

Modulo: Tra andrologia e urologia: Patologia prostatica e uretrale

Capitolo:
Dalla prostatectomia nerve sparing alla
riabilitazione sessuale



- Epidemiologia
- Il counselling
- Fisiopatologia della DE post RP
- Riabilitazione peniena
- Disfunzioni sessuali non ED
- Conclusioni

Epidemiologia



Il tumore della prostata (PCa) rappresenta una delle prime tre neoplasie di maggiore prevalenza nella popolazione Occidentale.

La prostatectomia radicale (RP) è una procedura curativa raccomandata in caso di tumore prostatico organo confinato in pazienti con aspettativa di vita maggiore di 10 anni.

Questa procedura può essere associata a un certo numero di sequele con impatto variabile sulla qualità di vita dei pazienti.

Principali sequele funzionali post RP:

Incontinenza urinaria Disfunzione erettile (ED)

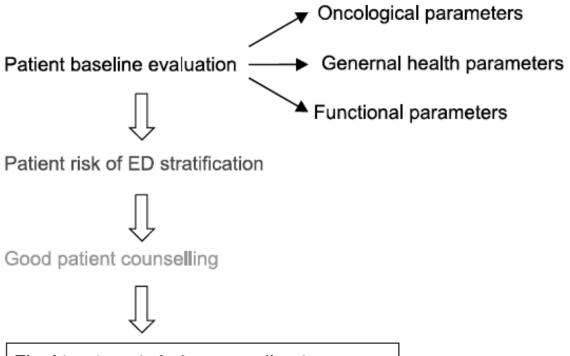
La letteratura corrente riporta rate di:

80 - 97% di recupero della continenza urinaria post RP

22 – 81% di recupero della funzione erettile post RP



Pathway per la prevenzione delle disfunzioni sessuali dopo prostatectomia



Final treatment choice according to:

- Oncological risk
- Baseline functional characteristics
- · Patient's willings and expectations

Fig. 1. Practical flowchart for preoperative patient assessment.

ED: erectile dysfunction.



	Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
1	Clinicians should discuss ED prevalence rates and the limitations and implications of the currently available literature . Patients should be given personalized outcomes based on patient and surgeon factors	Expert opinion	Clinical principle
2	No specific recommendation can given regarding the cut-off value for validated psychometric instruments	4	D
3	Clinicians should discuss the functional outcomes in men submitted to open vs. laparoscopic vs. robotic prostatectomy	Expert opinion	Clinical principle
4	Clinicians should discuss recognized predictors of EF recovery	3	В
5	To facilitate the discussion on EF recovery, clinicians should discuss the essential elements of the pathophysiology of post-RP ED	Expert opinion	Clinical principle
6	Clinicians should provide patients with a realistic time frame for EF recovery	4	В
7	Clinicians should discuss with the patient that post-RP penile rehabilitation may have significant potential benefits for the patient/partner, although the baseline condition is rarely recoverable	Expert opinion	Clinical principle
8	Key patient factors have to be taken into consideration when deciding on penile rehabilitation for an individual patient	4	С
9	No specific recommendation can given regarding the structure of the optimal rehabilitation regimen.	Expert opinion	Clinical principle
10	Clinicians should discuss with the patients that RP is associated with a number of sexual dysfunctions other than ED, thus including libido reduction, changes in orgasm, anejaculation, Peyronie's disease and penile size changes. Patients should be aware that some of which may be permanent. Discussion should be held prior to surgery and at regular intervals after surgery	Expert opinion	Clinical principle

Riabilitazione peniena post RP

10 raccomandazioni





- I medici dovrebbero discutere con i pazienti riguardo la prevalenza della DE post RP e dei limiti della letteratura sull'argomento.
- Ai pazienti dovrebbero essere riferiti outcomes personalizzati, basati su fattori legati al paziente e al chirurgo.

- La prevalenza della DE post RP è molto variabile in letteratura a causa della grande disomogeneità della popolazione presa in esame e per le diverse modalità di raccogliere e riportare i dati
- Il punto cruciale è la mancanza di una definizione oggettiva, affidabile e condivisa di disfunzione erettile sia pre che post intervento
- Questo ha portato a una grande inconsistenza nella definizione di cosa sia considerata una funzione erettile (EF) normale prima e dopo la RP





Nessuna raccomandazione può essere fornita riguardo il cut-off ottimale per i questionari psicometrici post RP

Intercourse and overall sexual satisfaction post RP

Table 2 Comparisons of postoperative overall and intercourse satisfaction domains of the International Index of Erectile Function (IIEF-OS and IIEF-IS) according to the use of phosphodiesterase type-5 inhibitor (PDE5-1) and to the highest erectile function score achieved after surgery in the entire patient population (N = 165)

, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,								- /
	All patients (N = 165) No (%)	Patients receiving PDE5-I (N = 112)	Patients not receiving PDE5-I (N = 53)	<i>P</i> value	Group 1* (N = 20) No (%)	Group 2 [†] (N = 65) No (%)	Group 3 [‡] (N = 80) No (%)	P value
Postoperative IIEF-OS Mean (median) Range	8.0 (8) 4–10	8.0 (8) 5–10	7.9 (8) 4–10	0.5	6.3 (6.5) 4–10	8.1 (8) 6–10	8.1 (8) 6–10	0.001 [§] 0.9 [¶]
Postoperative IIEF-IS Mean (median) Range	10.8 (11) 3–15	10.5 (11) 4–15	10 (11) 3–15	0.3	8.4 (7) 3–15	10.6 (10) 8–15	11.4 (11) 7–15	≤0.006 [§] 0.3 [¶]

^{*}Group 1: patients reaching a postoperative IIEF-EF domain score ≥17 and <22. [†]Group 2: patients reaching a postoperative IIEF-EF domain score ≥22 and <26.

