



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
"FARMACOLOGIA ED ONCOLOGIA MOLECOLARE"

CICLO XXV

COORDINATORE: Prof. Cuneo Antonio

**APPROCCIO TERAPEUTICO ALL'UTILIZZO
DEGLI INIBITORI DELLE 5-FOSFODIESTERASI IN
PAZIENTI AFFETTI DA DISTURBI DEL BASSO
TRATTO URINARIO (LUTS) SECONDARI AD
IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA**

Settore Scientifico Disciplinare MED/24

Dottorando

Dott. Dell'Atti Lucio

Tutore

Prof. Cuneo Antonio

Anni 2010/2012

Indice:

○ <i>Introduzione</i>	3
○ <i>Cenni di anatomia prostatica, pelvica e peniena</i>	4
○ <i>Fisiologia dell'erezione e della detumescenza peniena</i>	8
○ <i>Epidemiologia della IPB/LUTS e DE</i>	12
○ <i>Sistemi di valutazione della funzione sessuale e LUTS</i>	14
○ <i>Ruolo dell'Ossido Nitrico, Rho-chinasi ed inibitori PDE-5 nel meccanismo erettile</i>	18
○ <i>Ipotesi fisiopatologiche unificanti</i>	22
○ <i>Associazione tra LUTS/IPB e Disfunzione Erettile: analisi della letteratura</i>	26
○ <i>Influenza delle terapie farmacologiche per IPB/LUTS con α-bloccanti sulla funzione sessuale</i>	34
○ <i>Materiali e metodi</i>	38
○ <i>Risultati</i>	40
○ <i>Conclusioni</i>	42
○ <i>Figure e Tabelle</i>	44
○ <i>Bibliografia</i>	57

Introduzione

L'ipertrofia prostatica benigna (IPB) sta riscuotendo un rinnovato interesse da parte della comunità scientifica per le forti correlazioni ed interferenze tra i LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) e la sessualità maschile. Così come è noto che gli α 1-bloccanti rappresentino la prima linea in monoterapia per i sintomi del basso tratto urinario (LUTS) secondari ad IPB, mentre gli inibitori delle 5-fosfodiesterasi (iPDE-5) la prima linea per il trattamento per la disfunzione erettile (DE), è in molti pazienti evidente che si verifichi in maniera abbastanza frequente una significativa associazione tra DE e LUTS, il che non giustificherebbe una possibile relazione causale tra le due condizioni cliniche.

L'età, pur rappresentando un comune denominatore fra le due condizioni, non basta per giustificare un nesso di causalità diretto tra la sintomatologia ostruttiva e/o irritativa delle basse vie urinarie e le disfunzioni sessuali (DS) maschili. Sono numerosi, infatti, i lavori scientifici che hanno recentemente dimostrato la relazione tra LUTS/IPB e DS, quali la disfunzione erettile, i disturbi dell'eiaculazione ed il calo del desiderio sessuale.

Il collegamento tra DE e LUTS è verosimilmente derivato dalla presenza di un danno vascolare: una scarsa irrorazione sanguigna, già riconosciuta responsabile del deficit erettile, potrebbe esercitare un ruolo negativo sulla vescica e sulla ghiandola prostatica, determinando la sintomatologia del basso tratto urinario (come difficoltà minzionale, nicturia e incompleto svuotamento vescicale).

Ad oggi, diversi studi hanno già mostrato un miglioramento significativo dei LUTS dopo la somministrazione di inibitori della PDE5, ma si teme che questa classe di farmaci possa esercitare i suoi effetti benefici attraverso la compromissione della funzionalità vescicale.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare se gli iPDE-5 possono migliorare la qualità della vita e la sintomatologia urinaria nei pazienti con LUTS suggestivi di IPB e se questa classe di farmaci può essere efficacemente utilizzata in combinazione con terapie mediche standard per IPB.

Ciò si tradurrebbe in una grande possibilità terapeutica per questi pazienti avendo a disposizione una linea di trattamento unica ed efficace per entrambi i problemi.

Cenni di anatomia prostatica, pelvica e peniena

Anatomia topografica e vascolare

La prostata è un organo ghiandolare, impari e mediano, situato nella piccola pelvi fra la base vescicale ed il diaframma urogenitale, dietro la sinfisi pubica e davanti all'ampolla rettale. (Fig. 1) È attraversata a pieno spessore dalla prima porzione dell'uretra (uretra prostatica) dove riversa il proprio secreto durante l'eiaculazione. Ha forma a castagna con base superiore e apice inferiore. Dal punto di vista istologico è formata da ghiandole tubulo alveolari (otricolari) ramificate che per la loro posizione rispetto all'uretra e ai dotti eiaculatori, possono essere raggruppate in un lobo anteriore, lobo medio e due lobi laterali. La prostata riceve il flusso sanguigno arterioso dall'arteria vescicale inferiore che, dopo aver fornito piccoli rami alla porzione inferiore e posteriore delle vescicole seminali, alla base della vescica e alla prostata, termina con due voluminosi gruppi di vasi prostatici: gli uretrali e i capsulari. I vasi uretrali entrano nella prostata a livello della giunzione vescico-prostatica posterolaterale, assicurando l'apporto arterioso al collo vescicale e alla porzione periuretrale della ghiandola. I rami capsulari decorrono lungo la parete pelvica, nella fascia pelvica laterale, in posizione posterolaterale rispetto alla prostata, danno rami che decorrono centralmente e dorsalmente per irrorare la porzione periferica della ghiandola. I vasi capsulari terminano con un piccolo plesso che irrorà il pavimento pelvico [1,5]. I vasi capsulari, sia arteriosi che venosi rappresentano un repere macroscopico per l'identificazione dei microscopici rami del plesso pelvico che innervano i corpi cavernosi. Le vene prostatiche di deflusso costituiscono il plesso di Santorini. La vena dorsale profonda fuoriesce dal pene sotto la fascia di Buck tra i corpi cavernosi e penetra nel diaframma urogenitale, dividendosi in tre rami principali: il ramo superficiale e i due rami, destro e sinistro, che formano i plessi laterali. Il ramo superficiale, che decorre tra i legamenti puboprostatici, è situato in posizione mediana al di sopra del collo vescicale e della prostata; precocemente visibile negli interventi per via retropubica, possiede rami comunicanti sia con la parte superiore della vescica che con la fascia endopelvica. Questo ramo superficiale si trova al di fuori della fascia pelvica. Il tronco comune e i plessi venosi laterali sono coperti e avvolti

dalle fasce prostatica ed endopelvica. I plessi venosi laterali decorrono posterolateralmente e sono in libera comunicazione con il plesso pudendo, otturatorio e vescicale. Piccoli rami a lato dei legamenti puboprostatici penetrano frequentemente nella parete della muscolatura pelvica. Questi plessi sono in collegamento con altri sistemi venosi così da formare la vena vescicale inferiore, affluente della vena iliaca interna. La maggior parte dell'irrorazione dei corpi cavernosi deriva dall'arteria pudenda interna. Bisogna ricordare che le arterie pudende possono originare dall'arteria otturatoria, vescicale inferiore e vescicale superiore e, dato che questi rami aberranti decorrono lungo la porzione inferiore della vescica e sulla superficie antero-laterale della prostata, possono essere sezionati durante una prostatectomia radicale. L'interruzione di questi vasi può compromettere il flusso arterioso al pene, specialmente nei pazienti anziani con flusso ematico penieno ai limiti inferiori della norma [5,6].

Plesso pelvico

L'innervazione autonoma degli organi pelvici e dei genitali esterni deriva dal plesso pelvico, che è formato da fibre parasimpatiche viscerali efferenti pregangliari che nascono dal centro sacrale (S2-S4) e da fibre simpatiche derivanti dal centro toracolombare (T11-L2). [1,3,4,7] Nella razza umana, il plesso pelvico è situato in posizione retroperitoneale accanto al retto, a 5-11 cm di distanza dall'orifizio anale. Questo plesso forma una struttura rettangolare fenestrata situata in un piano sagittale il cui punto centrale si localizza al livello dell'apice delle vescicole seminali. I rami dell'arteria e della vena vescicale inferiore, che irrorano la vescica e la prostata, attraversano il plesso pelvico. Per questa ragione, la legatura del peduncolo laterale nella sua porzione mediana interrompe non soltanto i vasi, ma anche l'innervazione della prostata, dell'uretra e dei corpi cavernosi. Il plesso pelvico fornisce rami viscerali che innervano la vescica, l'uretere, le vescicole seminali, la prostata, il retto, l'uretra membranosa e i corpi cavernosi. Inoltre, rami contenenti assoni motori somatici decorrono nel plesso pelvico per innervare il muscolo elevatore dell'ano, il muscolo coccigeo e la muscolatura striata dell'uretra. I nervi per la prostata decorrono al di fuori della capsula prostatica e della fascia del Denonvilliers, fino al punto d'ingresso nella prostata, ove perforano la capsula. I rami per l'uretra membranosa e per i

corpi cavernosi decorrono anch'essi al di fuori della capsula prostatica dorso-lateralmente, nella fascia pelvica laterale, tra prostata e retto. I fasci neurovascolari sono localizzati nella fascia pelvica laterale tra la fascia prostatica e la fascia dell'elevatore. A livello dell'uretra membranosa decorrono alle ore 3 e 9. (Fig. 2) Dopo aver perforato il diaframma urogenitale, passano dietro l'arteria ed il nervo dorsale del pene prima di entrare nei corpi cavernosi. Sebbene le dimensioni di questi nervi siano microscopiche, la loro localizzazione può essere individuata durante l'intervento utilizzando come reperi i vasi capsulari. Per questo motivo queste strutture vengono indicate con il nome di banderelle neurovascolari (BNV).

Anatomia peniena e dei corpi cavernosi

Il pene è costituito da tre corpi - due cavernosi dorsali e uno spongioso ventrale - che contengono tessuti erettili all'interno della tunica albuginea spessa e fibrosa. I tre corpi sono circondati (dalla profondità alla superficie) dalla fascia di Buck, dalla fascia di Dartos e dalla cute. (Fig. 3)

La tunica albuginea è costituita da due strati principali: uno circolare interno che include il setto e che separa i corpi cavernosi sinistro e destro, e uno strato longitudinale che si inserisce prossimamente nell'osso pubico. Questa tunica protegge il tessuto erettile e rappresenta la base anatomica della compressione venosa e quindi della rigidità peniena durante l'erezione.

I corpi cavernosi sono corpi erettili dorsali appaiati del pene, che sostengono il corpo spongioso e il glande penieno. Ciascuna radice dei corpi cavernosi origina dal corrispondente ramo pubico inferiore. Le estremità delle radici puntano in direzione infero-laterale mentre più distalmente, i due corpi cavernosi viaggiano parallelamente e sono separati l'uno dall'altro da un setto incompleto.

Il corpo spongioso e il glande penieno sono in comunicazione fra loro e contengono ampi spazi sinusoidali. Questa porzione dei corpi erettili è turgida ma non rigida durante l'erezione, il che facilita l'ejaculazione del liquido seminale. Il corpo spongioso racchiude prossimalmente l'uretra bulbare e distalmente quella pendula, agendo come un cuscinetto pieno di sangue che protegge l'uretra. Il glande, che non presenta una tunica di rivestimento, circonda la fossa navicolare ed è una delle aree più sensibili del pene alla stimolazione sessuale.

Il pene riceve il suo apporto ematico dall'arteria pudende interna, che origina dall'arteria ipogastrica (iliaca interna). L'arteria pudenda interna dà origine al ramo perineale che attraversa il diaframma urogenitale prendendo il nome di arteria peniena. Quest'ultima dà origine a tre vasi, l'arteria dorsale del pene, l'arteria bulbouretrale e l'arteria cavernosa che perfora la tunica albuginea a livello dell'ilo penieno e garantisce il flusso del sangue per l'erezione.

Il deflusso venoso penieno è invece garantito a strati. Il drenaggio superficiale è affidato alle vene dorsali superficiali che decorrono tra la fascia di Colles e quella di Buck, e drenano nella safena. Il drenaggio venoso intermedio è affidato alla vena dorsale profonda che invia il flusso al plesso periprostatico del Santorini. Il sistema venoso profondo infine è deputato alla vena cavernosa e crurale che si uniscono alle vene periuretrali per sboccare nelle vene pudende interne.

Fisiologia dell'erezione e della detumescenza peniena

Neuroanatomia e neurofisiologia dell'erezione peniena

Vie nervose periferiche

Il pene è innervato da due sistemi nervosi: *autonomo* (simpatico e parasimpatico) e *somatico* (sensitivo e motorio). Il primo sistema è responsabile degli eventi neurovascolari alla base dei fenomeni di erezione e detumescenza, mentre il sistema somatico presiede al controllo della sensibilità peniena e della contrazione dei muscoli bulbo cavernosi e ischiocavernosi.

Vie nervose autonome

I nervi del sistema simpatico hanno origine da T11 a L2 del midollo spinale e si portano tramite i rami bianchi ai gangli della catena simpatica, per poi raggiungere, tramite fibre dei nervi lombari splanchnici, il plesso mesenterico inferiore e quell'ipogastrico superiore: a questo punto, i nervi ipogastrici si dirigono al plesso pelvico.

Le fibre parasimpatiche partono dai neuroni delle colonne intermedio-laterali di S2-S4, portandosi, tramite i nervi pelvici, al plesso pelvico, dove si uniscono alle fibre simpatiche provenienti dal plesso ipogastrico. Dal plesso pelvico si dipartono i due nervi cavernosi che vanno a innervare il pene. Questi nervi circondano la prostata nelle posizioni posteriori alle ore 5 e 7, quindi si biforcano nella componente mediale e laterale e viaggiano alle ore 3 e 9 livello dell'uretra membranosa. I nervi cavernosi se danneggiati dalla chirurgia pelvica danno luogo a disfunzione erettile su base neurogena.

La stimolazione sacrale parasimpatica, del plesso pelvico e dei nervi cavernosi provoca l'erezione, mentre la stimolazione del nervo ipogastrico o del tronco simpatico produce la detumescenza.

Vie nervose somatiche

Le vie nervose somatosensoriali partono da recettori sensoriali della cute del pene, del glande, dell'uretra peniena e del corpo cavernoso. (Fig. 4) Nel glande esistono numerose terminazioni nervose afferenti, per lo più libere, derivate da sottili fibre mieliniche A e da fibre C amieliniche, diverse da quelle di qualsiasi altro distretto cutaneo [8]. Tali fibre convergono a formare fasci del nervo dorsale del pene che, unendosi ad altri nervi, costituisce il nervo pudendo (che penetra a livello di S2-

S4). Burnett et al. [9] hanno dimostrato che il nervo dorsale del pene è un nervo misto, non solo sensitivo.

Il centro spinale dell'innervazione somatomotoria del pene è a livello S2-S4. Tali nervi sacrali si portano ai nervi pudendi che innervano i muscoli bulbocavernosi ed ischiocavernosi. La contrazione di questi ultimi produce la fase dell'erezione rigida, la contrazione ritmica dei bulbocavernosi è invece responsabile dell'eiaculazione.

Emodinamica e meccanismo dell'erezione e della detumescenza

Corpi cavernosi

Il tessuto erettile penieno, in particolare la muscolatura cavernosa liscia e i muscoli lisci delle pareti delle arteriose e delle arterie, è la chiave del processo dell'erezione [10]. Allo stato flaccido, questi muscoli vengono contratti tonicamente, consentendo l'entrata solo di una piccola parte di flusso arterioso a scopo nutrizionale. Il pene flaccido è in uno stato di moderata contrazione e la stimolazione sessuale causa il rilascio di neurotrasmettitori dalle terminazioni nervose cavernose. Ciò porta ad un rilassamento di questi muscoli lisci causando i seguenti eventi:

1. Dilatazione delle arteriole e delle arterie grazie all'aumento di flusso sanguigno sia nelle fasi diastoliche che in quelle sistoliche.
2. Intrappolamento del sangue in arrivo da parte dei sinusoidi che si espandono.
3. Compressione dei plessi venulari sottotunicali tra la tunica stessa ed i sinusoidi periferici, con riduzione del deflusso venoso.
4. Stiramento della tunica albuginea al massimo della sua capacità, con secondaria compressione delle vene emissarie tra lo strato tunicale circolare interno e lo strato longitudinale esterno ed ulteriore riduzione del deflusso venoso.
5. Aumento della pressione intracavernosa (mantenuta intorno a 100 mmHg), il che trasforma il pene dallo stato molle e pendulo in un organo duro ed eretto (fase della piena erezione).

6. Ulteriore aumento della pressione con contrazione dei muscoli ischiocavernosi (fase dell'erezione rigida).

In uno studio effettuato su animali, sono state evidenziate tre fasi della detumescenza peniena [11]. La prima fase implica un temporaneo aumento della pressione intracavernosa, il che indica l'inizio della contrazione della muscolatura liscia contro un sistema venoso chiuso. La seconda fase mostra una lenta diminuzione della pressione, il che suggerisce una lenta riapertura dei canali venosi con ripresa dei livelli basali di flusso arterioso. Nella terza fase si assiste a una rapida diminuzione della pressione e la capacità di deflusso venoso viene pienamente ripristinata.

