metodi di ricerca), dei risultati della ricerca, dei metodi per combinare e analizzare le evidenze sperimentali e valutarne l'importanza, e la programmazione degli aggiornamenti o delle revisioni.

Valori: questa sezione fornisce un'idea della prospettiva che ha ispirato lo sviluppo della linea-guida e comprende una lista delle maggiori organizzazioni coinvolte, dei membri del comitato di esperti, dei metodi impiegati per sintetizzare e confrontare le opinioni emerse o i conflitti di opinione tra i membri del comitato.

Benefici, danni e costi: questa sezione presenta l'evidenza disponibile sugli effetti delle varie opzioni terapeutiche o assistenziali, illustrando potenziali benefici e danni, nonché la loro entità, e ogni tipo di analisi economica.

Raccomandazioni: in questa sezione sono contenute le raccomandazioni del comitato per lo sviluppo della linea-guida, che dovrebbero spiegare le ragioni

della propria forza vincolante e indicare l'evidenza scientifica sulla quale si basano.

Validazione: questa sezione fornisce informazioni sul coinvolgimento di agenzie o individui esterni al comitato e sul contributo da loro fornito alla linea guida. Comprende una descrizione della revisione esterna e dei "sondaggi" informali che hanno preceduto la pubblicazione e indica il grado di concordanza o la discordanza delle raccomandazioni rispetto a quelle di altre linee-guida sullo stesso argomento.

Sponsor: in questa sezione vengono identificate le agenzie o i soggetti che hanno fornito il sostegno, anche finanziario, necessario per lo sviluppo della linea-guida; dalla lettura di tale sezione è possibile avere informazioni su eventuali errori metodologici o sugli interessi particolari che hanno ispirato la linea-guida.

Valutazione critica delle linee-guida

Validità	l'adozione della linea guida deve produrre un miglioramento in termini di salute ed economico.
Riproducibilità	chiunque partendo dalle stesse evidenze deve poter essere in grado di arrivare alle stesse conclusioni.
Rappresentatività	o multidisciplinarietà: coinvolgimento di diverse figure professionali e altre figure quali ad esempio: rappresentanti di pazienti/cittadini.
Applicabilità	a popolazioni di pazienti definite rispetto alle evidenze scientifiche e/o l'esperienza clinica.
Flessibilità	le situazioni cliniche che sfuggono al dettato delle raccomandazioni devono essere esplicitate e vanno indicate le circostanze nelle quali considerare le preferenze dei pazienti. Occorre segnalare i trattamenti alternativi.
Chiarezza	scrittura semplice e chiara e presentazione in una forma che ne faciliti l'utilizzo nella clinica.
Documentazione	indicazione delle persone che hanno partecipato alla elaborazione, dei metodi utilizzati e delle evidenze scientifiche considerate.
Forza	qualità delle evidenze scientifiche

che sulle quali si basano le raccomandazioni (Grading).
 Aggiornamento previsione delle circostanze nelle quali si rende necessario l'aggiornamento.

Limiti delle linee guida

Il mancato rispetto dei requisiti metodologici esposti comporta dei rischi. Sebbene l'obiettivo delle linee guida sia il miglioramento della qualità degli interventi, non si può escludere il verificarsi di situazioni in cui si sbaglia nel determinare ciò che è meglio per i pazienti.

Le raccomandazioni, inoltre, possono essere sovra-stimate o non applicabili a ogni singolo paziente. Ad esempio, esami diagnostici o trattamenti ritenuti validi dagli esperti, nella pratica clinica, eseguiti indiscriminatamente, possono risultare poco efficaci o persino dannosi. È anche possibile che nella definizione delle priorità, vengano parzialmente sacrificate le reali necessità dei pazienti. Pratiche cliniche che risultano sub-ottimali, possono essere, tuttavia, raccomandate per garantire il controllo dei costi, servire necessità sociali o proteggere interessi speciali (per esempio quelli dei medici, della classe dirigenziale o dei politici) con possibili danni per il paziente.

