

G. Carrieri, C. Vicentini, M. Battaglia, V. Panebianco
A. Tubaro, G. Martorana

Linee Guida

A cura del Comitato SIU Linee Guida



COLLANA LINEE GUIDA
Edizione 2010

Società Italiana di Urologia

Linee Guida 2010

A cura del Comitato SIU Linee Guida

A. Pagliarulo (*Coordinatore*)

A. Bertaccini

C. Magno

A. B. Galosi

A. Volpe

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO CONSERVATIVO DEI SINTOMI DEL BASSO TRATTO URINARIO (LUTS) NEL MASCHIO ADULTO

Coordinatori: Andrea Tubaro e Cosimo de Nunzio

Cattedra di Urologia, 2a Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Roma "La Sapienza" - U.O.C. di Urologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma.

Le presenti linee guida sulla valutazione ed il trattamento dei sintomi del basso apparato urinario (LUTS) si basano sulle evidenze e le raccomandazioni proposte dalla Sesta Consultazione Internazionale sui Nuovi Sviluppi in tema di Carcinoma Prostatico e Malattie Prostatiche, dalle linee guida sui sintomi delle basse vie urinarie della Società Europea di Urologia e del National Institute for Clinical Excellence (NICE) britannico.

Le raccomandazioni sono basate su di un'attenta revisione della letteratura disponibile e sulle opinioni soggettive di esperti riconosciuti, impegnati in specifiche commissioni. Le raccomandazioni sono state graduate, tutte le volte che è stato possibile, secondo i livelli di evidenza ed il sistema di gradazione del Center for Evidence Based Medicine di Oxford.

Le raccomandazioni si **applicano** solo al **paziente standard** di seguito descritto. I pazienti **che non rientrano** in questa definizione possono richiedere esami diagnostici e approcci terapeutici che esulano dallo scopo delle presenti raccomandazioni.

Tali raccomandazioni, rappresentano un'integrazione di quanto contenuto nelle pubblicazioni sopracitate, aggiornate in base alle evidenze pubblicate in quest'ultimo anno.

1. Terminologia e definizioni

I **sintomi del basso tratto urinario** (LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms) sono molto comuni nel soggetto anziano e comprendono **disturbi della fase di riempimento e/o della fase di svuotamento**.

I LUTS possono essere causati da anomalie **strutturali o funzionali** a carico di una o più parti del basso tratto urinario (LUT: Lower Urinary Tract) che comprende la vescica, il collo vescicale, la prostata, il meccanismo sfinteriale distale e l'uretra. È importante ricordare che i LUTS possono anche derivare da **anomalie** singole o associate a carico del **sistema nervoso centrale** e del **sistema nervoso periferico**, a cui è deputato il controllo nervoso del basso tratto urinario. I LUTS possono inoltre essere secondari a disfunzioni o a vere e proprie malattie dell'apparato cardiovascolare, respiratorio o renale.

Le linee guida si basano sulla nomenclatura raccomandata dalla quinta Consultazione Internazionale sulla Prostata e approfondita nell'ambito dell' International Continence Society's Terminology Report pubblicato nel 2002.

- **I LUTS** si distinguono in:

- **Sintomi della fase di riempimento** i quali sono avvertiti durante la fase di riempimento vescicale e comprendono l'aumentata frequenza urinaria diurna e notturna, urgenza minzionale, incontinenza urinaria da urgenza e da stress, dolore vescicale ed uretrale.
 - **Sintomi della fase di svuotamento**, i quali sono avvertiti durante la fase di svuotamento vescicale e comprendono l'esitazione minzionale, l'impiego del torchio addominale, la disuria, il getto ipovalido, il getto intermittente, lo sgocciolamento terminale
 - **Sintomi post minzionali**, i quali sono avvertiti immediatamente al termine della minzione e comprendono il gocciolamento post minzionale e il senso di incompleto svuotamento vescicale
- **La Sindrome della vescica iperattiva** (OAB: Overactive Bladder Syndrome) è definita dalla presenza di **urgenza minzionale** associata o meno a **incontinenza da urgenza**, comunemente associata ad aumentata frequenza minzionale diurna e nicturia.
 - **L'Iperattività Detrusoriale** (DO: Detrusor Overactivity) indica un **riscontro urodinamico** caratterizzato da **contrazioni detrusoriali involontarie** registrate durante la fase di riempimento vescicale che possono essere spontanee o provocate.
 - **L'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB)**, (BPH: Benign Prostatic Hyperplasia) il termine è riservato unicamente al **pattern istologico** che il termine descrive.
 - **L'Ipertrofia Prostatica** (BPE: Benign Prostatic Enlargement) indica un **ingrossamento prostatico**. Si tratta di una diagnosi presuntiva basata sulle dimensioni della ghiandola.
 - **L'Ostruzione Prostatica Benigna** (BPO: Benign Prostatic Obstruction) indica una **ostruzione dimostrata** da uno studio pressione-flusso oppure **fortemente sospettata** sulla base di un esame uroflussimetrico patologico associato ad ingrossamento della ghiandola.
 - **L'Ostruzione cervico-uretrale** (BOO: Bladder Outlet Obstruction) indica in maniera generica **tutte le forme di ostruzione** al deflusso vescicale (tra cui L'IPB, le stenosi e neoplasie dell'uretra, la presenza di corpi estranei etc.).

Termini quali "Paziente Prostatico" "Iperplasia Prostatica Benigna sintomatica", "Iperplasia Prostatica Benigna clinica", "Farmaci per l'Iperplasia Prostatica Benigna" e "trattamento dell'Iperplasia Prostatica Benigna" sono **imprecisi**, causano **confusione** e **non sono raccomandati**.

Le raccomandazioni contenute in questo documento non si applicano quando i LUTS sono causati da **altre patologie** note quali il **carcinoma prostatico** o altre neoplasie maligne dell'apparato genitourinario, da importanti **comorbidità** (es: diabete mellito) o da **terapie concomitanti**, precedente **chirurgia pelvica** o **traumi**. Tali malattie o condizioni

influenzano le scelte terapeutiche in maniera non coerente con le presenti raccomandazioni.

2. Valutazione diagnostica del paziente affetto da sintomi del basso tratto urinario (LUTS)

Gli esami diagnostici e di studio dei sintomi del basso tratto urinario sono stati suddivisi in:

- **Esami raccomandati:** esami da dover eseguire *in tutti i pazienti* durante la valutazione iniziale.
- **Esami opzionali:** esami di provata efficacia in *pazienti selezionati*. Tali esami sono generalmente svolti nell'ambito di una *valutazione specialistica* di solito eseguita dall'Urologo.

2.A VALUTAZIONE DI BASE

ESAMI RACCOMANDATI

La *valutazione di base* dovrebbe essere eseguita in *tutti i pazienti* che si rivolgono all'attenzione di un medico per la presenza di LUTS.

1. Anamnesi

Un' *anamnesi medica pertinente* dovrà focalizzare l'attenzione su:

- *natura e durata* dei sintomi genitourinari riferiti,
- *precedenti interventi chirurgici* (in particolare quelli interessanti l'apparato genitourinario),
- *stato di salute generale* e valutazione della funzione sessuale,
- *terapie farmacologiche* in atto,
- *idoneità del paziente* ad essere sottoposto a possibili terapie chirurgiche o di altro tipo.

2. VALUTAZIONE DEI SINTOMI E DEI FASTIDI

Almeno una valutazione *semi-quantitativa* dei sintomi e dei fastidi è *fortemente raccomandata* al fine di determinare la *severità* dei LUTS e comprendere il *grado di fastidio* che tali sintomi causano al paziente. Sono stati sviluppati e validati eccellenti strumenti di valutazione quantitativa quali l'International Prostatic Score Symptoms (IPSS) associato al Bother Score (BS). Altri questionari disponibili e validati in italiano comprendono l'International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQMLUTS), il Danish Prostate Symptom Score (DAN-PSS) e il BPH Impact Index.

3. ESAME OBIETTIVO ED ESPLORAZIONE DIGITO-RETTALE

- *Un esame obiettivo mirato* dovrebbe essere eseguito per valutare:
 - a. *la regione soprapubica* al fine di escludere una distensione vescicale.
 - b. *la funzione motoria e sensitiva* della *regione perineale* e degli *arti inferiori*.
- *Un'esplorazione digito-rettale* (EDR) dovrebbe essere eseguita per valutare il tono dello sfintere anale e la ghiandola prostatica per una stima approssimativa delle

dimensioni, della consistenza, della forma ed eventuali anomalie indicative di carcinoma prostatico.

4. ESAME DELLE URINE E DELLA CREATINEMIA

Le urine devono essere esaminate utilizzando uno dei tanti **test rapidi** disponibili in commercio. Tali test sono volti a identificare la presenza di ematuria, proteinuria, piuria o altre alterazioni patologiche (ad esempio: glicosuria, chetonuria, presenza di nitriti).

L'esame del sedimento urinario e l'urinocoltura sono indicati in caso di anomalie riscontrate ai test rapidi. Sulla scorta dell'esito dell'esame delle urine si deciderà la necessità di **esami successivi e addizionali** indipendenti dalla valutazione dei LUTS.

Sebbene il ridotto rischio (<1%) di sviluppare insufficienza renale nei pazienti affetti da LUTS/BPO non consiglia il dosaggio routinario della creatinemia, numerose linee guida internazionali consigliano una valutazione dei livelli sierici di creatinina nei pazienti con LUTS allo scopo di evitare di non diagnosticare condizioni di insufficienza renale.