Corpo spongioso e glande

L'emodinamica del corpo spongioso e del glande è in un certo qual modo diversa da quella dei corpi cavernosi. Durante l'erezione, il flusso cresce in maniera simile; tuttavia la pressione nel corpo spongioso e nel glande è solo un terzo o la metà della pressione nel corpo cavernoso perché il rivestimento tunicale, sottile sopra il corpo spongioso e virtualmente assente sul glande, assicura una minima occlusione venosa. Durante la fase della piena erezione, una parziale compressione della vena dorsale profonda e della vena circonflessa tra la fascia di Buck e i corpi cavernosi congestionati contribuisce alla tumescenza glandulare, sebbene durante questa fase il corpo spongioso e il glande funzionino essenzialmente come un grande shunt arterovenoso. Durante la fase dell'erezione rigida il corpo spongioso e le vene peniene vengono compresse con forza dai muscoli ischiocavernosi e bulbocavernosi, il che causa un'ulteriore congestione e un aumento della pressione nel glande e nel corpo spongioso.

Neurotrasmettitori

Flaccidità e detumescenza

La *noradrenalina* (NA) è stata generalmente accettata come neurotrasmettitore che controlla la flaccidità e la detumescenza. In particolare, il numero dei recettori α -adrenergici è 10 volte superiore a quello dei recettori β -adrenergici [12]. Si discute tuttora il ruolo dei fattori di contrazione derivati dall'endotelio come endoteline (potenti vasocostrittori) [13] e le prostaglandine. Il rilascio di NA può essere inibito dalla PGE-1,

il che spiegherebbe perché l'iniezione intracavernosa di PGE-1 provoca pressoché immediata erezione. D'altra parte, la detumescenza dopo l'erezione può essere il risultato dell'interruzione del rilascio di NO, dell'interruzione dei secondi messaggeri da parte delle diesterasi o della scarica simpatica durante l'eiaculazione.

Erezione

E' provato che l'*aceticolina* è rilasciata a seguito della stimolazione elettrica del tessuto erettile umano. Tuttavia l'iniezione endovenosa o intracavernosa di atropina non è riuscita ad eliminare l'erezione indotta tramite stimolazione elettrica [13]. Osservazioni suggeriscono che l'NO rilasciato dai neuroni non adrenergici, non-colinergici (NANC) aumenta la produzione di cGMP che a sua volta rilascia il muscolo liscio cavernoso. Il meccanismo più probabile è l'attivazione da parte della proteinchinasi cGMP-specifica, che causa la fosforilazione e l'inattivazione della chinasi della catena leggera della miosina, causando perciò rilasciamento del muscolo liscio.

Epidemiologia della IPB / LUTS e DE

In letteratura i dati epidemiologici dell'iperplasia prostatica benigna (IPB) sono piuttosto variabili in quanto fortemente influenzati dai criteri adottati per definire la malattia. Generalmente essi comprendono l'ingrandimento della prostata, la presenza di sintomatologia delle vie urinarie inferiori (Lower Urinary Tracts Symptom-LUTS) quali la difficoltà di svuotamento, la nicturia, e la riduzione del flusso urinario, l'ostruzione uro-dinamica o l'iperplasia diagnosticata istologicamente.

In uno studio statunitense di grandi dimensioni condotto nel 2005, vengono riportate % di prevalenza dell'IPB del 70% nella fascia di età 60-69 anni e dell'80% nella fascia d'età al di sopra dei 70 anni. (Tab. 1,2.)

Un altro studio USA del 2010 riporta, nell'ambito della revisione di altri studi, una percentuale di LUTS del 56% nella fascia di età 50-79 anni e del 70% nella fascia 80-89 anni fino ad un 90% nella fascia oltre a 90 anni di età [14].

Il vasto studio osservazionale, i cui dati di prevalenza vengono presi come riferimento anche nelle elaborazioni condotte negli USA nell'ambito del Urologic Diseases America BPH Project [15], nonché nell'elaborazione delle Linee Guida dell'American Urologic Academy-AUA sull'IPB, è quello condotto nell'Olmsted County degli USA nel 1999 [16]. Tale studio riporta una prevalenza dell'IPB (definita come patologia caratterizzata da IPSS>7 e flusso urinario massimo <15 ml/sec) del 17% nella classe d'età 50-59 anni, 27% nella classe d'età 60-69 anni e del 37% nella classe 70-79 anni.

In sintesi la prevalenza dell'IPB, seppur non misurata direttamente in nessuno studio a livello nazionale, risulterebbe essere pari a un valore variabile tra il 17% e il 47% a seconda della fascia di età considerata, con un progressivo aumento con l'avanzare dell'età in associazione alla presenza di LUTS moderati o gravi. Tale sintomatologia viene valutata tramite scala su questionario validato: International Prostate Symptom Score (IPSS, 8-19 = sintomi moderati, 20-35 = sintomi gravi). (Tab.4)

La maggioranza dei maschi rimane sessualmente attiva anche dopo i 70 anni [19,20]. Il *Cologne Male Survey* ad esempio, dimostra che un'attività sessuale almeno settimanale era presente nel 66,1% dei soggetti con età 60-69 anni e nel 41,5%

tra 70 e 80 anni, e la sessualità rimane una componente fondamentale della qualità della vita (QoL) percepita da questi soggetti. [18] (Tab.5)

Di contro problematiche di disfunzione erettile aumentano con l'età, parallelamente all'aumento sia della prevalenza sia del tempo di esposizione a svariate patologie e fattori rischio, causalmente associati a disfunzioni sessuali: ipertensione, diabete, dislipidemia, tabagismo, cardiopatia, neuropatia, ictus, vasculopatie periferiche, lesioni midollari e chirurgia/radioterapia pelvica [21-22]. I risultati longitudinali del *Massachusetts Male Aging Study* hanno documentato che il tasso di incidenza annuale aumenta ad ogni decade di età, con valori di 12,4 nella fascia di età 40-49, che aumentano a 29,8 nell'intervallo di età 50-59 anni, sino a raggiungere valori di 46,6 nella decade 60-69. Uno studio italiano, frutto della collaborazione tra Medici di Medicina Generale ed Andrologi, prendendo in esame 2.010 soggetti rappresentativi della popolazione italiana, documentò che la DE era presente nel 15,7%, tra 50 e 59 anni, nel 26,8% tra 60 e 70 e nel 48,3% oltre i 70 anni. Ne consegue che la percentuale dei pazienti che non è soddisfatta dalla propria vita sessuale aumenta in relazione all'età.[21] Nel *Cologne Male Survey* l'insoddisfazione nei confronti dell'attività sessuale è presente tra il 31,3 ed il 44% in tutti i gruppi di età esaminata. Ciò dimostra che l'interesse a mantenere una funzione sessuale non diminuisce con l'età. [18]

Infine meritevole di citazione per la rappresentatività del campione è l'indagine *Multinational Survey of the Aging Male*. Questo è stato un grande sondaggio condotto negli Stati Uniti e in sei paesi Europei per studiare sistematicamente la relazione tra LUTS e disfunzioni sessuali negli uomini anziani. [23] I LUTS e la funzione sessuale degli uomini nella fascia d'età tra i 50-80 anni sono stati valutati con scale sintomatologiche convalidate, tra cui l'International Prostate Symptom Score (IPSS), Danish Prostatic Symptom Score e l'International Index of Erectile Function (IIEF). L'analisi ha incluso 12.815 questionari ed i risultati sono stati omogenei ed uniformi in tutti i paesi europei.

I disturbi sessuali e le loro implicazioni erano fortemente legate all'età e alla gravità dei LUTS ed inoltre il rapporto tra i problemi sessuali e LUTS era indipendente da comorbidità come diabete, ipertensione, malattie cardiache e ipercolesterolemia.

Sistemi di valutazione della funzione sessuale e LUTS

Le misure di autovalutazione della funzione sessuale si dividono in tre categorie principali – i questionari autosomministrati, i diari giornalieri o *event long*, e le interviste strutturate. Ciascuno di questi approcci è stato utilizzato in recenti trial clinici, anche se la maggior parte degli studi di validazione ha riguardato i questionari autosomministrati (SAQ). Questi mezzi hanno il possibile vantaggio di fornire una valutazione standardizzata ed economicamente conveniente della funzionalità sessuale presente e passata con un fastidio per i pazienti generalmente scarso.

Per una valutazione corretta della funzione sessuale è importante utilizzare strumenti obiettivi ed attendibili di valutazione e misurazione nei riguardi di tutti gli aspetti della funzione sessuale, ovverosia libido, funzione erettile, funzione eiaculatoria, soddisfazione sessuale.

Ciò è fondamentale se si vogliono identificare e valutare le risposte al trattamento di un ampio spettro di problemi sessuali correlati ai LUTS. Molti degli strumenti di autovalutazione sino ad ora approntati hanno adeguate proprietà psicometriche, consistenza interna, riproducibilità e validità discriminante, ma tendono a concentrarsi prevalentemente o esclusivamente sulla sola DE. Recentemente è stato peraltro approntato un questionario appositamente disegnato per la valutazione della funzione erettile, eiaculatoria, orgasmica, e della soddisfazione sessuale in soggetti sopra i 50 anni [24,25].

Riportiamo di seguito una breve descrizione dei principali strumenti oggi disponibili.

– IIEF (*International Index of Erectile function*) [26]. È composto da 15 domande: 6 sull'erezione, 1 sull'eiaculazione, 1 sull'orgasmo, 4 sulla soddisfazione correlata alla sessualità e 2 sul desiderio. È disponibile anche una versione abbreviata, SHIM (*Sexual Health Inventory for Men*), di sole 5 domande incentrate sull'erezione. È considerato il “gold standard” per la valutazione della DE ma consente solo una valutazione superficiale degli altri domini, non fornisce informazioni sull'eziologia della DE, sulla relazione con la partner o la funzione sessuale della partner. L'IIEF è disponibile in 23 lingue, ed è attualmente in uso in diversi trial multinazionali. I maggiori vantaggi del

questionario sono rappresentati dalla facilità d'uso, dall'inclusione di molteplici campi di funzionalità sessuale e dal forte profilo psicometrico.

Il paziente è tenuto ad autocompilare il questionario basandosi sulla sua vita sessuale nel mese precedente l'indagine: viene quindi assegnato un punteggio a ciascuna risposta, con uno score complessivo di 5-25 punti.

Si individuavano inoltre 5 diversi livelli di gravità di disfunzione erettile: assenza di DE (22-25 punti), DE lieve (17-21 punti), DE lieve-moderata (12-16 punti), DE moderata (8-11 punti), DE grave (5-8 punti). Vengono assegnati 0 punti qualora il paziente riferisse di non avere avuto attività sessuale nell'ultimo mese. (Tab 3)

– DAN-PSS (*Danish Prostatic Symptom Score*) [27]. Oltre alle 12 domande sulla sintomatologia urinaria, una versione modificata include 6 domande sulla funzione sessuale (2 su erezione, 4 su funzione eiaculatoria). Il DAN-PSS-1 fu introdotto nel 1993 da Meyhoff come uno strumento di valutazione dei risultati dopo un trattamento della prostata. Il test si concentra sia sulla frequenza che sulla gravità dei sintomi correlati al basso tratto urinario, comprendendo anche domande sull'impatto dei sintomi sulla vita quotidiana. Manca di informazioni su funzione orgasmica, libido, desiderio e soddisfazione sessuale.

– Urolife Scale [28].

Comprende 20 domande (9 nella versione ridotta) per valutare vari aspetti fisici, mentali e sociali degli uomini con LUTS/BPH. Ha solo 3 domande rivolte alla funzione sessuale (erezione, libido/desiderio e soddisfazione sessuale).

– ICSsex (*International Continence Society sex*) [29].

È una parte di un questionario più ampio e consiste di 4 domande (2 su funzione erettile, 2 su funzione eiaculatoria). Non esplora altri domini della funzione sessuale.

– CSMH-SFQ (*Center for Marital and Sexual Health Questionnaire*) [30].

È un questionario di 18 domande che valuta lo stato attuale della funzione sessuale nel campo dell'erezione, dell'orgasmo, del desiderio e della soddisfazione.

– BMSFI (*Brief Male Sexual Function Inventory*) [31].

È un questionario con 11 domande relative ad eccitazione, erezione, eiaculazione e soddisfazione complessiva. Consente

una valutazione incompleta della funzione orgasmica ed eiaculatoria.

– MSHQ (*Male Sexual Health Questionnaire*) [32].

Questionario che si articola in 25 domande e definisce tre domini: funzione erettile (3 domande), funzione eiaculatoria (7 domande), soddisfazione sessuale (6 domande). Le restanti 9 domande indagano: frequenza di attività sessuale, tempo trascorso da ultimo rapporto, livello e modificazioni del desiderio sessuale, disagio associato alla disfunzione sessuale. Il questionario prevede la possibilità di utilizzo concomitante da parte del compilatore di farmaci proerettili, e supera il bias eterosessuale di precedenti questionari. La versione Italiana validata dell'MSHQ è stata pubblicata sul Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva [25].

– IPSS (*International Prostate Symptom Score*) La valutazione sintomatologica dei disturbi minzionali dipendenti dalla ipertrofia prostatica si basa su un punteggio che valuta non solo l'entità dei sintomi ma anche quanto questi interferiscano sulla qualità della vita. Il questionario è stato convalidato come uno strumento per determinare con accuratezza la gravità della sintomatologia che caratterizza l'Ipertrofia Prostatica Benigna.

Tale questionario è composto da sette domande che riguardano la funzione minzionale dell'ultimo mese.

Ad ogni risposta corrisponde un punteggio ed il punteggio ottenuto dalla somma di tutte le sette domande permetterà di classificare i propri disturbi minzionali in:

- Disturbi minzionali assenti se punteggio è uguale a 0;
- Disturbi minzionali lievi se il punteggio totalizzato è compreso tra 1 e 7;
- Disturbi minzionali moderati se il punteggio totalizzato è compreso tra 8 e 19;
- Disturbi minzionali gravi se il punteggio totalizzato è compreso tra 20 e 35;

Questo test non è utile eseguirlo in presenza di cistite o prostatite, neoplasie o patologie neurologiche conseguenti ad interventi chirurgici, calcolosi vescicale o uretrale nonché eventuali terapie farmacologiche concomitanti, in grado di interferire con la dinamica minzionale (neurolettici ed anticolinergici).

La Scala di Punteggio Internazionale della sintomatologia prostatica (IPSS), prevede infine una ottava domanda, che

non va sommata alle precedenti ma esprime soltanto l'indice di qualità della vita in rapporto alla propria condizione urinaria di quel momento.

Il punteggio è 0 quando, rispetto alla propria condizione urinaria ci si senta bene, cioè più che soddisfatti; 6 quando la si consideri molto male.

Anche l'indice della qualità della vita è una spia indiretta di eventuale successo o insuccesso terapeutico. (Tab. 4)

Ruolo dell'Ossido Nitrico, Rho-chinasi ed inibitori PDE-5 nel meccanismo erettile

Dato che esiste un legame molto stretto tra IPB / LUTS e DE e le comuni opzioni farmaceutiche per IPB come α -bloccanti e 5 α -reduttasi possono essere associate a significativi effetti collaterali nell'ambito della sfera sessuale, vi è stato un notevole interesse per gli inibitori della PDE5 nel trattamento dei LUTS.

Per apprezzare il ruolo dell'ossido nitrico (NO) e l'impatto di inibitori della PDE5 nelle zone del tratto urinario, è importante prima capire il loro meccanismo d'azione a livello dei corpi cavernosi. Negli esseri umani l'NO/guanosin monofosfato ciclico (cGMP) è il meccanismo chiave d'erezione del pene. [32] NO è prodotto dall'ossigeno e dalla L-arginina sotto il controllo di ossido nitrico sintasi (NOS).

I neurotrasmettitori implicati nel meccanismo dell'erezione sono tanti e diversi per origine, struttura molecolare e funzione. Per quel che concerne la funzione detumescente nonché il mantenimento dello stato flaccido, ruolo chiave è svolto dalla *noradrenalina*, mediatore del sistema ortosimpatico, e dall'*endotelina*. La noradrenalina agirebbe inducendo una contrazione nelle cellule muscolari lisce attivando gli α 1a-, α 1b- e α 1c-recettori adrenergici post-sinaptici (attraverso le *Gprotein*, ed il ciclo dell'inositolo trifosfato, con attivazione della catena leggera della miosina, tramite la calmodulina ed una chinasi, e, formazione di ponti *cross* actomiosinici) mentre l'endotelina che è altresì un potente vasocostrittore prodotto dall'endotelio, in tale contesto svolge una funzione analoga a quella della norepinefrina sulle cellule muscolari lisce. Il sistema nervoso parasimpatico, che utilizza come neuromediatore l'*acetilcolina*, è il distretto nervoso impegnato nei fenomeni di tumescenza. Tale molecola, infatti, stimola la cellula endoteliale al rilascio di NO. Oggi l'NO è ritenuto in modo univoco il mediatore più importante nel fenomeno erettile (anche se non l'unico), stimolando le cellule muscolari lisce alla produzione di cGMP, infatti, induce rilassamento miocellulare. NO è prodotto dall'ossigeno e dalla L-arginina sotto il controllo di ossido nitrico sintasi (NOS). Quindi l'NO prodotto dalla NOS che nell'uomo è presente in tre varianti NOS-1 o nNOS (*neuronal*), NOS-2 o iNOS (*immune cells*) e NOS-3 o eNOS (*endothelial*). NOS-1 e NOS-3 sono attivati dall'incremento intracitoplasmatico

da ioni calcio bivalente, dall'acetilcolina e dalla bradichinina mentre iNOS è stimolata da citochine infiammatorie. Nel pene l'NO di origine endoteliale e neuronale penetra nelle cellule muscolari lisce e attiva la guanilato ciclasi: l'enzima converte GTP in cGMP, che a sua volta è il substrato di una proteina chinasi cGMP-specifica che fosforila inattivando una chinasi della catena leggera della miosina inducendo la dissociazione acto-miosinica responsabile del rilassamento muscolare e quindi la tumefazione peniena. È, tuttavia, fondamentale sottolineare come le fibrocellule muscolari lisce dei corpi cavernosi siano in comunicazione tra loro tramite *gapjunctions* che consentono il passaggio di ioni come il calcio e secondi messaggeri molecolari. Tale fitta trama di connessioni è indispensabile affinché le cellule muscolari intracavernose possano contrarsi e rilassarsi in modo sincrono realizzando una erezione ed un tumescenza completamente performante ed omogenea. Il cGMP, durante la detumescenza, viene idrolizzato a GMP dalle fosfodiesterasi (PDE): una famiglia di enzimi, che annovera 11 isoforme enzimatiche.

