



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Iperplasia prostatica benigna
Data 26 febbraio 2006 alle 18:26:00
Autore R. Rossi

Rossi:

L'IPB è molto frequente negli uomini dopo i 50 anni. Secondo dati autoptici essa colpisce circa il 40-50% dei maschi ultracinquantenni e più dell'80% degli ottantenni.

Tuttavia la prevalenza scende a circa il 4-5% se si considerano non i dati anatomici ma dei criteri diagnostici che prendano in considerazione l'entità dei disturbi, il volume prostatico valutato con ecografica > 30 ml, un flusso urinario massimo < 10 ml/sec e un volume residuo post-minzionale > 50 ml.

Le cause dell'IPB sono sconosciute ma vi sono implicati sicuramente dei meccanismi di tipo ormonale.

Dal punto di vista anatomico si formano dei noduli di iperplasia fibroadenomatosa a livello della regione peri-uretrale che crescendo vanno a comprimere l'uretra (causando i disturbi tipici) e nello stesso tempo spingono lateralmente e all'infuori la capsula prostatica. L'ostruzione uretrale provoca dapprima ipertrofia della muscolatura vescicale (vescica da sforzo) e successivamente formazione di diverticoli vescicali, infezioni, formazione di calcoli. In alcuni casi l'ostruzione prolungata può provocare idronefrosi e compromissione della funzionalità renale (che peraltro io non ho mai visto).

Ressa:

Neanche io, nemmeno in organi diventati dei meloni.

Rossi:

I sintomi sono caratterizzati da pollachiuria, nicturia, diminuzione della forza del mitto, sensazione di incompleto svuotamento, gocciolamento finale, talora incontinenza. Il quadro può complicarsi con una ritenzione urinaria acuta che richiede una cateterizzazione d'urgenza: il paziente non riesce ad urinare, lamenta dolore di tipo colico in regione ipogastrica e la palpazione dell'addome permette di avvertire il caratteristico globo vescicale. Ressa:

Io dividerei i sintomi in due gruppi: ostruttivi e irritativi; la precisazione non è capziosa perché spesso il prostatico oltre ad avere un aumento volumetrico dell'organo accusa anche sintomi da flogosi e/o infezioni ripetute causate da una sovrapposta prostatite.

L'embricazione delle due patologie può portare fuori strada se si confondono le due componenti e può capitare che, magari, il paziente venga avviato a procedure chirurgiche che ridurranno i sintomi ostruttivi ma non quelli irritativi, che spesso sono i più fastidiosi; il risultato finale sarà, quindi, insoddisfacente.

Rossi:

La gravità dei sintomi viene valutata secondo un punteggio messo a punto dall'American Urological Association [1]. Il punteggio si ottiene ponendo al paziente 7 domande (senso di incompleto svuotamento dopo la minzione, necessità di urinare < 2 ore dopo l'ultima minzione, necessità di urinare in 2 tempi, difficoltà a posporre la minzione, quanto spesso il getto urinario è debole, necessità di sforzarsi per iniziare la minzione, bisogno di alzarsi di notte per urinare). Ad ognuno di questi sintomi viene attribuito un punteggio che varia da zero a cinque e a seconda del punteggio raggiunto l'IPB viene distinta in lieve (fino a 7 punti), moderata (8-19 punti), grave (>=20 punti).

Ressa:

Questi sistemi però non vengono usati dal clinico pratico che può benissimo fare una valutazione della gravità basandosi su quanto i sintomi disturbano e incidono sulla qualità di vita del paziente.

Passiamo all'inquadramento diagnostico. Rossi:

L'esplorazione rettale è una pratica che viene poco attuata dal MMG e demandata di solito all'urologo. Essa permette di evidenziare dimensioni, consistenza, dolorabilità e noduli sospetti.

