

**Università degli Studi di Napoli – “Federico II”
Facoltà di Medicina e Chirurgia**



**Dottorato di ricerca in
“SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE
DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE”
*Indirizzo: Scienze Urologiche***

**(XXVI Ciclo)
(Coordinatore: Prof. Andrea Renda)**

TESI FINALE DI DOTTORATO

**“Impatto della terapia conservativa sulla richiesta
di intervento chirurgico in pazienti affetti da
malattia di La Peyronie”**

Tutor:

Prof. Vincenzo Mirone

Candidato:

Dott. Davide Arcaniolo

ANNO ACCADEMICO 2013 - 2014

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 3
1.1 Definizione	pag. 3
1.2 Epidemiologia	pag. 4
1.3 Etiologia	pag. 5
1.4 Diagnosi e clinica	pag. 8
1.5 Terapia	pag. 11
2. STUDIO CLINICO	pag. 20
2.1 Obiettivi	pag. 20
2.2 Materiali e metodi	pag. 20
2.3 Risultati	pag. 23
2.4 Discussione	pag. 28
2.5 Conclusioni	pag. 30
3. BIBLIOGRAFIA	pag. 31

1. INTRODUZIONE

1.1 DEFINIZIONE

La Malattia di La Peyronie o Induratio penis plastica (IPP) consiste in un'alterazione localizzata più o meno estesa, singola o multipla della tunica albuginea che determina una progressiva sostituzione di tessuto elastico con tessuto cicatriziale, con formazione di una vera e propria “placca” fibrosa-retraente.[1] Ciò determina, dal punto di vista clinico, una modificazione dell'aspetto del pene che si rende evidente durante l'erezione. La sede interessata, infatti, essendo ormai costituita da tessuto fibroso, non è più in grado di estendersi durante l'aumento di volume del pene, deformandolo.

Generalmente gli incurvamenti dorsali e laterali rappresentano l'aspetto più comune, ma in percentuale minore si possono osservare anche incurvamenti ventrali. In alcuni casi può essere evidente una riduzione localizzata della circonferenza del pene (placca “ad anello” e deformità “a clessidra” del pene) o, infine, solitamente nell'evoluzione terminale della malattia, si assiste ad una generale retrazione del pene che perde gran parte del proprio volume e diviene del tutto anelastico (“microfallo retraente”).[2].

La storia naturale della Malattia di La Peyronie schematicamente può essere suddivisa in due fasi:

La prima è una fase infiammatoria (acuta) che può durare approssimativamente dai 6 ai 12 mesi. Durante questa fase i soggetti possono presentare formazioni nodulari, dolore ed una leggera curvatura del pene.

Nella successiva fase cronica, i soggetti presentano una dimensione stabile della placca ma una curvatura del pene molto più pronunciata. E' stato dimostrato che in alcuni casi, fino al 13% dei pazienti affetti da IPP, può verificarsi una spontanea risoluzione della patologia in atto. [3]

3.2 EPIDEMIOLOGIA

La malattia prende il nome da Francois De La Peyronie, Chirurgo francese alla Corte di Versailles che la descrisse per la prima volta nel 1743, dopo averla osservata su Luigi XIV, il Re Sole. Nota da quasi 300 anni, l'IPP fu praticamente “dimenticata” per secoli e solo negli ultimi 40 anni vi è stato un rinnovato interesse scientifico per questa malattia.[4]

I dati epidemiologici sull'IPP sono scarsi: per quanto riguarda la letteratura anglosassone, si va dal 23% nei riscontri autoptici ad una incidenza stimata in circa 32.000 nuovi casi all'anno nella popolazione maschile degli USA, che corrisponde ad una prevalenza complessiva di soggetti affetti dalla malattia pari a 423.000. [5 - 6] In Italia, uno studio condotto presso i Medici di Base distribuiti su tutto il territorio Nazionale e che ha interessato 650 pazienti, ha rilevato una prevalenza del 7% nella popolazione maschile compresa tra i 50 e i 70 anni . [7]. Le linee guida dell'

Associazione Europea di Urologia (EAU) parlano di una prevalenza variabile tra lo 0.4% ed il 9%. [8].

Vi sono alcune condizioni patologiche in presenza delle quali l'incidenza della Malattia di La Peyronie risulta essere maggiore, in modo statisticamente significativo, rispetto ad una popolazione normale di controllo; tra queste si segnala:

- diabete (14%)
- ipertensione arteriosa (8%)
- assunzione cronica di farmaci (19%)

Fattori favorevoli all'insorgere della malattia sembrano essere:

- fumo di sigaretta
- abuso di alcoolici

L'IPP è associata, in una percentuale variabile dal 10 al 40%, a seconda delle diverse casistiche, a malattie del collagene, in particolar modo al morbo di Dupuytren (fibrosi della fascia palmare) [9], alla malattia di Ledderhose (fibrosi della fascia plantare) e alla timpanosclerosi e all'artrite. [10].

1.3 EZIOLOGIA

L'etiopatogenesi della malattia di La Peyronie rappresenta ancora oggi oggetto di studio in quanto non sono ancora noti del tutto i fattori causali scatenanti la patologia. Numerose sono state le ipotesi formulate:

- ***Ipotesi Traumatica***

L'ipotesi traumatica risulta senza dubbio una delle teorie maggiormente condivisa dalla comunità scientifica ed è spesso confermata dall'anamnesi dei pazienti che in percentuali molto elevate denunciano un evento traumatico importante in correlazione all'insorgenza dei primi sintomi specifici. Questa teoria considera la placca fibrosa come l'espressione di una amplificata risposta tissutale, sebbene localizzata, ai microtraumi esercitati sulla tunica albuginea.

Studi di colture cellulari su tessuto prelevato dalle placche di IPP hanno confermato tale ipotesi, evidenziando come questi tessuti abbiano una maggior capacità fibroproliferativa rispetto al tessuto sano.

I traumi microvascolari inoltre, secondo questa ipotesi, favorirebbero la deposizione di fibrina che a sua volta stimola la risposta patologica. [11]

- ***Ipotesi genetica***

Le prime indagini citogenetiche applicate a colture di cellule prelevate dalle placche fibrose di pazienti con IPP risalgono agli anni '70. Furono riscontrate anomalie cromosomiche nel 60% circa dei pazienti analizzati. Le più frequenti

anomalie riscontrate sono rappresentate dalle trisomie per i cromosomi n° 7 e 8, sebbene l'alterazione più ricorrente in assoluto sia la perdita del cromosoma Y.

Nella IPP, dunque, caratterizzata da una marcata proliferazione e da una iperattività cellulare, si osserva un quadro cromosomico di instabilità, in cui anomalie clonali di numero sono assai frequenti, anche se il coinvolgimento dei diversi cromosomi, fatta eccezione per il già citato cromosoma Y, appare casuale.[12].