Di queste solo le PDE5, -6 e -9 hanno come substrato specifico il cGMP (PDE1, -2, -3, -10 e -11 idrolizzano sia cAMP che cGMP mentre PDE4, -7, -8 hanno come substrato il solo cAMP). Questo è il meccanismo molecolare su cui esercitano la loro funzione i più recenti ed efficaci farmaci contro il DE: gli inibitori selettivi di PDE5 (in effetti sebbene a livello dei corpi cavernosi sia stata evidenziata anche la presenza di PDE2, -3, -4, sembra che sia la sola PDE5 a giocare un ruolo chiave nel ripristino della flaccidità). Tali molecole come Tadalafil (Cialis®), Vardenafil (Levitra®) e Sildenafil (Viagra®) determinano un accumulo intracellulare di cGMP con un conseguente effetto miorilassante sulla muscolatura liscia intracavernosa ed un potenziamento della funzione erettile.

Il ruolo per la via NO/cGMP nel tratto urinario inferiore è stato ampiamente chiarito attraverso numerosi studi.

Il rilassamento della muscolatura liscia uretrale durante la minzione è mediata dall'attivazione di una via parasimpatica all'uretra, il che stimola il rilascio di NO, un trasmettitore inibitorio [33,34]. L'urotelio inoltre genera e rilascia NO in risposta alla distensione della vescica, deduzione questa basata sulla espressione di NOS neuronali usando colorazioni immunostochimiche su cellule basali suburoteliali.[35] Le cellule ad ombrello della superficie uroteliale possono essere

bersaglio di questa NO suburoteliale, come dimostra la loro colorazione intensa per cGMP.[34] Tuttavia non è stato riscontrato in modo regolare e fisiologico nell'attività della muscolatura liscia nella prostata. Inoltre, cGMP-dipendente proteina chinasi 1 (un bersaglio a valle di cGMP) è stato localizzato alla zona di transizione della prostata.[36] Infine, l'analisi immunostochimica con anticorpo NOS confermano l'esistenza di una fitta innervazione nitrergica dell'epitelio ghiandolare, stroma fibromuscolare e dei vasi sanguigni. [37] In IPB, l'innervazione nitrinergica risulta esser ridotta. In vivo, il trattamento con nitrati organici negli uomini che soffrono di sintomi minzionali urinari, ha portato a miglioramenti significativi in termini di picco di flusso urinario, IPSS e residuo post-minzionale (RPM) [38].

Dunque la presenza e l'attività di PDE5 è stato confermato anche in organi implicati in LUTS, compresa la vescica, uretra e prostata. [39] Filippi et al.[41] hanno riscontrato che il PDE5 è altamente espresso nella vescica umana a livello dell'endotelio vascolare e delle fibre muscolari. Il trattamento cronico con vardenafil in ritenzione urinaria di ratti ha prodotto una riduzione significativa del mancato svuotamento vescicale rispetto al placebo, suggerendo una possibile opzione terapeutica per la sintomatologia dei LUTS. [41] Analogamente, è stato teorizzato che gli effetti benefici di PDE5 inibitori sulla prostata possono essere dovuti a controllare la proliferazione della zona di transizione attraverso l'inibizione PDE11 e/o inibire la proliferazione delle cellule stromali e quindi le dimensioni crescenti della prostata [39,41]. Non è al momento chiaro se la maggior parte degli effetti benefici di inibitori della PDE5 derivano dalla loro azione sullo svuotamento vescicale o sul muscolo detrusore, in quanto le due situazioni sono spesso difficili da scindere negli uomini affetti da IPB associata a LUTS.

Proprietà erettile della Rho-chinasi

Anche se essenziale per l'erezione del pene, il sistema NO/cGMP-dipendente non è l'unico processo responsabile del rilassamento della muscolatura liscia del pene. Altri meccanismi che regolano tono della muscolatura liscia del pene possono essere il bersaglio di nuovi farmaci nel trattamento della disfunzione erettile. Tra i sistemi che aiutano mantenere i muscoli lisci cavernosi contratti, quella che coinvolge RhoA-

Rho-chinasi è stato più studiato. Nella cellula muscolare liscia RhoA-Rho-chinasi è un importante via di trasduzione del segnale composto del GTP-binding protein, RhoA e il suo enzima fosforilando effettore, Rho-chinasi, che viene attivato da agenti vasocostrittori quali angiotensina, noradrenalina, endotelina e da un fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF)[41]. Quando viene attivato, questo sistema mantiene la catena leggera della miosina (MLC) fosforilata (MLC-P), per inibizione della fosfatasi MLC. Questo facilita l'interazione tra actina e miosina e, attraverso la sensibilizzazione degli ioni Ca^{++} , promuove infine la contrazione di cellule muscolari lisce.

Da studi recenti è emerso che l'enzima della Rho-chinasi viene altamente espresso a livello della muscolatura liscia dei corpi cavernosi nell'uomo e coniglio [42]. Il RhoA/Rho-chinasi sistema viene up-regolato nel tessuto cavernoso con l'aumentare dell'età e spontaneamente in topi e ratti ipertesi ed affetti da diabete indotto sperimentalmente [43].

Questa visione è sostenuta dal miglioramento della DE osservata in modelli animali dopo inibizione del sistema RhoA/Rho-chinasi [44]. Pertanto l'inibizione di questa via enzimatica da antagonisti selettivi può tornare utile nella terapia della DE, in particolare quando associata con condizioni cliniche quali la sindrome metabolica e diabete di tipo II, in cui le terapie attuali con tipici PDE 5 antagonisti sembrano essere meno soddisfacenti ed efficaci [45].

Una caratteristica interessante di questo approccio meccanicistico è che l'antagonismo di RhoA/Rho-chinasi stimola l'erezione del pene attraverso un percorso indipendente dalla NOS-cGMP [41] e sembrerebbe esserci un'interazione positiva tra RhoA/Rho-chinasi antagonisti e inibitori della PDE5. Studi preclinici indicano che il trattamento combinato con questi due tipi di farmaci è in grado di raggiungere una migliore risposta erettile di entrambi i farmaci presi separatamente [42]. Infine gli antagonisti RhoA/Rho-chinasi sembrerebbero anche avere un potenziale terapeutico nel trattamento dell'ipertensione [46].

Ipotesi fisiopatologiche unificanti

La numerosa produzione scientifica esistente, sintetizzata nella precedente sezione, documenta in maniera inequivocabile una associazione tra LUTS/IPB e DE, DEi e calo della libido. Questa associazione non implica necessariamente un nesso di causalità; la correlazione tra gravità dei LUTS e gravità delle Disfunzioni Sessuali suggerisce invece una relazione causa-effetto.

In particolare, sono i LUTS/IPB di per se stessi che, direttamente o indirettamente aumentano le probabilità di una disfunzione sessuale o viceversa è la disfunzione sessuale stessa un fattore di rischio per lo sviluppo dei LUTS/IPB?

Una terza possibilità è che entrambe (LUTS/IPB e Disfunzioni sessuali) siano causate da un terzo ed ancora sconosciuto fattore causale.

Il quadro risulta più complesso se consideriamo che i meccanismi fisiologici alla base della funzione erettile sono differenti rispetto a quelli che sottendono la funzione eiaculatoria, che a loro volta differiscono da quelli preposti alla funzione pulsionale (libido/desiderio/eccitazione).

Il numero di soggetti affetti da LUTS/IPB e DE è molto alto ed in aumento in tutti i paesi occidentali; tutti gli aspetti della funzione sessuale possono essere correlati con LUTS/IPB; le terapie (mediche e chirurgiche) per LUTS/IPB possono interferire con la funzione sessuale [46] e viceversa.

Di seguito sintetizziamo le principali teorie eziopatogenetiche unificanti, sino ad ora proposte:

TEORIA DELLA IPERATTIVITÀ AUTONOMICA

Un aumento dell'attività noradrenergica associata all'ostruzione intravesicale (a livello del collo vescicale e dell'uretra prostatica) potrebbe interferire con i normali meccanismi della funzione erettile ed eiaculatoria.

L'aumento del tono simpatico riscontrato in soggetti con LUTS/IPB potrebbe provocare ostruzione dei dotti eiaculatori e, conseguentemente, causare la diminuzione dell'eiaculato. Inoltre l'alto livello di stress causato dai LUTS/IPB che causano un fastidio di notevole rilevanza può interferire negativamente sulla funzionalità erettiva [47,48].

TEORIA DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE (Fig. 8)

Nel tessuto prostatico di soggetti affetti da IPB è stato dimostrata una riduzione dell'innervazione nitrergica: ciò suggerisce un possibile ruolo del nitrossido nella fisiopatologia dell'IPB. I riscontri sperimentali sull'animale suggeriscono un ruolo del NO nel prevenire le contrazioni vescicali responsabili dell'iperattività detrusoriale che si riscontra nei LUTS. Perciò alterazioni della funzione endoteliale possono essere responsabili sia dei LUTS/IPB sia delle disfunzioni sessuali [49]. Inoltre l'attività noradrenergica associata all'ostruzione infravescicale e studi animali indicano che la *down-regulation* dei recettori per endotelina B all'interno dei corpi cavernosi può condurre a vasocostrizione e modificazioni ultrastrutturali intracavernose [50].

TEORIA DELL'ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RHO CHINASI

L'attivazione della via metabolica della Rho chinasi nella cellula muscolare liscia determina aumento della sensibilità al calcio, aumento della risposta ai mediatori della contrazione della muscolatura liscia cavernosa via noradrenalina ed endotelina 1, modificazioni tissutali prostatiche, e modifiche di tipo ostruttivo-indotto a carico della muscolatura liscia vescicale [51]. Dal punto di vista clinico ciò si tradurrebbe in aumento del tono del collo vescicale, causa di LUTS ed aumento del tono della muscolatura liscia peniena, causa di DE [52].

TEORIA DELLA SINDROME METABOLICA (Fig. 9)

Diabete, ipertensione, obesità, dislipidemia, sedentarietà e iperinsulinemia sono fattori rischio riconosciuti per l'ipertrofia prostatica e per la DE. Questi fattori rischio comuni determinerebbero una iperattività autonoma (simpatica) che a sua volta produrrebbe aumento volumetrico prostatico, LUTS e DE [53].

TEORIA DELL'ATEROSCLEROSI E DELL'ISCHEMIA CRONICA ASSOCIATA (Fig. 10)

È clinicamente documentata una significativa associazione tra severità dei LUTS e valori di velocità di picco sistolico delle arterie cavernose [54], e in soggetti vasculopatici diabetici si è documentata una ipoperfusione a carico sia nella zona di transizione sia nei corpi cavernosi [55]. Il modello animale di ischemia pelvica ed ipercolesterolemia dimostra una netta

somiglianza tra alterazioni della muscolatura liscia del detrusore e dei corpi cavernosi. I meccanismi potenziali sarebbero la over-expression di TGF β 1 indotta dall'ischemia e l'alterata produzione di prostanoidi.

Questa teoria è compatibile con le altre (NOS/NO, sindrome metabolica ecc.) poiché l'ischemia pelvica può indurre iperattività autonoma, ridurre l'espressione della NOS e produrre *upregulation* delle Rho chinasi [56].

TEORIA DEI FATTORI ANATOMICI DOVUTI ALL'AUMENTO VOLUMETRICO DELLA PROSTATA E DEL DETRUSORE

Le alterazioni eiaculatorie potrebbero essere causate dall'ostruzione sui dotti eiaculatori da parte della ghiandola iperplastica. L'aumento della massa vescicale, oltre alla sovradistensione vescicale associata all'ostruzione, potrebbe sovradistendere i nervi del plesso pelvico o comprimere piccole arterie alla base della vescica [57]. Ciò potrebbe causare ischemia della muscolatura liscia cavernosa [57].

TEORIA ORMONALE

Poiché sia la crescita del tessuto prostatico che la funzionalità del tessuto erettile sono ormonodipendenti, le modificazioni del livello di ormoni circolanti e lo squilibrio del rapporto testosterone/estrogeni, frequenti con l'aumento dell'età, potrebbero giocare un ruolo nella fisiopatologia dei LUTS/IPB e delle disfunzioni sessuali [58].

TEORIA DELL'H₂S COME MIORILASSANTE.

Molti ruoli sono stati assegnati all'H₂S quali antiossidante, mediatore della flogosi, neuro modulatore, pro-angiogenico e regolatore della muscolatura liscia in differenti organismi e specie. È interessante notare che l' H₂S è stato identificato come un inibitore endogeno della PDE, in grado di aumentare i livelli di cGMP e cAMP. Recentissimi riscontri sperimentali in vitro [84] sull'uomo suggeriscono un ruolo dell'H₂S come trasmettitore miorelaxante nel prevenire le contrazioni vescicali responsabili dell'iperattività detrusoriale che si riscontra nei LUTS. L'H₂S è prevalentemente costituito come substrato da L-cisteina ed è prodotto da due enzimi: cistationina- β -sintasi (CBS) e cistationina- γ -liasi (CSE). CBS e CSE sono presenti a livello

della cupola vescicale nell'uomo e sono in grado di convertire efficacemente L-cisteina in H₂S. Gli inibitori PDE5 causano un rilassamento delle fibre muscolari a livello della cupola vescicale grazie ad un aumento della concentrazione di H₂S. A conferma di ciò tali effetti sono stati ridotti significativamente dagli inibitori CBS e CSE. Questo fenomeno può spiegare in parte l'efficacia degli inibitori delle PDE5 in LUTS e può definire in maniera significativa il ruolo fisiopatologico tra IPB/LUTS e DE aprendo a nuovi approcci terapeutici.

Associazione tra LUTS/IPB e Disfunzione Erettile: analisi della letteratura

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

Riportiamo di seguito i principali studi rappresentativi in termini numerici e di risultati che hanno indagato questo aspetto:

– *ICS-BPH Study* (1998) [59]. Lo studio esaminò due diversi campioni: 423 selezionati tra tutti i maschi al di sopra dei 40 anni e 1.271 soggetti con LUTS seguiti da reparti ospedalieri urologici di 12 differenti nazioni. La DE era egualmente rappresentata in entrambi i gruppi mentre le disfunzioni eiaculatorie e l'interferenza dei LUTS sulla vita sessuale erano molto più comuni tra la popolazione ospedaliera. Anche nelle classi di età più avanzate l'interferenza dei LUTS sulla vita sessuale veniva percepita come disturbante. In entrambi i campioni venne dimostrata una identica relazione tra intensità dei LUTS e disfunzioni sessuali. Non venne confermata alcuna associazione significativa tra flusso urinario e funzione sessuale.

– *Cologne Male Survey* (2000) [18]. Questo studio interessò 4.489 uomini tra 30 ed 80 anni e dimostrò una prevalenza di LUTS statisticamente significativa ($p < 0,0001$) nel 72,2% dei soggetti con DE ($n = 853$) vs. 37,7% tra coloro che erano esenti da DE ($n = 3.582$). Tra chi aveva LUTS l'odd ratio (OR) corretto per età di sviluppare disfunzione erettile era di 2,11 (superiore rispetto all'ipertensione = 1,58).

– *Krimpen Study* (2001) [60]. Studio longitudinale su popolazione che valutò 1688 soggetti, stabilendo una chiara relazione tra LUTS e DE. I maschi con punteggio IPSS più elevato riferivano più frequentemente DE e sentivano che la "loro vita era alterata dalla sintomatologia urinaria". Il flusso urinario ed il volume prostatico non avevano una correlazione significativa né con DE né con DEi.

– *Edem (Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina)* (2001) [61]. Lo studio coinvolse 2476 spagnoli (25-70 anni) che compilarono un questionario autosomministrato. La DE (IIEF) era correlata fortemente all'età. Fra i fattori significativamente associati al rischio di sviluppare DE vi erano le malattie prostatiche. Vi era una chiara correlazione tra la gravità dei sintomi (IPSS) e la DE. Gli odds ratio, aggiustati per età, per il

rischio relativo di DE, salirono da 2,39 per sintomi moderati a 6,47 per sintomi gravi.

