- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.123 Sat, 27 Apr 2024, 10:34:36

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Vol. 98, N. 4, Aprile 2007
Pagg. 248-251

Informazioni: dalle riviste

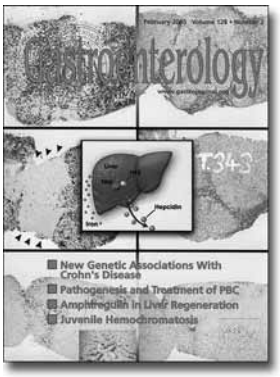
Rofecoxib nella chemioprevenzione degli adenomi colonrettali

Recenti studi epidemiologici e clinici hanno indicato che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) esplicano un effetto antineoplastico nel colon e nel retto attraverso l'inibizione delle ciclossigensi, che sono gli enzimi che producono le prostaglandine. In questo processo è impegnata l'inibizione dell'isoforma COX-2 (**Marnet V, Dubois BN. COX-2: a target for colon cancer prevention. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2002; 42: 55**). Queste conoscenze hanno indotto ad usare farmaci inibitori della COX-2 per la chemioprevenzione dei tumori del colon e del retto, preferendoli ai FANS non selettivi, onde evitare il rischio di effetti tossici gastrointestinali.

È noto che gli adenomi del colon e del retto sono concordemente considerati precursori di gran parte dei tumori colon-rettali e che la prevenzione degli adenomi può tradursi nella prevenzione di questi tumori. Secondo questi concetti l'osservazione di un adenoma è considerata un punto di riferimento ("end point") negli studi clinici sulla prevenzione colonrettale.

Nell'ambito di queste ricerche Baron et al hanno condotto uno studio randomizzato sull'uso del rofecoxib, un inibitore selettivo della COX-2 (**Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemioprevention of colorectal adenomas. Gastroenterology 2006; 131: 1764**).

Gli autori hanno studiato 2587 soggetti con un'anamnesi recente di adenomi, istologicamente confermati, che sono stati assegnati, con criterio random, a ricevere 25 mg di rofecoxib o placebo. La principale ipotesi di lavoro proposta è stata che il trattamento per 3 anni con rofecoxib possa ridurre il rischio di sviluppare un adenoma colonrettale tra soggetti ad alto rischio. A questo fine sono stati considerati ad alto rischio i soggetti che presentavano, all'inizio dello studio: 1) un adenoma di 10 più cm, 2) un adenoma con quadro istologico villoso o tubulo-villoso, 3) 2 o più adenomi, 4) età inferiore a 55 anni alla prima diagnosi di adenoma e 5) presenza nell'anamnesi familiare di un carcinoma colonrettale in parenti di primo grado. Gli autori ritengono che, seguendo questi criteri, almeno due terzi dei partecipanti allo studio si siano trovati a più elevato rischio di carcinoma.



In questo studio clinico randomizzato a doppio cieco gli autori hanno osservato che il trattamento con 25 mg pro die di rofecoxib riduce il rischio a 3 anni di ricorrenza di adenoma colonrettale in pazienti che presentano una storia clinica di adenoma ricorrente e che la riduzione di rischio è risultata simile per tutti i tipi di adenoma, anche per le lesioni avanzate. Tuttavia gli autori ritengono che i pazienti con adenomi in fase avanzata possono trarre un minore beneficio, in termini di rischio relativo, rispetto ai pazienti che presentano soltanto adenomi tubulari di piccole dimensioni.

È stato rilevato che l'effetto del trattamento con rofecoxib non è risultato influenzato da differenze nelle abitudini dei pazienti, compreso l'uso di basse dosi di aspirina. Inoltre, nell'anno seguente alla sospensione del rofecoxib, i pazienti trattati con questo farmaco hanno presentato un rischio lievemente aumentato di adenoma, peraltro non di tipo avanzato. Gli autori ritengono, tuttavia, che la tendenza a un lieve aumento di rischio con il passare del tempo, possa indicare una diminuzione dell'effetto protettivo del rofecoxib.