Recentemente, con l'avvento della biologia molecolare, sono stati isolati e caratterizzati i tipi di collagene soggetti a sovrapproduzione ed implicati nel fenomeno di accumulo delle placche nell'IPP. Questi sono il collagene tipo I, che è costantemente presente nelle placche, il tipo III, la cui presenza è molto abbondante, ed il tipo V la cui partecipazione, tuttavia, è ancora incerta. La letteratura recente, inoltre ha dimostrato aumentati livelli di TGF- β 1, importante mediatore nella sintesi del collagene, in campioni biotici della tunica albuginea di pazienti affetti da IPP.

In conclusione, dall'analisi dei risultati ottenuti, non si rileva ancora la presenza di una anomalia cromosomica specifica per la Malattia di La Peyronie sebbene questa patologia, come molte altre di natura proliferativa, presenti una elevata frequenza di anomalie citogenetiche.

L'ipotesi genetica è stata ulteriormente avallata da uno studio sperimentale condotto presso il nostro Ateneo; i nostri risultati hanno dimostrato come una sovraespressione del gene hypoxia-inducible factor-1 target genes è riconducibile ad una manifestazione clinica della Malattia di Peyronie. In una popolazione di topi che

presentavano il gene in esame è stato effettuato un follow up ai 2 , 6 , 8 , 12 , 24 mesi. La massima produzione di collagene nella placca peniena risultava, in questi esemplari, evidente al dodicesimo mese; confermando pertanto la correlazione genetica. [13]

- ***Ipotesi Immunologica***

Le motivazioni che spingono a ricercare un quadro di flogosi immunitaria all'origine dell'IPP risiedono soprattutto nelle evidenti somiglianze del quadro clinico a quello delle malattie autoimmuni del collagene e del connettivo. Caratteristica comune è anzitutto quella di una evoluzione verso la cronicizzazione, interrotta da periodiche riacutizzazioni. Molti Autori considerano l'IPP una malattia a carattere distrettuale, analoga ad altre malattie che spesso si manifestano nello stesso individuo (Dupuytren nel 17% dei casi e otosclerosi nel 2%). [14]

- ***Ipotesi Iatrogena***

Alcuni farmaci sono stati oggetto di studio come possibili fattori di insorgenza della degenerazione fibrotica della tunica albuginea. Tra questi di frequente riscontro sono la carbamazepina e il fenobarbital (utilizzati nella cura dell' epilessia)[15]

1.4 DIAGNOSI E CLINICA

La diagnosi di Malattia di La Peyronie in fase conclamata è in genere molto agevole. Essa, infatti, è caratterizzata dalla presenza di uno o più noduli penieni

apprezzabili alla palpazione, associati o meno a dolore, che determinano un incurvamento dell'asta durante l'erezione. Nelle sue fasi precoci, quelle più suscettibili al trattamento, la diagnosi si presenta, invece, più difficoltosa perché caratterizzata da una sintomatologia alquanto vaga e poco specifica. In circa l' 80% dei casi, vengono riferite incostanti parestesie peniene, che compaiono durante o subito dopo l'erezione. I modesti sintomi obiettivi sono caratterizzati da una tumefazione, spesso mal delimitata, di consistenza pastosa, a carico dei corpi cavernosi, lievemente dolente.

Se il processo evolve verso la fase successiva, in cui si concretizzano i fenomeni di fibrosi, si assiste alla comparsa della curvatura peniena. In seguito, fasi di remissioni si alternano a fasi di riacutizzazione, fino ad una stabilizzazione della placca che può arrivare ad assumere una consistenza calcifica. I tempi necessari perché la malattia giunga a questa fase avanzata e stabilizzata sono del tutto imprevedibili e variano da soggetto a soggetto. Il dolore viene riferito nei 2/3 circa dei pazienti, con intensità variabile e, generalmente, solo durante l'erezione. L'incurvamento del pene è predominante in sede dorsale (55 - 75%), ma può presentarsi anche in sede laterale (30%), ventrale (3%) e, più raramente, con aspetti peculiari: ad anello e a clessidra. [1 - 2]. Nel tempo, la formazione di nuove placche in altre sedi, può determinare modifiche nella curvatura del pene e talvolta, in casi estremamente eccezionali, un raddrizzamento paradossale dello stesso, quando localizzazioni in sedi speculari creano trazioni di senso opposto. L'interessamento del

setto intercavernoso comporta in genere una retrazione diffusa dell' asta più che un vero e proprio incurvamento o una deformità della stessa.[16].

Per quanto riguarda l'iter diagnostico necessario a giungere ad un completo inquadramento dell'IPP, la raccolta accurata della storia clinica del paziente rappresenta un momento di grande importanza per stabilire l' epoca di insorgenza della sintomatologia. Il danno anatomico può peraltro, non essere accompagnato da alcun sintomo e rimanere silente anche per lungo tempo. La comparsa del dolore o il riscontro accidentale di un nodulo penieno all'auto-palpazione porterà il paziente al consulto.

La palpazione del pene, da parte dello Specialista, è nella gran maggioranza dei casi sufficiente a confermare il sospetto di Induratio Penis Plastica. L' ispezione e la palpazione delle mani del paziente è utile per riconoscere la presenza attuale o pregressa di morbo di Dupuytren. [9]

Possono completare il percorso diagnostico:

– *ecografia peniena dinamica*. Essa fornisce informazioni immediate su sede, numero, dimensioni e densità delle placche, consentendo di stadiare la malattia. Inoltre consente di monitorare obiettivamente i risultati di una eventuale terapia. [17]

– *RMN Dinamica* [18]

– *Fotodocumentazione del pene in erezione* [19]

1.5 TERAPIA

Sin dalla prima descrizione della malattia, si è assistito alla proposta delle più svariate forme di trattamento. La storia più recente della terapia dell' IPP, può essere così suddivisa:

- terapia farmacologica sistemica (somministrazione per os)
- terapia farmacologica topica
- terapia con mezzi fisici
- terapia chirurgica

Mancando una sicura identificazione delle cause della malattia, una terapia mirata resta per ora inattuabile. Il rationale della terapia non-chirurgica è quello di agire ciclicamente, nelle fasi più opportune, con l'obiettivo di attenuare o bloccare i fenomeni infiammatori e la trasformazione fibrosa che portano alla formazione della placca. Quando la malattia si trovi già in uno stadio avanzato, lo scopo sarà quello di stabilizzare il processo cicatriziale, arrestando la deformazione del pene e creando le condizioni ottimali per un eventuale intervento chirurgico.

TERAPIA FARMACOLOGICA SISTEMICA

Vitamina E

La vitamina E (tocoferolo) agisce come antiossidante naturale e sembra giocare un ruolo nella riparazione del DNA.[20]. Il successo avuto negli anni come terapia per la malattia di La Peyronie è legata all'ipotesi di un suo ruolo nell'inibire la fibrosi grazie all'attività di scavenging.[21]. L'unico studio randomizzato, placebo-controllato è piuttosto datato e non ha mostrato alcun beneficio della terapia con Vitamina E nella malattia di La Peyronie. [22].