- Uomini sottoposti a RP nerve sparing bilaterale percepiscono una minore soddisfazione quando viene usato un cut-off di 17 per l'IIEF-EF
- Nessuna differenza osservata per cut-off di 22 o 26

[‡]Group 3: patients reaching a postoperative IIEF-EF domain score ≥26.

[§]Group 1 vs. group 2 and 3.

[¶]Group 2 vs. group 3.



Nessuna raccomandazione può essere fornita riguardo il cut-off ottimale per i questionari psicometrici post RP

Exploring the Optimal Erectile Function Domain Score Cutoff That Defines Sexual Satisfaction After Radical Prostatectomy

CONCLUSIONI

- Uno score di 24 per il dominio EF rappresenta un ottimo cutoff per predire la soddisfazione sessuale in uomini con ED post RP
- Questi dati potrebbero essere importanti quando si considera uno score di funzione erettile che rispecchi "un'erezione funzionale" dopo RP

Table 3. Sensitivity and specificity values for erectile function scores (using intercourse satisfaction criterion of the two intercourse satisfaction domain scores > 4)

IIEF score	Sensitivity	Specificity
22	0.89	0.66
23	0.78	0.71
24	0.78	0.80
25	0.77	0.82
26	0.73	0.85
27	0.65	0.87

IIEF = International Index of Erectile Function.



Nessuna raccomandazione può essere fornita riguardo il cut-off ottimale per i questionari psicometrici post RP

Lo studio della funzione erettile pre RP è ugualmente problematico, soprattutto per quanto riguarda il momento della valutazione

Sovrastima della funzione erettile

La vicinanza all'intervento può ridurre il desiderio/attività sessuale della coppia

La valutazione delle funzione erettile immediatamente pre intervento può essere influenzata da:

Diagnosi di PCa

Stress psicologico associato al trattamento di PCa

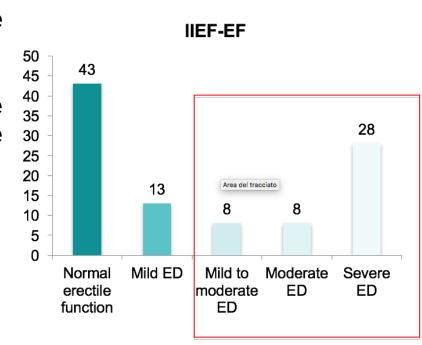


234 pazienti riferivano normale funzione erettile pre RP e di essere fortemente motivati a mantenere EF dopo l'intervento

Rate di potenza riportato soggettivamente dai pazienti è stato paragonato con IIEF

NON fidarsi della potenza sessuale riferita dai pazienti ma far sempre compilare il questionario IIEF!

Il timing scorretto di indagine della EF pre RP può contribuire all'elevato rate di DE pre intervento.



Il corretto timing di indagine dovrebbe essere **prima della biopsia prostatica** in modo da minimizzare l'effetto dei sintomi di "diagnosi di neoplasia" sulla funzione sessuale dei pazienti

Salonia A 2006: Kim DS 20120



IL CONCETTO DEL "BACK TO BASELINE"

- La maggior parte dei soggetti recupera una funzione erettile sufficiente ad avere rapporti
- Tuttavia solo una minima frazione recupera la funzione erettile pre operatoria

Rossi M 2016

E' sempre sufficiente il ritorno alla EF pre operatoria per la soddisfazione dei pazienti?

Il ritorno alla funzione erettile pre RP non è sufficiente per la soddisfazione globale in tutti i pazienti

Solo i pazienti pienamente potenti prima dell'intervento che ottenevano un ritorno alla EF basale si dichiaravano soddisfatti.

Minore è il tempo di ritorno alla EF basale maggiore è la soddisfazione dei pazienti

Levinson AW 2011



Il medico dovrebbe discutere con il paziente riguardo agli outcomes funzionali della prostatectomia open vs. laparoscopica vs. robotica

Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Potency Rates After Robot-assisted Radical Prostatectomy

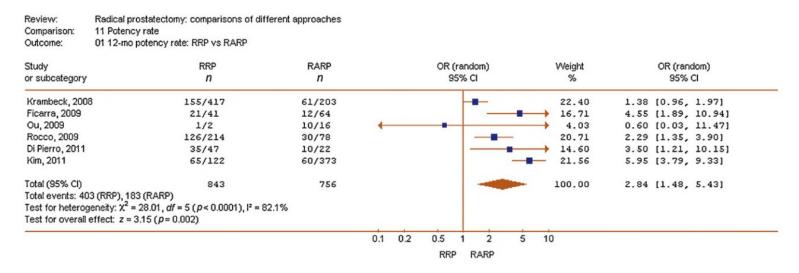


Fig. 2 – Cumulative analyses of 12-mo potency rates following robot-assisted radical prostatectomy or retropubic radical prostatectomy. CI = confidence interval; OR = odds ratio; RARP = robot-assisted radical prostatectomy; RRP = retropubic radical prostatectomy.

Dopo 12 mesi di follow-up, la RALP è associata a vantaggi statisticamente significativi in termini di funzione erettile rispetto alla prostatectomia open. Riduzione del rischio assoluto di ED del 23.6% 12 mesi post RP (LoE: 1,

GR: B) Ficarra V. 2012



Il medico dovrebbe discutere con il paziente riguardo agli outcomes funzionali della prostatectomia open vs. laparoscopica vs. robotica

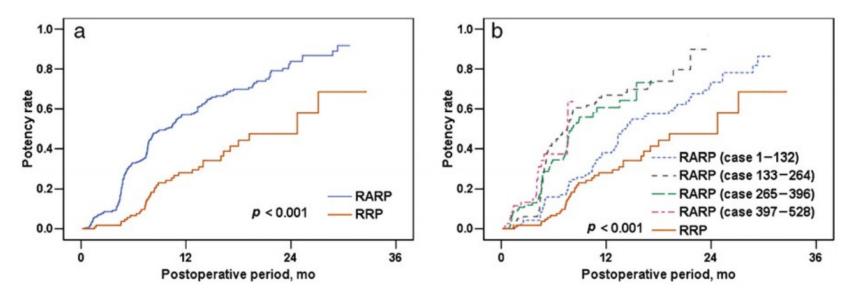


Fig. 2 - Kaplan-Meier analysis of the relationship between the recovery of potency and surgical method (robot-assisted radical prostatectomy [RARP] vs retropubic radical prostatectomy [RRP]): (a) overall and (b) subgroups according to operation period.