5. DOSAGGIO DELL'ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO (PSA) SIERICO

I **benefici** e i **rischi** del dosaggio del PSA sierico dovranno essere **discussi** con il paziente inclusa la possibilità di risultati falsi positivi e falsi negativi, le possibili **complicanze** di una successiva biopsia prostatica trans-rettale eco-guidata e la possibilità di un risultato bioptico falsamente negativo. A causa delle **incertezze** esistenti in tema di diagnosi di carcinoma prostatico la scelta di sottoporre o meno un paziente alla ecografia prostatica trans-rettale e successivamente alla biopsia prostatica deve essere guidata da un valido **giudizio clinico** in funzione di determinati valori di PSA. I livelli sierici di PSA rappresentano un **ragionevole parametro predittivo** del **volume** prostatico nei pazienti affetti da LUTS e può essere utilizzato come tale nella valutazione clinica.

6. Diario minzionale

Il diario minzionale è particolarmente utile quando **la nicturia è il sintomo predominante**. Per ciascuna minzione si registra l'orario e il volume vuotato nell'arco di più giornate (in genere 3) ed aiuterà a differenziare i casi di **poliuria notturna** o di **eccessivo introito di liquidi** che sono molto frequenti nel soggetto anziano.

2.B VALUTAZIONE SPECIALISTICA

ESAMI RACCOMANDATI

1. Quantificazione dettagliata dei sintomi attraverso l'utilizzo di questionari standardizzati.

Ai fini di una documentazione oggettiva della frequenza dei sintomi nei pazienti che lamentano LUTS è molto consigliato l'utilizzo di **questionari brevi auto-somministrati**, scritti in un linguaggio comprensibile. A tal proposito è raccomandato l'utilizzo di tre brevi questionari auto-compilati dal paziente: l'IPSS e l'ICIQMLUTS che comprendono una sola domanda sulla qualità di vita e dal BPH impact index.

a) **Il questionario IPSS** valuta la frequenza di **tre sintomi della fase di riempimento** (frequenza minzionale, nicturia, urgenza minzionale) e **quattro sintomi della fase di**

svuotamento (sensazione di incompleto svuotamento vescicale, flusso intermittente, uso del torchio addominale e la debolezza del getto). Il **Bother Score** valuta il grado di fastidio associato ai sintomi valutati nel questionario IPSS.

b) Il **"BPH" Impact Index** può essere utilizzato in associazione all'IPSS e prevede quattro domande rivolte a valutare il modo in cui i sintomi interferiscono con la vita quotidiana del paziente e con le attività quotidiane fotografando in tal modo l'impatto dei disturbi. Ciò aggiunge utili informazioni alla singola domanda sulla qualità di vita "se dovesse trascorrere il resto della tua vita con l'attuale sintomatologia urinaria come si sentirebbe a riguardo?".

c) Il **questionario ICI-QMLUTS** indaga la frequenza ed i fastidi di **otto sintomi della fase di riempimento** (frequenza, nicturia, urgenza minzionale in aggiunta a cinque domande sul tipo di incontinenza: da urgenza, da stress, enuresi involontaria, e gocciolamento post-minzionale) e **cinque sintomi della fase di svuotamento** (sensazione di incompleto svuotamento vescicale, getto intermittente, uso del torchio addominale, debolezza del getto, esitazione minzionale). Il grado di fastidio è valutato utilizzando una scala analogica lineare da 0 a 10. Il questionario ICIQMLUTS può essere associato a moduli ICIQ addizionali rivolti ad indagare la qualità di vita (ICIQMLUTSqol) e la funzione sessuale (ICIQMsex). Il vantaggio del questionario ICIQMLUTS risiede nella possibilità di valutare sintomi dovuti a cause diverse dall'ostruzione cervico-uretrale quali la vescica iperattiva.

2. Uroflussimetria

L'uroflussimetria è un esame utile nell'ambito della **valutazione diagnostica iniziale, durante** la terapia ed al **termine** della stessa, al fine di valutare la **risposta** terapeutica. La non invasività dell'esame ed il suo valore clinico, rendono l'uroflussimetria un esame raccomandato nell'ambito della valutazione specialistica **da eseguire prima di intraprendere qualsiasi strategia terapeutica. Il flusso urinario massimo (Qmax)** è il parametro più indicativo, tuttavia esso non permette di distinguere tra ostruzione ed ipocontrattilità detrusoriale. A causa della **variabilità intra-individuale** e della dipendenza del Qmax dal volume urinario, si consiglia eseguire **almeno due valutazioni uroflussimetriche** con un **volume vuotato superiore a 150 ml**. Qualora fosse impossibile ottenere un volume simile, malgrado determinazioni ripetute, dovrebbe essere considerato il Qmax ottenuto con i volumi vuotati disponibili.

3. Residuo post minzionale

La determinazione del residuo urinario post-minzionale (RPM) è un utile parametro di sicurezza sia **nella valutazione diagnostica iniziale** che **durante il monitoraggio successivo. La determinazione** viene effettuata in maniera non invasiva attraverso una **scansione ecografica sovrapubica**. A causa della **notevole variabilità intra-individuale** del residuo urinario post-minzionale è consigliabile **ripetere** la determinazione al fine di incrementarne la precisione particolarmente se il primo valore ottenuto risulta essere significativo e potrebbe suggerire una modifica del piano terapeutico.

ESAMI OPZIONALI

1. Studio pressione-flusso

Lo studio pressione-flusso è raccomandato prima di intraprendere terapie invasive in uomini con valori di Qmax superiori a 10 ml/sec. Per valori di Qmax inferiori la presenza di una patologia ostruttiva è più verosimile e lo studio pressione-flusso non è altrettanto necessario. Gli studi pressione-flusso dimostrano **un'efficacia provata** nella valutazione del paziente **prima di intraprendere terapie invasive** o qualora sia **importante una precisa diagnosi di ostruzione cervico-uretrale**. Lo studio pressione flusso è inoltre raccomandato nei casi di insuccesso terapeutico dopo chirurgia prostatica prima di programmare una nuova terapia invasiva.

Lo studio pressione-flusso rappresenta l'unico metodo efficace per **distinguere** bassi flussi urinari dovuti a **ipoattività** detrusoriale da quelli dovuti ad **ostruzione cervico-uretrale**. Ciò si ottiene rapportando la pressione detrusoriale al momento del massimo flusso urinario al massimo flusso urinario stesso.

Pazienti affetti da LUTS severi in cui viene **esclusa la presenza di una componente ostruttiva potrebbero beneficiare poco** di una terapia invasiva di tipo chirurgico volta a rimuovere l'ostruzione. E' importante che i sintomi di questi pazienti vengano trattati in maniera appropriata con terapie mirate alle diverse condizioni che a questi sintomi possono sottostare, come i farmaci anticolinergici, gli esercizi comportamentali, le sedute di bio-feedback.

Il parametro più importante nell'ambito dello studio pressione-flusso è **la pressione detrusoriale (Pdet) al massimo flusso urinario (Qmax)**.

2. Ecografia prostatica soprapubica o transrettale (TRUS)

La valutazione del residuo urinario post-minzionale mediante scansione ecografica soprapubica con ecografi in grado di generare immagini ecografiche B-mode in tempo reale permette la valutazione simultanea di **forma, dimensioni, configurazione** della ghiandola prostatica e l'eventuale **protrusione all'interno del lume vescicale**. Al di fuori di tale contesto lo studio ecografico della prostata mediante accesso soprapubico o transrettale risulta essere **un'indagine opzionale da effettuare in pazienti selezionati. Il successo di alcuni trattamenti** può dipendere dalle **caratteristiche anatomiche** della ghiandola prostatica (ad esempio la terapia ormonale, la termoterapia, la TUIP, il posizionamento di stent). Qualora vengano pianificati tali trattamenti lo studio ecografico della prostata (soprapubico o trans-rettale) si rende necessario al fine di valutare forma e dimensioni della ghiandola. In pazienti **con livelli sierici di PSA superiori all'intervallo di riferimento localmente accettato**, l'ecografia prostatica trans-rettale è il metodo di scelta per valutare la prostata e fungere da **guida per l'esecuzione di biopsie random ed eventualmente mirate su aree sospette** al fine di escludere la presenza di un carcinoma prostatico.

3. Ecografia dell'alto apparato urinario e urografia

Sebbene lo studio per immagini dell'alto apparato urinario **non sia raccomandato quale indagine di routine**, esso è **indicato** nei pazienti che presentano **uno o più dei seguenti segni e sintomi**:

- Anamnesi positiva per **infezione in atto dell'alto apparato urinario**.
- **Ematuria** (microscopica o macroscopica).
- Storia di **urolitiasi**.
- **Insufficienza renale** (in tal caso l'ecografia rappresenta la metodica di studio da preferire).
- **Recente insorgenza di enuresi notturna**.

4. Endoscopia del basso apparato urinario

La valutazione endoscopica del basso tratto urinario **non è raccomandata** in un paziente per il resto sano con un sospetto iniziale di ostruzione cervico-uretrale sebbene essa abbia **precise indicazioni** come precedentemente descritto per gli esami radiologici dell'alto apparato urinario. Esistono **alternative terapeutiche** il cui successo o insuccesso dipende dalla **configurazione anatomica** della prostata (es: TUIP, termoterapia, ecc). La valutazione endoscopica è raccomandata, se ritenuta utile, nei casi in cui siano contemplate tali strategie terapeutiche.