Para-aminobenzoato di potassio (Potaba)

Il potassio paraminobenzoato (PABA – Potaba) è un complesso vitaminico del gruppo B con attività antifibrotica. Tale effetto viene raggiunto attraverso l'aumento del re-uptake dell'ossigeno tissutale, un aumento dei glicosaminoglicani ed un potenziamento dell'attività delle monoamminossidasi nei tessuti. Studi randomizzati controllati hanno dimostrato un effetto del PABA nel migliorare il dolore all'erezione e nel ridurre le dimensioni della placca .[23-24]. Il dosaggio raccomandato è di 3g da assumere 4 volte al giorno.

Tamoxifene

Il tamoxifene è un antagonista non-steroido del recettore degli estrogeni. Un possibile ruolo nella terapia malattia di La Peyronie è stato ipotizzato sulla capacità di tale principio di modulare la secrezione di TGFb1 da parte dei fibroblasti. Tuttavia, non è stato dimostrato alcun effetto del tamoxifene in studi randomizzati placebo-controllati.[25].

Colchicina

L'utilizzo della colchicina nella malattia di La Peyronie è stato proposto per l'intensa attività anti-infiammatoria della molecola. Alcuni studi hanno dimostrato un effetto positivo sulla riduzione del dolore e sulla diminuzione della curvatura del farmaco impiegato da solo o in combinazione con la Vitamina E. [26-28].

Acetil-carnitina

La carnitina è in grado di ridurre i livelli di calcio intracellulare, riducendo la proliferazione dei fibroblasti e la produzione di collagene. I risultati degli studi randomizzati dimostrano una modesta efficacia nel ridurre dolore, grado di curvatura e dimensioni della placca da parte della carnitina utilizzata in monoterapia o in associazione con verapamil intralesionale.[29-30].

Inibitori delle PDE5

Gli inibitori delle fosfodiesterasi 5 sono in grado di ridurre il rapporto collagene/fibrocellule muscolari lisce ed il rapporto collagene III / collagene I ed aumenta l'indice apoptotico. [31]. In uno studio retrospettivo controllato, di recente pubblicazione, il tadalafil giornaliero ha mostrato un effetto antifibrotico a livello penieno.[32].

TERAPIA FARMACOLOGICA TOPICA

Corticosteroidi

L'attività antinfiammatoria dei corticosteroidi tramite l'inibizione della fosfolipasi A2 giustifica il loro utilizzo per iniezione intralesionale. Tuttavia, i trials clinici che ne hanno mostrato l'efficacia sono piuttosto datati e studi più recenti non hanno dimostrato una superiorità di tale trattamento rispetto al placebo [33-35].

Verapamil

Il razionale dell'uso di Verapamil nella malattia di La Peyronie deriva da dati in vitro che hanno dimostrato che il trasporto di alcune componenti della matrice extracellulare quali il collagene, la fibronectina ed i glicosaminoglicani (GAGs) è un processo mediato dal calcio [36]. Altri meccanismi proposti sono rappresentati dall'attività collagenasica, dall'inibizione della risposta infiammatoria precoce e della proliferazione dei fibroblasti nella placca. La somministrazione per via iniettiva non ha dimostrato benefici [37], mentre uno studio randomizzato vs placebo ha mostrato l'efficacia della somministrazione topica di un gel a base di verapamil. [38].

Collagenasi di Clostridium

La collagenasi di Clostridium è un enzima batterico purificato che attacca in maniera selettiva il collagene. L'efficacia di tale presidio è stata dimostrata in numerosi studi clinici, con un effetto positivo soprattutto sulla curvatura [39-41]. Recentemente, si è

concluso uno studio multicentrico internazionale che avrà lo scopo di confermare i positivi risultati preliminari dimostrati per tale soluzione terapeutica somministrata tramite iniezione intraplacca.

Interferone

I dati a nostra disposizione sull'interferone mostrano una promettente efficacia sul dolore e sulla curvatura [42-43]. Tuttavia, la mancanza di studi placebo-controllati su vasta scala impedisce di raccomandare l'interferone come terapia per la malattia di La Peyronie.

Iontoforesi

La iontoforesi consente di amplificare l'assorbimento locale dei farmaci, attraverso l'induzione di una forza elettrica. Uno studio italiano ha dimostrato l'efficacia della somministrazione di verapamil 5 mg e desametasone 8 mg attraverso iontoforesi nel ridurre il grado di curvatura e le dimensioni della placca nei pazienti affetti da IPP.[44]. Tuttavia, un trial più recente, randomizzato, placebo-controllato, non ha dimostrato alcun effetto della iontoforesi di verapamil 10 mg nel miglioramento della curvatura e delle dimensioni della placca.[45].

TERAPIA CON MEZZI FISICI

Estensori penieni

Utilizzati largamente in ortopedia, in chirurgia maxillo-faciale e nel morbo di Dupuytren, i dispositivi di trazione cutanea (estensori penieni) sono stati utilizzati nel trattamento della malattia di La Peyronie con buoni risultati in termini di miglioramento della curvatura. [46].

Terapia con onde d'urto (ESWT – Extracorporeal Shockwave Therapy)

I primi tentativi di impiego delle onde d'urto extracorporee per il trattamento dell'IPP risalgono alla fine degli anni '80. Successive esperienze italiane hanno avuto poco seguito, forse per la problematica adattabilità dei litotritori tradizionali a questo particolare campo di applicazione. L'adozione di un litotritore elettromagnetico di piccole dimensioni, a puntamento ecografico ha riportato in primo piano questa possibilità terapeutica. Alle iniziali proposte tedesche hanno fatto seguito numerose esperienze italiane. [47-49]

Attualmente i protocolli di ESWT (Extracorporeal Shock-Wave Treatment) prevedono che il paziente venga sottoposto ad un ciclo iniziale di 4 trattamenti settimanali, a 3000 O.U. per trattamento e con una frequenza di emissione pari a 120 colpi al minuto. Le più recenti innovazioni prevedono la possibilità di trattamenti più ravvicinati (a giorni alterni), una maggiore energia ($0,11 \text{ mJ/mm}^2$) e la ripetizione dei cicli di 4 trattamenti nel caso di risposta positiva.

In uno studio precedentemente condotto dal nostro gruppo di ricerca è emerso che la terapia con onde d'urto (ESWT) può migliorare in modo significativo la funzione erettile (IIEF-5 score), la sintomatologia dolorosa (VAS score) e la qualità della vita

dei pazienti (Qol) con IPP, se comparata al placebo. Inoltre, pur non essendo stati dimostrati effetti benefici sulla dimensione della placca e sulla curvatura del pene, nel gruppo trattato con ESWT si è dimostrata una stabilizzazione della malattia, se comparata alla progressione ed al peggioramento riscontrati nel gruppo placebo.[50]. Le placche fibrose sembrano rispondere meglio delle calcifiche che, a loro volta, sembrano richiedere un numero maggiore di trattamenti. Esiste una relazione tra la precocità del trattamento e la probabilità di risposta positiva.