I pazienti trattati con rofecoxib hanno presentato un maggiore numero di eventi avversi, compresi aumentato rischio di episodi trombotici cardiovascolari e gravi eventi a carico delle vie digestive superiori.

Gli autori riferiscono che l'effetto protettivo del rofecoxib è stato osservato in quasi tutti i pazienti e che la minore riduzione del rischio rilevata nei soggetti con adenoma avanzato all'inizio dello studio potrebbe essere dovuta al caso oppure alla presenza di una mucosa colonrettale particolarmente predisposta alla carcinogenesi.

Gli autori rilevano che il meccanismo di azione del rofecoxib non è ancora del tutto chiarito. Un meccanismo potrebbe consistere nell'inibizione della sintesi delle prostaglandine che sono implicate nella carcinogenesi colonrettale (Marnet et al, *loc cit*); tuttavia possono essere implicati altri meccanismi non in correlazione con la COX-2, come sarebbe dimostrato dall'effetto dell'aspirina nel ridurre lo sviluppo degli adenomi colonrettali.

Gli autori concludono affermando che, pur tenendo presenti gli effetti collaterali del rofecoxib, la chemioprevenzione con questo farmaco può consentire un prolungamento degli intervalli di tempo nei controlli colonscopici, riducendo altresì la necessità della polipectomia.

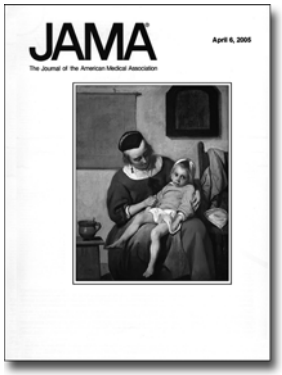
Nel commentare questi risultati Lynch (**Lynch PM. Is the demonstration of adenoma reduction a Pyrrhic victory? Gastroenterology 2006; 131: 2003**) richiama l'attenzione sugli effetti cardiovascolari molto significativi che un trattamento con rofecoxib comporta, analogamente ad altri inibitori della COX-2, e si pone la domanda se l'effetto positivo nella prevenzione degli adenomi colonrettali ottenibile con questo farmaco non sia in realtà "una vittoria di Pirro". L'autore ricorda, a questo proposito, che recenti studi hanno indicato che gli inibitori della ciclossigenasi, oltre a complicanze cardiovascolari, possono anche dar luogo a effetti collaterali renali. L'autore conclude il suo commento ritenendo che la bilancia tra effetti tossici cardiovascolari ed effetti positivi sulla prevenzione degli adenomi colonrettali collegati alla terapia con rofecoxib non sia tale da giustificare l'uso di questo farmaco nei pazienti con storia di adenomi non famigliari. Nel caso di adenomi famigliari o di carcinoma colonrettale invasivo, l'uso degli inibitori della ciclossigenasi, come anche quello dei FANS, è invece, secondo l'autore, giustificato.

Terapia farmacologica della preipertensione

I valori di pressione arteriosa che si collocano tra quelli chiaramente, e concordemente, ritenuti normali e quelli che sono riconosciuti definitivamente ipertensivi, caratterizzano quella che attualmente è definita "preipertensione" (**Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High**

A cura di Giuliano Rossi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.123 Sat, 27 Apr 2024, 10:34:36



Blood Pressure: the JNC7 Report. JAMA 2003; 289: 2560 (erratum, JAMA 2003; 290: 197)) (vedi questa Rivista, vol. 94, pag. 470, ottobre 2003 e vol. 98, pag. 62, gennaio 2007). Questo termine ha sostituito quello di "ipertensione di confine" ("borderline") o "pressione ai limiti alti del normale" ("high-normal") per indicare valori pressori tra 120/80 e 139/89 mmHg. L'importanza di questa condizione risiede nell'osservazione che la preipertensione è un precursore dell'ipertensione, che si può associare con altri fattori di rischio cardiovascolare e con aumentato rischio di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari.