Accertamenti da richiedere sono l'esame urine (per evidenziare microematuria), un'urinocoltura, la creatinina per esplorare la funzione renale, la glicemia (talora il diabete può dare sintomi urinari che si confondono con quelli dell'IPB). Di solito si richiede anche un PSA perché in questo caso non si tratta di screening ma di soggetti sintomatici. Ricordo che l'IPB comporta spesso un aumento del PSA oltre il valore soglia (rimando al capitolo sullo screening del cancro prostatico).

Un'ecografia pelvica associata ad eco transrettale permette da una parte di quantificare con una buona approssimazione il ristagno post-minzionale e la volumetria prostatica oltre che evidenziare se ci sono segni di alterazioni periferiche della ghiandola e coinvolgimento della capsula prostatica che possono far sospettare una patologia neoplastica.

Ressa:

Mi ricordo tutto il periodo storico in cui si chiedeva al paziente di urinare in decubito laterale, con la sonda nel sedere, il pappagallo in mano e un estraneo che lo guardava (il medico).

Ne uscivano fuori dotte discussioni sulla apertura del collo vescicale e sul residuo minzionale, ridicolo.

Per fortuna adesso si toglie la sonda, si fa urinare il paziente in bagno e poi lo si riesamina. Rossi:

La valutazione dei sintomi, gli esami di laboratorio e l'ecografia dovrebbero essere sufficienti per la diagnosi. Gli specialisti chiedono sempre anche una uroflussometria, ma si tratta di un esame poco riproducibile sul cui esito influiscono molti fattori compresi l'emotività e lo stato d'animo del paziente.

Ressa:

Non la faccio fare mai.



Veniamo alla terapia.

Rossi:

Nelle forme lievi, che non disturbano molto il paziente, si può anche non prescrivere alcun farmaco, programmando solo un monitoraggio periodico clinico ed eventualmente strumentale, invitando però il malato a riferire un aggravamento o la comparsa di sintomi nuovi. E' stato infatti dimostrato che nelle forme lievi non c'è differenza tra farmaco e placebo.

Il trattamento medico prevede l'uso di alfa-bloccanti e di inibitori della 5-reduttasi. I farmaci si usano in presenza di disturbi che infastidiscono o condizionano la vita del paziente.

Gli alfalitici si distinguono in non selettivi (doxazosina, prazosina e terazosina) e selettivi (tamsulosina e alfuzosina). Essi agiscono riducendo il tono della muscolatura liscia prostatica e hanno un effetto immediato sulla sintomatologia.

Ressa:

Spesso dopo sole 48-72 ore

Rossi:

Gli effetti collaterali sono rappresentati da vertigini, ipotensione posturale e astenia. Ressa:
Aggiungo che, qualche volta, la seconda molecola può dare edemi declivi, anche imponenti, che possono far pensare ad altre patologie.

Rossi:

Si consiglia la somministrazione serale iniziando con dosi basse.

Ressa:

Molti li fanno prendere la mattina perché l'ipotensione ortostatica può essere pericolosa di notte se il paziente continua ad alzarsi per mangiare.

Rossi:

Gli alfalitici selettivi hanno un costo più elevato ma una minor incidenza di effetti collaterali. Tutti comunque possono potenziare l'effetto dei farmaci antipertensivi. Mi sono capitati anche dei pazienti che dopo l'inizio del trattamento hanno cominciato a lamentare enuresi notturna per cui hanno dovuto sospendere l'alfalitico.

Gli inibitori della 5-reduttasi sono rappresentati dalla finasteride e dalla più recente dutasteride, che sembra non differire come efficacia dal suo predecessore [12].

Agiscono riducendo i livelli di deidrotestosterone circolante: nel giro di 3-6 mesi il volume prostatico si riduce di circa il 20%. Il loro effetto sui sintomi quindi non è immediato come per gli alfalitici, ma richiede qualche mese.