Riassumendo, il trattamento farmaco-fisico trova corretta indicazione, quando la malattia sia in fase infiammatoria attiva localizzata ed il paziente giunga all'osservazione lamentando impedimenti all'attività sessuale di tipo esclusivamente meccanico (dolore all'erezione o incurvamento, in assenza di deficit della rigidità). Uno studio molto significativo condotto nella nostra scuola ha inoltre dimostrato l'efficacia dell'associazione quotidiana del taladafil 5 mg con la terapia ESWT nella gestione conservativa dei pazienti affetti da IPP e DE. Tale strategia terapeutica migliora notevolmente la funzione erettile e la qualità della vita rispetto alla sola terapia ESWT. [51].

TERAPIA CHIRURGICA

L'ideale obiettivo terapeutico del trattamento chirurgico nel morbo di La Peyronie dovrebbe essere quello di liberare il paziente dalla malattia, rimuovendo il tessuto

fibroso ed ottenendo il miglior risultato post operatorio su due fronti: la correzione dell' incurvamento e la restaurazione della piena efficienza penetrativa. In realtà, spesso il chirurgo si deve accontentare di raggiungere uno solo di questi obiettivi. Perché la terapia chirurgica dell' IPP possa avere buone probabilità di successo è necessario aggredire la malattia quando questa si trovi nella fase stabilizzata per una minor reazione cicatriziale. E' corretto porre indicazione all'intervento chirurgico quando siano presenti due condizioni:

- malattia in fase stabilizzata
- impedimento all' attività coitale

A sua volta, questa seconda condizione può verificarsi in seguito a:

- ostacolo meccanico alla penetrazione dovuto al grave incurvamento, in presenza di sufficiente rigidità
- deficit erettile funzionale che può essere secondario alla malattia o primitivo e concomitante

Per verificare la presenza di queste condizioni pre-operatorie è indispensabile attuare, come detto, un protocollo diagnostico completo che consenta, oltre all' inquadramento morfologico della malattia (estensione/infiltrazione della placca) anche una valutazione della funzionalità erettile. [52]

Completata l'accurata stadiazione della malattia (stadio patologico, estensione, situazione emodinamica) e stabilita l'indicazione all'intervento chirurgico; la scelta tra le diverse opzioni dipenderà in primo luogo dalla presenza o meno di una insufficienza erettile associata.

Le tecniche chirurgiche proposte per il trattamento dell'IPP possono essere così suddivise [8] :

- tecniche di raddrizzamento semplici
- incisione/i della placca ed innesti liberi di copertura
- asportazione completa della placca con aggiunta di innesti liberi o vascolarizzati
- corporoplastica di allungamento sulla guida di tutori endocavernosi soffici a spinta assiale, con singola incisione albuginea di rilassamento e innesto di vena safena
- impianto protesico di tipo idraulico o malleabile

2. STUDIO CLINICO

2.1 OBIETTIVI

L'obiettivo primario di questo studio è quello di valutare l'impatto del trattamento conservativo combinato, farmacologico e fisico, sulla riduzione della richiesta di intervento chirurgico nei pazienti affetti da Malattia di La Peyronie.

Gli endpoints secondari sono rappresentati dalla valutazione degli effetti di tale terapia combinata sulla funzione erettile, sul dolore all'erezione, sulle dimensioni della placca, sul grado di curvatura e sulla qualità della vita dei pazienti.

2.2 MATERIALI E METODI

Dal Giugno 2011 al Giugno 2013 sono stati arruolati 80 pazienti consecutivi sottoposti a visita ambulatoriale presso la nostra struttura, rispondenti ai seguenti criteri di inclusione:

- Età compresa tra 18 e 75 anni
- Diagnosi clinica ed ecografica di Malattia di La Peyronie
- Presenza di placca unica dimostrata all'ecografia peniena di dimensioni non superiori a 3.75 cm²
- Durata della malattia < 12 mesi
- Concomitante presenza di Disfunzione Erettile (IIEF-5 < 22)
- Presenza di erezione dolorosa (VAS score ≥ 5 – range 0-10)

- Presenza di recurvatum $\leq 30^\circ$, con misurazione ottenuta tramite goniometro dopo erezione farmacodotta con PGE1
- Assenza di qualsiasi precedente trattamento per la Malattia di La Peyronie
- Pazienti sessualmente attivi, impegnati in una relazione stabile con un'unica partner

Sono stati esclusi dallo studio:

- Pazienti affetti da coagulopatie
- Pazienti con infezioni delle vie urinarie o portatori di catetere vescicale a permanenza
- Pazienti con patologie vascolari del pene
- Pazienti affetti da eiaculazione precoce
- Pazienti affetti da ipogonadismo
- Pazienti con storia di interventi di prostatectomia radicale o altri interventi di chirurgia pelvica
- Pazienti con insufficienza epatica o renale
- Pazienti con diabete mellito non compensato
- Pazienti con gravi patologie cardiovascolari o portatori di pacemaker cardiaco
- Pazienti in terapia con nitrati
- Pazienti con storia di abuso di alcool
- Pazienti con anamnesi positiva per patologie del sistema nervoso centrale
- Pazienti sottoposti a terapia medica, fisica o chirurgica per Malattia di La Peyronie

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi (1:1). 40 pazienti sono stati

trattati con un ciclo di ESWT (Storz Duolith system – 2000 impulsi per trattamento con energia di 0.25 mJ/mm² ed una frequenza di emissione di 4 Hz) una volta a settimana per 4 settimane in combinazione con Tadalafil 5 mg compresse (1 cp/die) per 12 settimane e Paraminobenzoato di potassio (Potaba®) al dosaggio di 12 g/die per 20 giorni al mese per tre mesi (gruppo A). Altri 40 pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento (gruppo B).

I pazienti sono stati valutati al baseline, dopo 12 settimane (termine del trattamento) e dopo 24 settimane:

- La **funzione erettile** è stata valutata con questionario IIEF-5
- La **dimensione della placca** è stata valutata attraverso un'ecografia peniena dinamica dopo erezione farmacoindotta con PGE1
- Il **grado di curvatura** è stato valutato tramite goniometro in tempo reale dopo induzione dell'erezione tramite iniezione di PGE1
- Il **dolore** è stato valutato tramite scala VAS 0-10
- La **qualità di vita** è stata valutata tramite somministrazione di un questionario non validato ideato ed utilizzato routinariamente dal nostro team nei pazienti affetti da IPP.[50]. Il questionario consta di 5 domande, con punteggio attribuibile da 0 a 5 per ogni domanda (totale da 0 a 25).

