

# LA RIABILITAZIONE SESSUALE NEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A PROSTATECTOMIA RADICALE

G.M. Colpi e G.F. Contalbi

Servizio di Andrologia

Ospedale San Paolo, Milano

**Nonostante i continui miglioramenti nell'approccio anatomico-chirurgico alla prostatectomia radicale retropubica, la disfunzione erettiva rappresenta ancora una complicanza di particolare rilevanza, che condiziona fortemente la qualità di vita del paziente.**

**10-90%**

**Lo scopo fondamentale del trattamento riabilitativo della funzione sessuale del paziente sottoposto a prostatectomia radicale è duplice:**

**Permettere una ripresa della funzione erettiva adeguata ad un rapporto**

**Impedire i processi di tipo fibrotico-involutivo che colpiscono elettivamente e precocemente il pene (azione antifibrotica)**

**Tra le varie casistiche riportate in letteratura di particolare rilevanza è stata quella relativa allo studio di Miyao (2001) che, utilizzando l'NPT test e questionari somministrati pre e post intervento ha identificato due variabili:**

**il recupero della capacità erettiva è correlabile alla situazione preoperatoria del paziente**

**la possibilità di ottenere rapporti penetrativi è correlabile all'età dell'individuo**

I meccanismi fisiopatologici che sostengono il deficit erettivo post-RRP non sono perfettamente noti e sono stati attribuiti ora a lesione prevalentemente **neurogenica**, ora a lesione **vasculogenica** o **mista**

Molti Autori specie in passato hanno sostenuto alla base della disfunzione vasculogenica una **alterazione di tipo arteriogenico**, da alcuni almeno in parte attribuita ad un danno del sistema delle arterie pudende accessorie.

Più recentemente si pensa a una  
alterazione a carico del sistema di  
corporo-occlusione.

In letteratura viene riportata una  
prevalenza di danno corporo-occlusivo  
dopo prostatectomia radicale tra il 5 %  
ed il 35% (De Luca, 1996;  
Mulhall, 2002)

**Mulhall (2002) correla l'incidenza  
di inattivazione del SCO al periodo  
postoperatorio per cui si passa  
da 14% dopo 4 mesi  
dall'intervento a 35% dopo 9 mesi**

Moreland (2002) associa il danno neurovascolare alla **diminuzione della tensione di ossigeno** che rappresenterebbe il fattore responsabile dell'**aumentata produzione di collagene** e in definitiva della fibrosi perniciosa associata alla disfunzione veno-occlusiva

**denervazione**

User, 2003

**ipossia cronica**

**stimolo apoptosi  
cellule muscolari lisce del c.c.**

**Disfunzione veno-occlusiva**

**fibrosi peniena**

Frailman (1999) da accurate valutazioni morfometriche riporta una **riduzione dell'8% della lunghezza del pene e una riduzione del 9% della circonferenza** dopo RRP, anche con tecnica nerve sparing.

Tali variazioni volumetriche si osservano più **spiccatamente nei primi 4-8 mesi post-intervento** e potrebbero essere correlate ai fenomeni di fibrosi ipossica e di atrofia muscolare da denervazione

la **riduzione volumetrica dell'organo in taluni individui risulta più marcata, con riduzioni della lunghezza *stretched* anche di 1cm (User, 2003)**

**PECULIARITA' DEL DEFICIT ERETTIVO NEL  
PAZIENTE SOTTOPOSTO A RRP:**

**libido buona**

**significativo danno organico**

**compromissione prevalente della  
rigidità**

**Ad oggi ben pochi dubbi esistono sulla  
necessità di una riabilitazione sessuale  
del paziente prostatectomizzato**

**Tuttavia vi sono ancora incertezze sul  
momento in cui iniziare il trattamento  
riabilitativo, la durata e la scelta del  
farmaco più appropriato**

Sulla base dei meccanismi fisiopatologici della disfunzione erettiva secondaria a chirurgia prostatica radicale si impone una **RIABILITAZIONE PRECOCE**, proprio allo scopo di prevenire i processi di fibrosi peniena.