Ressa:

Questo va detto al paziente, aspettare almeno 6 mesi per dare un giudizio. Rossi:

Bisogna tener presente che la finasteride riduce i livelli del PSA del 40-50%. Effetti collaterali sono una riduzione della libido, disturbi della eiaculazione, impotenza.

Ressa:

E ginecomastia, ma sono rari per cui consiglio di non riferirli mai preventivamente al paziente perché altrimenti non la assumerà.

Rossi:

Nello studio PROSPECT [2] la finasteride ha migliorato i sintomi e il flusso urinario più del placebo, anche se i miglioramenti ottenuti sembrano minori rispetto a quelli degli alfalitici.

Sembra che la finasteride funzioni bene nelle ipertrofie importanti mentre gli alfalitici danno benefici anche in caso di prostate meno voluminose [3].

Ressa:

Aggiungo che gli alfalitici non cambiano la storia naturale dell'iperplasia che tende ad un aumento volumetrico progressivo, quindi sono dei sintomatici

Rossi:

Nello studio PLESS [4] la finasteride (5 mg/die) ha dimostrato di ridurre, rispetto al placebo, il rischio di dover essere sottoposti sia a cateterizzazione a causa di ritenzione urinaria acuta sia a intervento chirurgico dopo un follow-up di sei anni.

Nello studio MOPS [5] la terapia con l'associazione finasteride/doxazosina ridusse il rischio di progressione clinica dell'ipertrofia prostatica benigna più dei singoli trattamenti. Tuttavia nello studio la progressione clinica si verificava solo nel 17% dei pazienti in trattamento con placebo e nell'80% dei casi questa progressione era dovuta ad un aumento di 4 punti dello score dell'American Urological Association, quindi probabilmente insignificante dal punto di vista clinico.

Peraltro anche nello studio CombAT l'associazione dutasteride/tamsulosina funzionava meglio dei singoli farmaci da soli [19]. Ressa:

Ho qualche dubbio su una percentuale così bassa.

Rossi:

Per contro nello studio PREDICT la finasteride non funzionava meglio del placebo [6].



Ressa:

Non funzionava meglio su che cosa?

Rossi:

Visto che sei roso dalla curiosità e dal sacro fuoco della conoscenza ti riassumo lo studio PREDICT. Si tratta di uno studio randomizzato in doppio cieco durata 52 settimane su 1095 uomini (età 50-80 anni). I pazienti sono stati divisi in 4 gruppi: doxazosina, finasteride, doxazosina + finasteride oppure placebo.

Gli end-point esaminati erano il flusso urinario e il miglioramento dei sintomi. Alla fine dello studio il gruppo trattato con doxazosina da sola oppure con l'associazione doxazosina + finasteride ebbe un miglioramento significativo rispetto al placebo e alla finasteride da sola. L'aggiunta di finasteride alla doxazosina non produceva alcun effetto aggiuntivo rispetto al solo alfa1. La finasteride da sola non funzionava meglio del placebo. La differenza dei risultati rispetto ai quelli dello studio MOPS dipende probabilmente dal fatto che nel PREDICT erano arruolati pazienti con ipertrofia prostatica meno importante rispetto ai pazienti del MOPS. Questo fa ritenere che la finasteride funzioni meglio nelle prostate più voluminose e, d'altra parte, è anche logico se si pensa al suo meccanismo d'azione.

Ressa:

Esistono revisioni sistematiche?

Rossi:

Due revisioni sistematiche hanno valutato separatamente l'efficacia della terazosina e della finasteride [7,8]. I due tipi di farmaci producono essenzialmente gli stessi risultati: sono efficaci nel migliorare i sintomi e il flusso urinario. In più la finasteride, ma non gli alfa1, sembra ridurre il rischio di ritenzione acuta o di intervento chirurgico. La terapia combinata funziona meglio dei singoli farmaci ma è più costosa e gravata da maggiori effetti collaterali

Per il momento sembra prudente riservare l'associazione finasteride/alfa1 ai soggetti che peggiorano durante monoterapia oppure quelli che sono ad elevato rischio di progressione (PSA > 4 ng/mL oppure un volume prostatico maggiore di 40 ml).