A 24 settimane dall'inizio del trattamento, tutti i pazienti sono stati esaustivamente informati sulla possibilità di sottoporsi ad intervento chirurgico per IPP, presentando tutte le possibili alternative ed i rischi e benefici di ciascun tipo di intervento. Al termine del colloquio è stata fornita al paziente una brochure

informativa che contenesse tutto quanto discusso in corso di colloquio. A distanza di 7 giorni, il paziente è stato ricontattato per un nuovo colloquio durante il quale è stata valutata l'eventuale intenzione del paziente di sottoporsi ad intervento chirurgico.

Tutti gli eventi avversi sono stati registrati al baseline, a 12 e a 24 settimane di follow-up.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università "Federico II" di Napoli ed a tutti i pazienti è stato somministrato un consenso informato.

2.3 RISULTATI

Al baseline non sono riscontrabili differenze significative tra i due gruppi (Tabella 1).

	ESWT + Tadalafil + Potaba	No trattamento	P
Età (anni)	55.2 (30-70)	54 (24-76)	Ns
Durata malattia (mesi)	8.62 (5-11)	8.74 (5-11)	Ns
VAS Score	6.51 (5-8)	6.19 (5-9)	Ns
IIEF-5	14.16 (5-21)	14 (5-21)	Ns
Dimensioni placca (cm²)	1.41 (0.49 – 3.75)	1.53 (0.25 – 3.50)	Ns
Curvatura (gradi)	25.45 (15 – 30)	24.88 (10-30)	Ns
Qualità della vita	17.52 (13-23)	16.6 (10-21)	Ns

Tabella 1 – Valori dei parametri presi in esami al baseline nei due gruppi

I risultati dopo 12 e 24 settimane sono evidenziati nelle figure 1-5. Dopo 12 settimane VAS, IIEF-5 e QoL appaiono migliorati nel gruppo A, con differenze significative tra i due gruppi (Figure 1-3). Le dimensioni medie della placca e la curvatura media sono invariate nei due gruppi, con un lieve trend di aumento, non significativo, nel gruppo B (figure 4-5). A 24 settimane, i punteggi dei questionari IIEF-5 e QoL sono significativamente più elevati alti nel gruppo A rispetto al baseline ed ai valori del gruppo B, ove non si registra una modifica significativa rispetto al baseline per la funzione erettile. Il valore della scala VAS a 24 settimane risulta significativamente inferiore nel gruppo A rispetto al valore basale, rispetto al valore a 12 settimane e rispetto al gruppo B (Figure 1-3). Le dimensioni medie della placca e la curvatura peniena sono significativamente maggiori nel gruppo B rispetto al baseline e rispetto al gruppo A. (figure 4-5).