Uno studio clinico controllato con placebo si è proposto di verificare se un precoce trattamento della "preipertensione" consente di prevenire o ritardare la comparsa di ipertensione (> 140/90) (**Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al, for the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotesin-receptor blocker. N Engl J M 2006; 354: 1685**). In questo studio un gruppo di soggetti con preipertensione è stato trattato con il bloccante il recettore per l'angiotensina candesartan (16 mg pro die) per due anni; un altro gruppo, corrispondente per età e sesso, è stato trattato, per lo stesso periodo, con placebo; in una seconda fase tutti i partecipanti sono stati trattati per due anni con placebo. Come punto limite ("end point") è stato considerato il raggiungimento di ipertensione al 1° stadio (sistolica 140-159 mmHg, diastolica 90-99 mmHg), secondo l'JNC7 sopra citato.

Il primo obiettivo è stato quello di verificare se nei soggetti con preipertensione il trattamento per due anni con candesartan riduce l'incidenza di ipertensione per un ulteriore periodo di due anni dopo la sospensione del farmaco. Un secondo obiettivo è stato quello di valutare l'incidenza di ipertensione dopo due anni di trattamento con candesartan o placebo.

Gli autori hanno scelto il trattamento della preipertensione con un bloccante del recettore per l'angiotensina, come il candesartan, per tre motivi: 1) è noto che la pressione arteriosa rappresenta un importante fattore predittivo di eventi cardiovascolari, anche dopo correzione per altri fattori di rischio; ciò induce a ritenere che la riduzione della pressione arteriosa presenta evidenti vantaggi, tenendo presente che l'ipertensione è una condizione patologica che si auto-accelera, che la transizione da preipertensione a ipertensione conclamata è in parte dovuta a disfunzione endoteliale e ipertrofia arteriolare, con accentuata vasocostrizione e ridotta vasodilatazione e che questi eventi sono, come noto, evidenti anche nella preipertensione, 2) il sistema nervoso autonomo simpatico promuove, mediante stimolazione di fattori di accrescimento, ipertrofia vascolare attraverso effetti emodinamici e analogo effetto esplica l'iperattività del sistema renina-angiotensina. A questo proposito gli autori ricordano che nella preipertensione è stato segnalato aumento del livello plasmatico di noradrenalina e di renina, 3) le linee guida per il trattamento, per la prevenzione e per il trattamento dell'ipertensione recentemente pubblicate (Chobanian et al, *loc cit*) consigliano per la terapia della preipertensione adeguata modificazione delle abitudini di vita, con riduzione del peso corporeo, riduzione dell'apporto calorico, esercizio fisico e modificazioni dell'alimentazione, che sono tutte misure che mirano a ridurre i valori di pressione.

Nel corso di due anni un'ipertensione è comparsa in 153 soggetti su 400 del gruppo placebo e su 53 dei 409 del gruppo candesarten (riduzione relativa del rischio del 66,3%: P <0,001); dopo 4 anni di osservazione è comparsa ipertensione in 240 soggetti del gruppo placebo e in 208 di quello candesartan (riduzione relativa del rischio del 15,6%: P <0,007). Effetti collaterali definiti gravi sono comparsi nel 3,5% dei soggetti del gruppo candesartan e nel 5,9% di quelli del gruppo placebo.

Secondo gli autori questi risultati confermano l'ipotesi che la terapia farmacologica dei soggetti con preipertensione consente di prevenire la comparsa di ipertensione o di ritardarla. In altri termini, la terapia con candesartan preverrebbe un caso di ipertensione di nuova insorgenza su quattro nel corso di un periodo di due anni.

Gli autori sottolineano che il trattamento con candesartan è da considerarsi scevro da effetti collaterali significativi; tuttavia deve essere rilevato che, nel corso di due anni di terapia, pur essendo infrequenti gli eventi gravi indesiderati, la loro frequenza è stata simile nei due gruppi di soggetti esaminati.