**A sostegno di una precoce  
riabilitazione di tipo "ossigenante"  
intervengono gli studi intrapresi  
inizialmente da Jung (2002) che ha  
verificato, su ratti assoggettati a  
trauma dei nervi erettivi, il  
ripristino della capacità erettiva  
dopo somministrazione di un'alta  
tensione di Ossigeno, che comporta  
la sintesi di un ormone di crescita  
in grado di stimolare le fibre  
contenenti NOSintetasi**

**RIABILITAZIONE SESSUALE IN RRP:**

**VACUUM DEVICES**

**ICI DI SOSTANZE VASOATTIVE**

**TERAPIA PER OS**

**PROTESI PENIENE**

# VACUUM DEVICE

IL VACUUM DEVICE a scopo riabilitativo nel prostatectomizzato viene utilizzato **senza anello di costrizione.**

Il principio d'azione della metodica è la **ossigenazione forzata passiva**, indotta tramite l'applicazione di forze di **suzione.**

## VACUUM DEVICE

Una funzione complementare è l'effetto **"stretching"** esercitato sul pene, con ostacolo alle precoci variazioni morfometriche oltre che funzionali.

L'utilizzo dell'apparecchio deve essere precoce, convenzionalmente dopo un mese dall'intervento e costante, a cadenza di **3 volte/sett.**

Sono attualmente aneddotici i casi rari di fibrosi peniena indotta da vacuum device.

## VACUUM DEVICE

**Il vacuum device è stato proposto come monotrattamento o attualmente in combinazione ad altre terapie. La associazione con somministrazione orale di sildenafil 50-100mg può avere effetto sinergico.**

**Altra alternativa è la combinazione con un gel a base di papaverina 20% o alprostadil previo massaggio balanico.**

# ICI

**Le iniezioni endocavernose con  
sostanze vasoattive rappresentano  
la metodica riabilitativa più  
collaudata nel paziente sottoposto  
a RRP.**

## ICI

Inizialmente la terapia intracavernosa con farmaci vasoattivi è stata utilizzata a scopo "sintomatico", essendo l'unica possibilità non chirurgica di ottenere erezioni più o meno idonee all'attività sessuale. Dalla osservazione che in tali pazienti in trattamento cronico si verificava nel tempo un recupero almeno parziale delle erezioni, che permetteva la riduzione della dose efficace, è scaturito il concetto di riabilitazione. **Si è passati così da trattamento sintomatico a trattamento causale.**

**ICI**  
metodica di riabilitazione con risultati  
soddisfacenti:

**ripresa di:**

**95% erezioni farmacologicamente  
indotte**

**10% erezioni spontanee**

**(Sharlip, 1997; Montorsi, 1997;  
Claro, 2001)**

## ICI

**Montorsi (2002) con uno schema posologico di 3 ICI/sett per 12 settimane iniziato precocemente ha verificato un recupero delle erezioni spontanee nel 67% di pz versus il 20% di soggetti che hanno iniziato tardivamente il trattamento**

ICI

**Anche se a lungo termine la terapia endocavernosa non modifica i parametri misurabili con l'NPT, si ottengono comunque un miglioramento delle erezioni spontanee fino nell'88% dei casi.**

ICI

L'utilizzo monosettimanale può essere insufficiente per una adeguata funzione riabilitativa.

Peraltro il dosaggio del farmaco utilizzato deve essere inferiore da quello inducente una erezione rigida, questo per ottimizzare l'ossigenazione dei tessuti.