Conclusioni

Le linee-guida sono complementi importanti della letteratura medica e costituiscono un valido supporto nei processi decisionali che caratterizzano la cura dei pazienti. Sebbene suscitino reazioni contraddittorie, talvolta di condanna, spesso di sostegno, questo stru-

mento è destinato a durare nel tempo, almeno finché non si trovino valide alternative ad esso. L'Evidence-Based Medicine Working Group¹⁶, nella guida per i propri utenti sottolinea l'importanza che nello sviluppo di una linea-guida hanno i seguenti aspetti: l'inclusione di opzioni e risultati importanti e chiaramente definiti; una metodologia chiara e controllabile per identificare, selezionare e combinare le evidenze sperimentali e per valutare il valore relativo dei risultati presi in esame; attenzione nei confronti degli sviluppi più recenti della ricerca e della pratica clinica; l'essere sottoposte a processi di revisione e sondaggi.

Linee guida: dove cercarle

Le citazioni di linee-guida pubblicate su riviste mediche possono essere ricercate su MEDLINE e su altri database sia generali che specializzati. Il database Health STAR della National Library of Medicine contiene linee-guida di pratica clinica nonché letteratura sui servizi sanitari e sulla qualità e miglioramento dell'assistenza sanitaria basate su MEDLINE, e articoli di valutazione di tecnologia sanitaria che non sono indicizzati su MEDLINE o altri database. CINAHL è un database che contiene il testo completo di molte linee guida di pratica clinica. Anche su Internet sono presenti elenchi di linee-guida di pratica clinica. Un importante elenco è quello pubblicato dalla Canadian Medical Association all'indirizzo <http://www.cma.ca/cpgs/index.htm>. Questa pagina comprende più di 500 linee-guida di pratica clinica. Anche l'AHCP, insieme con l'American Medical Association e l'American Association of Health Plans ha pubblicato una lunga lista di linee-guida di pratica clinica all'indirizzo <http://www.guidelines.gov/>.

Bibliografia

- Field MJ, Lohr KN. *Guidelines for Clinical Practice: from development to use*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press 1992.
- Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale Metodologico per la redazione e disseminazione delle linee guida basate sulle prove di efficacia Aggiornamento Maggio 2004 Istituto Superiore di Sanità www.pnlg.it
- Jackson R, Feder G. *Guidelines for clinical guidelines*. BMJ 1998;317:427-8.
- North of England Evidence-based Guidelines Development Project. *Methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care*. BMJ 1998;316:1232-5.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. *Developing guidelines*. BMJ 1999;318:593-6.
- Brook R, Chassin M, Fink A, Solomon DH. *A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies*. Int J Technol Ass Health Care 1987;253-63.
- Fink A, Koseoff J, Chassin M, Brook RH. *Consensus methods: characteristics and guidelines for use*. Am J Public Health 1984;74:979-83.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Les Conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France*. Paris: ANDEM 1990.
- Wortman PM, Smyth JM, Langenbrunner JC, Yeaton WH. *Consensus among experts and research synthesis. A comparison of methods*. Int J Technol Assess Health Care 1998;14:9-22.

- ¹⁰ Heffner JE. *Does evidence-based medicine help the development of clinical practice guidelines?* Chest 1998;113:172S-8S.
- ¹¹ Carruthers SG, Larochelle P, Haynes RB, Petrasovits A, Schiffrin EL. *Report of the Canadian Hypertension Consensus Conference: I Introduction.* CMAJ 1993;149:289-93.
- ¹² Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.* Ottawa: Health Canada 1994.
- ¹³ U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed.* Baltimore: Williams & Wilkins 1996.
- ¹⁴ Ball, Sackett, Phillips, Haynes, Straus & Dawes – Oxford Centre for EBM, [www.cebm.net].
- ¹⁵ Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Rubin HR, Haynes RB. *More informative abstracts of articles describing clinical practice guidelines.* Ann Intern Med 1993;118:731-7.
- ¹⁶ Richardson WS, Detsky AS for the Evidence-Based Medicine Working Group. *Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid?* JAMA 1995;273:1292-5.