– *Studio Quibus (Quality of life Investigated in BPH patients with Urinary Symptoms)* (2001) [62]. Si tratta di uno studio epidemiologico italiano longitudinale, osservazionale, il cui scopo era la valutazione di sintomi, qualità di vita (QoL) e delle correlazioni con caratteristiche demografiche, sociali e cliniche dell'IPB, in un consistente campione di pazienti italiani. Arruolò 1.033 pazienti affetti da LUTS/IPB, con età media 65 ± 8 anni, valutati tramite il questionario ICS-sex che fu compilato completamente da 877 soggetti. Più di metà dei pazienti riferì una interferenza notevole da parte dei sintomi urinari sulla loro vita sessuale. DE (58,2%) e DEi (55,6%) vennero ritenute disturbanti rispettivamente dal 48,3 e dal 33,4% dei pazienti. Il punteggio ICS-sex fu associato in maniera significativa con tutte le misure sintomatologiche e di QoL impiegate (IPSS e ICS-BPH). L'incontinenza urinaria fu il sintomo più frequentemente associato con le disfunzioni sessuali. L'odd ratio per incontinenza era di 1,36 per l'influenza sulla vita sessuale, 1,37 per la disfunzione erettile, 1,91 per le alterazioni dell'eiaculazione, 1,91 per il dolore eiaculatorio.

– Green (2001), valutando 427 maschi tra 55 e 70 anni, identificati tra le liste dei pazienti di 11 Medici di Medicina Generale in Inghilterra, concluse che il volume prostatico ed il flusso urinario non dimostravano alcuna correlazione con la DE e che l'unica associazione era dovuta semplicemente al legame con l'età. Lo studio era inficiato dalla mancanza di qualsiasi mezzo di rilevazione della sintomatologia urinaria e dall'aver un'unica domanda sulla funzione erettile [63].

– Leliefeld (2002) valutò 670 pazienti con IPB (età > 50 anni) in uno studio longitudinale e multicentrico i cui *end points* primari erano stabilire la prevalenza dei problemi sessuali prima della terapia per IPB, documentare i cambiamenti nella funzione sessuale dopo differenti terapie ed identificare i fattori che codeterminassero la funzione sessuale prima e dopo le terapie. L'84% del campione era sessualmente attivo e l'età era l'elemento predittivo più importante di disfunzione sessuale prima della terapia. I sintomi irritativi raddoppiavano la probabilità di disfunzioni sessuali. Le comorbidità urologiche o i calcoli vescicali erano fortemente associati a DE. La constatazione che il gruppo 'vigile attesa' dimostrava nella stessa maniera sia miglioramenti sia peggioramenti, faceva

concludere agli Autori che il legame tra IPB e disturbi della funzione sessuale è puramente di tipo psicologico [64].

– *Alf-One Study* (2003) [65]. Lo studio valutò le caratteristiche iniziali di 1.274 pazienti con LUTS arruolati in Europa per uno studio teso a valutare l'impatto di alfuzosina 10 mg/die sulla funzione sessuale. I questionari utilizzati furono IPSS e DAN-PSSsex. La DE risultò fortemente correlata con severità dei LUTS anche dopo stratificazione per classi di età. I soggetti con LUTS gravi avevano una probabilità doppia di avere DE rispetto a chi aveva LUTS lievi. La DE era considerata disturbante in maniera proporzionale alla gravità dei LUTS. La probabilità di avere un'alterazione dell'eiaculato era doppia nei pazienti con LUTS gravi rispetto a quelli con LUTS lievi. Il dolore eiaculatorio era correlato solamente con la gravità del LUTS (5 volte superiore nei soggetti con sintomi gravi rispetto a coloro che avevano sintomi lievi) ed era considerato il sintomo sessuale più disturbante da quasi tutti i pazienti.

– *UrEpik Study* (2003) [66]. Studio multinazionale (Inghilterra, Olanda, Francia e Corea) volto a valutare l'associazione tra LUTS e funzione sessuale. 4800 uomini parteciparono allo studio. La probabilità di avere un basso interesse sessuale o DE, aggiustato per età e paese, aumentò parallelamente al peggioramento dei LUTS ed indipendentemente dalle comorbidità associate alla disfunzione sessuale.

– *Studio Salvador (BAHIA)* (2003) [67]. Studio prospettico su 428 soggetti selezionati casualmente tra la popolazione tra i 40 ed i 70 anni di Salvador (Bahia), in Brasile e seguiti per 3 anni. Dimostrò una relazione significativa tra IPB e rischio di DE.

– *MTOPS* (2003) [68]. Sponsorizzato dal *National Institute of Health* USA, questo studio incluse come elementi secondari di valutazione la relazione tra funzione sessuale e gravità dei LUTS in più di 3.000 uomini. L'analisi dei dati di base confermò una forte associazione tra gravità dei sintomi urinari e vari aspetti della funzione sessuale: libido, funzione erettile, funzione eiaculatoria, valutazione del problema e soddisfazione complessiva per la vita sessuale ($p < 0,001$ per ogni dominio). Tale stretta relazione venne verificata anche per il flusso urinario massimale (Q_{max}) ($p < 0,001$). Anche la durata dei LUTS era fortemente correlata con funzione erettile, valutazione del problema e soddisfazione globale per la vita sessuale ($p < 0,01$).

– *MSAM-7* (2003) [23]. Un vasto studio sino ad ora condotto fu disegnato per indagare su scala internazionale ed in maniera rigorosa la natura delle relazioni intercorrenti tra LUTS/IPB e funzione sessuale. Esso incluse la valutazione, in particolare, della disfunzione eiaculatoria (DEi) e dell'impatto dei LUTS/IPB sulla QoL. Un questionario fu inviato per posta ad un totale di 34.800 uomini tra 50 e 80 anni, rappresentativi della popolazione di sette paesi (USA, Inghilterra, Francia, Germania, Italia, Spagna, Olanda). Furono usati IPSS, DAN- PSS-sex e IIEF. 12.815 questionari furono ritenuti valutabili. La prevalenza dei LUTS era correlata all'età: 22% tra 50 e 59 anni, 45,3% tra 70 e 80 anni ($p < 0,001$). La frequenza dell'attività sessuale diminuiva in maniera significativa in relazione ad età e gravità dei LUTS: 6,4 episodi/mese se LUTS lievi/moderati vs. 3,4 se LUTS gravi ($p < 0,001$). La DE, presente nel 48,7% del campione globale, aumentava progressivamente e in maniera significativa con l'età ($p < 0,001$) e con la gravità dei LUTS: lievi, moderati e gravi rispettivamente 43, 65,8 e 82,5% ($p < 0,001$). Questa correlazione era evidente in maniera indipendente rispetto alle comorbidità ed era chiara in ciascuna fascia d'età. La DE era considerata disturbante dal 77,6% degli uomini affetti: l'entità del disagio era inversamente correlata con l'età ma crescente con la gravità del LUTS, all'interno di ciascuna fascia d'età. La DEi (46% riduzione, 5% assenza, 7% eiaculazione dolorosa) aumentava progressivamente con l'età ($p < 0,001$) e con la severità dei LUTS ($p < 0,001$): LUTS lievi, moderati e gravi rispettivamente 41,8, 61,4 e 76, in maniera indipendente dalle comorbidità associate. Il dolore eiaculatorio presentava un identico incremento correlato all'età ($p < 0,001$) ed alla gravità dei LUTS (lievi, moderati e gravi: 5,2, 61,4 e 76%) ($p < 0,001$) ed era disturbante per 88,3% di chi ne era affetto. La soddisfazione nei rapporti sessuali, il desiderio e la soddisfazione sessuale complessiva diminuivano in relazione all'età ed alla gravità dei LUTS ed erano evidenti in ogni classe d'età. L'analisi multivariata ha dimostrato odds ratio molto elevati per la relazione tra gravità dei LUTS e anomalie dell'erezione (7,67), disturbi dell'eiaculazione (6,25) ed eiaculazione dolorosa (16,18). L'analisi della covarianza dimostrò che la gravità dei LUTS era un predittore significativo di tutti i punteggi nei domini dell'IIEF. Le patologie concomitanti ed i fattori concernenti lo stile di vita (fumo, alcol) sono risultati anch'essi predittivi dell'insorgenza di DE, ma in

misura inferiore rispetto ai LUTS. Lo studio MSAM-7 ha dimostrato in maniera inequivocabile che, anche nelle classi d'età più avanzate è conservata un'attività sessuale. I LUTS/IPB sono un importante fattore di rischio per le DS in maniera indipendente da comorbidità ed età. La DEi avviene parallelamente ed in proporzione simile alla DE, è considerata notevolmente disturbante e, per alcuni, può comportare dolore.

– In uno studio condotto in Israele nel 2001 intervistando un campione randomizzato di partners (n = 215) di pazienti con età superiore a 50 anni affetti da LUTS/IPB, i sintomi urinari e le disfunzioni sessuali ad essi correlate risultarono avere un impatto significativo sulla qualità della vita delle partners, sulle attività giornaliere e sulle relazioni familiari. Un terzo (n = 76) delle donne intervistate dichiarò infatti che i LUTS del loro partner erano un problema ed il 27% di queste (n = 20) lo considerò “molto disturbante”. Il 37% (n = 71) riferì di avere problemi sessuali come conseguenza dei disturbi del loro partner. Venne riscontrata una totale corrispondenza nel giudizio degli effetti dei sintomi urinari sulle relazioni sessuali tra femmine e maschi [69].

– Hansen et al. (2004) [70] valutarono la relazione tra LUTS e disfunzioni sessuali tra maschi e femmine tra i 40 ed i 65 anni in Danimarca. L'analisi di regressione logistica multivariata dimostrò che i LUTS erano un fattore predittivo indipendente per la DE.

– Sak et al. (2004) [71] valutarono 1420 pazienti affetti da LUTS mediante IPSS, BPH-II (*Benign prostatic Hypertrophy Impact Index*: questionario con 4 temi per valutare l'impatto dei sintomi urinari sulla qualità della vita), Qmax, PVR (residuo vescicale post-minzionale) e SFI (*O'Leary Sexual Function Inventory*). 696 pazienti furono valutabili. All'analisi univariata l'età, IPSS, QoL, BPH-II, Qmax e PVR erano correlati con diversi aspetti della funzione sessuale. Il fastidio prodotto dai LUTS piuttosto che la loro gravità sarebbe il fattore predittivo più rilevante per la funzione erettile. La sola età risultò il solo fattore predittivo indipendente per la funzione erettile.

– Barqawi et al. (2005) [72] studiarono la relazione tra LUTS/IPB e salute sessuale fra i maschi partecipanti ad un programma di screening multicentrico nazionale effettuato nel 2003. 6.641 uomini (75% caucasici e 17% afro-americani) furono valutati (AUA-SS e SHIM). I caucasici ebbero uno SHIM score significativamente più alto rispetto agli

afroamericani (eliminando l'interferenza di età, comorbidità, fumo, e AUA-SS). La severità dei sintomi urinari interferiva sulla salute sessuale indipendentemente dai più comuni fattori di rischio.

– Lo studio di Hoesl et al. (2005) [73] coinvolse 8.768 pazienti affetti da LUTS correlati ad IPB, valutati da 200 specialisti urologi ambulatoriali, per DE e QoL. Furono utilizzati questionari validati (IPSS, KEED “*Cologne assessment of male erectile dysfunction*” e QoL-Med). Dopo stratificazione per età, la gravità dei LUTS si correlò significativamente con la prevalenza della DE ($p < 0,0001$) in ognuna delle tre classi di età considerate (45-60, 61-75, >75). La DE che accompagna i LUTS si rivelò avere un profondo impatto negativo sulla qualità della vita. Lo studio evidenziò come molti pazienti siano riluttanti a chiedere una terapia per la DE persino durante una visita specialistica urologica.

– Lo studio di Li et al. (2005) [74] venne condotto in 5 paesi asiatici valutando i sintomi urinari (IPSS) e le disfunzioni sessuali (DAN-PSS-Sex, IIEF). Coinvolse 1.155 maschi tra 50 ed 80 anni. Il 72% dei soggetti era sessualmente attivo. La DE, DEi e dolore eiaculatorio interessavano 63, 68 e 19% dei pazienti, rispettivamente, ed il 57, 52 e 88% era disturbato dalla sintomatologia. Le disfunzioni sessuali aumentavano con l'età e con l'incremento della gravità dei LUTS.

– Lo studio di Shiri et al. (2005) [75] valutò 1.716 maschi residenti in Finlandia attraverso DAN-PSS-1 ed IIEF-5. Odds ratio per DE risultarono di 2,6 e 4,4 rispettivamente per i maschi con score DAN-PSS di 11-19 oppure 20 o più. La DE era fortemente correlata sia con la severità sia con il fastidio indotto dai LUTS. Un lieve fastidio indotto dai LUTS aveva una correlazione con la DE maggiore rispetto a lievi sintomi urinari, sottolineando il potenziale per un meccanismo psicologico come genesi della DE.

– McVary et al. (2007) [76] A 281 uomini è stato somministrato in modo casuale del tadalafil 5 mg, per 6 settimane, seguite da aumento della dose a 20 mg per 6 settimane o 12 settimane di placebo. L'età media della coorte era di 62 anni e gli uomini avevano da moderata a grave LUTS. In entrambe le 6 e 12 settimane, il tadalafil ha migliorato significativamente l'IPSS (-6,2 vs -3,9, $p < 0,001$, e -7,1 vs -4,5, $P < 0,001$, rispettivamente) ed i punteggi di qualità di vita rispetto al placebo. Inoltre, i punteggi IPSS e la funzione erettile IIEF (IIEF-EF) venivano ad

esser significativamente migliorate nel 56% degli uomini con IPB/LUTS che erano sessualmente attivi ed avevano problematiche erettili. La variazione dei parametri quali uroflussometria erano simili nei gruppi placebo e l'utilizzo del tadalafil ($P = 0,49$ e $0,81$ a 6 settimane e 12 settimane, rispettivamente) e non aveva portato alcun cambiamento nella valutazione del RPM. La percentuale di pazienti che hanno interrotto a causa di eventi avversi è stata del 3,6% nel gruppo tadalafil e 1,4% nel gruppo placebo.

– Roehrborn et al. (2008) [77]. In questo lavoro a più di 1.000 uomini viene somministrato in modo random a 12 settimane il placebo o tadalafil (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, o 20 mg). I punteggi con IPSS sono stati notevolmente migliorati per tutte le dosi di tadalafil rispetto al placebo. I miglioramenti IPSS a 4 settimane, 8 settimane e 12 settimane sono stati significativi per tutte le dosi di tadalafil e hanno dimostrato una relazione dose-risposta. Nessun effetto statisticamente significativo del trattamento rispetto al placebo è stato notato per Q_{max} in qualsiasi dose di tadalafil e gli eventi avversi emergenti dal trattamento erano infrequenti in tutti i gruppi in trattamento con tadalafil.

– McVary et al. [78]: Hanno condotto uno studio a 12 settimane, in doppio-cieco, placebo-controllato con sildenafil somministrato in 369 uomini selezionati in base al riscontro di punteggio ≤ 25 sulla IIEF-EF e ≥ 12 sulla IPSS. Gli autori hanno dimostrato che una volta al giorno alla dose di 50 mg il sildenafil per 2 settimane migliorava significativamente la IPSS da -6,32 (-1,93 vs con placebo, $p < 0,001$). Allo stesso modo anche i punteggi della QoL sono stati significativamente migliorati con un conseguente tasso di 71,2% di soddisfazione (vs 41,7% per il placebo, $p < 0,001$). Gli uomini che assumono sildenafil ha avuto infine anche significativi miglioramenti in tutte le domande dell' IIEF.

– Stief et al. [79] hanno effettuato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo del vardenafil negli uomini con IPB/LUTS, con o senza disfunzione erettile. In tutto, 221 pazienti con IPSS superiore 12 allo screening sono stati randomizzati con assunzione vardenafil da 10mg o una compressa placebo corrispondente, per due volte al giorno, per un periodo di 8 settimane. Dopo 8 settimane di trattamento, gli uomini che assumono vardenafil hanno registrato un significativo miglioramento del punteggio IPSS totale rispetto

agli uomini che assumevano il solo placebo (-5,9 vs -3,6, rispettivamente, $p < 0,001$). Il trattamento Vardenafil è stato anche associato oltre che ad un significativo miglioramento punteggi IPSS, anche nell'IIEF-EF, Urolife QoL. Il Q_{\max} e RPM non sono cambiati in modo significativo con il trattamento. Come gli altri inibitori della PDE5, il vardenafil è stato ben tollerato con degli eventi avversi considerati di lieve o moderata gravità.

– Un altro studio molto interessante è stato quello condotto da Kaplan [80] in cui sono stati valutati i risultati terapeutici degli inibitori della PDE5 in combinazione con α bloccanti. Uomini affetti da LUTS e DE sono stati randomizzati e suddivisi in un gruppi, uno con la sola somministrazione di 25 mg al giorno di sildenafil, un altro con 10 mg di alfuzosina ed un altro in terapia combinante con entrambi i farmaci per un periodo di 12 settimane. Il gruppo di uomini con la sola somministrazione di sildenafil ha registrato una diminuzione del 16,9% del punteggio IPSS (vs 15,6% e il 24,1% rispettivamente per la sola alfuzosina e in combinazione). Il miglioramento delle IPSS era significativo in tutti i gruppi, ma il Q_{\max} è aumentato solo negli uomini che assumevano α bloccanti, da soli o in combinazione con il sildenafil.