Gli autori ricordano che le attuali linee guida consigliano modificazioni delle abitudini di vita nel trattamento della preipertensione e che, nonostante i positivi risultati da loro ottenuti con il candesartan, non consigliano la terapia farmacologica come la sola in tutti i soggetti preipertesi. Gli autori osservano inoltre che le persone da loro studiate avevano in media 48,5 anni di età e che, al momento attuale, non è noto se il trattamento farmacologico possa dare differenti risultati in soggetti più giovani. Inoltre non è noto se con un trattamento più prolungato si possano ottenere migliori risultati. Infine gli autori ritengono che sarà utile verificare se gli effetti da loro ottenuti siano soltanto la conseguenza delle riduzione dei valori di pressione oppure anche del blocco dell'angiotensina.

Nel commentare questi risultati Schunkert (**Schunkert H. Pharmacotherapy for prehypertension. Mission accomplished? N Engl J Med 2006; 354: 1742**) osserva che la riduzione della pressione ottenuta con il candesartan potrebbe avere mascherato, anziché prevenuto, il raggiungimento dell'"end point" costituito dal livello pressorio dell'ipertensione al 1° stadio nel corso della prima fase dello studio; inoltre il trattamento attivo antipertensivo potrebbe influenzare la lunghezza del periodo di tempo impiegato per raggiungere tale "end point" durante il successivo periodo di controllo con placebo. L'autore ritiene inoltre che la durata di due anni del trattamento preventivo, associato a modificazioni delle abitudini di vita, come proposto da Julius et al (*loc cit*), non sia sufficiente a consentire di ritardare o bloccare la progressione della preipertensione verso l'ipertensione. Schunkert (*loc cit*) ritiene infine che resti ancora da stabilire per quali soggetti sia indicato il trattamento preventivo, quale farmaco sia più indicato e a quale dosaggio e infine per quanto tempo vada somministrato. Al momento attuale, secondo l'autore, è fondamentale consigliare agli individui con preipertensione una adeguata modificazione delle abitudini di vita.

Lo studio TROPHY di Julius et al (*loc cit*) ha suscitato anche altri commenti. Grassi (**Grassi DG. Treating prehypertension. N Engl J Med 2006; 355: 416**) si do-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.123 Sat, 27 Apr 2024, 10:34:36

manda se la somministrazione di un farmaco antipertensivo a dose fissa riduca il rischio di morbilità e di mortalità nei soggetti con preipertensione a confronto con un trattamento non farmacologico associato a farmaci antipertensivi soltanto quando compare ipertensione. Secondo l'autore il trattamento farmacologico per tutti i preipertesi ne esporrebbe un'alta percentuale a una terapia eccessiva e non necessaria, con i rischi (e il costo) che un trattamento farmacologico sempre comporta.

Lopez-Plasencia et al (**Lopez-Plasencia V, Peris PA, Delgado VG. Treating prehypertension. N Engl J Med 2006; 355: 416**) osservano che il trattamento farmacologico della preipertensione proposto dallo studio TROPHY (*loc cit*) non risolve il problema di controllare quei fattori che, oltre ai valori pressori, rappresentano un rischio ipertensivo, come l'obesità e la vita sedentaria; gli autori ricordano che è stato dimostrato che le modificazioni dell'alimentazione, non soltanto riducono la pressione, ma esplicano benefici effetti metabolici.

Conen e Martina (**Conen D, Martina B. Treating prehypertension. N Engl J Med 2006; 355: 417**) osservano che nello studio TROPHY (*loc cit*) la diagnosi di preipertensione è stata basata sul valore medio di pressione ottenuto in tre determinazioni; secondo gli autori ciò può esporre a non corretta valutazione, qualora si tenga presente la variabilità dei valori nella misura della pressione effettuata nello studio del medico; pertanto gli autori consiglierebbero di controllare questi valori al domicilio dei soggetti esaminati.