Follow-up 24 mesi: recupero della potenza più rapido per la RARP (tempo medio di 9.8 mesi per RARP e 24.7 mesi per RRP)

Maggior tasso di pazienti con recupero della EF ad ogni follow-up per la RARP



Prospective trials comparing functional outcomes of different radical prostatectomy techniques

	Cases (N.)	Study Design	Patient characteristics	Definition of EF recovery	Potency rates	Level of Evidence
Tewari et al.	ORP (100) RARP (200)	Prospective comparison	Life expectancy > 10 yrs	Erection sufficient for intercourse	ORP 50 at 36 mos RARP 50 at 6 mos	3
Ficarra et al.	ORP (41) RARP (64)	Prospective comparison	Mean age 61 yrs Preoperatively potent BNS	SHIM >17	12 mos ORP 49% RARP 81%	3
Kim et al.	ORP (122) RARP (373)	Prospective comparison	Mean age 64 yrs Preoperatively potent UNS/BNS	Erection sufficient for intercourse	12 mos: ORP 28% RARP 57% 24 mos_ ORP 47% RARP 84%	3
Di Pierro et al.	ORP (47) RARP (22)	Prospective comparison	Mean age 62 yrs Preoperatively potent BNS	Erection sufficient for intercourse	12 mos ORP 26% RARP 55%	3
Asimakoupoulos et al.	LRP (64) RARP (52)	RCT	Age < 70 yrs Preoperatively potent BNS	Erection sufficient for intercourse	12 mos: LRP 32% RARP 77%	2
Haglind et al.	ORP (144) RARP (366)	RCT	Age < 75 yrs Operated by experienced surgeons (SV ≥ 100)	Erection sufficient for intercourse	12 mos: ORP 25% RARP 29%	2
Yaxley et al.	ORP (151) RARP (157)	RCT	Life expectancy > 10 yrs Age 35-70 yrs Operated by a single experienced surgeon in ORP vs a single experienced surgeon in RARP	EPIC-sexual domain and IIEF total scores were compared between groups	6 wks EPIC ORP 30.7 RARP 32.7 6 wks HEF ORP 23.75 RARP 25.63 12 wks EPIC ORP 35 RARP 38.9 12 wks HEF ORP 27.56 RARP 30.14	1

Scegliere un chirurgo esperto di cui si ha fiducia, rispetto alla tecnica chirurgica in se





Il medico dovrebbe discutere con il paziente riguardo agli outcomes funzionali della prostatectomia open vs. laparoscopica vs. robotica

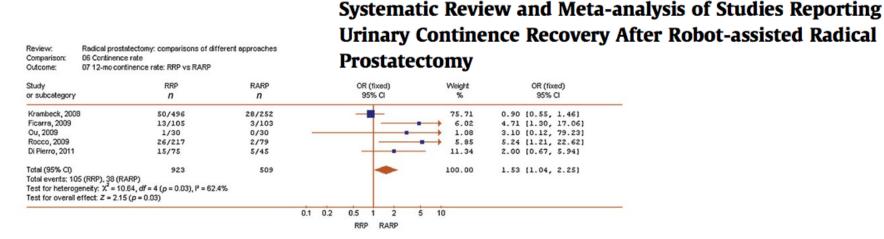


Fig. 4 – Cumulative analysis of studies comparing robot-assisted radical prostatectomy versus retropubic radical prostatectomy in terms of 12-mo urinary continence recovery. CI = confidence interval; OR = odds ratio; RARP = robot-assisted radical prostatectomy; RRP = retropubic radical prostatectomy.

Recupero della continenza:

Rate variabile di incontinenza urinaria dopo RARP dal 4% al 31%.

Fattori predisponenti: età, comorbidità, BMI, LUTS

Recupero della continenza a 12 mesi maggiore nella RARP rispetto alla chirurgia open e laparoscopica



La giovane età, la EF pre operatoria, l'indice di comorbilità e la bilateralità del risparmio dei nervi sono fattori predittivi di recupero della funzione erettile post RP (LE 2, GR B).

Fattori predittivi pre operatori di recupero della EF

- •Età
- Abitudini di vita

Fumo

Alcool

Assenza di attività fisica

Utilizzo dei PDE5I

Comorbidità (presenza, numero e severità)

Obesità

Ipertensione

Patologie cardiache/vascolari

Diabete

Alterazioni ormonali

•Funzione erettile pre operatoria

Basso rischio	età ≤ 65 aa
	IIEF-EF ≥ 26
	CCl ≤ 1

Rischio intermedio	età 66 –
69 aa	



Occorre fornire ai pazienti un timing realistico riguardo il recupero della EF post RP

Il recupero della funzione erettile può avvenire anche dopo un lungo periodo post RP (fino a 24 e 48 mesi)

Il tempo di recupero della EF non è uniforme in tutti i pazienti Esistono numerosi fattori predittivi di recupero della EF

- •Età del paziente
- •EF pre operatoria
- Estensione della preservazione dei nervi
- Cambiamenti emodinamici penieni dopo RP

La chirurgia (tipo, qualità, volume chirurgico, tipo si nerve sparing) è uno dei fattori più importanti nel determinare il recupero della EF



Occorre fornire ai pazienti un timing realistico riguardo il recupero della EF post RP

12 mesi dopo RP

49.7% dei pazienti con incontinenza urinaria 36.5% dei pazienti con ED



Recuperano i parametri funzionali

Inoltre il recupero della funzione erettile può avvenire anche **dopo molti mesi dalla RP** (fino a 48 mesi)