Domanda 1: Cos'è il metodo RAND

- a) Un sistema di randomizzazione
- b) Un metodo che consente di giudicare la qualità di un lavoro scientifico
- c) Un metodo che favorisce il raggiungimento del consenso

Domanda 2: In quale di questi processi è necessaria la presenza di una giuria?

- a) Linea guida
- b) Consensus conference
- c) Metodo Delphi

Domanda 3: La graduazione delle raccomandazioni è importante per ...

- a) Definire il grado di validità delle informazioni scientifiche alla base delle raccomandazioni e stabilire l'importanza attribuita alla loro applicazione
- b) Stabilire un ordine di importanza delle raccomandazioni elaborate
- c) Differenziare una linea guida basata sull'evidenza

Domanda 4: Gli esperti che sviluppano una linea guida dovranno essere:

- a) Esclusivamente medici esperti nel campo di applicazione della linea guida
- b) Gruppo di esperti multidisciplinare
- c) Gruppo multidisciplinare che può comprendere esperti nel campo di applicazione della linea guida e in altri campi e rappresentanti di pazienti/cittadini.

Sintesi delle Raccomandazioni sulle Disfunzioni Sessuali nell'Uomo: Malattia di La Peyronie

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

La seconda Consultazione Internazionale sulle Disfunzioni Sessuali in uomini e donne si è tenuta a Parigi dal 28 giugno al 1° luglio 2003. Il suo scopo è stato quello di aggiornare le attuali conoscenze in quest'area medica in rapida evoluzione e produrre linee guida per la valutazione ed il trattamento delle Disfunzioni Sessuali nell'uomo e nella donna.

Questa sintesi si riferisce alla malattia di La Peyronie. Le raccomandazioni si basano su una revisione approfondita della letteratura disponibile eseguita secondo i principi della Medicina Basata sull'Evidenza, sviluppati dalla Consultazione unitamente alle istituzioni Oxford e Cochrane.

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

Definizione

Il nome "malattia di La Peyronie" deriva dal chirurgo francese François de La Peyronie, e definisce una patologia acquisita della tunica albuginea, caratterizzata dalla formazione di una placca di tessuto fibroso, spesso accompagnata da dolore localizzato e deformità del pene durante l'erezione. Vi possono essere delle difficoltà durante la penetrazione dovute alla curvatura, e il quadro clinico può essere accompagnato da disfunzione erettile di diversa entità.

La malattia di La Peyronie va differenziata dalla fibrosi dei corpi cavernosi secondaria a trauma, dal danno derivante da frattura del pene, e dal danno al tessuto cavernoso indotto da terapia intracavernosa. Aree di fibrosi atipica a livello crurale sono classicamente associate a trauma esterno.

La malattia di La Peyronie è solitamente diagnosticabile facilmente in base ad anamnesi e valutazione obiettiva, e va differenziata da anomalie congenite e da rare neoplasie secondarie del pene.

Diagnosi

Una accurata raccolta anamnestica ed un attento esame obiettivo sono solitamente sufficienti per porre diagnosi di malattia di La Peyronie; indagini ulteriori sono necessarie solo in casi selezionati. La dimensione della placca è misurata a pene flaccido, e può essere confer-

mata da ecografia, TAC o RNM, sebbene tali indagini non abbiano dimostrato superiorità rispetto alla sola valutazione clinica. La curvatura è valutata al meglio dopo erezione indotta mediante vacuum device o iniezione intracavernosa di farmaci vasoattivi.