Baumann e van den Born (**Baumann M, van den Born BJ. Treating prehypertension. N Engl J Med 2006; 355: 417**) si domandano se nella casistica dello studio TROPHY (*loc cit*) è stata rilevata qualche differenza in rapporto all'età dei soggetti esaminati, tenendo presente che, con l'avanzare degli anni, e con le irreversibili alterazioni vascolari dovute a ipertrofia o arteriosclerosi, si può ridurre la capacità di risposta alla terapia antipertesiva. A questo proposito gli autori citano i dati recentemente riportati nel Framingham Study (**Vasan RS, Larson MG, Leip RP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertesive partecipants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2001; 358: 168**).

Nel rispondere al commento di Grassi et al (*loc cit*) Julius et al (**Julius S, Nesbitt SD, Egan SD. Treating prehypertension. N Engl J Med 2006; 355: 417**) concordano nel ritenere necessari ulteriori approfondimenti nello studio degli esiti clinici della terapia farmacologica dei pazienti con preipertensione.

Per quanto concerne il commento di Lopez-Plasencia (*loc cit*) Julius et al (*loc cit*) concordano che il controllo delle abitudini di vita dei pazienti con preipertensione, unitamente al controllo dei noti fattori di rischio cardiovascolare, sia indispensabile, oltre e al di là del controllo dei valori pressori.

A proposito delle osservazioni di Conen e Martina (*loc cit*), Julius et al (*loc cit*) ricordano che tutte le definizioni di ipertensione possono rivelarsi "arbitrarie" a causa della continua distribuzione dei valori pressori nella popolazione e precisano che, nel loro studio, le conseguenze dell'aumento della pressione arteriosa sono state in rapporto con il valori pressori prevalenti nei singoli soggetti studiati; inoltre gli autori rilevano che nei pazienti esaminati la pressione è stata misurata a domicilio all'inizio dello studio.

Per quanto riguarda il commento di Baumann e van den Born (*loc cit*) Julius et al (*loc cit*) ritengono che è giusto domandarsi se i soggetti che oltrepassano il "confine" della preipertensione vadano incontro a più esteso danneggiamento vascolare e se, in questo contesto, non sia utile un prolungamento del trattamento farmacologico oppure sia necessario abbassare il valore di pressione considerato oggi come valore limite per ottenere migliori risultati.

Recenti acquisizioni sul trattamento della vescica iperattiva

La sindrome della "vescica iperattiva" (VI), caratterizzata da minzione impellente, diurna e notturna, con o senza incontinenza urinaria, è frequentemente osservata in soggetti anziani, prevalentemente di sesso maschile e viene spesso attribuita a iperattività del detrusore vescicale che produce contrazioni involontarie di questo muscolo durante il riempimento della vescica. Nel sesso maschile questa iperattività del detrusore vescicale può coesistere con ostacolo al deflusso vescicale dovuto a iperplasia prostatica benigna (IPB) oppure anche può essere causata da un'ostruzione che, a motivo dell'aumento di pressione endovescicale, determina alterazioni strutturali della vescica che, a loro volta, accentuano l'eccitabilità delle cellule muscolari lisce del detrusore, Altre alterazioni della struttura e della funzione della vescica che si associano spesso a queste condizioni sono la difficoltà nell'iniziare la minzione, la debolezza del mitto e la sua intermittenza, ma queste alterazioni non sono indicative di ostruzione al deflusso vescicale.

Attualmente queste condizioni sono trattate farmacologicamente con antagonisti dei recettori alfa-adrenergici che possono ridurre il tono della muscolatura liscia nella prostata e nel collo vescicale e ridurre la resistenza al deflusso vescicale. Questi farmaci sono adoperati anche nei pazienti con prostata di grande volume. È stato peraltro osservato che quando gli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici sono usati nell'intento di ridurre l'iperplasia prostatica, ritenuta la causa dei sintomi ostruttivi, questi farmaci, che operano soltanto sulla prostata, e non sulla vescica, non consentono di ridurre l'iperattività vescicale (**Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol 2006; 49: 651**). È stato anche rilevato che, nonostante che i farmaci antimuscarinici riducano l'iperattività del detrusore vescicale e pertanto dovrebbero essere correntemente adoperati nel trattamento della VI, questi vengono somministrati soltanto per controllare i sintomi vescicali che persistono dopo intervento chirurgico sulla prostata; ciò per timore che la diminuzione dell'attività del detrusore vescicale, provocata da questi farmaci, possa causare ritenzione urinaria.