Questo non deve portare il medico ad aspettare il recupero della EF passivamente

Al contrario il paziente dovrebbe iniziare una terapia di supporto della EF il prima possibile dopo l'intervento



Occorre fornire ai pazienti un timing realistico riguardo il recupero della EF post RP

Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical

prostatectomy

La soddisfazione a lungo termine dei pazienti sottoposti a RP è legata a una corretta informazione sugli outcome funzionali

Una educazione inadeguata riguardo alla ED post RP (p = 0.008) e IIEF5 scores (p = 0.013)

sono fattori predittivi indipendenti di soddisfazione a lungo termine post RP

Table 4 Multivariate analysis of pre-defined prognostic features for long-term patient satisfaction in low-risk prostate cancer patients that showed significant results in univariate analysis

Prognostic feature	SE	p	OR	95% CI
Poor perioperative information (SUI)	0.630	0.374	0.489	0.101–2.366
Poor perioperative information (ED)	0.804	0.008	0.190	0.055-0.652
Daily pad usage	0.152	0.428	0.887	0.658-1.194
IIEF5 score	0.024	0.013	3.061	1.013–3.111

CI confidence interval, ED erectile dysfunction, OR odds ratio, SE standard error, SUI stress urinary incontinence

Fisiopatologia della DE post Ri Società Italiana di Andrologia Commissione Certificazione

Per facilitare la comprensione del recupero della EF post RP da parte dei pazienti, i medici dovrebbero parlare degli elementi di base della patofisiologia della ED post RP

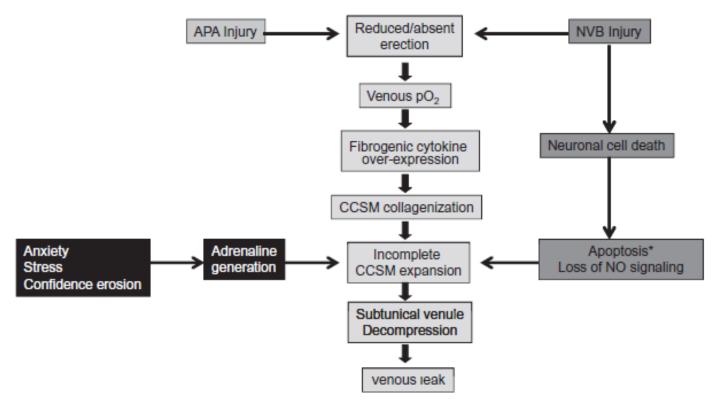


Figure 1 Schematic representing the pathophysiology of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Apoptosis occurs in nerves, smooth muscle, and endothelium as a result of neural trauma. APA = accessory pudendal artery; CCSM = corpora cavernosa smooth muscle; NVB = neurovascular bundle; pO₂ = partial pressure of oxygen

Fisiopatologia della DE post Rissopatologia della DE post Rissopatologia della DE post Rissopatologia Continuarione Continuario Contin

Disfunzione erettile post RP: neurogenica (causa principale) arteriogenica (ruolo discusso dell'a. pudenda

accessoria)

venogenica (verosimilmente secondaria)

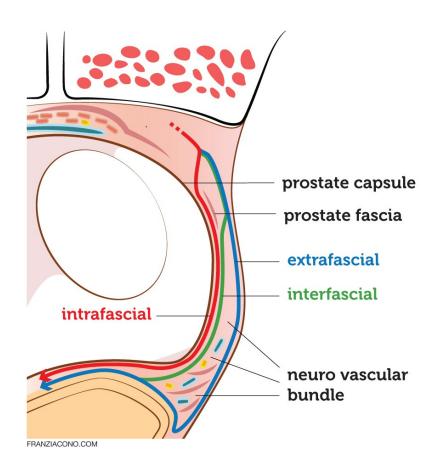
Danno diretto ai nervi cavernosi o al plesso pelvico Neuroaprassia <u>in</u> seguito a trazione, compressione, coagulazione

Degenerazione Walleriana dei nervi -> denervazione dei corpi cavernosi



Perdita di erezioni notturne Ipossia e fibrosi peniena Leakage venoso

Fisiopatologia della DE post Ri Società Italiana di Andrologia Commissione Certificazione



Anatomia topografica e funzionale della prostata: cosa è cambiato?

Fisiopatologia della DE post Riscopatologia della DE post Riscopatologia della DE post Riscopatologia Commissione Certificazione

Approccio Nerve Sparing

Tewari: 4 gradi di Nerve Sparing usando come limite il plesso venoso laterale alle prostata.

Grado 1: dissezione tra la pseudocapsula e il plesso venoso latero prostatico

Grado 2, 3, e 4 muovendosi lateralmente dalle vene vero la fascia dell'elevatore dell'ano.

Post RARP EF recupero dopo 12 mesi: 90.6%, 76.2%, 60.5%, e 57.1% per NS grado 1, 2, 3, e 4

Schatloff: 5 gradi di nerve sparing, usando come limite un'arteria prostatica laterale

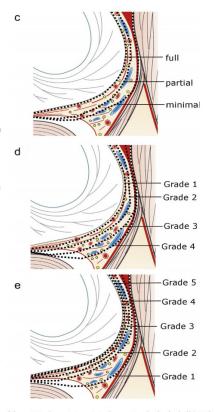


Fig. 5 – (a) Overview of an axial section of the prostatic and periprostatic fascia at midprostate (prostate rotated counterclockwise). (b) Enlarged axial section with three dissection planes: intrafascial, interfascial, and extrafascial. (c) Enlarged axial section with three dissection planes according to the Pasadena consensus [44]: full, partial, and minimal nerve sparing. (d) Enlarged axial section with four dissection planes according to Tewari et al [40]: 1 = dissection below veins, 2 = dissection on the veins, 3 = dissection distant from the veins, and 4 = extrafascial dissection. (e) Enlarged axial section with five dissection planes according to Schatloff et al [50]: 1 = extrafascial dissection, 2 = sharp dissection distant from arteries, 3 = sharp dissection on arteries, 4 = sharp dissection at the level of arteries, and 5 = blunt dissection below arteries.