TABELLA I: ESAMI DIAGNOSTICI

A. VALUTAZIONE DI BASE

TEST RACCOMANDATI

1. Anamnesi
2. Valutazione dei sintomi e dei fastidi
3. Esame obiettivo ed esplorazione digito-rettale
4. Esame delle urine e della creatinemia
5. Dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico
6. Diario minzionale

B. VALUTAZIONE SPECIALISTICA

I. TEST RACCOMANDATI

1. Quantificazione dettagliata dei sintomi tramite questionari standardizzati
2. Uroflussimetria
3. Valutazione del residuo post-minzionale

II. TEST OPZIONALI

1. Studio pressione-flusso
2. Ecografia prostatica soprapubica o trans-rettale
3. Ecografia dell'alto apparato urinario o urografia perfusionale
4. Endoscopia del basso apparato urinario

3. LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON LUTS

3.1. LA VALUTAZIONE INIZIALE DIMOSTRA LA PRESENZA DI LUTS ASSOCIATI AD UNO O PIÙ DEI SEGUENTI REPERTI:

- Esplorazione rettale suggestiva di cancro della prostata
- Ematuria
- PSA alterato
- Dolore
- Infezioni ricorrenti (il Medico di Medicina Generale dovrebbe valutare ed iniziare il trattamento dell'infezione prima di inviare il paziente ad uno specialista)
- Vescica evidenziabile alla palpazione
- Patologie neurologiche

Questi pazienti devono essere inviati ad uno specialista (Urologo) per un'appropriate valutazione prima che venga consigliato un adeguato trattamento.

3.1. LA VALUTAZIONE INIZIALE DIMOSTRA LA PRESENZA DEI SOLI LUTS, CON O SENZA AUMENTO DI VOLUME PROSTATICO:

1. Se i sintomi non sono particolarmente invalidanti per il paziente o se il paziente non desidera essere trattato:

Non è raccomandata alcuna ulteriore valutazione ed il paziente deve essere **rassicurato** ed eventualmente **rivalutato** in futuro. Questa raccomandazione è basata sulla considerazione che questa categoria di pazienti con LUTS non invalidanti molto probabilmente non svilupperà mai in futuro un significativo problema di salute legato a tale condizione.

2. In pazienti con sintomi invalidanti:

È ormai accertato che i LUTS riconoscono un gran numero di cause che possono agire singolarmente o in associazione: Iperplasia Prostatica Benigna (IPB), Vescica Iperattiva (OAB) e Poliuria Notturna rappresentano le cause più importanti.

Il medico può **discutere le diverse opzioni terapeutiche** con il paziente in base ai **risultati della valutazione iniziale** senza la necessità di eseguire ulteriori indagini.

Nella gestione iniziale, è necessario discutere i rischi e i benefici di ciascuna opzione terapeutica (vigile attesa, trattamento farmacologico, trattamenti miniminvasivi e terapia chirurgica). La scelta del trattamento più appropriato è raggiunta attraverso un **percorso decisionale condiviso** tra medico e paziente.

a) Se il paziente presenta come sintomo predominante una significativa nicturia:

Se il paziente si alza dal letto per urinare **2 o più volte per notte**, gli dovrebbe essere chiesto di compilare un **diario minzionale per 3 giorni**.

Tale diario consentirà di dimostrare la presenza di **poliuria**, laddove presente. Quest'ultima potrebbe essere una **poliuria nelle 24 ore** o una **poliuria notturna**.

La poliuria nelle 24 ore viene definita come una diuresi giornaliera ≥ 3 litri.

La **poliuria notturna** viene diagnosticata quando più del 33% della diuresi delle 24 ore avviene di notte. Il paziente dovrebbe essere gestito secondo **l'algoritmo della nicturia**. Se la sintomatologia non migliora in maniera soddisfacente, il paziente dovrebbe essere trattato seguendo le linee guida utilizzate per gli uomini in cui la nicturia non è il sintomo predominante.

b) Se il paziente non ha poliuria:

In assenza di complicanze dell'ipertrofia prostatica, il trattamento si basa su eventuali modifiche dello stile di vita del paziente, su di un approccio comportamentale e sulla terapia farmacologica.

1. Approccio conservativo:

- Modifica di trattamenti farmacologici concomitanti
- Regolazione dell'assunzione di fluidi, specialmente la sera
- Modifiche dello stile di vita (evitare una vita sedentaria)
- Consigli dietetici (evitare squilibri dietetici, quali eccessiva assunzione di alcool e di cibi eccessivamente stagionati o irritanti)

2. Trattamenti farmacologici:

- Farmaci alfa-litici
- Farmaci inibitori della 5 α -reduttasi
- Farmaci antimuscarinici
- Desmopressina

3.2 CRITERI PER DEFINIRE L'ACCETTABILITÀ DELLE OPZIONI TERAPEUTICHE

Perché un tipo di trattamento possa essere definito accettabile deve rispondere ai seguenti criteri:

1. **Efficacia e sicurezza** del trattamento devono essere dimostrati in studi clinici, in accordo alle linee guida stabilite dall' International Consultation on Prostate Diseases.
2. Qualsiasi trattamento per questa patologia dovrebbe **migliorare i sintomi** e/o **prevenire le complicanze a lungo termine**, attraverso la riduzione del volume prostatico e/o la riduzione dell'ostruzione o attraverso altri meccanismi d'azione.
3. **Il rischio** di morbidità e mortalità di ciascun trattamento deve essere considerato nel contesto del trattamento:

I nuovi trattamenti invasivi dovrebbero essere confrontati con trattamenti simili di provata efficacia o con la TURP.

I trattamenti farmacologici dovrebbero essere confrontati con il placebo, meno dannosi possibili, ben accettati dai pazienti e non dovrebbero interferire con il benessere del paziente o con la sua qualità di vita.

4. Una volta che un nuovo trattamento viene considerato accettabile, dovrebbero essere condotti **studi a lungo termine** per dimostrare:

- Efficacia e sicurezza a lungo termine
- Efficacia a lungo termine in confronto ad opzioni terapeutiche esistenti
- Rapporti costo-efficacia in confronto ad opzioni terapeutiche esistenti ed emergenti.

I risultati di tali studi dovrebbero condurre all'identificazione di un trattamento ben consolidato nella pratica clinica o al rifiuto dello stesso in quanto opzione inaccettabile.

3.3 OPZIONI TERAPEUTICHE ACCETTABILI

Il paziente deve essere **informato** su tutte le opzioni terapeutiche disponibili per la sua condizione clinica e sui relativi benefici, rischi e costi di ciascuna modalità di trattamento. I LUTS associati all'ostruzione prostatica benigna possono **pregiudicare significativamente la qualità di vita** nel paziente anziano, ma **molto raramente sono pericolosi per la vita**. Inoltre, un significativo numero di uomini con ipertrofia della prostata, diagnosticata all'esame obiettivo o all'ecografia prostatica, non presentano alcuna progressione della malattia. Di conseguenza, è ragionevole discutere con il paziente i benefici, i rischi e i costi delle strategie terapeutiche disponibili e che **il paziente partecipi in maniera attiva alla scelta della terapia** (processo decisionale condiviso). Pertanto, alcuni pazienti con sintomi gravemente invalidanti potrebbero optare per la **chirurgia**, mentre altri pazienti potrebbero optare per una **vigile attesa** o per la **terapia medica**, a seconda della **propria personale visione** di rischi, benefici e costi.

3.3.1 VIGILE ATTESA

È stato dimostrato che la **progressione** dei LUTS, BPE e/o BPO, in termini di sintomatologia, aumento del volume prostatico e complicanze a lungo termine, è **molto più probabile** nei pazienti con **maggiore volume ghiandolare** (>30 ml) e/o con **livelli di PSA più elevati** (>1.4ng/ml). La maggior parte degli uomini con prostata più piccola e/o con livelli di PSA più bassi presentano una minima progressione dei sintomi nel tempo. Inoltre, il livello di gravità dei sintomi che ciascun individuo **può tollerare** prima che questi diventino invalidanti è **estremamente variabile**.

Per queste ragioni, la **vigile attesa** rappresenta un'**opzione terapeutica accettabile** per i pazienti con sintomi lievi, moderati o anche gravi, finché questi non pregiudicano la qualità di vita o finché non insorge una delle **indicazioni imperative alla chirurgia** (principalmente dilatazione delle alte vie urinarie e/o aumento della creatinina).

Se il paziente, adeguatamente informato sulle varie opportunità terapeutiche e sulle loro conseguenze, preferisce la vigile attesa, dovrebbe essere **controllato almeno una volta l'anno**, ripetendo la valutazione iniziale descritta in precedenza. Questa strategia di follow-up permetterà al medico di riscontrare ogni eventuale variazione instauratasi nell'anno precedente, in particolare se vi sia stata una progressione o un aggravamento dei sintomi, o se sia insorta una complicanza che rappresenti un'**indicazione imperativa** al trattamento chirurgico.

3.3.2 TERAPIA MEDICA

I pazienti che hanno iniziato la terapia medica andrebbero monitorati ad intervalli regolari, ripetendo la valutazione iniziale, valutando il successo o l'insuccesso del trattamento ed i possibili effetti collaterali valutando se sia opportuno alcun cambiamento del piano

terapeutico. Una volta individuato lo schema terapeutico più adatto alle condizioni fisiologiche e patologiche dei pazienti, il loro follow-up dovrebbe avere una cadenza almeno annuale.