Com'è noto in stato di erezione rigida si verifica il sequestro di sangue all'interno dei corpi cavernosi, con l'abolizione dell'afflusso arterioso e conseguente calo della tensione di ossigeno

ICI

**L'agente che si utilizza solitamente è l'alprostadil, analogo sintetico della PGE1**

**Il trattamento va iniziato con dosaggi molto bassi (3µg), in quanto è nota la particolare iperresponsività del prostatectomizzato al farmaco vasoattivo soprattutto dopo le prime somministrazioni.**

ICI

**Nei casi non responsivi alla monoterapia si possono utilizzare dei cocktails farmacologici che tra l'altro permettono di diluire la possibilità di effetti collaterali tipici degli alti dosaggi in monoterapia.**

**Papaverina**  
**Fentolamina**

## ICI

L'acceptabilità del trattamento è il vero limite delle ICI: è necessario pertanto una adeguata preparazione del paziente già prima dell'intervento (Lebret, 1999)

### COMPLICANZE:

dolore in sede penieno-perineale (30%)

nodulo penieno (13%)

erezione prolungata / priapismo (6%)

drop out = 28-87%

# TERAPIA ORALE

Con l'identificazione degli **INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI 5 (PDE5i)** si è pervenuti ad un nuovo approccio nel trattamento e nella riabilitazione del paziente sottoposto a RRP, che può essere proposto:

- **come terapia complementare alla riabilitazione di tipo iniettivo (PGE1 analoghi) endocavernosa che ad oggi rappresenta il gold standard**
- **come protocollo alternativo al trattamento iniettivo endocavernoso**

## TERAPIA ORALE

Il **sildenafil** è stato il capostipite tra i PDE5i di cui sia stata verificata l'efficacia clinica in differenti studi ed è ovviamente il principio attivo di cui si ha più esperienza nella riabilitazione del prostatectomizzato.

Tuttavia altri agenti più recenti (**tadalafil**, **vardenafil**) risultano altrettanto potenti, hanno lo **stesso meccanismo d'azione** ma **differenze farmacologiche** che potrebbero essere sfruttate con maggior vantaggio a scopo riabilitativo.

## TERAPIA ORALE

In particolare il **tadalafil** presenta delle **caratteristiche peculiari** che lo rendono potenzialmente il farmaco di elezione nella fase di riabilitazione del paziente sottoposto a RRP:

- **Efficacia e selettività**
- **Azione prolungata (36h)**
- **Scarsi effetti collaterali**

## TERAPIA ORALE

**Il meccanismo fisiopatologico su cui si innesta la funzione riabilitativa dei PDE5i è:**

- **la soppressione della sintesi di collagene TGF $\beta$ 1 mediata specialmente a livello delle cellule muscolari lisce vasali**

Fraiman, 1999

## TERAPIA ORALE: I-PE5

E' necessaria la **integrità nervosa per garantire l'efficacia del farmaco**: l'azione del tadalafil si correla, come per gli altri PDE5i, al rilascio di NO dalle terminazioni nervose non adrenergiche – non colinergiche (NANC).

Un aspetto cruciale nel normale processo erettivo è infatti legato all'azione di **rilascio della nitrossido sintetasi (NOS) secondaria alla stimolazione neuronale**.

Podlasek, 2001

## TERAPIA ORALE: PDE5i

La lesione nervosa associata alla prostatectomia radicale si accompagna tipicamente ad una **drammatica riduzione di una delle isoforme di nitrossido sintetasi: la NOS I** (le isoforme II e III di questa proteina rimangono invariate).

Il **calo della tensione di ossigeno** conseguente è il fattore responsabile della **umentata produzione di collagene**

Podsalek, 2001

## TERAPIA ORALE

### **FATTORI CONDIZIONANTI LA RISPOSTA DEL PROSTATECTOMIZZATO (RRP) AL TRATTAMENTO RIABILITATIVO CON PDE5i:**

- 1) **ENTITA' DEL RISPARMIO VASCOLO-NERVOSO**
- 2) **STADIO PATOLOGICO DELLA MALATTIA**
- 3) **SITUAZIONE ERETTIVA PREOPERATORIA**
- 4) **ETA' DEL SOGGETTO**

Non è risultato di particolare rilievo il mappaggio nervoso intraoperatorio (Cavermap) per la sua scarsa specificità.

Meuleman, 2003

## TERAPIA ORALE

### ENTITA' DEL RISPARMIO VASCOLO-NERVOSO

Nei prostatectomizzati (RRP) con tecnica nerve-sparing bilaterale una ripresa della funzione erettiva si osserva in circa il 43% dei casi in cui sia stato utilizzato il sildenafil, con punte fino all'80% a seconda degli studi clinici, ma la capacità penetrativa è inferiore.