LA = levator ani muscle: LAF = levator ani fascia: PC = pseudocapsule of prostate: PPF = periprostatic fascia: R = rectum.



Il concetto della riabilitazione peniena e dei trattamenti e l'utilizzo di ogni presidio o combinazione di presidi (incluso farmaci, devices, o azioni attive) con obiettivo di favorire il recupero di una funzione erettile soddisfacente si basa su tre aspetti interconnessi tra loro:

- migliorare l'ossigenazione dei corpi cavernosi
- Favorire la protezione dell'endotelio
- Prevenire alterazioni strutturali del pene conseguenti al danno dei nervi cavernosi



Esistono dati contrastanti riguardo al ruolo dei PDE5I nel migliorare l'erezione spontanea nei pazienti sottoposti a RP (LE = 1, GR = A) Non esiste un protocollo univoco di riabilitazione peniena superiore agli altri (LE = 3, GR = C)

Esistono diversi protocolli di riabilitazione:

- PDE5I
- •Iniezioni intra cavernose di sostanze vasoattive
- Alprostadil topico o intrauretrale
- Vacuum device
- Testosterone

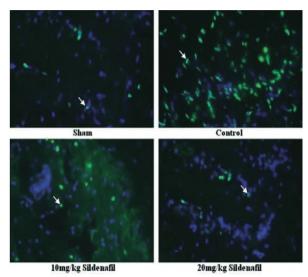
Ruolo nella riabilitazione dei PDE5I:

- •Riduzione della fibrosi nei corpi cavernosi
- Prevenzione della degenerazione nervosa
- Stimolazione della rigenerazione nervosa



- La somministrazione daily di PDE5-I ha mostrato chiari benefici in modelli animali di ED post RP
- Purtroppo, in studi clinici, la somministrazione daily di PDE5-I ha mostrato segnali positivi ma NON un' evidenza di livello 1 di efficacia

PDE5-ls riducono apoptosi dopo danno ai nervi cavernosi



Weyne 2015; Mulhall J 2008²⁶

Riabilitazione peniena – PDE5 🦫



	Cases (N.)	Study Design	Patient characteristics	Rehabilitation protocol	Primary Outcome
Padma-Nathan al. [55]	Sil 50 OaD (23) Sil 100 OaD (28) Placebo (25)	Double blind RCT	Age 18-70 yrs Preoperatively potent BNS	Started 4 wks after RP EDT at 36 wks 8 weeks of DFW	EF recovery* (p=0.02) 27% Sil 4% Placebo
Montorsi et al. [45]	Vard OaD (137) Vard PRN (141) Placebo (145	Double blind Double dummy RCT	Age 18-64 yrs Preoperatively potent BNS	Started 14 d after RP EDT at 9 mos 2 mos of DFW 2 mos of Vard OaD OL	IIEF-EF score ≥ 22 at EDT 48.2% Vard PRN (p<0.0001 compared to placebo) 32 % Vard OaD 24.8% Placebo IIEF-EF score ≥ 22 at DFW (all p>0.05) 29.1% Vard PRN 24.1% Vard OaD 29.1% Placebo
Mulhall et al. [70]	Ava 200 (94) Ava 100 (90) Placebo (87)	Double blind RCT	Age 18-70 yrs Hystory of ED after BNS	Started ≥ 6 mos after RP EDT at 12 wks	### Times Ti
Pavlovich et al. [62]	Sil OaD + Placebo PRN (50) Sil PRN + Placebo OaD (50)	Double blind RCT	Age < 65 ys Preoperatively potent UNS/BNS	Started 1 d after RP EDT at 12 mos 1 mos of DFW	Recovery of baseline HEF-EF at EDT (p=0.4) 63% Sil PRN 57% Sil OaD Recovery of baseline HEF-EF at DFW (p=0.01) 65% Sil PRN 47% Sil OaD
Montorsi et al. [46]	Tad OaD (139) Tad PRN (143) Placebo (141)	Double blind Double dummy RCT	Age < 68 yrs Baseline IIEF-EF ≥ 22 BNS	Started within 6-wks after RP EDT at 9 mos 6 wks of DFW 3 mos of OL	IIEF-EF score ≥ 22 at DFW 20.9% Tad OaD (p=0.6 compared to placebo) 16.9% Tad PRN (p=0.7 compared to placebo) 19.1% Placebo

Mulhall et al. [47]	Tad OaD (139) Tad PRN (143) Placebo (141	Double blind Double dummy RCT	Age < 68 yrs Baseline IIEF-EF ≥ 22 BNS	Started within 6-wks after RP EDT at 9 mos 6 wks of DFW 3 mos of OL	Patients returning back to baseline HEF-EF at EDT (p value not provided) 22.3% Tad OaD 11.3% Tad PRN 7.8% Placebo Patients returning back to baseline HEF-EF at DFW (p value not provided) 12.2% Tad OaD 9.2% Tad PRN 11.4% Placebo
Moncada et al. [63]	Tad OaD (139) Tad PRN (143) Placebo (141	Double blind Double dummy RCT	Age < 68 yrs Baseline IIEF-EF ≥ 22 BNS	Started within 6-wks after RP EDT at 9 mos 6 wks of DFW 3 mos of OL	Time to EF recovery during DBT (for 25% of patients) Tad OaD 5.8 mos (p=0.03 compared to placebo) Tad PRN 9 mos (p=0.01compared to placebo) Placebo 9.3 mos
Brock et al. [48]	Tad OaD (139) Tad PRN (143) Placebo (141	Double blind Double dummy RCT	Age < 68 yrs Baseline IIEF-EF ≥ 22 BNS	Started within 6-wks after RP EDT at 9 mos 6 wks of DFW 3 mos of OL	Streched penile lenght at EDT Tad OaD -2.2 mm (p=0.03 compared to placebo) Tad PRN -7.9 mm (p=0.3 compared to placebo) Placebo -6.3 mm
Montorsi et al. [64]	Tad OaD (139) Tad PRN (143) Placebo (141	Double blind Double dummy RCT	Age < 68 yrs Baseline IIEF-EF ≥ 22 BNS	Started within 6-wks after RP EDT at 9 mos 6 wks of DFW 3 mos of OL	Predictors for recovery of EF High pre-operative score IIEF-SD High pre-operative score IIEF-item15 Robotic surgery NS score Tad OaD

