

Trattamento con onde d'urto della disfunzione erettile

Antonio Casarico

Polo Urologico - Istituti Clinici di Pavia e di Vigevano – Gruppo Ospedaliero San Donato

Casa di Cura Villa Montallegro - Genova

L'invecchiamento è il prezzo che tutti noi paghiamo per vivere a lungo. Secondo i risultati del Massachusetts Male Aging Study la prevalenza della disfunzione erettile (DE) aumenta di circa il 10% per ogni decade. Negli ultimi 20 anni le ricerche sul ruolo dell'ossido nitrico (NO) e della disfunzione endoteliale nella fisiopatologia della funzione erettiva hanno condotto ad enormi progressi nel trattamento della DE. Oggi la stragrande maggioranza dei pazienti può essere curato in maniera efficace e sicura grazie agli inibitori delle fosfodiesterasi tipo5 (PDE5i) oppure ai farmaci vasodilatatori per iniezione intracavernosa.

La via di somministrazione è sicuramente spiacevole per le iniezioni. Tutte queste terapie devono essere assunte generalmente a richiesta, prima dell'interazione sessuale e il loro effetto è limitato nel tempo. Per alcuni farmaci orali è possibile risolvere alcuni di questi problemi utilizzando una somministrazione giornaliera invece che a richiesta. A volte vi sono effetti collaterali spiacevoli e, conseguentemente, una scarsa aderenza alla terapia. Queste terapie sono solo sintomatiche poiché non modificano la fisiopatologia del meccanismo erettivo. Queste limitazioni sono particolarmente importanti perché la terapia è diretta verso una funzione biologica strettamente connessa alla sfera del piacere piuttosto che a una malattia che mette in pericolo la vita.

Solo in pochi casi la terapia è in grado di rigenerare la funzione erettiva spontanea. Ciò accade solo per chi beneficia della modificazione degli stili di vita, per chi può essere curato per importanti alterazioni endocrine o per quei pochi pazienti la cui disfunzione, a genesi vascolare, può trarre beneficio dalla chirurgia. La maggioranza dei pazienti con DE deve continuare ad assumere la propria terapia per mantenere la funzione sessuale.

Negli ultimi anni l'utilizzo della terapia con onde d'urto a bassa intensità (LISWT) ha fornito un'eccezionale opportunità non solo per la cura ma anche per la prevenzione e la guarigione della disfunzione erettile a genesi vascolare.

LE ONDE D'URTO (Shockwaves)

Le onde d'urto (SW) sono onde acustiche che incontriamo durante la vita quotidiana (il rumore provocato dai tuoni o la deflagrazione causata da un'esplosione). L'energia prodotta dalle SW può essere trasmessa a distanza, come accade quando un aeroplano infrange la barriera del suono generando un rumore molto forte che può far tintinnare i bicchieri all'interno di una credenza (Figura 1).



Figura 1: l'aereo oltrepassa la barriera del suono e crea un onda d'urto

Da un punto di vista fisico le onde d'urto sono definite come onde acustiche ad alta energia. Hanno due rilevanti caratteristiche: trasportano energia e possono propagarsi in un mezzo. Sono la sequenza di singoli impulsi di energia acustica che si propaga a velocità supersonica in un mezzo liquido (1500m/sec nell'acqua) o gassoso e sono caratterizzate da una rapida salita di un picco di pressione positiva (<10 nanosecondi), un elevato picco pressorio (100 MPa), ed un corto ciclo di vita (10 microsecondi) (Figura 2).