Tra i farmaci alternativi da ricordare almeno l'estratto di serenoa repens (o repentina). Negli studi effettuati (di durata breve, tre mesi o meno) esso ha dimostrato di migliorare modestamente il flusso urinario e la nicturia rispetto al placebo [10]. Tuttavia uno studio posteriore [17], durato 12 mesi, suggerisce che in realtà la repentina (conosciuta anche come saw palmetto o palmetta della Florida o palmetta seghettata) non è più efficace del placebo nel ridurre i sintomi e le misurazioni obiettive nella IPB.

Ressa:

Nelle forme minori, ma con sintomi irritativi prevalenti, consiglio preparazione officinale con serenoa repens, bromelina e diosmina (rispettivamente 160, 20 e 250 milligrammi), 2 cpr al di' a mesi alterni.

Nelle forme maggiori ma con fenomeni irritativi importanti sono utili cicli di bromelina e\o diosmina...

Rossi:

Mah, ho i miei bravi dubbi...Ressa:

... come pure chinolonici. In quali casi è consigliabile associare alfa1 e inibitori della 5 - reduttasi?

Rossi:

Nei pazienti a rischio di progressione, che possono andar incontro ad episodi di ritenzione acuta d'urina. I fattori di rischio principali per progressione sono [18]:

età > 70 anni

sintomi urinari moderati-gravi

volume prostatico > 30 ml

PSA > 1,4

flusso urinario < 12 ml/sec

residuo post - minzionale > 100 ml

Ressa:

E la chirurgia?

Rossi:

Il trattamento chirurgico viene preso in considerazione nei casi di fallimento della terapia medica, se dopo un episodio acuto di ritenzione urinaria la rimozione del catetere fallisce, oppure in caso di complicanze come infezioni urinarie ricorrenti, ematuria persistente, calcolosi vescicale o insufficienza renale.

Ressa:

Giusta precisazione, anche una sintomatologia moderata severa, non è di per sé una indicazione assoluta, a meno che non ci siano le situazioni da te ora riferite.

Rossi:
L'intervento può anche essere preso in considerazione nei pazienti con intolleranza ai farmaci o che desiderano sottoporsi alla chirurgia per non dover assumere cronicamente medicine.

Ressa:

Sono rari, per fortuna.

Rossi:

La adenoprostatectomia (per via sovrapubica o retropubica) è l'intervento più antico e con il quale si ottiene il più efficace miglioramento dei sintomi e del flusso urinario. Risponde positivamente all'intervento più del 98% dei casi.



Tuttavia l'intervento è invasivo e associato ad alta morbilità e quindi è riservato a pazienti con prostate molto voluminose oppure a quelli con grave protrusione della prostata in vescica o con diverticoli uretrali.

Ressa:

Emorragie ed embolie polmonari sono in agguato con questo classico intervento.

Rossi:

La resezione transuretrale della prostata (TURP) riduce i sintomi nell'88% dei casi. A parte complicazioni a breve termine (emorragie, infezioni) la procedura è gravata da effetti collaterali nel lungo periodo (eiaculazione retrograda nel 70% dei casi, impotenza dal 3% al 32% a seconda delle casistiche, incontinenza parziale nel 6% e totale nell'1% dei pazienti). Inoltre entro 5 anni il 10% dei pazienti richiede una nuova resezione endoscopica.

Ressa:

Il problema è che, spesso, i chirurghi, per diminuire la percentuale delle fastidiose complicanze post-chirurgiche, fanno resezioni piccole e quindi la necessità di un reintervento aumenta.