RCTs di PDE5I per la riabilitazione post-RP



Sildenafil

ORIGINAL ARTICLE

Randomized, double-blind, placeho-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy

 $\rm H\ Padma-Nathan^1,\ AR\ McCullough^2,\ LA\ Levine^3,\ LI\ Lipshultz^4,\ R\ Siegel^{5,9},\ F\ Montorsi^6,\ F\ Giuliano^7$ and $\rm G\ Brock^8,\ on\ behalf\ of\ the\ Study\ Group^{10}$

76 uomini trattati con sildenafil (50 o 100mg) vs placebo iniziando 4 settimane dopo BNSRP per 36 settimane.

8 settimane dopo la fine del trattamento i pazienti trattati con sildenafil avevano maggior rate di recupero di EF rispetto a quelli trattati con placebo.

Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo

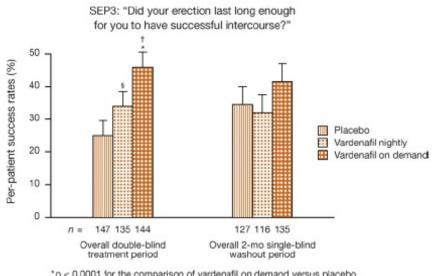
Christian P. Pavlovich, Adam W. Levinson*, Li-Ming Su^{\dagger} , Lynda Z. Mettee, Zhaoyong Feng, Trinity J. Bivalacqua and Bruce J. Trock

100 uomini randomizzati a sildenafil (nightly vs on-demand) vs placebo post BNSRP

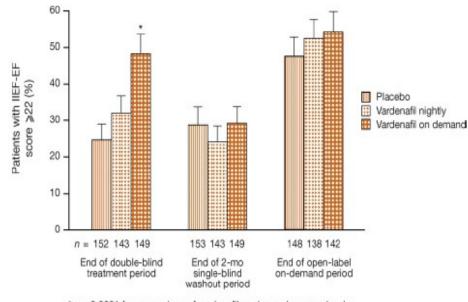
- Il tipo di trattamento (nightly vs ondemand sildenafil) non ha impatto su:
- •Recupero dei IIEF-EF
- •Rate di pazienti che tornano a IIEF-EF score >21
- •Rate di pazienti che recuperano IIEF-EF preoperatorio



Nightly vs on-demand Vardenafil post RP: lo shift verso il dosaggio ondemand



[&]quot;p < 0.0001 for the comparison of vardenafil on demand versus placebo



p < 0.0001 for comparison of vardenafil on demand versus placebo

Dopo 9 mesi di trattamento

Vardenafil on-demand era associato a migliore IIEF-EF e SEP3 rispetto a placebo e vardenafil nightly

⁵ p = 0.0344 for the comparison of vardenafil nightly versus placebo

p = 0.0114 for the comparison of vardenafil on demand versus vardenafil nightly



Vacuum erectile device (VED)

Razionale

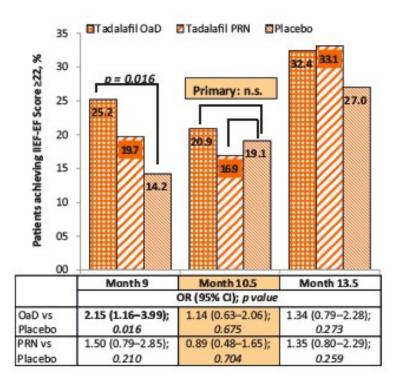
Preservazione endoteliale e della muscolatura liscia mediante transitoria aumento del flusso sanguigno e ossigenazione dei corpi cavernosi

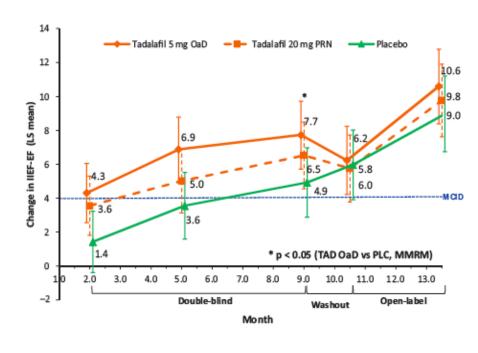
Ruolo del VED nella riabilitazione peniena non noto.

Mancano dati robusti per supportare l'utilizzo del VAD nella riabilitazione peniena anche se potrebbe avere un ruolo in combinazione con i PDE5I (LE = 3; GR = 2)



Tadalafil per la riabilitazione post RP: REACTT study





Gli effetti del trattamento erano **significativi solo per Tadalafil OaD** vs. placebo

Il miglioramento dell'IIEF-EF e del SEP3 dopo 9 mesi erano significativi solo per il dosaggio OaD ma non erano mantenuti dopo wash out di 6 settimane

Tadalafil OaD associato a più rapido recupero della EF rispetto agli altri gruppi



Tadalafil per la riabilitazione post RP: REACTT study

Outcomes non di funzione erettile

Treatment satisfactions → EDITS & SEAR **Quality of Life** → EPIC-26

Il trattamento con Tadalafil OaD migliora la **QoL di pazienti post-nsRP**. Il miglioramento dell'incontinenza urinaria in pazienti anziani randomizzati a tadalafil OaD può contribuire a questo evento.