Prima di intraprendere la terapia medica, è buona norma che lo specialista Urologo discuta col paziente circa i benefici, i costi e i rischi della terapia farmacologica.

1. **Antagonisti dei recettori α -adrenergici (alfa-litici)**

- Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che i farmaci alfa-litici sono **efficaci, maneggevoli ed associati ad un netto miglioramento della qualità della vita.**

- La terapia con farmaci alfa-litici **non riduce il rischio di progressione** di malattia.

- I farmaci alfa-litici rappresentano una **opzione terapeutica adeguata** per il trattamento dei LUTS invalidanti dovuti alla BPO, in assenza di complicanze importanti.

- **La efficacia a lungo termine e la sicurezza** del trattamento con alfa-litici è stata ribadita dalle estensioni “in aperto” di studi clinici randomizzati, anche se sono necessari ulteriori studi, per esempio sul rapporto costo-beneficio.

- L’efficacia clinica sui sintomi e la sicurezza del trattamento non possono essere predetti con la sola **valutazione preclinica**. Tuttavia, è possibile prevedere l’effetto sul flusso urinario.

- Nell’ambito dei farmaci alfa-litici, non è stato ancora possibile identificare il tipo di selettività recettoriale più vantaggiosa

- Il concetto di **uroselettività clinica**, definita dalla Consultazione Internazionale sulla IPB come “il rapporto tra gli effetti desiderati sull’ostruzione e sui sintomi delle basse vie urinarie rispetto agli effetti collaterali” è ancora un **concetto valido**.

- Tutti i farmaci alfa-litici possono provocare giramenti di testa, astenia, ipotensione ortostatica e possono comunque ridurre la pressione arteriosa. La frequenza degli effetti collaterali dei farmaci alfa-litici possono variare tra molecole diverse e la scelta di un particolare farmaco può essere influenzata dalle condizioni cardiovascolari e dalla vita sessuale del paziente. I giramenti di testa e l’astenia possono essere legati all’effetto dei farmaci sul sistema nervoso contrale.

- Confronti adeguati tra farmaci alfa-litici diversi sono tuttora scarsi così da rendere difficile il confronto tra le diverse molecole. Ulteriori studi clinici sono necessari.

- L’azione clinica degli alfa-litici è rapida. Il successo della terapia è solitamente verificabile dopo 2-4 settimane dall’inizio del trattamento.

- La rapidità d’azione ne permette l’impiego ad intermittenza nei pazienti con una sintomatologia fluttuante nel tempo e che non necessitano di trattamento di lunga durata

- I farmaci alfa-litici sono uno dei trattamenti di prima scelta nei LUTS da ipertrofia prostatica.
- Tutti gli alfa-litici attualmente in commercio (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina, etc.) sono disponibili in formulazioni giornaliere. Per ridurre i possibili effetti collaterali è consigliabile un aggiustamento della dose per la doxazosina e la terazosina.
- Nei pazienti con LUTS e ipertensione arteriosa, i farmaci alfa-litici rimangono uno dei trattamenti di prima scelta. L'ipertensione arteriosa o le malattie cardiovascolari eventualmente associate dovrebbero essere trattate in maniera indipendente secondo le linee guida correnti.

2. Inibitori delle 5 α -reduttasi (5-ARI)

- Tra le diverse forme di terapia ormonale disponibile come il blocco androgenico, gli antiandrogeni e gli inibitori delle 5 α -reduttasi, solo questi ultimi hanno mostrato efficacia e sicurezza, in studi clinici controllati e randomizzati. Tuttavia la loro efficacia sui sintomi e sul flusso urinario è sicuramente minore nei pazienti senza ipertrofia prostatica. Questa classe di farmaci rappresenta una valida scelta terapeutica in pazienti sintomatici con ipertrofia prostatica in assenza di complicanze.
- L'efficacia a lungo termine degli inibitori delle 5 α -reduttasi (Finasteride e Dutasteride) è stata ampiamente dimostrata in studi clinici randomizzati anche se ulteriori studi, per esempio sul rapporto costo/beneficio, sono necessari.
- I dati disponibili in letteratura, indicano che gli inibitori delle 5 α -reduttasi sono in grado di ridurre il rischio di progressione di malattia intesa come peggioramento dei sintomi, rischio di ritenzione acuta di urine e necessità di chirurgia prostatica.
- L'efficacia terapeutica sembra inoltre essere maggiore nei pazienti con ghiandole prostatiche più voluminose
- Gli inibitori delle 5 α -reduttasi riducono il livello serico di PSA dimezzandone il suo reale valore, l'utilità clinica del PSA rimane però invariata a patto che il valore ottenuto dal laboratorio venga raddoppiato. Ad oggi non esiste alcuna evidenza che l'uso dei 5-ARI possa in alcun modo mascherare la presenza di un tumore prostatico ma si ritiene invece che questa classe di farmaci aumenti la sensibilità del PSA per la diagnosi del carcinoma prostatico.
- I più comuni effetti collaterali dei 5-ARI riguardano la sfera sessuale (riduzione del volume dell'eiaculato, calo della libido e deficit erettile). La ginecomastia si può sviluppare solo nel 1-2% dei pazienti trattati.

- Infine, è importante ricordare la risposta clinica al trattamento con 5-ARI può essere valutata solo dopo almeno tre mesi di terapia

3. Terapie alternative: preparazioni fitoterapiche

- I trattamenti medici alternativi per i LUTS includono prevalentemente preparazioni fitoterapiche e derivati di sostanze polieniche. L'uso di terapie mediche alternative per i LUTS varia considerevolmente in base alle diverse aree geografiche per la differente evoluzione delle tradizioni terapeutiche e delle strutture del sistema sanitario. In alcuni paesi sono considerati come trattamenti farmaceutici e sono parzialmente o totalmente rimborsabili, in altri non sono rimborsati seppur considerati una terapia farmacologica, in altri ancora sono considerati solamente come integratori alimentari.

- La maggior parte dei fitoterapici è estratta da piante con differenti componenti, ottenuti grazie a differenti procedure di estrazione, che rendono difficile un efficace e valido paragone tra i vari estratti, anche se questi derivano da una stessa pianta. Notevoli progressi sono stati compiuti verso l'isolamento di vari elementi di queste preparazioni e sugli studi circa il loro possibile meccanismo d'azione.

- Studi clinici randomizzati, eseguiti confrontando un estratto della pianta *Serenoa Repens* (Permixon) versus placebo suggeriscono una superiorità dell'estratto rispetto al placebo. Studi comparativi di questo estratto rispetto ad altri farmaci non sono conclusivi poiché non includono un braccio placebo. Altri prodotti (estratti da *Pygeum africanum*, preparazioni che contengono alte concentrazioni di β -sitosterolo e Mepartricina) non sono stati valutati in studi adeguati per poter giungere a conclusioni significative.

- In accordo con le linee guida della Consultazione Internazionale e della Società Europea di Urologia, sono quindi necessari ulteriori studi clinici, particolarmente studi a lungo termine. Tali studi sono fortemente incoraggiati, poiché questo approccio terapeutico viene considerato una direzione interessante sia per la ricerca farmacologica che clinica.

4. Antagonisti dei recettori muscarinici

Meccanismo di azione

L'acetilcolina è il neurotrasmettitore principale della vescica urinaria e stimola agisce sui muscarinici (colinergici) a livello della giunzione neuromuscolare delle fibre muscolari lisce. Tuttavia, i recettori muscarinici non solo densamente espressi solo sulle fibre muscolari lisce ma anche su altri tipi cellulari, come le cellule epiteliali delle ghiandole salivari, sulle cellule uroteliali della vescica, sulle cellule nervose del sistema nervoso centrale e periferico. Nell'uomo sono stati descritti cinque sottotipi di recettore muscarinico (M1-M5), dei quali i sottotipi M2 e M3 sono espressi in maniera predominante a livello del detrusore. Sebbene, circa l'8% di questi recettori muscarinici siano M2 (80%) e il 20% M3, solo il sottotipo M3 sembra essere coinvolto nella contrattilità della vescica urinaria nell'uomo. Il ruolo del sottotipo M2 resta oscuro. Tuttavia, nel maschio con disfunzione vescicale neurogena e nell'animale da esperimento con vescica neurologica o con

ostruzione cervico-uretrale anche i recettori m2 sembrano essere coinvolti nella contrazione detrusoriale.

Il detrusore è innervato dai nervi parasimpatici che hanno origine nelle colonne laterali del midollo sacrale a livello S2-S4 che è a sua volta modulato dai centri di controllo della minzione sovra spinali. Il centro sacrale della minzione è connesso alla vescia urinaria attraverso i nervi pelvici che rilasciano acetilcolina dopo depolarizzazione. L'acetilcolina stimola i recettori muscarinici postsinaptici provocando il rilascio, mediato dalle proteine G, del calcio nel reticolo sarcoplasmatico, l'apertura dei canali del calcio della membrana cellulare e, infine, la contrazione della fibrocellula muscolare. L'inibizione dei recettori muscarinici da parte di antagonisti inibiscono/diminuiscono la stimolazione dei recettori muscarinici e, quindi, riducono la contrazione detrusoriale. Gli effetti antimuscarinici possono anche essere indotti e modulati dall'urotelio vescicale e/o dal sistema nervoso centrale.