– Craig F Donatucci et al: (2011) [81] in questo lavoro vengono presi in considerazione 427 uomini, affetti da IPB/LUTS ed associata DE, alcuni trattati con tadalafil da 2,5, 5, 10 o 20mg e altri come gruppo placebo per 3 mesi e per un anno lo studio fu esteso open-label. E' stato riscontrato rispetto agli studi precedenti un aumento del valore medio del PSA da $1,6 \pm 1,3$ ng/ml a $1,8 \pm 1,4$ ng/ml ed una riduzione del RPM da $61,1 \pm 60,4$ ml a $42,2 \pm 64,1$ ml in maniera proporzionale all'aumentare dei mesi di trattamento.

– Oelke M et al: (2012) [82] condussero uno studio clinico randomizzato su 511 pazienti di età ≥ 45 anni affetti da IPB/LUTS con IPSS ≥ 13 e $Q_{\max} \geq 4$ a ≤ 15 ml/s, i pazienti furono divisi in base al trattamento (per 12 settimane) in tre gruppi: placebo, tadalafil 5mg, tadalafil 5mg + tamsulosina 0,4 mg. Lo studio evidenziava un importante miglioramento dell'IPSS, Q_{\max} e dell'IIEF-EF nel gruppo trattato con tadalafil + tamsulosina rispetto al placebo, dato fortemente rimarcato in maniera simile anche da un successivo studio di Blair Egerdie R et al (2012) [83] condotto su 606 pazienti.

Influenza delle terapie farmacologiche per IPB/LUTS con α -bloccanti sulla funzione sessuale

Gli antagonisti dei *recettori α -adrenergici* (α -bloccanti o α -litici) sono attualmente il trattamento più efficace e certamente più diffuso per la cura dei LUTS. Il loro impiego è consigliato in tutti gli uomini con sintomatologia disurica da moderata a severa nelle linee guida europee di Urologia, con un livello di evidenza 1a [14]. Tali farmaci agiscono inibendo l'azione dei recettori α -adrenergici, di cui esistono diversi sottotipi (i più importanti sono α 1A, α 1B e α 1D), distribuiti in maniera differente nell'organismo. Il sottotipo α 1A è certamente il più importante dal punto di vista urologico, dal momento che è stata dimostrata la sua azione nel mediare la contrazione della muscolatura liscia della prostata e che, a livello dell'uretra prostatica, è presente praticamente solo questo tipo di recettore α -adrenergico, mentre tutti e 3 i sottotipi di recettore α 1 sono presenti a livello dell'apparato cardiocircolatorio, mediando la vasocostrizione [85]. Questo suggerisce come un farmaco selettivo per i recettori α 1A possa causare meno effetti collaterali a livello cardiovascolare, pur mantenendo un'azione efficace nel ridurre la sintomatologia disurica. Sebbene tutti gli α -litici in commercio appartenenti alla famiglia delle quinazoline inclusi alfuzosina, doxazosina, prazosina e terazosina abbiano una scarsa selettività per i recettori del tipo α 1A, si è osservato come tamsulosina sia moderatamente selettiva per i recettori α 1A rispetto agli α 1B (di circa 10-15 volte), con un'affinità intermedia per i recettori α 1D.

Poiché dunque il blocco dei recettori α 1 comporta il rilassamento non selettivo della muscolatura liscia nella quale questi recettori sono sufficientemente rappresentati e, quindi, anche di quella del collo vescicale e dell'uretra prostatica, sotto il profilo sessuale, tale blocco è ininfluenza sulla libido e sulla funzione erettile ma può determinare anomalie dell'eiaculazione quali l'aspermia da eiaculazione retrograda o l'oligoposia da eiaculazione parzialmente retrograda o da ridotta emissione.

Eiaculazione

Peraltro i *recettori* $\alpha 1A$ super selettivi sono più tipici della vie seminali (deferente, vescicole seminali, dotti eiaculatori) e dello sfintere uretrale liscio, ma meno rappresentati in altri distretti quali la tonaca muscolare vascolare [85]. Per questo motivo, il blocco farmacologico super selettivo dei *recettori* $\alpha 1A$, se da un lato determina un buon risultato sull'azione di miorilassamento dello sfintere uretrale liscio, dall'altro espone ad un rischio più elevato di eiaculazione retrograda e di ridotta emissione seminale. Sintetizzando si può affermare che la terapia con $\alpha 1A$ - litici può comportare la riduzione del volume dell'eiaculato.

Questo fenomeno può avere due cause: l'eiaculazione retrograda da mancata chiusura serrata dello sfintere liscio e/o la ridotta emissione causata dal rilassamento della muscolatura liscia delle vie seminali.

Infatti lavori sperimentali dimostrano come la tamsulosina provochi maggior diminuzione del tono del collo vescicale e della pressione all'interno delle vescicole seminali rispetto ad alfuzosina, che è priva di superselettività sui sottotipi recettoriali $\alpha 1A$ [86]. È stato testato l'effetto dei 2 farmaci sulle contrazioni della porzione epididimale e di quella prostatica del deferente del ratto indotte da noradrenalina o stimolazione nervosa, verificando un effetto differente tra essi. Tamsulosina induce un anomalo incremento degli spike intermittenti in entrambe le porzioni del deferente, mentre alfuzosina non produce questo effetto. Potrebbe essere questa una spiegazione del maggior riscontro di ridotto volume eiaculatorio con tamsulosina [87].

Svariati trial clinici randomizzati con tamsulosina 0,4 mg/die *vs.* placebo hanno dimostrato percentuale di DEi variabile tra 4,5-6% (negli studi Europei) e 11% (negli studi eseguiti negli Stati Uniti) *vs.* 0,0- 0,4-1% per il braccio con placebo [88-89]. Durante la fase di prosecuzione a lungo termine con tamsulosina 0,4 mg/die usato per 4 anni in 516 pazienti con LUTS/IPB le anomalie eiaculatorie si verificarono nel 4,9% (25/515) dei pazienti [90-91].

Uno studio osservazionale rivolto a 12.484 pazienti trattati con tamsulosina riferì eiaculazione retrograda nello 0,3% dei pazienti [92].

Uno studio comparativo, randomizzato, in doppio cieco, per 14 settimane tra tamsulosina 0,4 mg/die (n=132) e alfuzosina

2,5 mg 3 volte al dì (n=124) dimostrò eiaculazione anomala in 1 paziente del braccio tamsulosina vs. 0 in quello alfuzosina [93].

L'estensione a lungo termine di alcuni studi controllati di fase III evidenziano che l'eiaculazione anomala, dopo terapia con tamsulosina 0,4 mg/die, tende ad aumentare nel lungo periodo di tempo (10% dopo 53 settimane e 30% dopo 64,5 settimane) [94].

Una metanalisi (*Tamsulosin Cochrane Review*) [95] prese in considerazione trial che randomizzassero tamsulosina e placebo, oppure altri farmaci per IPB o intervento chirurgico e che avessero validità degli strumenti di misurazione e durata di almeno 1 mese. Vennero inclusi nella metanalisi 14 studi comprendenti 3.418 soggetti con età media 64 anni (range 45-85 anni); 2.486 di essi furono sottoposti a terapia con tamsulosina con dosaggio variabile tra 0,2-0,4-0,8 mg. La disfunzione eiaculatoria fu direttamente correlata al dosaggio farmacologico impiegato e si verificò nel 6% di tutti i pazienti che utilizzarono tamsulosina 0,4 mg (18% con 0,8 mg e 0% con 0,2 mg).

La disfunzione eiaculatoria è totalmente e rapidamente reversibile alla sospensione del farmaco. Si segnala che uno studio evidenzia l'efficacia della terazosina nel migliorare l'eiaculazione precoce nel 66,7% dei soggetti affetti da eiaculazione precoce e LUTS [96].

Erezione

Malgrado l'effetto sulla funzione eiaculatoria, gli α -bloccanti possono avere un effetto positivo sulla funzione sessuale complessiva. Ciò potrebbe essere legato al miglioramento della QoL, quando siano trattati con successo i LUTS. Si potrebbe anche ipotizzare un effetto farmacologico diretto mediato dal blocco dei recettori adrenergici α_1 a livello delle arterie peniene o del tessuto cavernoso e conseguente rilassamento della muscolatura liscia cavernosa [97].

L'effetto rilassante sui corpi cavernosi di ratto precontratti con fenilefrina da parte dell'alfuzosina è mediato dal blocco dei recettori adrenergici α_1 ed è indipendente da NO. Ciò può contribuire al miglioramento della funzione erettile nei pazienti trattati per IPB [98].

Il trattamento di pazienti affetti da LUTS/IPB con alfuzosina 10 mg/die per 1 anno, migliorò significativamente DE, DEi

(minor quantità di liquido seminale o perdita dell'eiaculazione) ed eiaculazione dolorosa [99].

In soggetti con LUTS/IPB e DE l'uso di doxazosina a lento rilascio dimostrò un significativo miglioramento del punteggio IIEF [100].

In un altro studio vennero valutati (IPSS e DAN-PSSsex) 3.076 uomini, con età media 65,9 anni, trattati per 1 anno con alfuzosina 10 mg; 2.434 (79%) di essi erano sessualmente attivi e risposero ai questionari sottoposti. Tra i soggetti con disfunzioni sessuali (DE, riduzione del volume dell'eiaculato, eiaculazione dolorosa) venne riscontrato un significativo miglioramento ($p < 0,001$) dei punteggi "pesati" per ognuna delle alterazioni segnalate. Il miglioramento fu più marcato per i pazienti con LUTS severi e si manifestò già al primo controllo a 3 mesi e si mantenne durante tutto lo studio [101].

Lo studio comparativo tra tamsulosina e alfuzosina [93] dimostrò un miglioramento della funzione sessuale globale significativo in maniera simile per entrambi i farmaci.

Un'analisi integrata su 2 studi di 13 settimane, in doppio cieco, con doxazosina (1-8 mg) randomizzata nei confronti del placebo ed interessante 1.475 pazienti dimostrò un miglioramento significativo della funzione sessuale tra coloro che avevano riferito una disfunzione all'inizio dello studio [102].

Studi pilota su un trattamento di associazione tra alfa-litici e inibitori di PDE5 (PDE5i) in pazienti con LUTS e DE hanno dimostrato risultati incoraggianti per quanto riguarda una sinergia di effetti nei confronti della DE [103]. Va peraltro segnalato che l'associazione PDE5i e alfa-litici è potenzialmente a rischio per indurre ipotensione ortostatica; questo effetto è ben documentato con l'uso degli α -litici non selettivi, quali doxazosina [104].

Uno studio documentò che l'associazione di doxazosina a terapia intracavernosa permise di migliorare la risposta erettile (più di 60% di miglioramento all'IIEF) in pazienti non responsivi alla sola iniezione intracavernosa. L'effetto sinergico di vasodilatazione e blocco dell'inibizione simpatica è una spiegazione per questo tipo di risposta [105].

Materiali e metodi

In questo studio clinico randomizzato a tre bracci, condotto presso U.O. Urologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale "S. Anna" di Ferrara, nel periodo che va dal settembre 2010 al luglio 2012, sono stati selezionati 165 pazienti maschi.

Tutti i pazienti prima di esser selezionati per lo studio sono stati sottoposti: ad un questionario anamnestico, esame obiettivo clinico, es. funzionalità renale, PSA totale e libero, es. urine ed urinocoltura, ecografia renale, vescicale, prostatica, uroflussometria con valutazione del residuo post-minzionale. (Fig. 11)

I pazienti sono stati selezionati tutti d'età superiore ai 50 anni, affetti da DE e sintomi urinari di tipo ostruttivo e/o irritativi secondari a IPB, IPSS (International Prostate Symptom Score) ≥ 8 , IIEF (International Index of Erectile Function) ≥ 11 , il flusso urinario massimo (Q-max) tra 5 ml/s e 15ml/s, RPM medio-basso < 120 ml, nessuno di questi pazienti aveva immediata indicazione ad un intervento chirurgico disostruttivo.

Mentre come i criteri di esclusione vennero considerati: pazienti con storia di refrattaria ritenzione urinaria, ematuria persistente, ricorrenti infezioni del tratto urinario, insufficienza renale, idronefrosi, presenza di litiasi vescicale secondaria ad IPB, lesioni del midollo spinale, prostatite, tumore maligno della vescica o della prostata, stenosi uretrale, RPM > 120 ml, trauma pelvico o pregresso intervento chirurgico prostatico, recente infarto cardiaco (negli ultimi 6 mesi), angina instabile, uso concomitante di nitrati, androgeni o anti-androgeni.

Inoltre venne posta come condizione di esclusione che in caso si fosse verificato un qualsiasi peggioramento severo della sintomatologia disurica, tale da necessitare un intervento chirurgico disostruttivo emergente durante il periodo di studio, il paziente sarebbe uscito dallo studio.

Durante tutto il periodo dello studio inoltre sono state segnalate le intolleranze dovute all'assunzione dei farmaci, come ipotensione ortostatica, mal di testa, vampate di calore, dolori ossei, congestione nasale, disturbi gastrointestinali e quando queste si presentavano in maniera significativa

veniva ad esser considerato criterio di esclusione del paziente dallo studio.

Sulla base dei criteri d'inclusione ed esclusione i 165 pazienti sono stati selezionati in maniera randomizzata e divisi in tre bracci (55 pazienti per ciascun gruppo).

Il gruppo A: ha ricevuto un trattamento con tamsulosina 0,4mg (la sera prima di andare a letto) e tadalafil 5 mg (la mattina prima di colazione); il gruppo B: ha ricevuto soltanto un trattamento standard per IPB con tamsulosina 0,4mg; Il gruppo C ha ricevuto soltanto un trattamento con tadalafil 5mg.

I pazienti sono stati valutati prima e dopo 12 settimane di trattamento con questionari validati per la DE (IIEF), sintomi urinari (IPSS), qualità di vita (QoL), flusso urinario massimo (Q-max) e residuo post-minzionale (RPM)

Risultati

Hanno abbandonato lo studio per demotivazione o intolleranza all'assunzione dei farmaci rispettivamente 6 pazienti del gruppo A, 7 del gruppo B, 4 del gruppo C, mantenendo in maniera pressochè costante ed omogenea la composizione dei tre gruppi. Un soggetto del gruppo C ha abbandonato lo studio per verificarsi di episodi di ritenzione acuta di urina (RAU) che hanno necessitato una cateterizzazione vescicale ed un intervento chirurgico disostruttivo entro breve tempo.

L'età media dei pazienti nei tre gruppi era rispettivamente di $63,4 \pm 10,33$ nel gruppo A (GA), $64,2 \pm 10,20$ nel gruppo B (GB) e $63,8 \pm 10,15$ nel gruppo C (GC). Il volume medio prostatico è stato rispettivamente di circa $40,30 \pm 11,19$ ml, $41 \pm 10,70$ ml e $42 \pm 11,18$ ml. Non vi era alcuna differenza significativa in termini di punteggio IPSS, RPM e Qmax prima del trattamento nei tre gruppi in esame (IPSS= GA: $13,66 \pm 4,35$; GB: $12,87 \pm 3,84$; GC: $13,06 \pm 4,38$; RPM= GA: $26,87 \pm 22,95$; GB: $25,91 \pm 23,65$; GC: $26,06 \pm 24,33$; Qmax= GA: $9,09 \pm 2,91$; GB: $8,74 \pm 2,32$; GC: $8,92 \pm 2,96$). (Tab.5a)

Dall'analisi dei dati emerge che nei soggetti trattati per 12 settimane con tamsulosina 0,4mg e tadalafil 5mg (Gruppo A), l'IIEF (GA: $16,3 \pm 6,2$; GB: $13,6 \pm 4,1$; GC: $14,7 \pm 5,8$), l'IPSS (GA: $7,67 \pm 3,97$; GB: $9,43 \pm 3,64$; GC: $11,37 \pm 4,31$) e la qualità della vita (GA: $1,80 \pm 0,88$; GB: $2,01 \pm 0,98$; GC: $1,98 \pm 0,86$) sono risultati significativamente migliorati in maniera differente rispetto agli altri due gruppi, mentre il Qmax (GA: $9,73 \pm 2,88$; GB: $9,05 \pm 2,21$; GC: $8,74 \pm 2,98$) e RPM (GA: $25,66 \pm 21,88$; GB: $26,04 \pm 22,81$; GC: $24,13 \pm 22,58$) non hanno mostrato un cambiamento significativo nelle tre classi di gruppi, rimanendo pressochè costanti. (Tab.5b)

Gli effetti collaterali riscontrati con maggiore frequenza nel gruppo A sono stati mal di testa, dolori ossei, disturbi gastrointestinali ed eiaculazione retrograda; nel gruppo B sono stati ipotensione ortostatica ed eiaculazione retrograda; nel gruppo C mal di testa, vampate di calore.

Il 10,9%, il 12,7% ed il 7,2% dei rispettivi gruppi hanno abbandonato lo studio a causa di questi effetti collaterali. (Tab.6)

Dai nostri risultati si evince che il tadalafil 5 mg preso con dose giornaliera ed associato ad un α -bloccante migliora la

qualità della vita ed i sintomi urinari nei pazienti affetti da LUTS conseguenti ad IPB (Tab. 7a-8), anche se non hanno evidenziato alcun effetto significativo sulla Qmax e riduzione del RPM.