Penile lenght loss

La perdita di lunghezza peniena è minore per tadalafil OaD rispetto a placebo

Nessuna differenza in termini di lunghezza peniena tra tadalafil PRN e placebo



Avanafil per la riabilitazione post RP

A Phase 3, Placebo Controlled Study of the Safety and Efficacy of Avanafil for the Treatment of Erectile Dysfunction After Nerve Sparing Radical Prostatectomy

Randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study

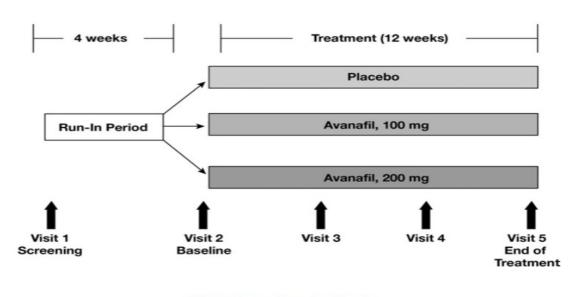


Figure 1. Study design

Dopo 12 settimane di trattamento:

Avanafil 100mg e 200mg associato ad aumento significativo di SEP2, SEP3 e IIEF-EF rispetto a placebo

Ben tollerato, discontinuation rate 2% dovuto al farmaco



PDE5I nella riabilitazione post RP

Esistono dati contrastanti riguardo l'efficacia dei PDE5I nel promuovere il recupero di erezioni spontanee post RP.

Tuttavia l'utilizzo dei PDE5I nella riabilitazione è preferibile piuttosto che lasciare il tessuto cavernoso al suo destino.

Tutte le molecole a disposizione sono efficaci nel promuovere erezioni assistite e non è stata dimostrata la superiorità di una rispetto all'altra né tantomeno il miglior protocollo di somministrazione (on-demand vs. daily).

La riabilitazione peniena dovrebbe essere iniziata il prima possibile, sicuramente prima dello sviluppo della fibrosi dei corpi cavernosi, perché una terapia precoce si associa a un miglior recupero della EF e a una migliore efficacia dei farmaci stessi

Riabilitazione peniena - ICI



<u>Iniezioni intra cavernose (ICI) di sostanze vasoattive</u>

ICI con alprostadil può essere utile per la riabilitazione (GR = B)

ICIs con prostaglandina E1, papaverina, phentolamina o loro combinazioni sono efficaci nel promuovere erezioni in pazienti con DE post RP, specialmente in quelli in cui non è possibile intervento NS (GR = B)

Il timing per iniziare le ICI deve essere accuratamente definito a causa di elevata probabilità di erezioni dolorose dovute ad alprostadil (GR = B); quindi non è possibile definire il corretto timing di inizio delle iniezioni (GR = D)

ICI sono efficaci nei pazienti che non hanno avute beneficio dai PDE5I

Riabilitazione peniena - ICI



<u>Iniezioni intra cavernose (ICI) di sostanze vasoattive</u>

Timing del trattamento

ICI con alprostadil possono essere associate a dolore penineno durante l'erezione che a sua volta rappresenta la causa di abbandono della terapia in circa l'11% dei pazienti.

Inoltre il dolore si associa negativamente ai valori di IIEF post RP

Reason for dropping out, n (%) Lack of/disappointment with treatment efficac	y 33 (64.7)	TABLE 4 Reasons for dropping out
Injection pain Problems with the injection (difficulty/fear)	23 (45)	of penile rehabilitation programme (N = 51; 18.6%)

Alcuni Autori propongono un tempo di 3 mesi dopo l'intervento per l'inizio delle ICI con alprostadil

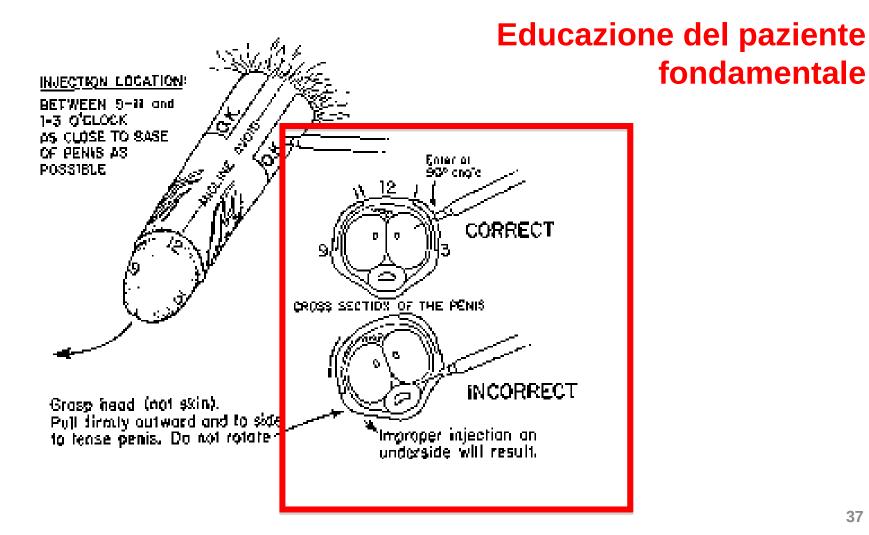
Altre combinazioni (e.g trimix) sono ugualmente efficaci e associate a minore sintomatologia dolorosa durante iniezione e durante erezioni rispetto ad alprostadil (LE = 3; GR = B).

Yiou R, 2011; Gontero P, 2003; Mulhall J, 2005; Polito M, ³⁶

Riabilitazione peniena - ICI



<u>Iniezioni intra cavernose (ICI) di sostanze vasoattive</u>



Riabilitazione peniena – alprostadil intrauretrale



Alprostadil Intrauretrale

Utilizzo di MUSE post RP:

Promuove erezioni spontanee sufficienti per ottenere penetrazione vaginale in 40% dei pazienti trattati rispetto all'11% dei controlli.