Farmaci disponibili

I seguenti farmaci antimuscarinici sono disponibili in Italia:

- Ossibutinina
- Fesoterodina
- Propiverina
- Solifenacina
- Tolterodina
- Trospio

Efficacia

I farmaci antimuscarinici sono stati prevalentemente testati, nel passato, nella donna poiché si riteneva che i sintomi delle basse vie urinarie fossero causati da problemi vescicali e, quindi, dovessero essere trattati con farmaci specifici per la vescica. In contrasto, si riteneva che i LUTS del maschio fossero provocati dalla prostata e dovessero essere, quindi, trattati con farmaci specifici per la prostata. Tuttavia, non esiste evidenza alcuna per questo assunto. Una sub analisi di uno studio aperto in 2250 pazienti (maschi e femmine) con sintomi di vescia iperattiva trattati con tolterodina mostrava che è'età e non il sesso avesse un effetto sull'urgenza, sulla frequenza minzionale o sulla incontinenza da urgenza.

L'efficacia della tolterodina e della fesoterodina è stata testata come ionoterapia nell'uomo con sintomi della fase di riempimento (vescica iperattiva) ma senza ostruzione cervico-uretrale. La durata massima del trattamento era di 25 settimane, ma la maggior parte degli studi ha avuto una durata di 12 settimane. In studi aperti con la tolterodina, la frequenza diurna, la nicturia, l'incontinenza da urgenza e l'IPSS erano tutte significativamente ridotte rispetto ai valori iniziali dopo 12-25 settimane di terapia. In uno studio aperto in pazienti che non avevano risposto a una terapia con alfa litici, tutti i sintomi misurati dall'IPSS ed il punteggio globale del symptom score stesso erano

migliorati durante il trattamento con la tolterodina indipendentemente dal tipo di sintomo riferito dal paziente. Studi randomizzati verso placebo hanno dimostrato che la tolterodina può ridurre in maniera significativa l'incontinenza da urgenza e la frequenza minzionale rispetto al placebo. E' stato inoltre dimostrato come il numero di minzioni associate con l'urgenza minzionale era significativamente ridotto dalla tolterodina. Sebbene la nicturia, l'urgenza o il punteggio dell'IPSS erano ridotti nella maggior parte dei pazienti, questi parametri non hanno mostrato una variazione significativa nella maggior parte degli studi. Tuttavia, se il risultato della terapia era stratificato per valori del PSA, la tolterodina era in grado di ridurre in maniera significativa la frequenza diurna, la frequenza nelle 24 ore, ed il punteggio IPSS della fase di riempimento nei pazienti con concentrazioni di PSA <1.3 ng/mL mentre ciò non accadeva nei pazienti con valori di PSA >1.3 ng/ml indicando che i pazienti con prostate di piccolo volume possono beneficiare maggiormente della terapia con farmaci antimuscarinici.

Tollerabilità e sicurezza

I farmaci antimuscarinici sono generalmente ben tollerati e caratterizzati da una percentuale del 3-10% di uscita dagli studi clinici, un dato confrontabile con quanto osservato nel braccio placebo degli stessi studi. In confronto al placebo, gli eventi avversi legati al farmaco avevano una frequenza maggiore per quanto riguarda la secchezza delle fauci (fino al 16%), la stipsi (fino al 4%), la difficoltà alla minzione (fino al 2%), la naso faringite (fino al 3%) e le vertigini (fino al 5%).

L'aumento del residuo postminzionale negli uomini senza ostruzione cervico-uretrale è minimo e non diversa da quella osservata nei gruppi placebo. Tuttavia, la fesoterodina 8 mg ha mostrato un aumento del residuo postminzionale statisticamente superiore a quanto osservato nei gruppi placebo e fesoterodina 4 mg. Negli studi sulla tolterodina, la frequenza della ritenzione urinaria acuta negli uomini senza ostruzione cervico-uretrale non era diversa da quanto osservato nei gruppi placebo. Nei pazienti in terapia con fesoterodina 8 mg, i sintomi suggestivi di ritenzione urinaria erano più frequenti (5.3%) rispetto a quanto riportato nei gruppi placebo e fesoterodina 4 mg (0.8% in entrambi i gruppi), questi sintomi si manifestavano dopo circa 2 settimane di terapia ed erano più frequenti nei pazienti di età ≥ 66 anni.

Negli uomini con ostruzione cervico-uretrale, i farmaci antimuscarinici non sono raccomandati per il rischio che una riduzione della contrattilità detrusoriale possa portare ad un aumento del residuo postminzionale e alla ritenzione urinaria. Uno studio clinico controllato con placebo in pazienti con ostruzione cervico-uretrale di grado lieve o moderato dimostrava una differenza significativa nel residuo postminzionale rispetto al placebo (46 vs 16 ml) senza però alcun incremento nel numero di ritenzioni urinarie acute (3% in entrambi i gruppi). L'effetto urodinamico della tolterodina consiste nell'aumento del volume alla prima contrazione detrusoriale, della massima capacità cistometrica e in una riduzione dell'indice di contrattilità detrusoriale. Il flusso massimo durante la flussometria era invariato sia nel gruppo tolterodina sia in quello placebo. Questo singolo studio suggerisce come l'uso della tolterodina nei pazienti con ostruzione cervico uretrale è sicuro.

Considerazioni pratiche

Sebbene gli studi clinici in pazienti anziani con LUTS e sintomi di vescica iperattiva siano stati condotti esclusivamente con tolterodina e fesoterodina, è verosimile che una simile efficacia e simili effetti collaterali si possano osservare utilizzando altri farmaci antimuscarinici. Non esistono ancora studi a lungo termine sull'efficacia dei farmaci antimuscarinici nei pazienti maschi con LUTS e quindi è necessaria cautela nel loro uso a lungo termine e una rivalutazione nel tempo sia dei sintomi sia del residuo postmizionale.

5. Analoghi della vasopressina: desmopressina

- La desmopressina è un analogo sintetico dell'ormone arginino vasopressina coinvolto nell'omeostasi idrica dell'organismo e nella produzione di urina.
- La desmopressina è stata recentemente approvata in diversi paesi europei per il trattamento della nicturia secondaria a poliuria notturna
- Diversi studi hanno evidenziato come dopo l'assunzione di desmopressina, la produzione di urina si riduce del 40% circa con conseguente riduzione degli episodi di minzione notturna nella misura del 40% senza modificazione della diuresi nelle 24 ore
- La desmopressina deve essere assunta la sera prima di coricarsi, iniziando a un dosaggio di 0.1 mg/day che può essere aumentato gradualmente sino a 0.4 mg/die. E' sconsigliata altresì, l'assunzione di liquidi un'ora prima della terapia e nelle 8 ore successive.
- I più comuni effetti collaterali della terapia con desmopressina sono: mal di testa, nausea, diarrea, edema periferico (2%), ipertensione (5%) e iponatremia (5-7%). L'insorgenza di iponatremia è in relazione all'età del paziente ed il rischio aumenta soprattutto nei pazienti di età superiore ai 65 anni. In questa categoria di pazienti è necessario un'attenta valutazione dei livelli sierici di sodio prima del trattamento, nella prima settimana di terapia, ad 1 mese ed in seguito ogni 3-6 mesi.

6. Inibitori delle 5- Fosfodiesterasi (5PDE)

- Gli inibitori delle 5PDE disponibili in commercio (sildenafil, tadalafil e vardenafil) vengono comunemente impiegati per il trattamento della disfunzione erettile e dell'ipertensione polmonare. Tuttavia negli ultimi anni, diversi studi randomizzati verso placebo, seppure con un follow-up limitato, hanno evidenziato come questa classe di farmaci sia in grado di determinare un significativo (17-35%) miglioramento dei disturbi mizionali nei pazienti affetti da LUTS/BPO indipendentemente dalla presenza di un concomitante deficit erettile. L'effetto degli inibitori delle 5PDE sul residuo post mizionale o sui parametri uroflussometrici sembra invece essere trascurabile o non superiore al placebo.

- Ad oggi l'impiego degli inibitori delle 5PDE nel trattamento dei LUTS è consigliato esclusivamente all'interno di studi clinici controllati.

7. Terapia combinata

a) Alfa-litici ed inibitori della 5 α -reduttasi

- La terapia combinata basata sulla contemporanea somministrazione di alfa-litici ed inibitori della 5 α -reduttasi è un trattamento appropriato ed efficace in pazienti che presentano LUTS associati ad un evidente aumento del volume prostatico.
- Diversi studi randomizzati hanno evidenziato l'efficacia della terapia combinata verso la monoterapia con alfa-litici, 5 α -reduttasi o placebo.
- Lo studio CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) ha recentemente confermato quanto già emerso dallo studio MTOPS dimostrando come la terapia di combinazione sia superiore alla monoterapia con alfa-litico o con inibitore della 5 α -reduttasi nel migliorare i LUTS ed il flusso minzionale. Essa risulta altresì più efficace rispetto alla sola terapia con alfa-litici nel ridurre il rischio di progressione di malattia intesa come peggioramento dei sintomi, rischio di ritenzione urinaria acuta e di ricorso alla chirurgia prostatica.
- La terapia combinata determina un maggiore rischio di effetti collaterali legati alla sfera sessuale rispetto alla monoterapia con alfa-litico o con inibitori delle 5 α -reduttasi.
- La terapia combinata è indicata nei pazienti affetti da LUTS ed ipertrofia prostatica, con maggior rischio di progressione clinica (PSA >1.4 mg/dl, volume prostatico >30 cc e Qmax ridotto) mentre non è indicata per trattamenti di ridotta durata (<12 mesi).

b) alfa-litici ed antagonisti dei recettori muscarinici

- La terapia combinata basata sulla contemporanea somministrazione di alfa-litici ed antagonisti dei recettori muscarinici è un trattamento di recente introduzione che mira ad antagonizzare sia i recettori adrenergici che muscarinici dell'apparato urinario al fine di ottenere un effetto sinergico.
- Alcuni studi hanno recentemente dimostrato, come la contemporanea somministrazione di un alfa-litico e un antagonista dei recettori muscarinici sia in grado di ridurre in modo efficace la frequenza minzionale e gli episodi di nicturia nei pazienti con LUTS.
- Nei pazienti in monoterapia con un alfa-litico, l'aggiunta di un antagonista dei recettori muscarinici è inoltre in grado di ridurre ulteriormente i LUTS soprattutto in presenza di una condizione di iperattività detrusoriale.