Conclusioni

L'IPB è considerata come la causa principale dei sintomi del basso tratto urinario negli uomini ≥ 50 anni di età. Storicamente, la terapia chirurgica come la resezione endoscopica transuretrale della prostata (TURP) è stato l'approccio primario al trattamento all'IPB, tuttavia, il numero d'interventi chirurgici eseguiti per IPB è diminuito di circa il 50% nell'ultimo decennio [106].

Questo cambiamento è stato più comunemente attribuito alla comparsa di efficaci terapie farmacologiche per via orale nel trattamento dell'IPB (concetto ultimamente ribadito dall'American Urological Association Guideline Panel riguardo alla gestione dell'IPB): sia $\alpha 1$ -bloccanti, 5α -riduttasi e fitoterapici sono efficaci, seppur con meccanismi diversi, nel ridurre la sintomatologia dei LUTS associati ad IPB [107].

Poiché la DE ed il quadro clinico IPB/LUTS spesso si verificano contemporaneamente in uomini di età superiore ai 50 anni incidendo con un impatto significativo sulla loro qualità di vita, vi è stato un forte impulso da parte della comunità scientifica nel ricercare i meccanismi fisiopatologici comuni tra le due entità patologiche.

Dal momento che l'invecchiamento conduce all'insorgenza e progressione dell'IPB e ad un ipogonadismo età-correlato è stato proposto dalla comunità scientifica un modello di lettura unitario, che tiene conto dell'aterosclerosi, dell'IPB e dell'ischemia cronica a livello del sistema vascolare ipogastrico cavernoso. Secondo tale chiave interpretativa l'ischemia cronica si assocerebbe ad una ridotta attività del detrusore, che si tradurrebbe nei corpi cavernosi ad una ridotta produzione di ossido nitrico che, come noto, rappresenta il principale mediatore nel meccanismo erettile. L'attivazione del sistema RHO chinasi, con aumento della sensibilità al calcio nella cellula muscolare liscia, si tradurrebbe dal punto di vista clinico in un aumento del tono del collo vescicale, causa dei LUTS, ed un aumento del tono della muscolatura liscia peniena, responsabile della disfunzione erettile. Nei pazienti con IPB è stata dimostrata, inoltre, una riduzione dell'innervazione nitrgica ed in virtù di ciò è stato ipotizzato l'utilizzo degli inibitori della PDE5

con un miglioramento sia dell'IPB che della disfunzione erettile.

Pertanto in accordo con gli studi presenti in letteratura, analizzati nelle precedenti sezioni, possiamo dimostrare che l'assunzione inibitori delle PDE-5 può essere utilizzata in combinazione con terapie mediche standard per IPB nel controllare i LUTS, migliorando contemporaneamente i tre sintomi più fastidiosi (svuotamento incompleto, frequenza e nicturia). È stato inoltre evidenziato il perdurare della sua efficacia anche a lungo termine con una buona tollerabilità da parte dei pazienti. Inoltre con l'utilizzo di α -bloccanti ad elevata uroselettività, gli effetti collaterali a carico dell'apparato cardiovascolare sono risultati essere trascurabili. L'eiaculazione retrograda, pur essendo frequente, non sembra rappresentare un effetto collaterale significativo.

I nostri risultati preliminari inducono a percorrere questa strada, ma in attesa di evidenze cliniche più esplicative va sottolineata l'importanza di accendere i riflettori sulla fase terapeutica dell'IPB, valutando la possibilità di un trattamento che contemperi anche la sessualità dell'individuo, che può trovarsi in una condizione di riposo lavorativo, ma non sociale e relazionale.

Figure:

Fig. 1: Anatomia macroscopica e microscopica della prostata

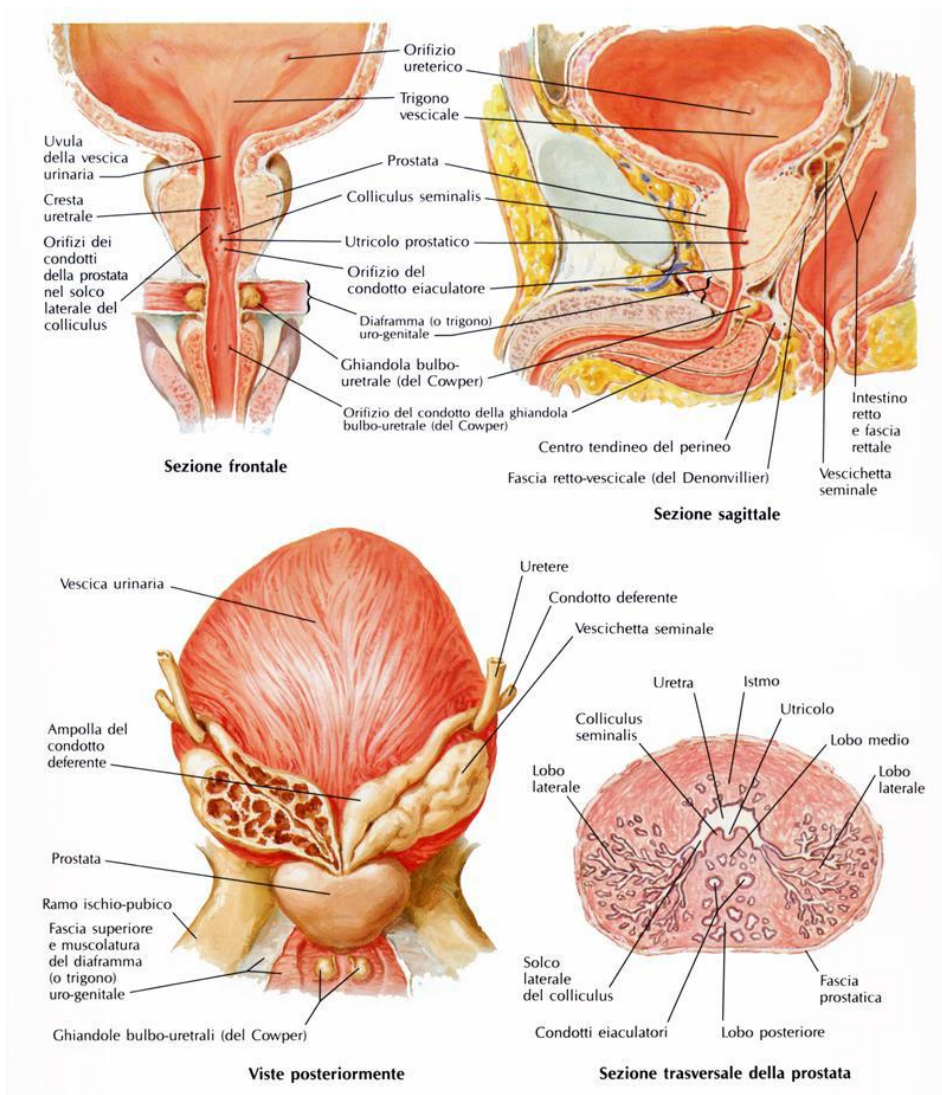
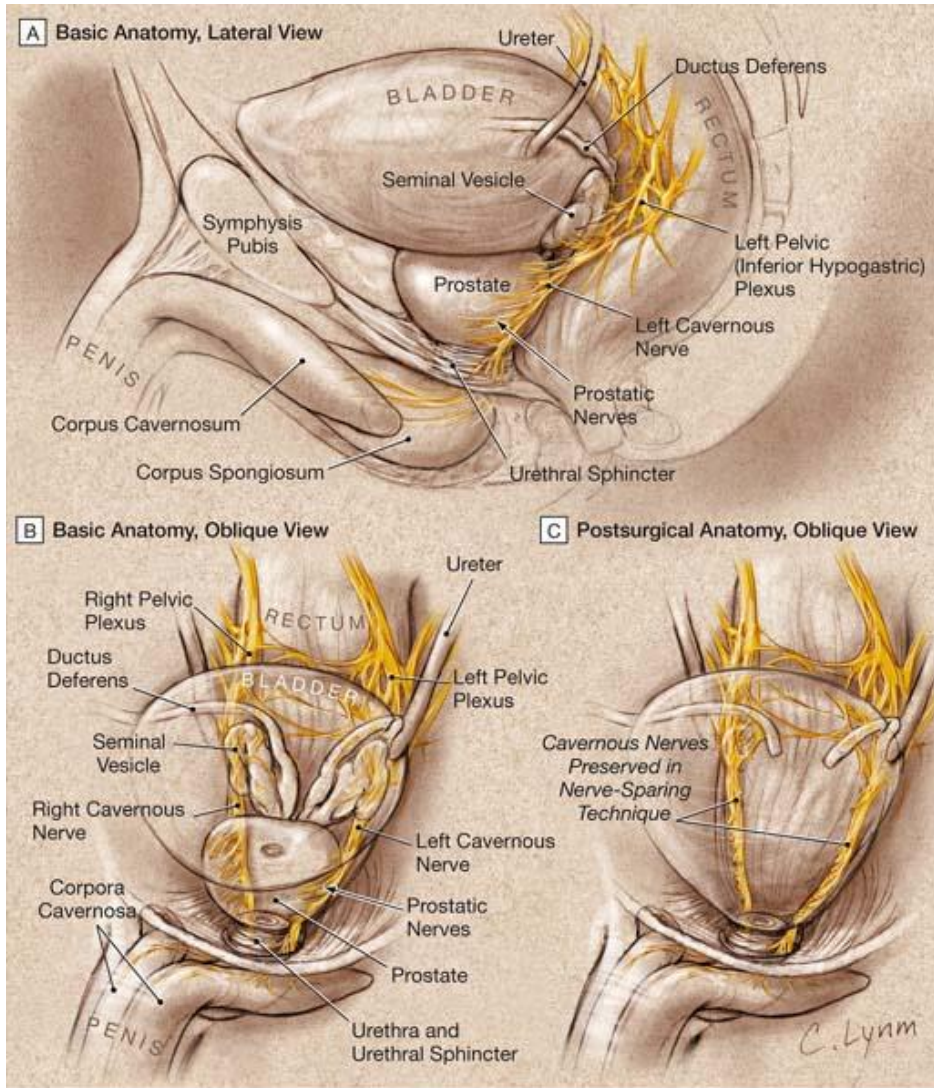


Fig. 2: Rappresentazione schematica della localizzazione anatomica del plesso pelvico



©2005 American Medical Association (all rights reserved) JAMA, June, 2005-Vol. 293, No 21, p 2650.

Fig. 3: Rappresentazione schematica della sezione trasversale del pene

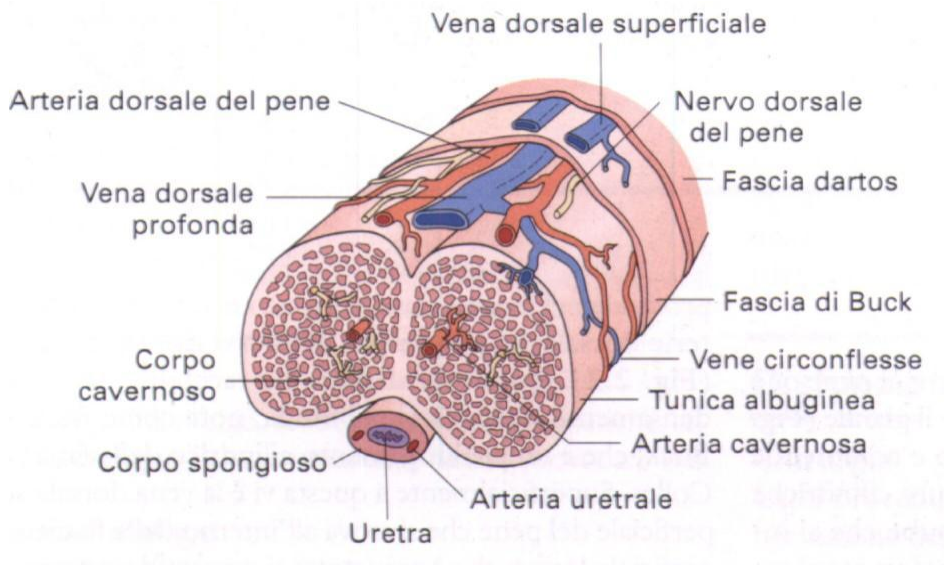


Fig. 4: Rappresentazione delle vie nervose somatosensoriali della cute del pene, del glande, dell'uretra peniena e del corpo cavernoso.

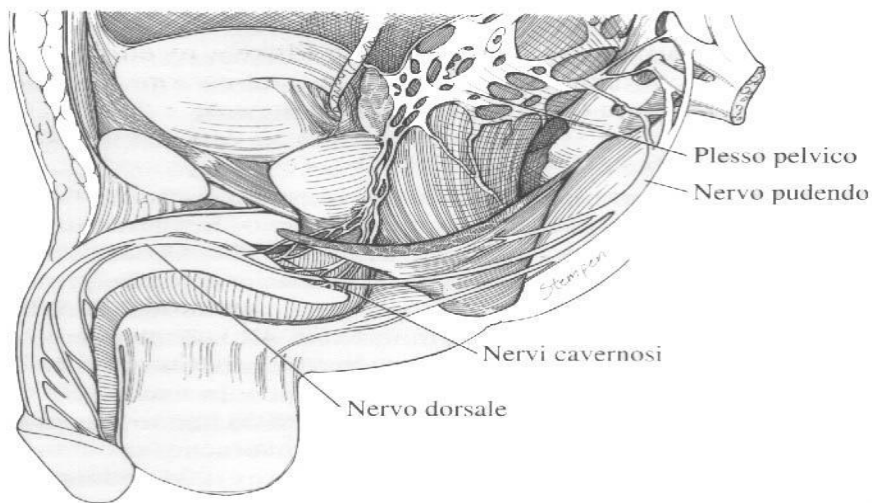
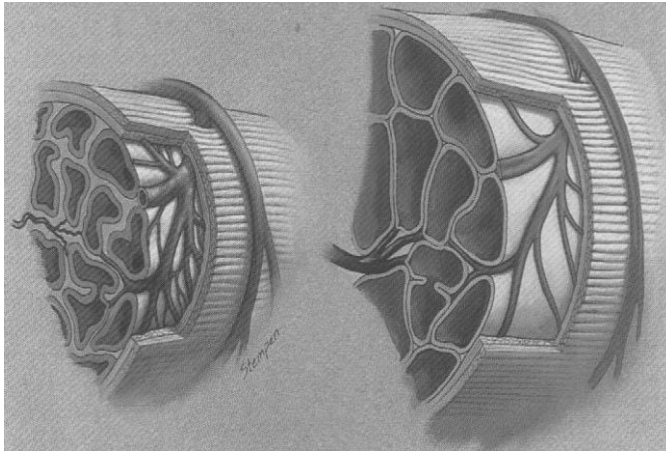
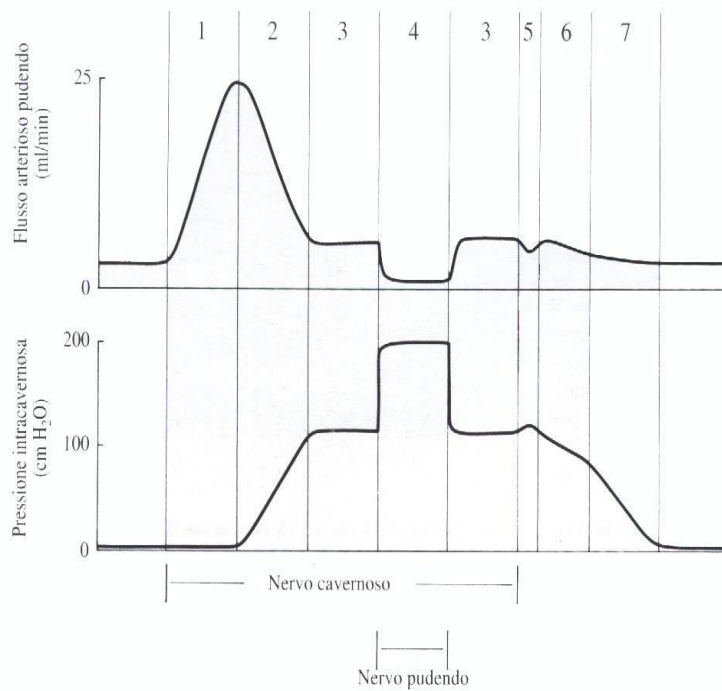


Fig. 5: Meccanismi dell'erezione peniena



A) nello stato flaccido, le arterie, le arteriole e i sinusoidi sono contratti. I plessi venulari intersinusoidali e sottotonacali sono ampiamente aperti con libero flusso verso le vene emissarie;

B) nello stato eretto, i muscoli della parete dei sinusoidi e delle arteriole si rilassano, permettendo al massimo flusso di riempire gli spazi sinusoidali. La maggior parte delle venule è compressa tra i sinusoidi in espansione. Anche le più grandi venule intermedie vengono compresse e appiattite tra i sinusoidi distesi e la tunica albuginea non distendibile. Ciò riduce, di fatto, la



Variazioni del flusso sanguigno e della pressione intracavernosa durante le 7 fasi dell'erezione e della detumescenza peniena:

- 0) flaccidità
- 1) latenza
- 2) tumescenza
- 3) erezione piena
- 4) erezione rigida
- 5) detumescenza iniziale
- 6) detumescenza lenta
- 7) detumescenza veloce

Fig. 6: Emodinamica dell'erezione

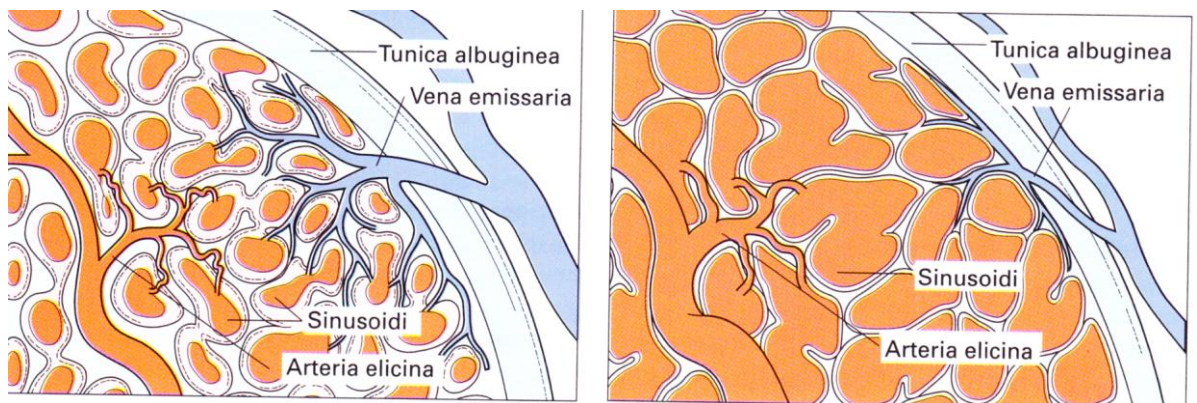


Fig. 7: Azione della noradrenalina e dell'ossido nitrico (NO) sulla muscolatura liscia erettile.