È importante raccogliere una dettagliata anamnesi medica e sessuale, comprensiva della capacità del paziente di ottenere e mantenere una erezione soddisfacente. La maggior parte dei casi di malattia di La Peyronie è autolimitante e benigna, e richiede unicamente counseling e rassicurazione del paziente.

Terapia orale

Molti pazienti non necessitano di alcun trattamento farmacologico, e sebbene svariate sostanze siano state proposte, poche hanno mostrato effetti terapeutici, clinicamente significativi rispetto al placebo.

La combinazione di colchicina e vitamina E si è dimostrata efficace in uno studio, ma ulteriori valutazioni sono necessarie. Questa combinazione ha il vantaggio di essere relativamente economica e sicura.

Sono stati anche proposti procarbazona, paraminobenzoato di potassio (Potaba), tamoxifene, calcio antagonista ed esteri della carnitina, ma a tutt'oggi non hanno dimostrato una adeguata sicurezza ed efficacia.

Iniezioni intrapacca di betametasona, collagenasi o verapamil hanno dimostrato efficacia limitata in alcuni studi.

Terapia chirurgica

Vi sono a disposizione svariate tecniche chirurgiche per la correzione della curvatura peniena indotta dalla malattia di La Peyronie che possono essere utilizzate in casi avanzati.

La correzione chirurgica della deformità peniena non dovrebbe essere considerata prima 12 mesi dalla diagnosi iniziale, e non prima di 3, meglio 6 mesi, dalla stabilizzazione della sintomatologia. La deformità dovrebbe rendere il rapporto difficile, e la qualità dell'erezione dovrebbe essere conservata. Indicazioni per la chirurgia sono elencate nella Tabella I. I pazienti dovrebbero essere informati in dettaglio della natura del loro problema, e delle realistiche possibilità del risultato della chirurgia.

Svariate tecniche chirurgiche sono oggi a disposizione. La tecnica di escissione secondo Nesbit produce solitamente i migliori risultati e costituisce la tecnica di scelta per la maggior parte dei casi. Le tecniche di plicatura sono anch'esse impiegate, ma con risultati meno favorevoli. Le procedure di incisione di placca e grafting venoso offrono la possibilità di un'efficace raddrizzamento del pene, ma con un maggior ri-

Tab. I. Indicazioni al trattamento chirurgico della malattia di La Peyronie. *Peyronie's disease: indications for surgery.*

-
- Malattia presente da almeno 12 mesi
 - Malattia stabile da almeno 3 mesi (preferibilmente da 6 mesi)
 - Curvatura che rende difficile il rapporto sessuale
 - La qualità dell'erezione è importante per decidere tra chirurgia tradizionale o protesica
 - Vanno valutate le aspettative del paziente
 - Va ottenuto un consenso informato specifico