In soggetti NNS-RRP o MNS-RRP i risultati sono nettamente inferiori (13-29%)

Da studi preliminari sul **tadalafil** vengono riportati in letteratura dati di efficacia sovrapponibili a quelli del sildenafil. Gresser, 2003

## TERAPIA ORALE

### ENTITA' DEL RISPARMIO VASCOLO-NERVOSO

La riabilitazione nel prostatectomizzato senza risparmio nervoso o con risparmio monolaterale, in consonanza a quanto succede con il sildenafil, dovrebbe essere eseguita con i dosaggi più alti di **tadalafil**, in quanto solo con posologie elevate il farmaco è in grado di utilizzare la reazione dell' NO endoteliale, anche in presenza di una compromissione delle vie nervose. D'altronde è già noto col sildenafil che **la risposta farmacologica non si correla al tempo** intercorso tra atto chirurgico ed inizio della terapia, **ma al dosaggio utilizzato.** Zippe, 2000

## TERAPIA ORALE

### ENTITA' DEL RISPARMIO VASCOLO-NERVOSO

Infatti già differenti studi eseguiti con l'utilizzo del sildenafil avevano mostrato una efficacia del farmaco non evidente nell'immediato post-operatorio ma successivamente, addirittura dopo 9 mesi, probabilmente con la ripresa dei nervi dallo "stupor" chirurgico.

Ciononostante **un precoce trattamento col tadalafil o con gli altri PDE5i incrementa le possibilità di recupero neurogeno post-operatorio.**

Hong, 1999; Zagaja, 2000; McCullough, 2001

## TERAPIA ORALE

### ENTITA' DEL RISPARMIO VASCOLO-NERVOSO

Valutazioni eseguite con l' ausilio della erettometria notturna in pazienti RRP sottoposti a trattamento riabilitativo notturno con sildenafil e preliminarmente con tadalafil hanno documentato **miglioramenti della funzione erettiva notturna non associata a stimolazione sessuale.**

Terradas, 2001; Padma-Nathan, abstr.1402, AUA 2003

Già in precedenti valutazioni la stimolazione delle erezioni notturne ha evidenziato un miglioramento del recupero spontaneo delle erezioni associate alla stimolazione sessuale.

Montorsi 2001

## TERAPIA ORALE

### STADIO PATOLOGICO DELLA MALATTIA

Una riabilitazione con tadalafil è auspicabile anche nel **grafting surale** utilizzato recentemente nella prostatectomia radicale retropubica. La tecnica del grafting surale rende valida l'applicazione di questi farmaci in pazienti che non possono essere sottoposti a risparmio nervoso in quanto portatori di eteroplasie ad elevato stadio, ad elevato rischio di margini positivi o con malattia localmente avanzata. Anche con l'utilizzo di un innesto nervoso autologo viene raccomandata una **precoce riabilitazione da attuare già dopo 6 settimane dall'intervento.**

Anastasiadis, 2003; Chang, 2003

## TERAPIA ORALE

### ETA' DEL SOGGETTO

Sebbene non vi siano ancora chiari dati per quanto riguarda specificatamente il tadalafil, i PDE5i risultano **poco efficaci nel paziente prostatectomizzato in età avanzata**, sia pure in presenza di un risparmio nervoso. E' probabile una interferenza anche di tipo ormonale, dato che per una azione ideale del farmaco è richiesto un equilibrio dell'assetto ormonale ed in particolar modo dei valori di testosterone (calo del T, calo di NOSintetasi ?).

Noldus, 2002

## TERAPIA ORALE

**La terapia orale con PDE5i è stata proposta in associazione con ICI.**

**Da studi preliminari (Alej, 2003) si è verificato una ripresa delle erezioni più precoce nel trattamento combinato (4 mesi) rispetto al solo ciclo ICI (6 mesi)**

# **RIABILITAZIONE SESSUALE IN RRP**

**Trattamento sequenziale**

**Trattamento combinato**

**Durata: > un anno**