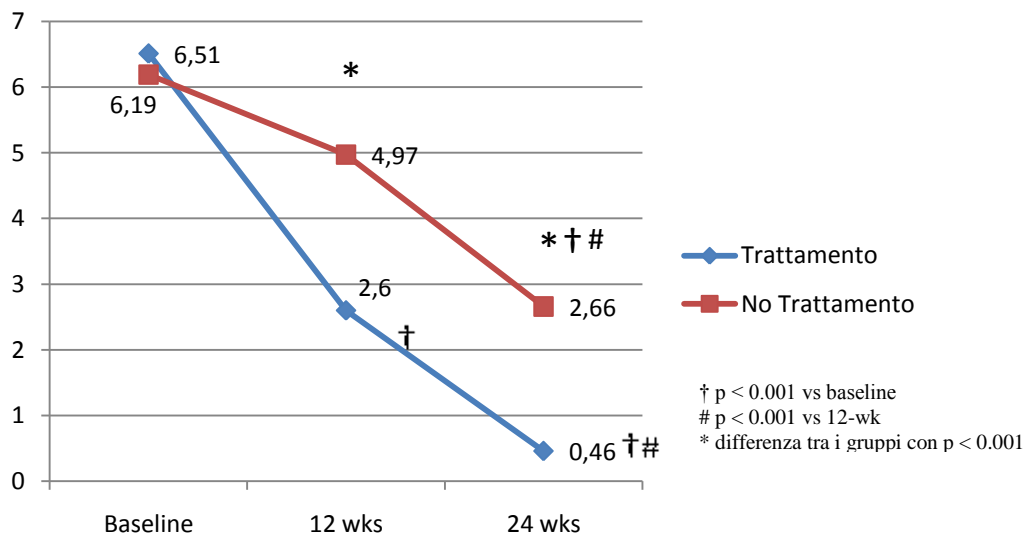


Figura 1 – Scala VAS al baseline, a 12 e a 24 settimane di follow-up

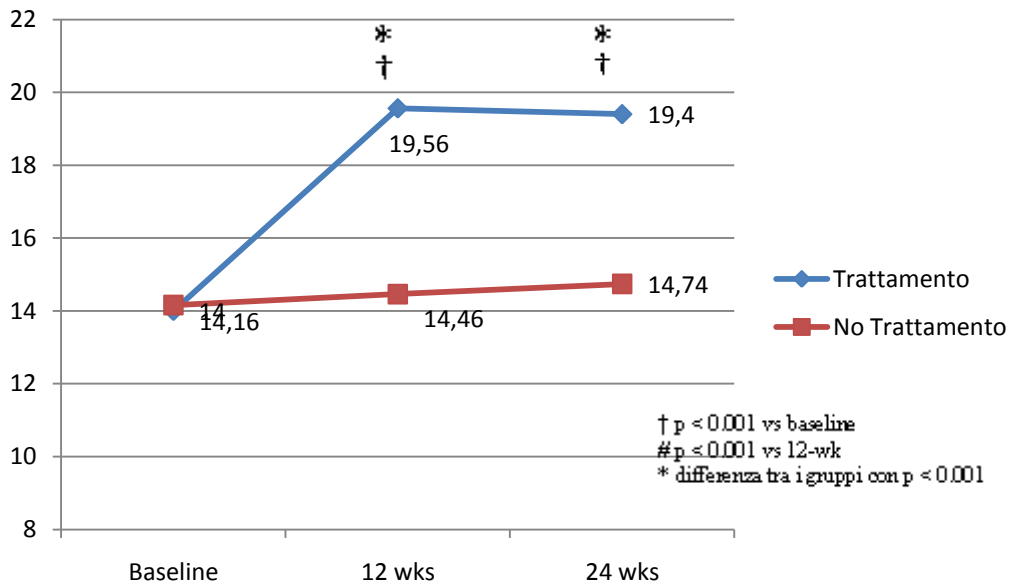


Figura 2 – IIEF-5 al baseline, a 12 e a 24 settimane di follow-up

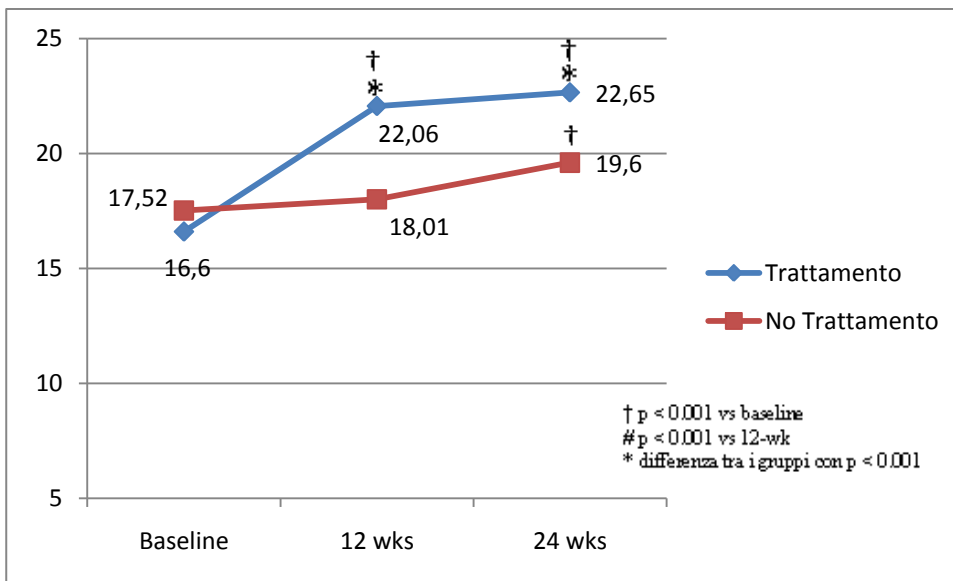


Figura 3 – QoL al baseline, a 12 e a 24 settimane di follow-up

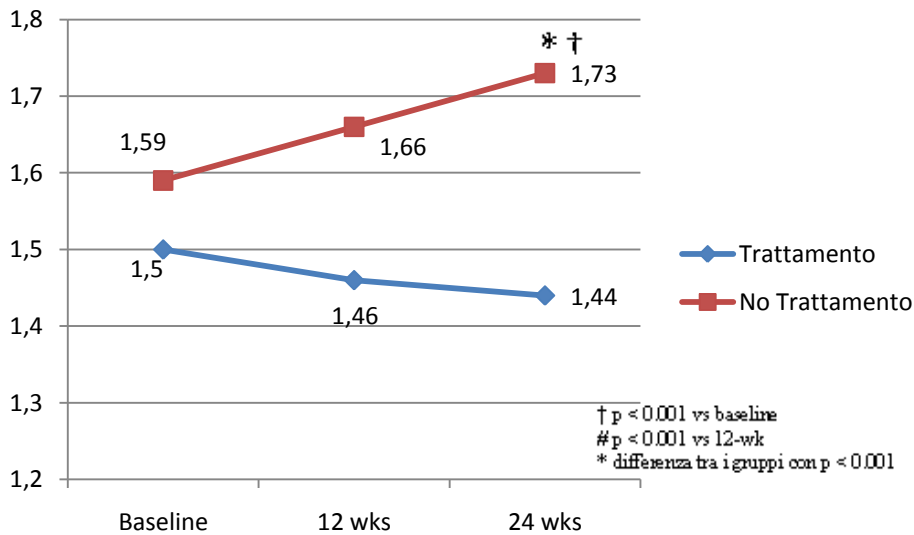


Figura 4 – Dimensioni della placca al baseline, a 12 e a 24 settimane di follow-up

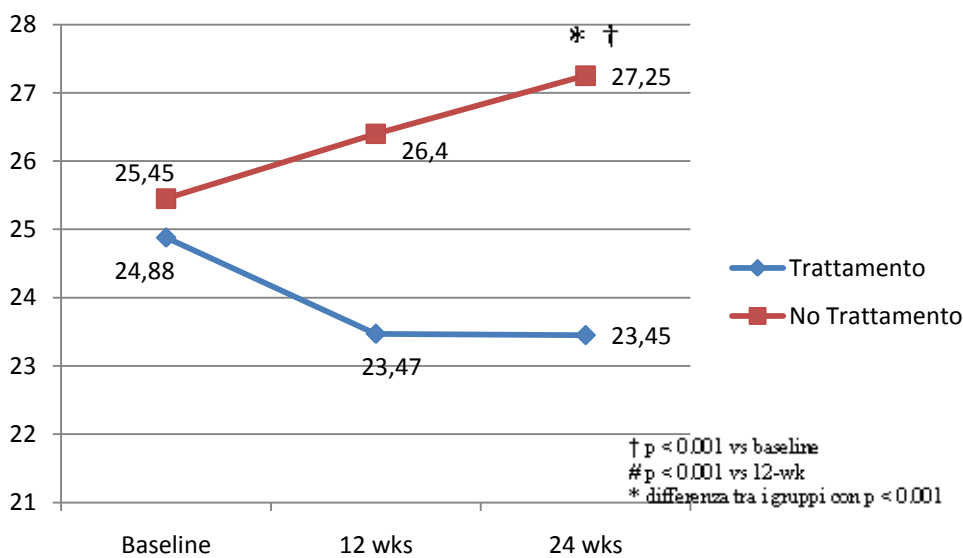


Figura 5 – Grado di curvatura al baseline, a 12 e a 24 settimane di follow-up

La richiesta di sottoporsi ad intervento chirurgico nei due gruppi è stata formulata da 15 su 40 pazienti (37,5%) nel gruppo A e di 26 su 40 pazienti (65%) nel gruppo B (tabella 2 – figura 6). La differenza tra i due gruppi in termini di richiesta di

chirurgia è risultata statisticamente significativa ($p < 0.005$ - tabella 3).

			Trattamento chirurgico		Totale
			No	Si	
Trattamento combinato	No (B)	Numero	14	26	40
		% nel gruppo	35,0%	65,0%	100,0%
		% del totale	17,5%	32,5%	50,0%
	Si (A)	Numero	25	15	40
		% nel gruppo	62,5%	37,5%	100,0%
		% del totale	31,3%	18,8%	50,0%
Totale		Numero	39	41	80
		% del totale	48,8%	51,3%	100,0%