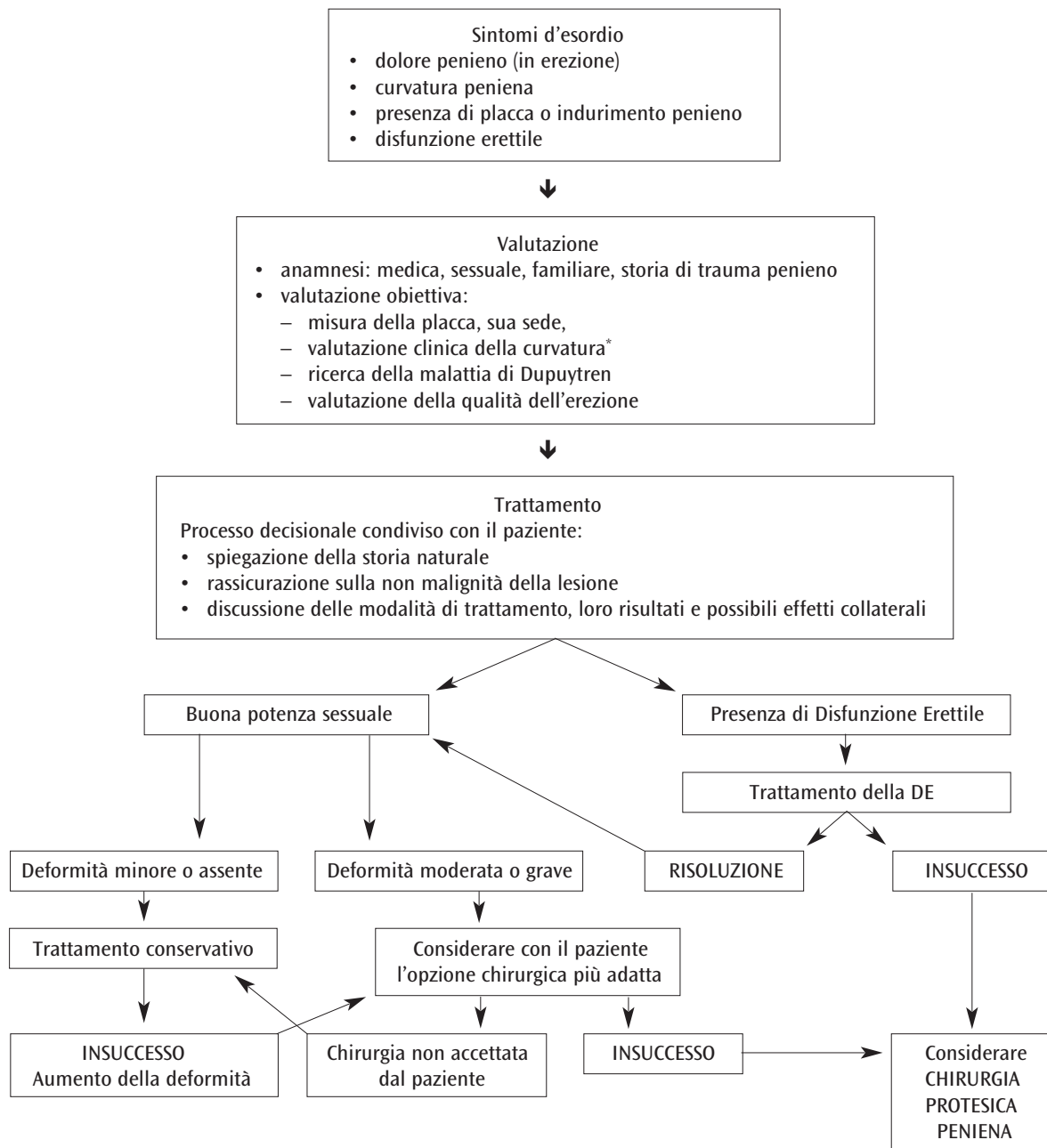
schio di disfunzione erettile post-operatoria. Queste procedure dovrebbero essere utilizzate solo in pazienti selezionati.

La chirurgia protesica peniena può costituire il trattamento di scelta per gli individui di età avanzata, con problematiche vascolari, deficit erettile e deformità peniena.

Di seguito: l'algoritmo finale per la gestione della malattia di La Peyronie.

(Traduzione a cura di Edoardo S. Pescatori)

Gestione della malattia di La Peyronie. *Peyronie's disease management.*



* = A pene flaccido o dopo erezione indotta farmacologicamente o con Vacuum.

Risposte ai precedenti questionari, vol. 12, n. 1, marzo 2005

L'EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

P. Turchi, E.S. Pescatori

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

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

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

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

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

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

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

- a) il ruolo dei provider è orientato ad organizzare eventi formativi ECM con lo scopo di permettere l'acquisizione di conoscenze sulla base delle esperienze e delle evidenze disponibili
- b) sono soggetti pubblici o privati che organizzano eventi formativi ECM
- c) sono esclusivamente soggetti pubblici con competenze clinico assistenziali ben riconosciute come università ed ospedali che organizzano eventi formativi ECM**
- d) sono soggetti pubblici o privati che sono di supporto all'attività educativa del Ministero della Salute
- e) sono enti pubblici o privati in possesso di strutture formative di qualità possibilmente certificate e devono avere la possibilità di implementare un programma di formazione a distanza

