

DISFUNZIONE ERETTILE: CONFRONTO TRA PDE-5I IN MONO-TERAPIA E IN TERAPIA COMBINATA

Background

La disfunzione erettile (DE) è un grave problema di salute nella popolazione maschile che invecchia. La sua **prevalenza** è del 10-20% nella popolazione maschile complessiva e raggiunge il 50-60% a 70 anni. Tale impressionante incremento al progredire dell'età è indicativo di quanta parte abbia, nel determinismo di tale evento, il cumulo di eventi patogenetici che agiscono sull'endotelio dei delicati vasi penieni e che si sovrappongono al processo dell'invecchiamento stesso (diabete, ipertensione, obesità, dislipidemia, fumo, ecc). Come per tutte le patologie croniche dismetaboliche, il modo migliore per evitare di ritrovarsi a 70 anni nel novero dell'enorme popolazione affetta da DE è **mantenere uno stile di vita sano**. Ma l'avvento degli inibitori della fosfo-diesterasi 5 (PDE-5i) ha rivoluzionato un settore terapeutico prima caratterizzato da empirismo e uso di sostanze di scarsa efficacia e con dubbio *background* scientifico.

Lo studio

Gli autori di un lavoro recentemente pubblicato (1) si sono proposti di valutare se ci fosse differenza di efficacia tra la mono-terapia con PDE-5i e la loro associazione con altri rimedi.

È stata fatta una revisione sistematica e **meta-analisi di 44 studi**, in cui venivano interrogati **3853 uomini**, con età media di 55.8 anni (deviazione *standard*, DS, 11.9) e con DE di durata media di 2.9 anni, per valutare rispetto al tempo 0 (valutazione in mono-terapia) il cambiamento della funzione erettile auto-segnalata dopo una **media di 13.6 settimane** (DS 7.8), attraverso l'utilizzo di **questionari validati** (Indice Internazionale della Funzione Erettile - IIEF).

Rispetto alla mono-terapia, la **terapia di combinazione con PDE-5i** si associava complessivamente a un **miglioramento del punteggio medio** ottenuto col questionario IIEF (+ 1.76 punti, IC 95% 1.27-2.24, eterogeneità 77%). La terapia di combinazione risultava più efficace rispetto alla mono-terapia anche nei soggetti affetti da DE conseguente a prostatectomia.

Differenza media pesata rispetto alla mono-terapia con PDE-5i			
Combinazione con	N studi	Delta Punteggio IIEF	IC 95%
Testosterone (se ipogonadismo)	5	2.27	0.90-3.65
Anti-ossidanti (propionil-L-carnitina, acetil-L-carnitina, L-arginina, L-citrullina, trans-resveratrolo, acido nicotinico)	9	1.99	1.34-2.63
Vacuum-device	1	8.4	4.90-11.90
Metformina	1	4.9	2.82-6.98
Acido folico	1	3.46	2.16-4.76
ACE-inibitori	1	2.07	1.37-2.77
Onde d'urto a bassa intensità	1	3.5	0.22-6.78
Aspirina	1	-0.6	-2.08-0.88
α-bloccanti	8	0.8	-0.06-1.65
Pentossifillina	2	0.56	-0.26-1.38

Gli **eventi avversi** correlati al trattamento con PDE-5i non erano diversi tra la mono-terapia e la terapia di combinazione.

Gli autori spiegano gli effetti ottenuti dall'associazione di PDE-5i e **anti-ossidanti** con la capacità di entrambi di aumentare la disponibilità di ossido nitrico (NO) a livello dei corpi cavernosi. È noto che l'NO innesca i fenomeni che conducono all'effetto finale del sequestro del calcio, cui consegue il rilassamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi, *conditio sine qua non* per permettere l'afflusso di sangue e il riempimento dei corpi cavernosi.



Poiché la condizione di insulino-resistenza si associa a riduzione della mitocondriogenesi e dell'attività dell'enzima NO-sintetasi, si comprende come la **metformina** possa agire migliorando questi meccanismi.

Il miglioramento ottenuto con i **rimedi fisici** (*vacuum* ed onde d'urto) si spiega attraverso il raggiungimento del medesimo obiettivo (aumento del NO), attraverso metodiche non farmacologiche.