Tabella 2 – Richiesta di intervento chirurgico nei due gruppi

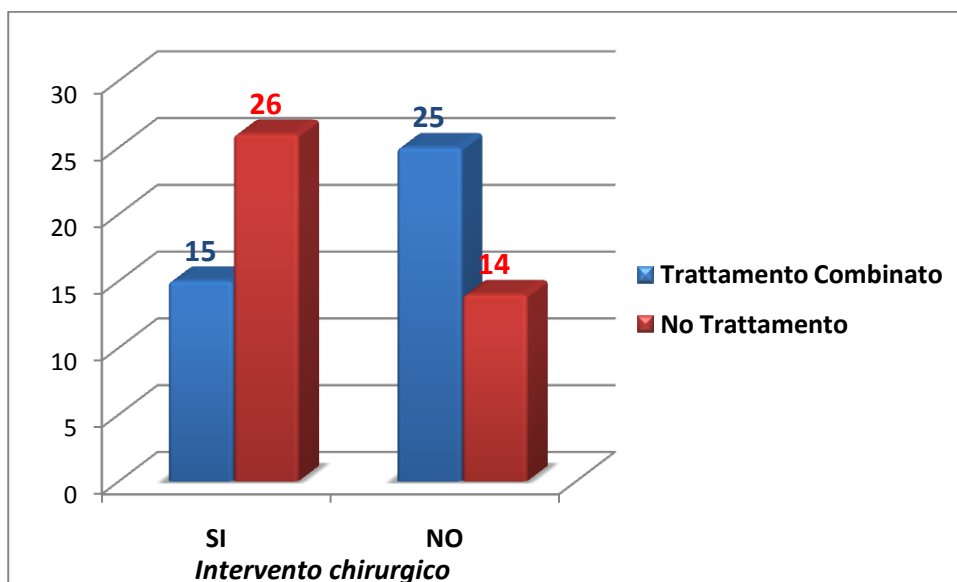


Figura 6 – Richiesta di intervento chirurgico nei due gruppi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,054 ^a	1	,014		
Continuity Correction ^b	5,003	1	,025		
Likelihood Ratio	6,133	1	,013		
Fisher's Exact Test				,025	,012
Linear-by-Linear Association	5,978	1	,014		
N of Valid Cases	80				

Tabella 3 – Analisi statistica di comparazione tra i gruppi in termini di richiesta di intervento chirurgico.

2.4 DISCUSSIONE

Il trattamento conservativo della Malattia di La Peyronie rappresenta una scelta ragionevole e gradita al paziente nei pazienti che presentano una malattia allo stadio iniziale, in presenza di sintomi e quando la placca al controllo ecografico non è ancora calcifica. [53-54]. Numerosi trattamenti sono stati proposti per la gestione conservativa della Malattia di La Peyronie, ma le linee guida europee non raccomandano in maniera precipua alcuno specifico trattamento.[8]. Tra questi, tuttavia, il paraminobenzoato di potassio (Potaba®) è l'unico principio inserito dalla Food and Drug Administration (FDA) come farmaco “probabilmente attivo” nel trattamento della malattia di La Peyronie. L'efficacia del Potaba nel trattamento dell'IPP è confermato anche da studi storici placebo-controllati. [23-24].

Le onde d'urto (ESWT) rappresentano un trattamento efficace nella gestione conservativa della Malattia di La Peyronie. In uno studio randomizzato, placebo

controllato condotto dal nostro gruppo di ricerca, abbiamo dimostrato che la terapia con onde d'urto è in grado di ridurre significativamente il dolore, di migliorare la funzione erettile e di stabilizzare la curvatura e le dimensioni della placca, se paragonata al placebo.[50].

In uno studio successivo, abbiamo dimostrato che associando alla terapia con onde d'urto una terapia giornaliera con Tadalafil 5 mg è possibile ottenere una maggiore efficacia sulla funzione erettile e determinare un miglioramento significativo della qualità di vita. [51]. Il Tadalafil, oltre che agire sulla funzione erettile, sembra avere anche un ruolo nel trattamento della fibrosi associata all'IPP.

Sulla base di tali dati, nel nostro Istituto, che rappresenta un centro di eccellenza europeo per la gestione dell'IPP, utilizziamo il triplice approccio ESWT – Potaba – Tadalafil come terapia in tutti i pazienti con Malattia di La Peyronie associata a disfunzione erettile, prima di proporre l'eventuale terapia chirurgica.

Per quanto è nelle nostre conoscenze, questo è il primo studio che valuta l'impatto di un trattamento conservativo sulla richiesta di intervento chirurgico nei pazienti affetti da IPP.

Il confronto con il gruppo non trattato dimostra come il trattamento combinato sia in grado di arrestare la progressione della patologia in senso di peggioramento della curvatura e dell'aumento di dimensioni della placca. Questo conferma i dati già evidenziati nello studio placebo-controllato del 2009.[50]. Inoltre, la terapia è in grado di agire in maniera significativa sulla funzione erettile e sul dolore, determinando un miglioramento significativo della qualità di vita.

La stabilizzazione della malattia ed il miglioramento complessivo della qualità di vita dei pazienti possono spiegare la minore richiesta di intervento chirurgico nei pazienti trattati con la terapia di combinazione. Nel gruppo dei pazienti non trattati, invece, hanno richiesto di essere sottoposti a terapia chirurgica maggiormente i pazienti in cui era riscontrabile un peggioramento della curvatura rispetto al baseline.

2.5 CONCLUSIONI

Nei pazienti con malattia di La Peyronie sintomatica, il trattamento conservativo attivo con ESWT in combinazione con terapia farmacologica a base di Potaba® e Tadalafil 5 mg è in grado di stabilizzare la malattia e di determinare una minore richiesta di intervento chirurgico a lungo termine da parte dei pazienti.

3. BIBLIOGRAFIA

- [1] Gelbard MK. Dystrophic penile calcification in Peyronie's disease. J Urol. 1988 Apr;139(4):738-40.
- [2] Kadioglu A, Küçükdurmaz F, Sanli O. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. Nat Rev Urol. 2011 Feb;8(2):95-106.
- [3] Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. J Urol. 1990 Dec;144(6):1376-9.
- [4] Martinez D, Ercole CE, Hakky TS, Kramer A, Carrion R. Peyronie's Disease: Still a Surgical Disease. Adv Urol. 2012;2012:2062-84.
- [5] Smith BH. Subclinical Peyronie's disease. Am J Clin Pathol. 1969 Oct;52(4):385-9.
- [6] Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. J Urol. 1991 Oct;146(4):1007-9.
- [7] La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, Boffini A, Colombo F, Andriani E, Natali A, Vaggi L, Catuogno C, Giustini M, Taggi F; SIMONA Study Group. Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years. Eur Urol. 2001 Nov;40(5):525-30.