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

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

IL PROCESSO DI "PEER REVIEW": LA SUA FORZA, I SUOI LIMITI

G. Cavallotti

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

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

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

- a) Anche dati alle quali si può accedere per ricerche bibliografiche
- b) Parametri che consentono di stabilire il valore aggiunto di una rivista o di un articolo**

- c) Elenchi dove è possibile avere l'indirizzo delle riviste e degli Autori

Domanda 3: Qual è il compito dei revisori?

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

REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI: LA METODOLOGIA E L'INTERPRETAZIONE

E. Ricci, L. Chatenoud, F. Parazzini

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

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

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

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

Domanda 3: La revisione sistematica e la metanalisi sono:

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

Domanda 4: Le esclusioni degli studi dalla metanalisi:

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

Domanda 5: La validità esterna di uno studio è:

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

Domanda 6: La validità interna di uno studio è:

- a) Il grado in cui i risultati restano veri se applicati ad un altro contesto

b) Il grado in cui il disegno e la conduzione dello studio sono riusciti a prevenire errori sistematici

- c) Sinonimo di rilevanza

Domanda 7: In presenza di eterogeneità tra gli studi:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Domanda 12: L'analisi di sensibilità serve:

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

Domanda 13: Il bias di pubblicazione riguarda prevalentemente:

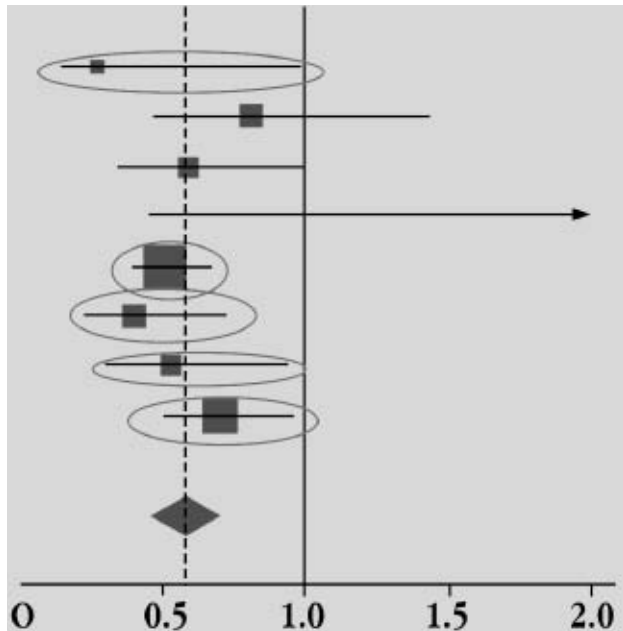
- a) Studi positivi di piccole dimensioni
 b) **Studi negativi di piccole dimensioni**
 c) Tutti gli studi di piccole dimensioni

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

- a) Il forest plot

- b) La ricerca bibliografica
c) **Il funnel plot**

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



VARICOCELE ED INFERTILITÀ MASCHILE: FISIOPATOLOGIA ED INDICAZIONI TERAPEUTICHE NELL'ERA DELLA PROCREAZIONE ASSISTITA

G. Maio

Le domande e le risposte di autovalutazione relative all'articolo di G. Maio "Varicocele ed infertilità maschile: fisiopatologia ed indicazioni terapeutiche nell'era della procreazione assistita", non sono state inserite per errore nel fascicolo n. 1, vol. 12, 2005. Ci scusiamo con l'Autore.