Aggiungo che si può fare in anestesia spinale o generale e che deve durare al massimo 90 minuti per evitare una iponatremia da eccessivo assorbimento del liquido di lavaggio attraverso i seni venosi prostatici, per questi motivi si può asportare fino a un massimo di 100 ml di tessuto.

La mortalità è inferiore allo 0.25 per cento, la degenza 3-4 giorni.

Rossi:

Sono state messe a punto anche nuove procedure (incisione transuretrale della prostata, termoterapia transuretrale con micro-onde, ablazione della prostata con elettrodi o laser).

La resezione transuretrale con micro-onde sembra efficace come le tecniche tradizionali [14,15].

Paragonata alla incisione transuretrale la TURP produce un miglioramento marginalmente superiore del flusso urinario ma anche più effetti collaterali [11].

Una revisione che paragonava TURP e prostatectomia laser non è riuscita a raggiungere una qualche conclusione [13]. Un'indagine recente dimostra che queste nuove procedure sono sempre più attuate nella pratica [9].

Ressa:

Probabilmente emergerà sempre più, tra le varie metodiche alternative, la resezione endoscopica con laser ad olmo che ha molti vantaggi: sanguinamento nullo, nessun limite dimensionale della prostata, dimissione dopo 24 ore, rimozione precoce del catetere, possibilità di eseguirla in pazienti coagulati.

Comunque, puoi trarre alcune conclusioni? Rossi:

Non ci sono studi su larga scala che abbiano confrontato le varie opzioni disponibili per il trattamento dell'IPB. In linea generale la chirurgia porta a miglioramenti superiori alla terapia medica ma anche ad effetti collaterali più pronunciati. Nella scelta del trattamento acquistano molta importanza le preferenze del paziente. Alcuni preferiscono continuare la terapia medica anche se non elimina del tutto i sintomi, pur di non correre il rischio degli effetti collaterali della chirurgia; altri ritengono i sintomi inaccettabili e sono disposti a optare per la scelta più invasiva.

Per finire, come al solito, le varie opzioni terapeutiche secondo Clinical Evidence [16]. Non te le risparmio neppure questa volta perchè ritengo Clinical Evidence una delle fonti più attendibili per il medico. Hanno dimostrazioni di utilità gli alfabloccanti, gli inibitori della 5 alfa reduttasi, la resezione transuretrale rispetto al non trattamento e la termoterapia a micro-onde transuretrale. Forse utili sono gli estratti di serenoa repens e di beta-sito-sterolo. Di utilità non determinata sono altre opzioni mediche o chirurgiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Barry Mj et al. J Urol 1992;148:1549-57
2. Nickel JC et al. CMAJ 1996; 155:1251-9
3. Aldridge S. Lancet 1996;348:602
4. Roehrborn CG et al. J Urol 2004; 171(3): 1194-98
5. McConnell JD et al. N Engl J Med 2003; 349:2387-98
6. Kirby RS et al. Urology 2003; 61:119-126
7. Wilt TJ et al. BJU International 2002; 89:214-225
8. Edwards JE et al. BMC Urology 2002; 2:14
9. Ramsey EW et al. J Urol 2000; 163:499
10. Boyle P et al. Urology 2000; 55:533
11. Yang et al. Journal of Urology 2001; 165:1526
12. Roehrborn CG et al. Urology 2002; 60:434
13. Hoffman RM et al. Urology 2003;169:210
14. Djavan B et al. Journal of Endourology 2000; 14:661
15. Ransey EW et al. Journal of Endourology 2000; 14:671
16. Iperprofia prostatica benigna. Data della ricerca luglio 2003. Clinical Evidence, 3° Ed. Italiana. In <http://aifa.ecce.minsa.it/>
17. Bent S et al. Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia. N Engl J Med 2006 Feb 9; 354: 557-566
18. Patel AK et al. Benign prostatic hyperplasia: treatment in primary care. BMJ 2006 Sept 9; 333: 535-539
19. Roehrborn CG et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol 2008 Feb; 179:616.