Conclusioni

Gli autori sostengono la terapia di combinazione come opzione sicura ed efficace per la gestione della DE in soggetti con risposta limitata o nulla all'uso di PDE-5i in mono-terapia. In particolare, il punteggio nei questionari è migliorato (senza aumento degli eventi avversi) con l'aggiunta ai PDE-5i di anti-ossidanti, onde d'urto a bassa intensità e *vacuum-device*, mentre la combinazione con α -bloccanti non si è rivelata efficace.

Per quanto questi risultati siano interessanti, va tuttavia rilevato che i dati su un certo tipo di associazione spesso venivano da un solo studio ed era presente un **elevato livello di eterogeneità** negli studi considerati. Occorrono quindi ulteriori riscontri per confermare che la terapia di combinazione, per quanto sicura, sia effettivamente associata a risultati migliori.

Commento

I **PDE-5i in mono-terapia** sono considerati la prima linea del trattamento della DE, assicurando nel 60-70% dei casi una "prima dose di successo", espressa come il soddisfacimento in tutti i domini dell'IIEF, senza fenomeni di tachifilassi o di *up-regulation* dell'enzima PDE-5. Ma bisogna spiegare al paziente che essi **raggiungono l'efficacia massima dopo almeno 4-8 somministrazioni**.

I PDE-5i soffrono, tuttavia, di un **tasso di abbandono** a 6-24 mesi del 45-78% (2) per motivi diversi: aspettative esagerate e non soddisfatte, scomodità dell'assunzione del farmaco (immaginiamo il disagio di doversi procurare dell'acqua per ingoiare una compressa proprio in "quei momenti"), costi non sostenibili, mancanza di efficacia senza modifiche dello stile di vita, fino ad arrivare alla difficoltà di assicurare in mono-terapia una buona risposta nei pazienti complicati (prostatectomizzati, diabetici con grave neuro e vasculopatia, obesi gravi, ecc).

Il miglioramento delle *performance* ottenuto associando tra loro rimedi diversi conduce ad alcune riflessioni:

- la terapia della DE è **una terapia cronica**, alla stregua di quella del diabete o dell'ipertensione, ma è una terapia **orfana**, in quanto i PDE-5i non sono rimborsati dal SSN, se non in alcune nicchie di pazienti (come se ambire al ripristino di una sessualità accettabile fosse una richiesta voluttuaria e non una manifestazione del benessere maschile riconosciuta dall'OMS);
- la terapia della DE è **una terapia di associazione** (3-4), alla stregua di quella del diabete e dell'ipertensione, dove per raggiungere il compenso siamo soliti associare tra loro diversi farmaci;
- i PDE-5i sono ai primi posti tra i farmaci venduti in farmacia ma tra gli ultimi tra quelli venduti dietro prescrizione medica; questo dato impone di fare un "*mea culpa*" tra i medici che molto spesso non prendono in carico il paziente con DE (vedi il paziente prostatectomizzato e lasciato al suo destino di impotente a vita, se non preso immediatamente in carico e istruito su tutte le terapie da fare per evitare la fibrosi dei corpi cavernosi conseguente all'inevitabile denervazione post-intervento). Il paziente con DE, abbandonato a sé stesso, potrebbe catapultarsi in circuiti non sanitari alla ricerca di soluzioni al suo problema, correndo rischi per la salute se rincorre solo la soluzione della DE e non gli viene spiegato quanto quel problema possa essere l'anticamera ad altri ben più gravi, come infarto o *ictus*;
- l'endocrinologo è lo specialista che più di ogni altro può occuparsi di questi pazienti, avendo le competenze endocrino-metaboliche necessarie a gestire al meglio diagnostica e terapia della DE.

Bibliografia

1. Mykoniatis I, et al. Assessment of combination therapies vs monotherapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open [2021, 4: e2036337](#).
2. Corona G, et al. First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology [2016, 4: 1002-9](#).
3. Munk NE, et al. Systematic review of oral combination therapy for erectile dysfunction when phosphodiesterase type 5 inhibitor monotherapy fails. Sex Med Rev [2019, 7: 430-41](#).
4. Dhir RR, et al. Combination therapy for erectile dysfunction: an update review. Asian J Androl [2011, 13: 382-90](#).