Introduzione e fisiopatologia del varicocele

Domanda 1: Il varicocele è un'anomalia vascolare del testicolo il cui riconoscimento è avvenuto:

- a) Negli anni '40
b) Negli anni '50
c) Circa 2 secoli fa
d) **Circa 20 secoli fa**

Domanda 2: La prima dimostrazione della relazione tra varicocele ed infertilità risale a Tulloch all'inizio degli anni '50. L'autore ha presentato il caso di un paziente infertile (azoospermico) sottoposto a correzione chirurgica del varicocele; cosa è successo dopo l'intervento:

- a) **Il paziente ha avuto un miglioramento marcato dei parametri seminali seguito da gravidanza**
b) Il paziente ha avuto la normalizzazione dei parametri

- seminali non seguita da gravidanza
c) Non c'è stato alcun miglioramento dei parametri seminali ma si è verificata la gravidanza

Domanda 3: L'associazione tra varicocele ed infertilità è:

- a) Accettata da tutti
b) Accettata da pochi
c) **Dimostrata nella maggior parte degli studi**
d) Dimostrata in una minoranza degli studi

Domanda 4: Lo studio promosso dall'OMS sulla prevalenza del varicocele nella popolazione generale e tra i maschi infertili pubblicato nel 1992 è lo studio numericamente più importante. Detto studio ha dimostrato che la prevalenza del varicocele nelle due popolazioni è:

- a) Sostanzialmente uguale nelle 2 popolazioni
b) Maggiormente presente tra gli infertili ma la differenza non è statisticamente significativa
c) Maggiormente presente nella popolazione generale ma la differenza non è statisticamente significativa
d) **Maggiormente presente tra gli infertili e la differenza è statisticamente significativa**

Domanda 5: I meccanismi maggiormente ipotizzati con i quali il varicocele può determinare infertilità sono:

- a) Induzione dell'apoptosi
b) Aumento dello stress ossidativo
c) Alterazione della reazione acrosomiale
d) **a + b + c**
e) a + c

Domanda 6: I ROS (reactive oxygen species) sono come noto sostanze ad azione ossidante; la loro azione sugli spermatozoi è:

- a) Sempre dannosa
b) Sempre utile
c) **È dannosa quando in eccesso**

Efficacia della correzione del varicocele

Domanda 1: Dai dati della letteratura il miglioramento dei parametri seminali dopo correzione del varicocele è:

- a) Un reperto raro
b) **Un reperto riportato nella gran parte degli studi (> 70%)**
c) Un reperto controverso

Domanda 2: Dai dati della letteratura il miglioramento dei parametri seminali quando presente riguarda prevalentemente:

- a) **La concentrazione**
b) La motilità

- c) La morfologia
- d) a + b + c

Domanda 3: Dai dati della letteratura un pregnancy rate > 20% dopo correzione del varicocele:

- a) È riportato in tutti gli studi
- b) È riportato in pochi studi
- c) È riportata in gran parte degli studi (> 70%)**
- d) È riportato solo negli studi randomizzati

Domanda 4: La valutazione dei risultati della correzione del varicocele è ancora controversa perché:

- a) Esistono pochi studi randomizzati
- b) È difficile fare studi controllati randomizzati
- c) La gran parte degli studi sono retrospettivi
- d) Esistono molti studi controllati randomizzati ma i risultati sono contrastanti
- e) a + b + c**

Domanda 5: La correzione del varicocele infertile secondo il Joint Committee su varicocele ed infertilità dell'American Urological Association e dell'American Society for Reproductive Medicine (2004) dovrebbe essere preso in considerazione:

- a) Sempre
- b) Mai
- c) In presenza di varicocele palpabile con anomalie dei parametri seminali e partner femminile normale**
- d) In presenza di varicocele palpabile e subclinico con anomalie dei parametri seminali e partner femminile normale

EVOLUZIONE DELLA TESTICOLOPATIA CRIPTORCHIDE: STUDIO LONGITUDINALE CONDOTTO SU UN GRUPPO DI SOGGETTI EX-CRIPTORCHIDI TRATTATI CON ORCHIDOPESSI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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