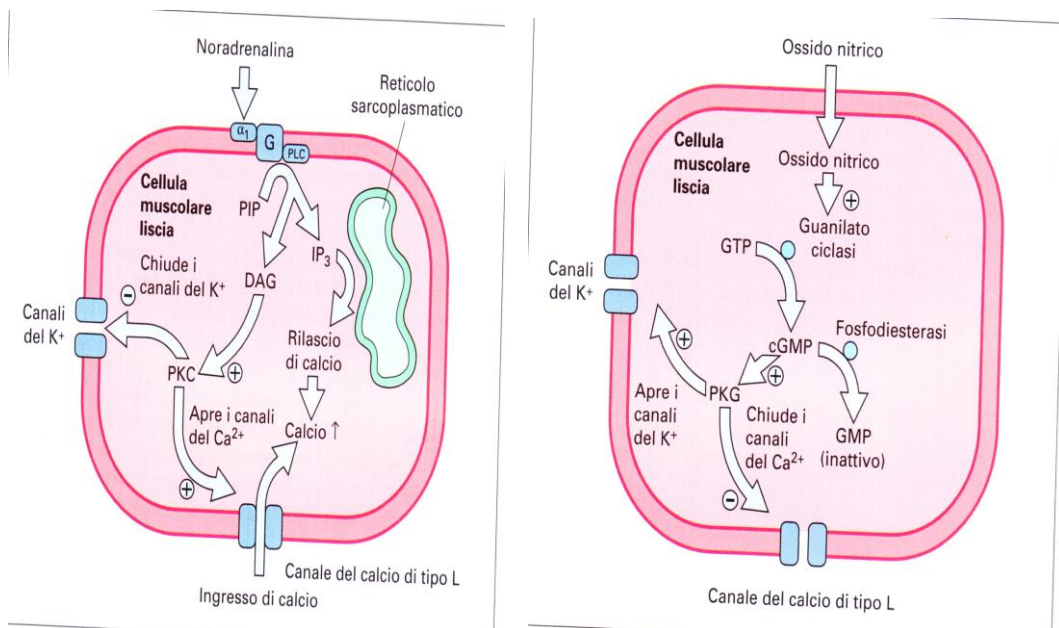


Fig. 8: Teoria della disfunzione endoteliale

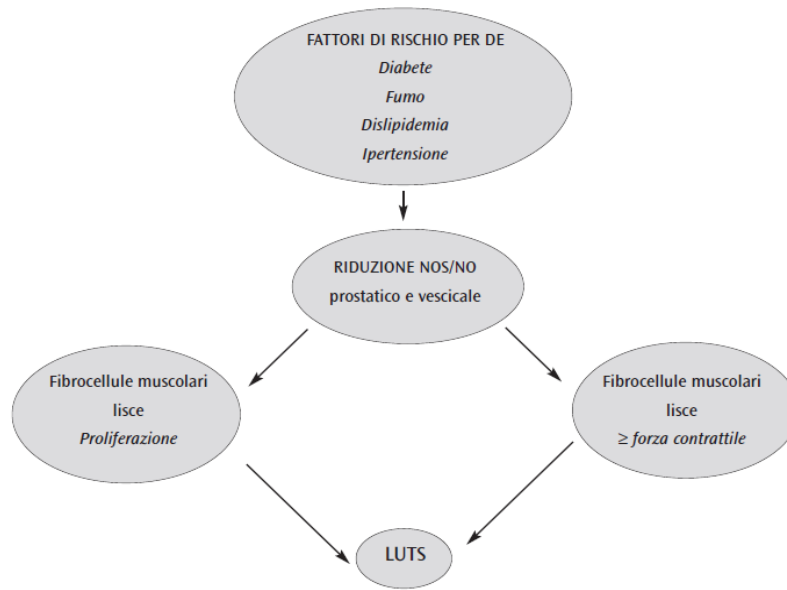


Fig. 9: Teoria della sindrome metabolica

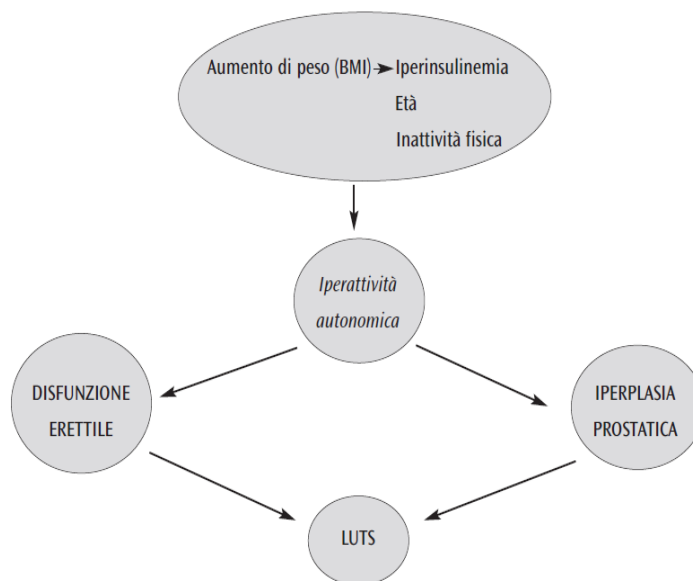


Fig. 10: Teoria dell'aterosclerosi e dell'ischemia cronica associata.

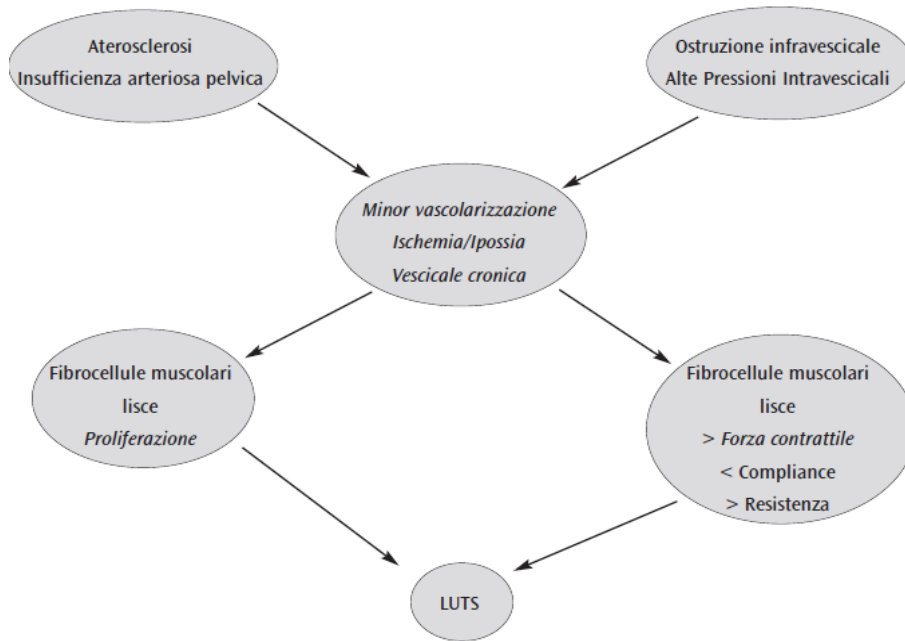


Fig. 11: Tracciati uroflussimetrici.

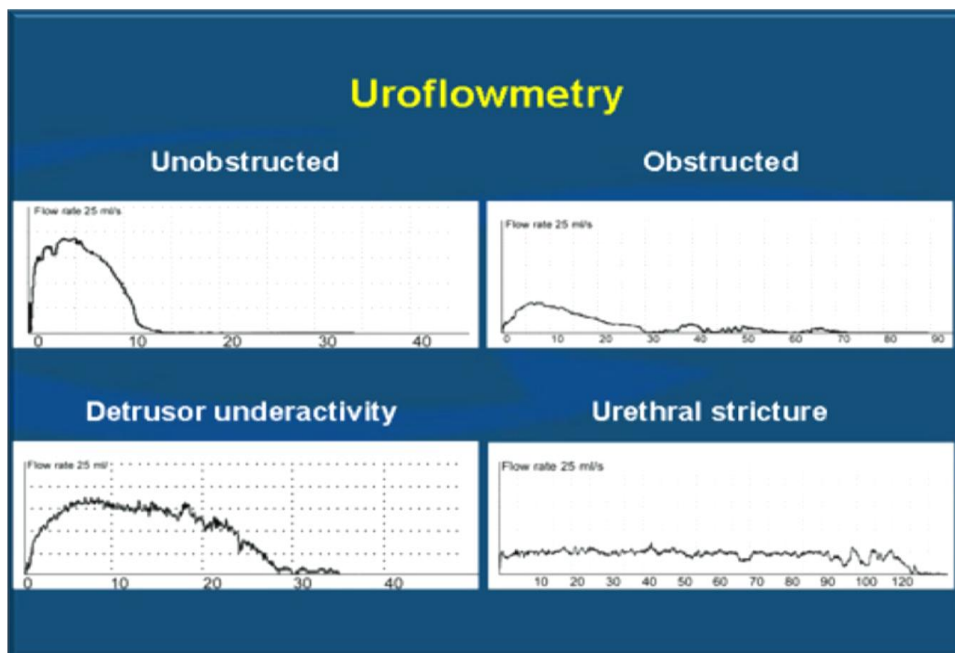
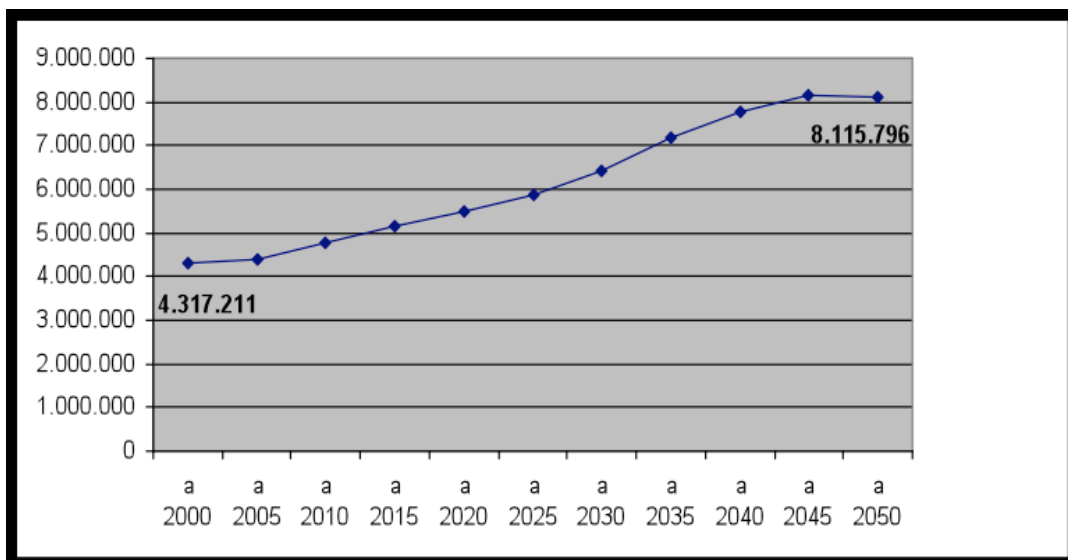
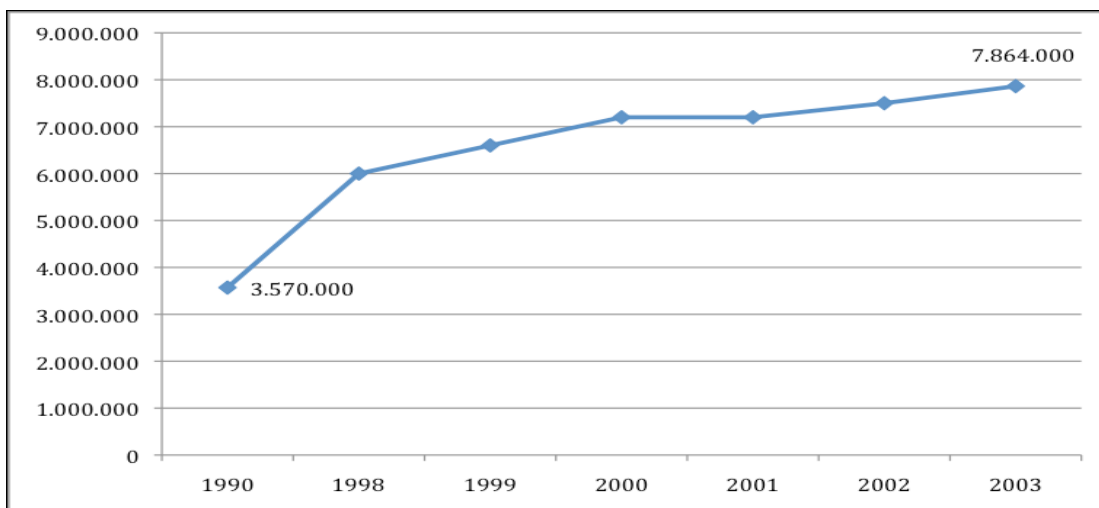


Tabelle:

Tab. 1: Previsione di crescita della popolazione maschile con età > 65 anni



Tab. 2: Evoluzione del numero di visite per IPB dal 1990 al 2003.



Tab. 3: IIEF (*International Index of Erectile function*) forma abbreviata.

1. Negli ultimi sei mesi come è stata la sua capacità di raggiungere e mantenere l'erezione?

Nulla	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta	Molto alta
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5

2. Negli ultimi sei mesi dopo la stimolazione sessuale quanto spesso hai raggiunto un'erezione sufficiente alla penetrazione?

Nessuna attività	Quasi mai o mai	Poche volte	Qualche volta	Il più delle volte	Quasi sempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5

3. Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto spesso è riuscito a mantenere l'erezione dopo la penetrazione?

Nessun rapporto	Quasi mai/mai	Poche volte	Qualche volta	Il più delle volte	Quasi sempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5

4. Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto è stato difficile mantenere l'erezione fino alla fine del rapporto?