In un ampio studio clinico controllato con placebo è stata valutata l'efficacia della tolterodina (antimuscarinico), della tamsulosina (anti-α-adrenergico) e di questi due farmaci associati in uomini con VI e IPB (**Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. A randomized controlled trial. JAMA 2006; 296: 2319**). Gli autori si sono preoccupati di controllare accuratamente i criteri di selezione dei soggetti da esaminare, ritenendo che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.123 Sat, 27 Apr 2024, 10:34:36

i contrastanti risultati riportati in alcune recenti casistiche siano essenzialmente dovuti a non rigorosi criteri di arruolamento dei soggetti in studio.

Gli autori osservano infatti che molti uomini inclusi in recenti studi sulla VI non rispondono agli antimuscarinici, mentre altri inclusi in studi sull'IPB non rispondono agli antagonisti dei recettori α-adrenergici, come pure agli anti-α-reduttasi o alla associazione di questi farmaci. Secondo gli autori ciò è in grande parte dovuto al criterio di inclusione nello studio. Infatti il trattamento è spesso scelto in base al meccanismo di azione del farmaco, trattando i pazienti con VI con antimuscarinici e quelli IPB con antagonisti α-adrenergici e/o con anti-α-reduttasi, senza tenere conto che spesso i pazienti possono presentare altri sintomi urinari inferiori. A questo riguardo gli autori rilevano che il punteggio secondo l'IPPS (International Prostate Symptom Score), che spesso è adoperato per includere i soggetti nelle casistiche e per controllare la terapia, non include indicazioni su alcuni sintomi urinari, come impellenza e incontinenza e non consente la valutazione della frequenza della minzione e dell'intensità dell'impellenza.

Nel loro studio gli autori hanno identificato i pazienti da studiare con quelli di sesso maschile che presentano sintomi urinari inferiori di moderata intensità e inoltre sintomi di IPB, con un punteggio ≥12 secondo l'IPSS e sintomi di VI, con o senza impellenza e/o incontinenza. Gli autori ritengono che i soggetti da loro esaminati possano rappresentare correttamente e validamente un campione rappresentativo di un vasta popolazione di pazienti che non è stata esattamente identificata in precedenti studi clinici e che, in realtà, viene trattata con difficoltà perché presenta contemporaneamente due condizioni patologiche, cioè iperattività del detrusore vescicale (VI) e IPB.

Nello studio sono stati inclusi uomini di oltre 40 anni, con un punteggio IPSS ≥12 e con un punteggio di "qualità della vita" (QOL) ≥3, che riferivano di avere "qualche moderato problema vescicale" o "gravi problemi vescicali" o "molti problemi vescicali". Ulteriori criteri di inclusione nell'indagine sono stati: frequenza della minzione ≥8 nelle 24h ed episodi di impellenza (definita come ≥3 minzioni impellenti nelle 24 ore) più di 3 volte al mese.

I principali criteri di esclusione sono stati: significativa ostruzione al deflusso urinario (volume urinario post-minzione >200 mL e massimo flusso urinario <5 mL/s), antigene prostatico sierico (PSA) >10 mg/mL, con rischio di carcinoma prostatico. Sono stati compresi nello studio 222 pazienti che hanno ricevuto un placebo, 217 pazienti che hanno ricevuto tolterodina a dismissione protratta (4 mg pro die), 215 che hanno ricevuto tamsulosina (0,4 mg pro die) e 225 che hanno ricevuto tolterodina e tamsulosina.

Lo studio è stato condotto tra il novembre 2004 e il febbraio 2006. Circa l'85% dei pazienti di ciascun gruppo ha completato il trattamento.