Inoltre riduce il tempo di recupero di EF spontanea. (LE = 3; GR = C)

Studio prospettico, randomizzato, di nightly alprostadil intrauretrale vs. sildenafil: Nessuna differenza significativa nei due gruppi in termini di IIEF-EF, SEP2, SEP3 In entrambi i gruppi ci era significativa riduzione della lunghezza peniena (LE = 2, GR = B)

Alprostadil topico

Dati non ancora consolidati per raccomandazioni (LE = 3; GR = C)

Reina R, 2007 McCullough, 2010



La prostatectomia radicale può essere associata a disfunzioni sessuali diverse dalla disfunzione erettile, tra cui:

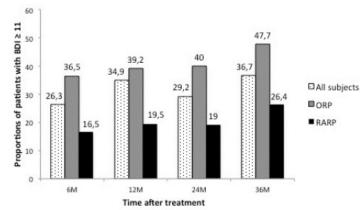
- Calo della libido
- ·Alterazione dell'orgasmo e aneiaculazione
- •Malattia di La Peyronie e alterazione morfometrica peniena

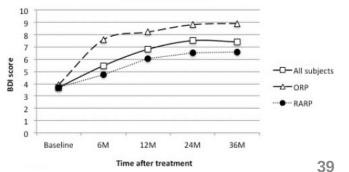
Calo/alterazione del desiderio sessuale riportato dal 60-80% dei pazienti post RP

Pazienti sottoposti a ORP hanno maggiore alterazione del desiderio sessuale rispetto a pazienti sottoposti a RARP

Il 30 % dei pazienti riporta sintomi depressivi dopo RP che si mantengono anche a un lungo follow up.

ORP associata a maggior rate di sintomi depressivi rispetto a RARP







Prevalenza di alterazioni orgasmiche: 14% post RP

Studi in letteratura mostrano elevati rate di alterazioni orgasmiche post RP:

- •Climacturia tra 20 e 93%
- Orgasmo doloroso fino al 19%
- •Alterazione della sensazione orgasmica tra 33 e 77%

Climacturia frequentemente associata a RP (fino a 30% dei soggetti)

RARP associata a minor rate di orgasmo doloroso rispetto a RRP

Più rapido recupero della climacturia in RARP rispetto a RRP



<u>Orgasmo doloroso</u>

Alterazioni orgasmiche, tra cui **assenza completa di orgasmo**, **alterazione nell'intensità orgasmica**, e **orgasmo doloroso** non sono rari dopo RP

Si ritiene che la fisiologica chiusura del collo vescicale che avviene durante l'orgasmo in questi uomini si possa tradurre in spasmi dell'anastomosi vescico-uretrale nel post operatorio.

Perdite di urina durante orgasmo (climacturia)

Patofisiologia (ipotesi):

Ridotta lunghezza dell'uretra

Danno al collo vescicale e/o danno ai nervi simpatici



<u>Alterazioni morfometriche peniene</u>

Sono comuni dopo RP: range variabile tra 0 – 55% in letteratura

Il cambiamento del volume penieno è legato ad alterazioni strutturali e anatomiche che avvengono **precocemente** dopo la RP, verosimilmente conseguenti alla denervazione

Fattori associati a percezione di accorciamento penieno: età, BMI, ED post RP, tecnica non nerve sparing, procedura open

La riabilitazione con PDE5 potrebbe avere ruolo protettivo

NB: Il posizionamento di protesi peniena per se non migliora la lunghezza del pene, e l'accorciamento penieno rappresenta motivo di insoddisfazione anche in pazienti sottoposti a riabilitazione protesica

- •La riabilitazione protesica va messa in atto **quanto prima** in caso di mancata ripresa di erezioni spontanee per evitare perdita di lunghezza
- •In caso di intervento non nerve sparing considerare anche riabilitazione protesica precocissima o nella stessa seduta della prostatectomia



Malattia di La Peyronie post RP

Incidenza cumulativa del 15.9% a 3 anni

Comparsa di placche e deformità peniene

Dovute ad alterazioni locali in senso fibrotico dovute a fenomeni ipossici e denervazione

Disfunzioni sessuali



Erectile dysfunction, masculinity, and psychosocial outcomes: a review of the experiences of men after prostate cancer treatment

OBIETTIVO

Fornire uno status dell'arte selle evidenze riguardo associazione di ED, mascolinità e impatto psicologico dopo trattamenti per PCa

RISULTATI

In studi qualitativi, uomini affetti da ED riportavano perdita (non più uomo) o diminuzione (meno uomo) della mascolinità, e questo era associato a depressione, imbarazzo, ridotta autostima, e paura di essere discriminato

La correlazione tra ED e mascolinità era riportata anche in studi quantitativi. In due studi la mascolinità era considerata un moderatore di ridotta QoL e outcome di salute sessuale in uomini con ED post RP.

Conclusioni



Una corretta valutazione della EF preoperatoria è fondamentale

Nel counselling tenere conto della reazione psicologica del paziente alla malattia

Informare i pazienti su concetto e aspettative del "back to baseline"

Fornire previsioni di outcome individualizzate sulla base di

- Caratteristiche pre operatorie (oncologiche, cliniche e funzionali)
- Tipo di trattamento (ORP, RARP, NS, NNS)

Tailoring della tecnica operatoria in base alle caratteristiche oncologiche e sessuologiche del paziente

Ruolo importante della riabilitazione/terapia precoce

Informare i pazienti di tutti i possibili disordini sessuali post RP (non solo ED)

Proporre l'impianto protesico tempestivamente quando esso risulti logicamente l'unica soluzione possibile





Materiale didattico a cura della Commissione Certificazione Andrologica SIA

AREA CHIRURGICA

. Carlo Ceruti

. Danilo Di Trapani

Collaboratori:

. Luca Boeri

. Chiara Sabbadin

. Mirko Preto

. Mattia Barbot

AREA MEDICA

. Giorgio Piubello

. Paolo Turchi

Supervisor:

.Vincenzo Gentile