Nessuna attività	Difficilissima	Molto difficile	Difficile	Abbastanza facile	Facile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5

5. Negli ultimi sei mesi quando ha avuto un rapporto sessuale quanto spesso ha provato piacere?

Nessun rapporto	Quasi mai/mai	Poche volte	Qualche volta	Il più delle volte	Quasi sempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5

Tab. 4: IPSS (*International Prostate Symptom Score*)

	NESSUNA VOLTA	< DI 1 VOLTA SU 5	MENO DELLA META' DELLE VOLTE	CIRCA LA META' DELLE VOLTE	PIU' DELLA META' DELLE VOLTE	QUASI SEMPRE
1. Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito un senso di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5
2. Nell'ultimo mese quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5
3. Nell'ultimo mese le è mai capitato di dover mingere in più tempi?	0	1	2	3	4	5
4. Nell'ultimo mese quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5
5. Nell'ultimo mese quanto spesso il getto urinario le è parso debole?	0	1	2	3	4	5
6. Quante volte nell'ultimo mese ha dovuto sforzarsi per iniziare ad urinare?	0	1	2	3	4	5
	MAI	1 VOLTA	2 VOLTE	3 VOLTE	4 VOLTE	5 VOLTE O PIU'
7. Nel corso dell'ultimo mese quante volte si è alzato di notte per andare ad urinare?	0	1	2	3	4	5

Qualità della vita che consegue alla sintomatologia urinaria

	BENE	SODDISFATTO	ABBASTANZA SODDISFATTO	COSI' COSI'	RELATIVAMENTE INSODDISFATTO	MALE	MOLTO MALE
8. Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con la sua condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6

Tab. 5a: Valori medi delle variabili dei tre gruppi prima del trattamento

	Gruppo A n: 49	Gruppo B n:48	Gruppo C n:51
IPSS	13,66±4,35	12,87±3,84	13,06±4,38
IIEF	13,4±4,2	11,6±2,9	12,9±3,1
Qualità di vita	2,56±0,88	2,94±0,98	2,19±0,67
RPM	26,87±22,95	25,91±23,65	26,06±24,33
Qmax	9,09±2,91	8,74±2,32	8,92±2,96

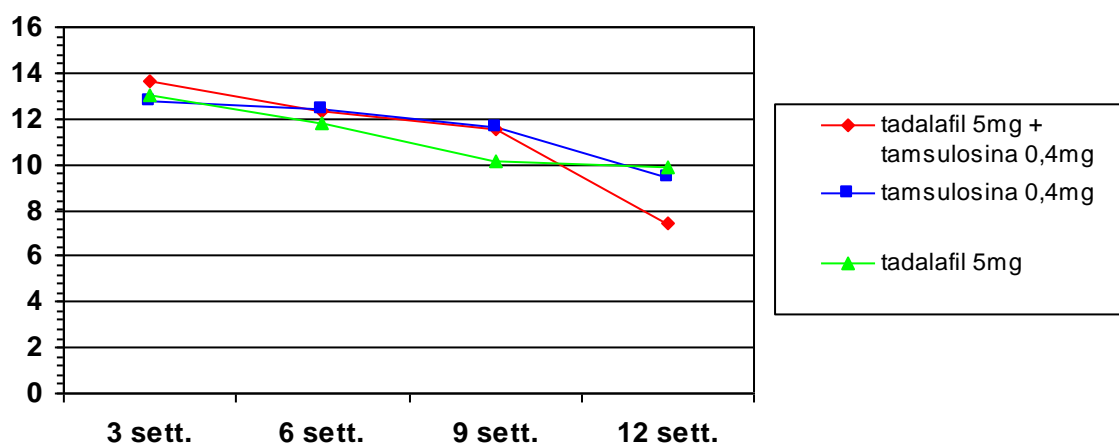
Tab. 5b: Valori medi delle variabili dei tre gruppi dopo trattamento per 12 settimane

	Gruppo A n: 49	Gruppo B n:48	Gruppo C n:51
IPSS	7,67±3,97	9,43±3,64	11,37±4,31
IIEF	16,3±6,2	13,6±4,1	13,06±4,38
Qualità di vita	1,80±0,88	2,01±0,98	1,98±0,86
RPM	25,66±21,88	26,04±22,81	24,13±22,58
Qmax	9,73±2,88	9,05±2,21	8,74±2,98

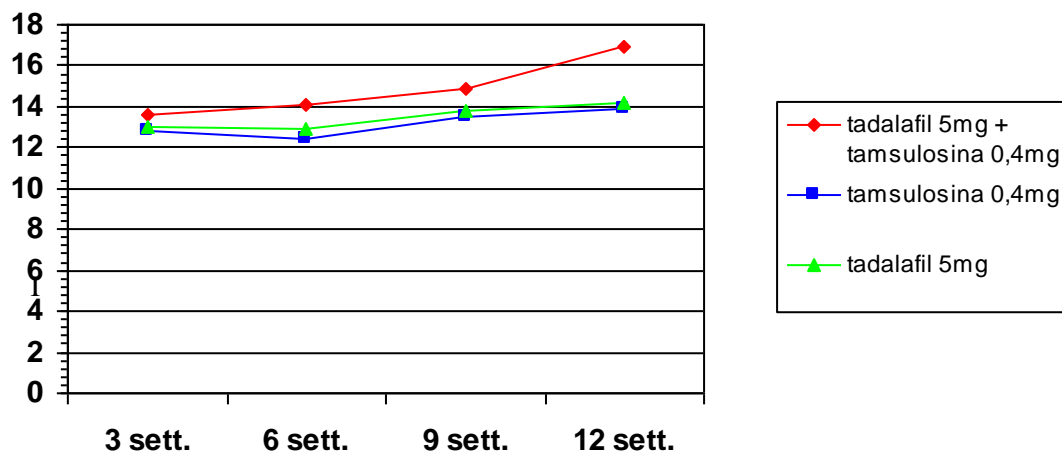
Tab. 6 Eventi avversi registrati nei tre gruppi

Effetti indesiderati	Gruppo A n: 55	Gruppo B n:55	Gruppo C n:55
Eiaculazione retrograda	16	19	-
Mal di testa	4	2	5
Ipotensione ortostatica	2	7	-
Dolori ossei	5	-	3
Vampate di calore	1	-	5
Disturbi gastrointestinali	4	-	-
Ritenzione acuta di urina	-	-	1
Pazienti usciti dallo studio	6	7	4

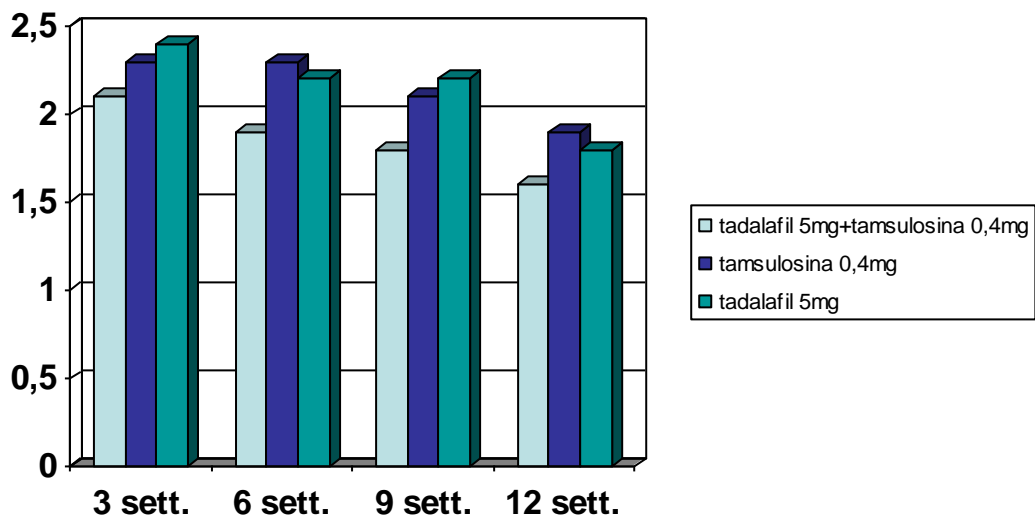
Tab. 7a: Variazione del punteggio IPSS nei tre gruppi durante le tre settimane di trattamento



Tab. 7b: Variazione del punteggio IIEF nei tre gruppi durante le tre settimane di trattamento



Tab. 8: Qualità di vita percepita dai pazienti



BIBLIOGRAFIA

1. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982 Sep; 128(3):492-7.
2. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate*. 1983;4(5):473-85.
3. Lue TF, Takamura T, Umraiya M, Schmidt RA, Tanagho EA. Hemodynamics of canine corpora cavernosa during erection. *Urology*. 1984 Oct; 24(4):347-52.
4. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol*. 1985 Feb;133(2):207-12.
5. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol*. 1989 Feb; 141(2):437-43.
6. Polascik TJ, Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy: the influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function. *J Urol*. 1995 Jul;154(1):150-2.
7. Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol*. 1987 Dec;138(6):1402-6.
8. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res*. 1986 Apr 23;371(2):205-30.
9. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Walsh PC. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol*. 1993 Jul; 150(1):73-6.
10. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell Urology*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p 1157-79.

11. Bosch RJ, Benard F, Aboseif SR, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. Penile detumescence: characterization of three phases. *J Urol*. 1991 Sep;146(3):867-71.
12. Levin RM, Wein AJ. Adrenergic alpha receptors outnumber beta receptors in human penile corpus cavernosum. *Invest Urol*. 1980 Nov;18(3):225-6.
13. Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand*. 1990 May;139(1):113-22.
14. Parsons J Kellogg Benign Prostatic Hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. 2010 *Curr Bladder Dysfunct rep*, 5: 2012-2018.
15. Miller D.C The demographic burden of urologic diseases in America, *Urol Clin North Am*, 2009, 36(1): 11-27.
16. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. Jacobsen SJ. *J Urol*. 1999 Oct;162(4):1301-6.
17. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-9.
18. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res* 2000;12:305-11.
19. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637-49.
20. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
21. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabrò A, Chatenoud L, Colli E, et al. on behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur Urol* 2000;37:43-9.

22. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000;163:460-3.
23. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al.: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003, 44:637–649.
24. Rosen RC, Catania J, Pollack L, Althof S, O’Leary M, Seftel AD. Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): Scale development and psychometric validation. *Urology* 2004;64:777-82.
25. Ugolini V, Pescatori ES. Presentazione della versione italiana del Male Sexual Health Questionnaire MSHQ). *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva* 2005;12:215-22.
26. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30.
27. Meyhoff HH, Hald T, Nordling J, Andersen JT, Bilde T, Walter S. A new patient weighted symptom score system (DANPSS-1). Clinical assessment of indications and outcomes of transurethral prostatectomy for uncomplicated benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:493-9.
28. Lukacs B, Le Plege A, McCarthy C. Construction and validation of a BPH specific health related quality of life scale (with specific attention to sexuality), for medical outcomes research studies. In: Cockett ATK, Houry S, Aso Y et al., eds. *Proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia, Paris, 1993*. Jersey, Channel Islands: Scientific Communication International Ltd 1994, p. 139-43.
29. Donovan J, Abrams P, Kay H, Peters T, Reynard J, Kondo A. The ICS-“BPH” Study Group. ICS-“BPH” study: the psychometric validity and reliability of the ICS male questionnaire. *Br J Urol* 1996;77:554-62.
30. Corty EW, Althof SE, Kurit DM. The reliability and validity of a sexual functioning questionnaire. *J Sex Marital Ther* 1996; 22:27-34.

31. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995;46:697-706.
32. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al.: Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992, 326:90–94.
33. Andersson KE: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscle and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993, 45:253–308.
34. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, de Vente J: Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience* 1996, 71:337–348.
35. Gillespie JI, Markerink-van Ittersum M, de Vente J: Expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and nitric-oxide-induced changes in cGMP in the urothelial layer of the guinea pig bladder. *Cell Tissue Res* 2005, 321:341–351.
36. Waldkirch E, Ückert S, Langnäse K, et al.: Immunohistochemical distribution of cyclic GMP-dependent protein kinase-1 in human prostate tissue. *Eur Urol* 2007, 52:495–502.
37. Bloch W, Klotz T, Loch C, et al.: Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate* 1997, 33:1–8.
38. Klotz T, Mathers MJ, Bloch W, et al.: Nitric oxide based influence of nitrates on micturition in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 1999, 31:335–341.
39. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P: Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006, 98:1259–1263.
40. Filippi S, Morelli A, Sandner P, et al.: Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology* 2007, 148:1019–1029.

41. Uckert S, Hedlund P, Oelke M, et al.: Immunohistochemical presence of phosphodiesterase 11A in the human prostate. *J Urol* 2004, 171:352.
42. Bing W, Chang S, Hypolite JA, et al.: Obstruction-induced changes in urinary bladder smooth muscle contractility: a role for Rho kinase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003, 285:F990–F997.
43. Lindberg C, Nishtman D, Malmqvist UP, et al.: Increased expression of RhoA in prostates of spontaneously hypertensive rats. *J Urol* 2004, 171(Suppl):348, A1320.
44. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, et al.: Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via Rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005, 289:R1124–R1130.
45. Chang S, Hypolite JA, Changolkar A, et al.: Increased contractility of diabetic rabbit corpora smooth muscle in response to endothelin is mediated via Rho-kinase beta. *Int J Impot Res* 2003, 15:53–62.
46. McVary KT. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: an emerging link. *Br J Urol Int* 2003;92:822-3.
47. McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, McKenna KE. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994;51:99-107.
48. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U. Cavernous and systemic plasma levels of norepinephrine and epinephrine during different penile conditions in healthy men and patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002;59:281-6.
49. Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, McGouther C, Harrow I, Soderling S, et al. Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A. *Proc Natl Acad Sc USA* 2000;97:3702-7.
50. Steers WD, Clemow DB, Persson K, Sherer TB, Andersson KE, Tuttle JB. The spontaneously Hypertensive rat: insight into the pathogenesis of irritative symptoms in benign prostatic hyperplasia and young anxious males. *Exp Physiol* 1999;84:137-47.
51. Bing W, Chang S, Hypolite JA, Di Santo ME, Zderic SA, Rolf L, et al. Obstruction induced changes in urinary bladder smooth muscle

contractility: a role for Rho-Kinase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:990-7.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

61. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil

Masculina Study. *J Urol* 2001;166:569-74.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

72. Barqawi A, O'Donnell C, Kumar R, Crawford ED. Correlation between LUTS (AUA-SS) and erectile dysfunction (SHIM) in an age-matched racially diverse male population: data from the Prostate Cancer Awareness Week (PCAW). *Int J Impot Res* 2005;17:370-4.
73. Hoesl CE, Woll EM, Burkart M, Altwein JE. Erectile dysfunction (ED) is prevalent, bothersome and underdiagnosed in patients consulting urologists for benign prostatic syndrome. *Eur Urol* 2005;47:511-7.
74. Li H, McVary KT. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: an emerging link. *Br J Urol Int* 2005;92:822-3.
75. Shiri R, Hakkinen J, Koskimaki J, Huhtala H, Auvinen A, Hakama M, et al. Association between the bothersomeness of lower urinary tract symptoms and the prevalence of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005;2:438-44.
76. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al.: Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177:1401–1407.
77. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L: Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008; 180:1228–1234.
78. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, et al.: Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007, 177:1071–1077.
79. Stief CG, Porst H, Neuser D, et al.: A randomised, placebocontrolled study to assess the efficacy of twice-daily Vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008, 53:1236–1244.
80. Kaplan SA, Gonzales RR, Te AE: Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007, 51:1717–1723.

81. Craig F. Donatucci, Gerald B. Brock, Evan R. Goldfischer et al: Tadalafil administered once daily lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU International* 2011, 107: 1110-1116.
82. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L: Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012, 61: 917-925.
83. Egerdie RB, Auerbach S, Costa P et al: Tadalafil 2,5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012, 9:271-281.
84. Fusco F, d'Emmanuele di Villa Bianca Roberta, Mitidieri E, Cirino G, Sorrentino R, Mirone V : Sildenafil effect on the human bladder involves the L-cysteine/hydrogen sulfide pathway: a novel mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol* 2012, 62: 1174-1180.
85. Silva MA, Megale A, Avellar MC, Porto CS. Expression and pharmacological characterization of alpha 1-adrenoceptors in rat seminal vesicle. *Eur J Pharmacol* 1999;381:141-9.
86. Giuliano F, Bernabe J, Droupy S, Alexandre L, Allard J. A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *Br J Urol Int* 2004;93:605-8.
87. Tambaro S, Ruiu S, Dessi C, Mongeau R, Marchese G, Pani L. Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: relevance to ejaculation delays. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:710-7.
88. Höfner K, Claes H, De Reijke TM, Folkestad B, Speakman MJ. Tamsulosin 0.4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:335-41.
89. Narayan P, Tewari A, for the United States 93-01 Study Group. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;160:1701-6.

90. Schulman CC, Cortvirend J, Jonas U, Lock TMTW, Vaage S, Speakman MJ, on behalf of the European Tamsulosin Study Group. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, Multinational, Multicenter, Open-label Study. *Eur Urol* 1999;36:609-20.
91. Schulman CC, Lock TM, Buzelin JM, Boeminghaus F, Stephenson TP, Talja M; European Tamsulosin Study Group. Long term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001;166:1358-63.
92. Mann RD, Biswas P, Freemantle S, Pearce G, Wilton L. The pharmacovigilance of tamsulosin: event data on 12484 patients. *Br J Urol Intern* 2000;85:446-50.
93. Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). *Br J Urol* 1997;80:597-605.
94. Lepor H, for the Tamsulosin Investigator Group. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. *Urology* 1998;51:901-6.
95. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2004.
96. Basar M, Yilmaz E, Ferhat M, Basar H, Batislam E. Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2005;37:773-7.
97. Höfner K, Claes H, De Reijke TM, Folkestad B, Speakman MJ. Tamsulosin 0.4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:335-41.
98. Palea S, Barras M. Comparison of the relaxant effects of alfuzosin, phentolamine and sildenafil on rabbit isolated corpus cavernosum. *Br J Urol Int* 2003;91:873-7.

99. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with LUTS and sexual dysfunction (abstract). *Urology* 2003;169:478.
100. Kirby R, O'Leary M, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. *Br J Urol Int* 2005;95:103-9.
101. Van Moorselaar RJA, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, et al., Alf-One Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *Br J Urol Int* 2005;95:603-8.
102. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Høye K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol Intern* 2001;87:192-200.
103. Yassin A, Saad F, Hoesl CE, Traish AM, Hammadeh M, Shabsigh R. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS – implications for clinical practice. *Andrologia* 2006;38:1.
104. Kloner RA, Jackson G, Emmik JT, Mitchell MI, Malcom I, Bedding A, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 (alpha)-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004;172:1935-40.
105. Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, Shabsigh R, Te AE. Combination therapy using oral alpha-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction. *Urology* 1998;52:739-43.
106. Baine WB, Yu W, Summe JP, et al.: Epidemiologic trends in the evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in elderly male Medicare patients from 1991 to 1995. *J Urol* 1998, 160:816–820.
107. Roehrborn CG, McConnell JD, Barry MJ, et al.: Guidelines on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Linthicum, MD: American Urological Association, Education and Research, Inc; 2003.