- La terapia combinata con alfa-1 bloccanti e antimuscarinici comporta un maggior rischio di effetti collaterali con una frequenza superiore alla sommatoria degli effetti collaterali derivanti dalla assunzione di una singola terapia; in particolare aumenta il rischio di aneiaculazione e di xerostomia.
- Un maggior rischio di ritenzione urinaria è stato inoltre ipotizzato in questo gruppo di pazienti, sebbene non sia possibile identificare con precisione fattori di rischio certi. Un periodico controllo del residuo post minzionale è pertanto sempre indicato, mentre il trattamento deve essere sconsigliato nei pazienti affetti da BPO.

Il paziente dovrebbe essere seguito per **valutare il successo o l'eventuale fallimento** ed i possibili effetti collaterali della terapia. L'intervallo di tempo necessario per valutare il successo della terapia varia a seconda del tipo di trattamento scelto, in genere 2-4 settimane per gli alfa-bloccanti e 3 mesi per gli inibitori delle 5alfa-reduttasi.

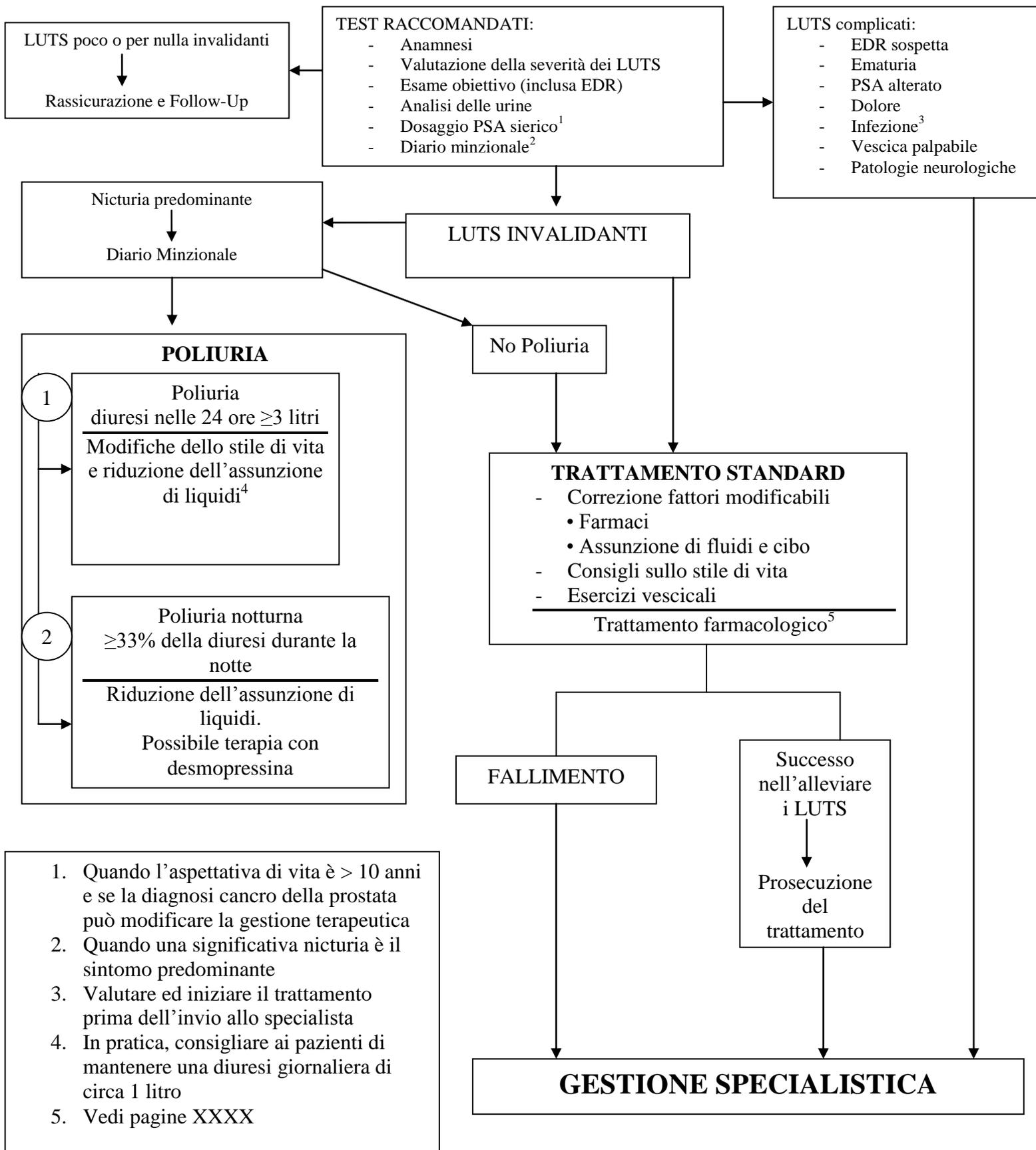
Se il trattamento si dimostra efficace e il paziente è soddisfatto, le visite di **follow-up** andrebbero eseguite approssimativamente una volta l'anno, ripetendo la valutazione iniziale come sottolineato in precedenza. La strategia di follow-up permetterà al medico di riscontrare ogni eventuale variazione instauratasi nell'anno precedente, in particolare se vi sia stata una progressione o un aggravamento dei sintomi, o se sia insorta una complicanza che rappresenti un'indicazione al trattamento chirurgico.

Se il trattamento si dimostra inefficace e il paziente non è soddisfatto, il paziente dovrebbe essere inviato all'Urologo per indagini di secondo livello e per valutare la possibilità di un approccio interventistico.

Se viene preso in considerazione un approccio interventistico

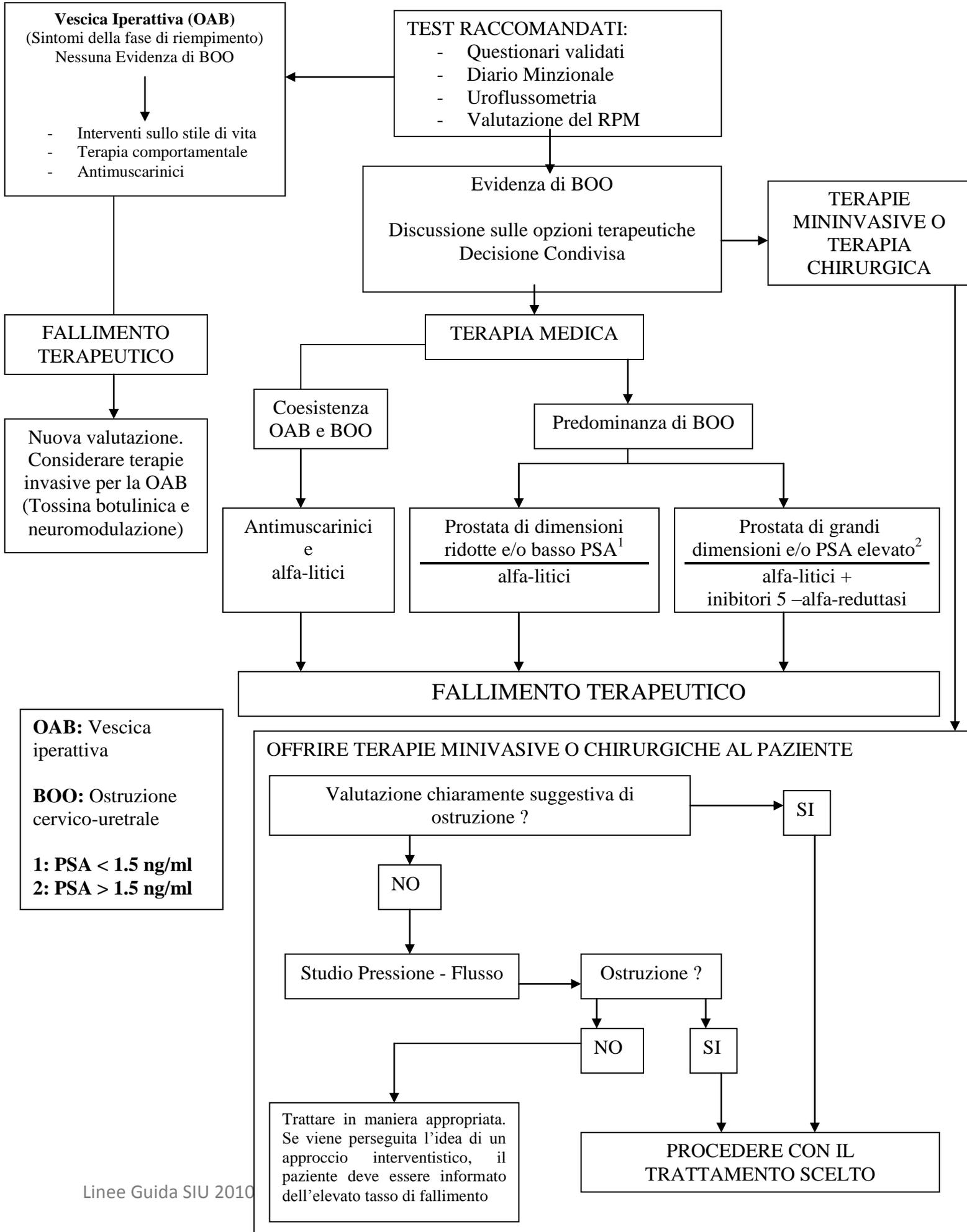
Il paziente dovrebbe essere inviato allo specialista di riferimento.