Gli autori riferiscono che una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con tolterodina a dismissione protratta associata a tamsulosina ha riportato un beneficio rispetto agli altri tre gruppi; la percentuale di soggetti trattati con tolterodina da sola o con tamsulosina da sola che hanno riportato beneficio non è stata superiore in maniera significativa a quella dei soggetti trattati con placebo. È stato inoltre rilevato che i sintomi di incontinenza e impellenza e la frequenza diurna e notturna della minzione sono significativamente migliorati alla 12ª settimana di trattamento nel gruppo trattato con tolterodina associata a tamsulosina, rispetto ai soggetti del gruppo placebo, ma non rispetto a quelli trattati con sola tamsulosina. Nel gruppo tolterodina, alla 12ª settimana, soltanto l'incontinenza urinaria è stata significativamente ridotta di frequenza. Peraltro il punteggio IPSS e QOL è apparso notevolmente migliorato nei pazienti trattati con tolterodina più tamsulosina alla 12ª settimana, mentre la monoterapia con questi due farmaci non ha dato analogo risultato. Le modificazioni del residuo vescicale, del massimo flusso urinario e dell'incidenza di ritenzione acuta d'urina non hanno differito in maniera significativa tra i quattro gruppi di terapia. Gli autori sottolineano la grande importanza che ha il giudizio del paziente nella valutazione dei vantaggi del trattamento in queste condizioni patologiche croniche, nelle quali la terapia farmacologica non può portare a completa guarigione. Infatti anche una minima differenza riportata dal paziente nei sintomi urinari può avere per lui grande importanza, anche se, a tutt'oggi, non è stato concordemente stabilito quale è la minima differenza nella sintomatologia, riferita dal paziente, che deve essere ritenuta rilevante. Gli autori riferiscono che, per risolvere questi problemi, sono utili e utilizzati alcuni questionari, quali il Overactive Bladder Questionnaire (**Coyne KS, Matza LS, Thompson CL, et al. Determining the importance of change in the OAB-q. J Urol 2006; 176: 627**) e il King's Health Questionnaire **(Kelleher CJ, Pleil AM, Reese PR, et al. How much is enough and who says so? The case of the King's Health Questionnaire and overactive bladder. BJOG 2004; 111: 605**).

Gli autori insistono nel sottolineare che il questionario IPSS non comprende indicazioni per l'impellenza urinaria, né consente di misurare la frequenza della minzione notturna e inoltre soltanto 3 dei 7 quesiti contenuti nell'IPSS riguardano la VI. Secondo gli autori, ciò può spiegare perché la monoterapia con tolterodina non sembra migliorare significativamente l'IPSS, sebbene riduca in maniera significativa l'impellenza e l'incontinenza.

Nella loro casistica di pazienti trattati con tolterodina gli autori hanno notato che l'incidenza di secchezza delle fauci è stata del 7%, cioè inferiore a quella segnalata in casistiche di altri autori.

Gli autori ricordano che uno dei più importanti effetti collaterali dovuti alla terapia con farmaci antimuscarinici è la possibilità di aggravamento della difficoltà di svuotamento vescicale. Valutando il residuo vescicale e il massimo flusso urinario nei soggetti esaminati, gli autori hanno potuto osservare che, per quanto concerne questi parametri funzionali, non vi sono state significative differenze tra i quattro gruppi di pazienti.

Gli autori concludono affermando che alcuni uomini che soffrono per una sintomatologia urinaria inferiore, ivi compresa un'iperattività vescicale (documentata mediante accurato diario), possono non rispondere a una monoterapia con un antagonista dei recettori alfa-adrenergici (come la tamsulosina) o con un antimuscarinico (come la tolterodina). Secondo l'esperienza degli autori il trattamento con tolterodina a dismissione protratta è più efficace in maniera significativa. Inoltre, deve essere segnalata una bassa incidenza di episodi di ritenzione acuta di urina in tutti i tipi di trattamento esaminati e non è stata rilevata alcuna significativa differenza nel massimo flusso urinario o nel volume residuo.