- [8] Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, Vardi Y, Wespes E; European Association of Urology. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):543-52.
- [9] Nugteren HM, Nijman JM, de Jong IJ, van Driel MF. The association between Peyronie's and Dupuytren's disease. *Int J Impot Res.* 2011 Jul-
- [10] Gudmundsson KG, Jónsson T, Arngrímsson R. Association of Morbus Ledderhose With Dupuytren's Contracture. *Foot Ankle Int.* 2013 Jun;34(6):841-5.
- [11] Abrahamy R, Leiter E. Post-traumatic segmental corpus cavernosum fibrosis: the diagnostic value of cavernosography and the surgical correction by cavernosum-cavernosum shunt. *J Urol.* 1980 Feb;123(2):289-90.
- [12] Zorba OU, Sirma S, Ozgon G, Salabas E, Ozbek U, Kadioglu A. Comparison of apoptotic gene expression profiles between Peyronie's disease plaque and tunica albuginea. *Adv Clin Exp Med.* 2012 Sep-Oct;21(5):607-14.
- [13] Lucattelli M1, Lunghi B, Fineschi S, Mirone V, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Longo N, Imbimbo C, De Palma R, Sorrentino R, Lungarella G, Cirino. A new mouse model of Peyronie's disease: an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 target genes during the development of penile changes. *Biochem Cell Biol.* 2008;40(11):2638-48.

- [14] Noss MB, Day NS, Christ GJ, Melman A. The genetics and immunology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2000 Oct;12 Suppl 4:S127-32.
- [15] Hambleton G, Macleod AF, Binless JT. Is Peyronie's disease iatrogenic? *J R Coll Gen Pract.* 1983 Jan;33(246):60.
- [16] Cavallini G, Paulis G. Improvement of chronic Peyronie's disease symptoms after diabetic compensation: a retrospective study. *Urology.* 2013 Apr;81(4):794-8.
- [17] Kalokairinou K, Konstantinidis C, Domazou M, Kalogeropoulos T, Kosmidis P, Gekas A. US Imaging in Peyronie's Disease. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:63.
- [18] Bellorofonte C, Dell'Acqua S, Mastromarino G, Tombolini P, Ruoppolo M, Zaatar C, Ferri PM, Tagliaferri A, Bazza D, De Brabant A, et al. [Penile nuclear magnetic resonance (NMR)]. *Arch Ital Urol Androl.* 1994 Sep;66(4):187-93. [Article in Italian]
- [19] Hauck EW, Bschleipfer T, Diemer T, Manning M, Schroeder-Printzen I, Weidner W. Long-term results of plaque thinning with carbide burs, small incisions and venous grafting for correcting complex penile curvature in Peyronie's disease: poor results of an "ideal" approach. *J Urol.* 2002 May;167(5):2070-3.
- [20] Traber MG, Vitamin E. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, & Ross AC eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 10th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1999: 347–362

- [21] Ahuja SK, Sikka SC, Hellstrom WJ. Stimulation of collagen production in an in vitro model for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 1999; 11: 207-212 [PMID: 10467520]
- [22] Pryor JP, Farell CF. Controlled clinical trial of vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol* 1983; 9: 41-45
- [23] Shah PJR, Green NA, Adib RS, Hamilton Stewart PA, Smith P, Coxon R. A multicentre double-blind controlled clinical trial of potassium para-amino-benzoate (POTABA1) in Peyronie's disease. *Progr Reprod Biol Med J* 1983; 9: 61-67
- [24] Weidner W, Hauck EW, Schnitker J. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol* 2005; 47: 530-535; discussion 535-536
- [25] Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, Ros CT, Sogari PR, Souto CA. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1999; 162: 2003-2005
- [26] Kadioglu A, Tefekli A, Köksal T, Usta M, Erol H. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000; 12: 169-175
- [27] Akkus E, Carrier S, Rehman J, Breza J, Kadioglu A, Lue TF. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994; 44: 291-295

- [28] Prieto Castro RM, Leva Vallejo ME, Regueiro Lopez JC, Anglada Curado FJ, Alvarez Kindelan J, Requena Tapia MJ. Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int* 2003; 91: 522-524
- [29] Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001; 88: 63-67
- [30] Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, Vitali G. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002; 89:895-900
- [31] Ferrini MG, Kovanecz I, Nolzco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006; 97: 625-633
- [32] Chung E, Deyoung L, Brock GB. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med* 2011; 8: 1472-1477
- [33] Bodner H, HOWARD AH, KAPLAN JH. Peyronle's disease: cortisone-hyaluronidase-hydrocortisone therapy. *J Urol* 1954; 72: 400-403
- [34] Winter CC, Khanna R. Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol* 1975; 114: 898-900

- [35] Cipollone G, Nicolai M, Mastroprimiano G, Iantorno R, Longeri D, Tenaglia R. Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease. *Arch Ital Urol Androl* 1998; 70: 165-168
- [36] Roth M, Eickelberg O, Kohler E, Erne P, Block LH. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5478-5482
- [37] Shirazi M, Haghpanah AR, Badiee M, Afrasiabi MA, Haghpanah S. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 467-471
- [38] Fitch WP, Easterling WJ, Talbert RL, Bordovsky MJ, Mosier M. Topical verapamil HCl, topical trifluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease--a placebo-controlled pilot study. *J Sex Med* 2007; 4: 477-484
- [39] Gelbard MK, Lindner A, Kaufman JJ. The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1985; 134: 280-283
- [40] Gelbard MK, James K, Riach P, Dorey F. Collagenase vs. placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double blind study. *J Urol* 1993; 149: 56-58
- [41] Jordan GH. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J Sex Med* 2008; 5: 180-187

- [42] Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 89-94
- [43] Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, Cockerham Y, Myers L, Sikka SC, Venable D, Honig S, McCullough A, Hakim LS, Nehra A, Templeton LE, Pryor JL. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 2006; **176**: 394-398
- [44] Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Giurioli A, Jannini EA, Vespasiani G. A prospective, randomized study using transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *J Urol* 2004; 171: 1605-1608
- [45] Greenfield JM, Shah SJ, Levine LA. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007; 177: 972-975
- [46] Bellorofonte C, Ruoppolo M, Tura M, Zaatar C, Tombolini P, Menchini Fabris GF [Possibility of using the piezoelectric lithotripter in the treatment of severe cavernous fibrosis]. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*. 1989 Dec;61(4):417-22 [Article in Italian].

[47] Giannotti P, Marconi A, Murzi P, Pistolesi D. . [Therapeutic considerations in induratio penis plastica]. Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1988 Mar;60(1):67-72

[Article in Italian]

[48] Colombo F, Nicola M. [Peyronie's disease: ultrasonographic follow-up of ESWT]. Arch Ital Urol Androl. 2000 Dec;72(4):388-91. [Article in Italian]

Source

[49] Hauck EW, Mueller UO, Bschleipfer T, Schmelz HU, Diemer T, Weidner W. Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: exploratory meta-analysis of clinical trials. J Urol 2004; 171: 740-745

[50] Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Verze P, Mangiapia F, Creta M, Mirone V. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. Eur Urol 2009; 56: 363-369

[51] Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, Verze P, Fusco F, Mirone V. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. Int J Androl 2012; 35: 190-195

[52] Segal RL, Burnett AL. Surgical Management for Peyronie's Disease. World J Mens Health. 2013 Apr;31(1):1-11.

[53] Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 2006;175(6):2115-8

[54] Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl* 2000;21(3):347-54