GESTIONE DI BASE DEI LUTS NEGLI UOMINI



1. Quando l'aspettativa di vita è > 10 anni e se la diagnosi cancro della prostata può modificare la gestione terapeutica
2. Quando una significativa nicturia è il sintomo predominante
3. Valutare ed iniziare il trattamento prima dell'invio allo specialista
4. In pratica, consigliare ai pazienti di mantenere una diuresi giornaliera di circa 1 litro
5. Vedi pagine XXXX

**GESTIONE SPECIALISTICA DEI LUTS PERSISTENTI ED INVALIDANTI
SUCCESSIVA ALLA GESTIONE DI BASE**



4. RACCOMANDAZIONI

4.1 RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA CONSERVATIVA

A. Considerare la terapia farmacologica nei pazienti con riduzione della qualità di vita secondaria a sintomi delle basse vie urinarie verosimilmente dovuti all'ipertrofia prostatica se gli interventi sullo stile di vita e la terapia comportamentale si dimostrano inefficaci.

B. Considerare la somministrazione di un diuretico nel pomeriggio nel caso di poliuria notturna

C. Considerare l'uso della desmopressina se altre cause della poliuria notturna sono state escluse ed altri trattamenti si sono rivelati inefficaci. Controllare la sodiemia dopo tre giorni di trattamento e sospendere la terapia se i valori del sodio plasmatico si abbassano.

D. Considerare il trattamento in monoterapia con farmaci alfa-litici nei pazienti con sintomi moderati o severi a basso rischio di progressione.

E. Considerare il trattamento con farmaci antimuscarinici, da soli o in combinazione con i farmaci alfa-litici, se il paziente riferisce una sintomatologia di vescica iperattiva in assenza di sintomi della fase di svuotamento o se questa sintomatologia persiste dopo terapia con farmaci alfa-litici.

F. Considerare la terapia di combinazione con farmaci alfa-litici e inibitori della 5 α -reduttasi nei pazienti a più elevato rischio di progressione (volume prostatico >30 ml e/o PSA >1.4 ng/ml).

La valutazione dell'efficacia del trattamento dovrebbe essere eseguita dopo 4-6 settimane se in terapia con farmaci alfa-litici e/o antimuscarinici e dopo almeno 3 mesi di terapia se in trattamento con inibitori della 5 α -reduttasi.

Se il paziente mostra una risposta clinica soddisfacente, si possono programmare visite di controllo annuali.

Se il trattamento si dimostra inefficace e il paziente non è soddisfatto, è necessario rivalutare il paziente e considerare altre terapie.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Chapple CR. The management of lower urinary tract symptoms in men. <http://guidance.nice.org.uk/CG97/Guidance/pdf/English> accessed 20 August 2010
2. McConnell J, Abrams P, Denis L, Khoury S, Roehrborn C, Eds. Male Lower Urinary Tract Dysfunction. Evaluation and Management. Health Publications 2006
3. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. Guidelines on conservative management of non-neurogenic LUTS http://www.uroweb.org/gls/pdf/BPH_2010.pdf accessed 18 August 2010
4. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):651-8.
5. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984 Sep;132(3):474-9.
6. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004 Nov;46(5):547-54.
7. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):81-8.
8. Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, O'Flynn E, Emberton M. Defining the components of self management programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):254-63. (Level 4)
9. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated 'prostatism'. *Br J Urol* 1981 Dec;53 (6):613-6. (Level 4)
10. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology* 2000 Nov;56(5 Suppl 1):3-6. (Level 4)
11. Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate* 1990;3(Suppl):1-7. (Level 4)
12. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998 Jul;160(1):12-6. (Level 1b)
13. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *New Engl J Med* 1995 Jan;332(2):75-9. (Level 1b)
14. Netto NR, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urol* 1999 Feb;53(2):314-6. (Level 4)

15. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, Mundy A, Newman SP, van der Meulen J, Emberton M. Self-management for men with lower urinary tract symptoms – a randomized controlled trial. *BMJ* 2007 Jan 6;334(7583):25. (Level 1b)
16. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1104-8. (Level 1b).
17. Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, O'Flynn E, Emberton M. Defining the components of selfmanagement programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):254-63. (Level 4)
18. Michel MC, Vrydag W. α_1 -, α_2 - and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006 Feb;147:Suppl 2:S88-S119. (Level 4)
19. Kortmann BBM, Floratos DL, Kiemeny LA, et al. Urodynamic effects of α -adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology* 2003 Jul;62(1):1-9. (Level 4)
20. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do α_1 -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27(3):226-30. (Level 2b)
21. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of α_1 -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Dec;64(6):1081-8. (Level 4)
22. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008 Oct;62(10):1547-59. (Level 1a)
23. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prost Dis* 1998 Dec;1(6):332-5. (Level 3)
24. Roehrborn CG. Three months' treatment with the α_1 -blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(2):121-5. (Level 1b)
25. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lapor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; 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. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98. (Level 1b)
26. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005 Jun; 95 Suppl. 4:19-28. (Level 4)
27. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005 Apr;31(4):664-73. (Level 3)
28. Michel MC, Okutsu H, Noguchi Y, Suzuki M, Ohtake A, Yuyama H, Yanai-Inamura H, Ukai M, Watanabe M, Someya A, Sasamata M. In vivo studies on the effects of α_1 -

- adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006 Feb;372(5):346-53. (Level 2b).
29. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of α_1 -adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006;66(3):287-301. (Level 4)
 30. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new α_1A -adrenoceptorselective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006 Nov;98(5):1019-24. (Level 1b)
 31. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991 Jun;337(8755):1457-61. (Level 1b)
 32. Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. ALGEBI Study Group. *Eur Urol* 1997;31(2):190-8. (Level 1)
 33. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):306-13. (Level 1b)
 34. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology* 2005 Oct;66(4):780-8. (Level 1a)
 35. 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. *BJU Int* 2001 Feb;87(3):192-200. (Level 1b).
 36. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective α_1A -adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1996;29(2):155-67. (Level 1b)
 37. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998 Jun;51(6):892-900. (Level 1b)
 38. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol Suppl* 2005;4:33-44. (Level 1b)
 39. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002081. (Level 1a)
 40. Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *Arch Fam Med* 1993 Sep;2(9):929-35. (Level 1b).
 41. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DE, Padley RJ. The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus

- placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. *Urology* 1996 Feb;47(2):159-68. (Level 1b)
42. Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, Mac Donald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003851. (Level 1a)
 43. Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 α -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1399-1403. (Level 4).
 44. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Feb;81(2):814-819. (Level 2b)
 45. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007 Jan;29(1):17-25. (Level 4)
 46. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. (Level 1b)
 47. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003 Jan;61(1):119-26. (Level 1b)
 48. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995 Nov;46(5):631-7. (Level 1b)
 49. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ* 1996 Nov;155(9):1251-9. (Level 1b)
 50. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998 Feb;338(9):557-63. (Level 1b)
 51. Marberger MJ, on behalf of the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998 May;51(5):677-86. (Level 1b)
 52. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; 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. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98. (Level 1b)

53. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002 Sep;60(3):434-41. (Level 1b)
54. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. 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(2):616-21. (Level 1b)
55. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123-31. (Level 1b)
56. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996 Sep;48(3):398-405. (Level 1a)
57. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):572-7. (Level 1b)
58. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006 Sep;176(3):1045-50. (Level 1b)
59. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. (Level 1b)
60. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998 Sep;34(3):169-75. (Level 1b)
61. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Becher E, Miñana B, Mirone V, Castro R, Wilson T, Montorsi F; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the CombAT Study. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):461-71. (Level 1b)
62. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008 Mar;101 Suppl. 3:17-21. (Level 1)
63. Kirby RS, Vale J, Bryan J, Holmes K, Webb JA. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol* 1993;24(1):20-6. (Level 2b)

64. Tammela TLJ, Kontturi MJ. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1466-9. (Level 3)
65. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002 Nov;168(5):2024-6. (Level 1b)
66. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001;21(5-6):243-8 (Level 2b).
67. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y, Takahashi S, Taketo MM. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Aug;97(17):9579-84 (Level 2b).
68. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Feb;316(2):875-80 (Level 2b).
69. Wuest M, Kaden S, Hakenberg OW, et al. Effect of rilimakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn-Schiedeborg's Arch Pharmacol* 2005 Nov;372(3):203-12 (Level 2b).
70. Kono M, Nakamura Y, Ishiura Y, et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol* 2006 Jan;175(1):353-7 (Level 2b).
71. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):651-8 (Level 4).
72. Michel MC, Schneider T, Kregge S, Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002 Sep;168(3):1027-31. (Level 3).
73. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273-5 (Level 3).
74. Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007 Dec;25(6):627-33 (Level 3).
75. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008 Nov;102(9):1133-9 (Level 1b).
76. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men
77. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2007 Apr; 51(4):1054-64 (Level 1b)

78. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061-7 (Level 1b).
79. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2009 Nov: [Epub ahead of print].
80. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006 Mar;175(5):999-1004 (Level 1b).
81. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence. *BJU Int* 2006 May;97(5):1003-6 (Level 1b).
82. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319-28 (Level 1b).
83. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Current Opin Urol* 2008 Jan;18(1):16-20. (Level 4)
84. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000 Jun;28(3):201-9. (Level 2b)
85. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004 Nov;172 (5 Pt 1):1792-9 (Level 4)
86. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected compounds of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:195-200. (Level 2b)
87. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Caronno A, Leone C. Comparison of the potency of different brands of *Sereonoa repens* extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82(4):270-5. (Level 2b)
88. Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 2000;40:437-43. (Level 1b)
89. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000; (2): CD001043. (Level 1a)
90. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol study group. *Lancet* 1995 Jun;345(8964):1529-32. (Level 1b)
91. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997 Sep;80 (3):427-32. (Level 1b)
92. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001044. (Level 1a)
93. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001042. (Level 1a)

94. Tacklind J, Mac Donald R, Rutks I, Wilt TJ *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2009; (2): CD001423. (Level 1a)
95. Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2002; Issue 4: CD002081. (Level 1a)
96. Schneider T, Rübber H. Benesseltrockenextrakt (Bazoton®-uno) in der Langzeittherapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie über 12 Monate. Urologe A 2004 Mar;43(3):302-6. (Level 1b)
97. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Herb Pharmacother 2005;5(4):1-11. (Level 1b)
98. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, Schläfke S, Medvedev A, Avdeichuk J, Golubev G, Melnik K, Elenberger N, Engelmann U. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms – a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. World J Urol 2005 Jun;23(2):139-46. (Level 1b)
99. Sökeland J, Albrecht J. Kombination aus Sabal- und Urticaextrakt vs. Finasterid bei BPH (Stad. I bis II nach Alken). Urologe A 1997 Jul;36(4):327-33. (Level 1b)
100. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Syst Rev 2002; (3): CD001423. (Level 1a)
101. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2006 Feb;354(6):557-66. (Level 1b)
102. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kalinteris A, Marencak J, Perier A, Perrin P. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1,098 patients. Prostate 1996 Oct;29(4):231-40. (Level 1b)
103. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. Eur Urol 2002 May;41(5):497-506. (Level 1b)
104. Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Lundin S, Paulsen O. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. Clin Endocrinol 1993 Feb;38(2):177-82. (Level 2b)
105. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, Norgaard JP, Djurhuus JC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years. Eur J Clin Pharmacol 2004 Aug; 60(6):397-402. (Level 2b)
106. Hvistendahl GM, Riis A, Norgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 μ g of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. BJU Int 2005 Apr;95(6):804-9. (Level 2b).

107. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study. *Br J Urol* 1998 Nov;82(5):642-6. (Level 2b)
108. Cannon A, Carter PG, McConnell AA, Abrams P. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. *BJU Int* 1999;84:20-4. (Level 1b).
109. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int* 1999 Apr;83:591-5. (Level 1b)
110. Chancellor MB, Atan A, Rivas DA, Watanabe T, Tai HL, Kumon H. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results. *Tech Urol* 1999 Dec;5(4):191-4. (Level 2b)
111. Mattiasson A, Abrams P, Van Kerrebroeck P, Walter S, Weiss J. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int* 2002 Jun;89:(9) 855-62. (Level 1b)
112. Kuo HC. Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. *Urology* 2002 Apr;59:485-9. (Level 2b)
113. Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. *BJU Int* 2003 May;91(7):642-6. (Level 2b)
114. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Rijs A, Norgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):221-9. (Level 1b)
115. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, Freeman R. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1021-5. (Level 2b)
116. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006;25(2):105-9. (Level 1b)
117. Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2004;23(4):302-5. (Level 1a)
118. Bae JH, Oh MM, Shim KS, Cheon J, Lee JG, Kim JJ, Moon DG. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study. *J Urol* 2007 Jul;178(1):200-3. (Level 2b)
119. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. (Level 1b)
120. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998 Sep;34(3):169-75. (Level 1b)

121. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61(1):119-26. (Level 1b)
122. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; 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. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98. (Level 1b)
123. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. 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;179(2):616-21. (Level 1b)
124. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123-31. (Level 1b)
125. Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):461-6. (Level 1b)
126. Nickel JC, Barkin J, Koch C, Dupont C, Elhilali M. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J* 2008 Feb;2(1):16-21. (Level 2b)
127. Issa MM, Lin PJ, Eaddy MT, Shah MB, Davis EA. Comparative analysis of alpha-blocker utilization in combination with 5-alpha reductase inhibitors for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare-aged men. *Am J Manag Care* 2008 May;14(5 Suppl 2):S160-6. (Level 2b)1.
128. Saito H, Yamada T, Oshima H, et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg* 1999;12:525-36 (Level 1b).
129. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive detrusor. *BJU Int* 2004 Oct;94(6):817-20 (Level 1b).
130. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, Lee JB, Jeong HJ, Lee T, Park WH. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin

- controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1334-8 (Level 1b).
131. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319-28 (Level 1b).
 132. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, Nitti VW. Efficacy and safety of extended-release Oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008 Sep;83(9):1002-10 (Level 1b).
 133. Athanasopoulou A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbaliadis G. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective randomized, controlled study. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2253-6 (Level 1b).
 134. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273-5 (Level 2b).
 135. Yang Y, Zhao SF, Li HZ, Wang W, Zhang Y, Xiao H, Zhang X. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J* 2007 Mar;120(5):370-4 (Level 2b).
 136. Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, Koizumi K, Yamashita R, Sugimura S, Honda S, Sugiyama Y, Saitoh T, Noto K. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006 Oct;13(10):1280-5 (Level 1b).
 137. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061-7 (Level 1b). Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2825-3 (Level 1b).
 138. Kedia GT, Ückert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2008 Dec;26(6):603-9. (Level 4)
 139. Ückert S, Kütke A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2484-90. (Level 2b)
 140. Ückert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):740-5. (Level 2b)
 141. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;175:43-53. (Level 4).

142. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract* 2006 Aug;60(8):967-75. (Level 4)
143. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002 Dec;90(9):836-9. (Level 3)
144. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006 Jul;3:662-7. (Level 3)
145. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. 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 Mar;177(3):1071-7. (Level 1b)
146. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1717-23. (Level 1b).
147. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1401-7. (Level 1b)
148. 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 Oct;180(4):1228-34. (Level 1b)
149. Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008 Sep;5(9):2170-8. (Level 1b)
150. Liquori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, Ocello G, Ollandini G, Bucci S, Belgrano E. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 2009 Feb;6(2):544-52. (Level 1b)
151. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, Viktrup L. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and sign and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):727-35. (Level 1b)
152. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled 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 Jun;53(6):1236-44. (Level 1b)
153. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):502-7. (Level 1b)
154. Güler C, Tüzel E, Dogantekin E, Kiziltepe G. Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement? *Urol Int* 2008;80(2):181-5. (Level 3).

155. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2009;41(2):287-92. (Level 1b)

Appendice 1: IPSS

Nome _____ e _____ Cognome: _____

Data di nascita: _____ Data di valutazione: _____

<i>International-Prostate Symptom Score (I-PSS)</i>							
	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre	
Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito la sensazione di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese, quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese le è mai capitato di dover mingere in più tempi?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese quanto spesso il getto urinario le è parso debole?	0	1	2	3	4	5	

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 più	
Nel corso dell'ultimo mese, quante volte si è alzato per andare a urinare la notte?	0	1	2	3	4	5	
Punteggio totale IPSS =							

Bother Score (BS)								
	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così così	Relativamente insoddisfatto	Male	Molto male	
Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con la sua condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6	
Bother score (BS) =								

APPENDICE 2: Diario Minzionale

Nome _____ e Cognome _____

Data _____

DIARIO MINZIONALE														
ESEMPIO					GIORNO 1					GIORNO 2				
Ora	Volume di urine raccolte	Urgenza	Perdita involontaria di urine	Introito di liquidi	Ora	Volume di urine raccolte	Urgenza	Perdita involontaria di urine	Introito di liquidi	Ora	Volume di urine raccolte	Urgenza	Perdita involontaria di urine	Introito di liquidi
<i>Sveglia</i>	200 (ml)	0	0											
7.15														
7.30	100 (ml)	+	0											
				400 ml										
10.10	150 (ml)													
				300 ml										
11.30	275 (ml)	+	0											
12.30	150 (ml)	0	0	250 ml										
15.00	220 (ml)	0	0											
				300 ml										
15.45	0	0												
17.30	175 (ml)	0	0											
				250 ml										
19.45	200 (ml)	0	0											
				300 ml										
21.30	175 (ml)	0	0											
				250 ml										
22.30	100 (ml)	0	0											
<i>Andato a dormire</i>														
3.30	250 (ml)	0	0											
Totale					Totale					Totale				