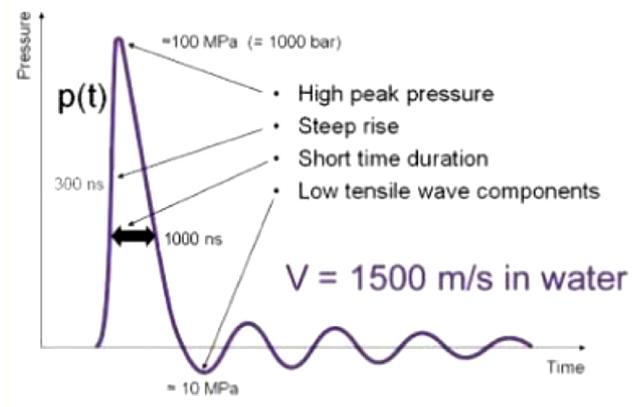


Figura 2: caratteristiche delle onde d'urto

Le SW generano una forza meccanica diretta che può trasferire energia sui tessuti corporei. A differenza dell'onda ultrasonora, che ha un andamento sinusoidale, l'onda d'urto, ha un andamento ad impulsi e valori di pressione generati molto più elevati, mediamente 1000 volte superiori (circa 500 bar contro 0,5 bar) [1] (Figura 3).

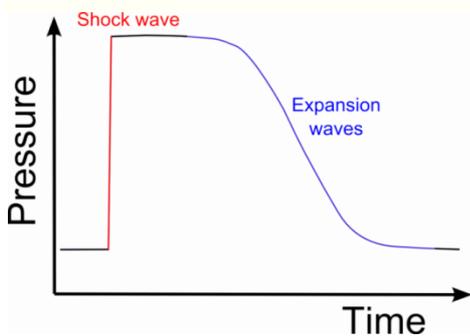


Figura 3: Il diagramma pressione-tempo relativo ad un punto di osservazione esterno per il caso di un oggetto supersonico che si diffonde oltre l'osservatore. Il bordo anteriore dell'oggetto provoca uno shock (sinistra, in rosso) e il bordo posteriore dell'oggetto provoca un'espansione (destra e blu). La figura mostra la variazione di pressione dietro un'onda d'urto seguita da onde di espansione.

SISTEMI DI GENERAZIONE DELLE ONDE D'URTO

Esistono diverse tecnologie con le quali le onde d'urto sono generate. I parametri tecnici specifici dell'onda emessa che devono essere rispettati sono: rapido innalzamento della pressione (< 1 μ s), breve durata (< 10 μ s), elevata pressione di picco (> 300 bar) [2].

I parametri di misurazione sono: la **Pressione**, in MPa (1 MPa = 10 bar = circa 10 atmosfere), la **Densità di Flusso di Energia**, misurata in mJ/mm^2 , l'**Energia**, misurata in mJ, che deve essere focalizzata per essere applicata sulla porzione corporea da trattare. Il valore di **Densità di Flusso di**

Energia è un parametro di sicurezza, utile per mantenere sotto controllo la regolazione della pressione: da 0,04 a 0,28 mJ/mm² costituisce l'intervallo di trattamento dei tessuti molli o muscolo-tendinei; oltre 0,28 mJ/mm² si possono verificare danni ai tessuti muscolo-tendinei; da 0,28 a 0,5 mJ/mm² è possibile trattare il tessuto osseo; oltre 0,5 - 0,6 mJ/mm² si possono verificare fenomeni di morte cellulare [3].

Le onde d'urto per applicazioni cliniche sono prodotte artificialmente, tramite un forte e repentino aumento di pressione, all'interno di una camera d'acqua, ottenuto in base ad un principio fisico che può essere: Elettroidraulico, Elettromagnetico, Piezoelettrico. In generale un generatore di onde d'urto è composto da:

1. DISPOSITIVO PER PROVOCARE IL COLPO DI PRESSIONE (elettrodo, matrice di cristalli piezoelettrici, bobina elettrica + membrana ferromagnetica)
2. CAMERA D'ACQUA CON RIFLETTORE INTERNO (ellissoide, sferico, a lente acustica, paraboloidale) per concentrare l'energia dell'onda d'urto nel volume focale terapeutico
3. MEMBRANA DI GOMMA A CUPOLA, per chiusura della finestra di uscita delle onde d'urto e per accoppiamento con la cute del paziente.

EFFETTI BIOLOGICI DELLE ONDE D'URTO

Quando si applicano le SW ad un organo o un tessuto, la loro energia crea un carico di alta pressione che colpisce solo l'area mirata. Si teorizza che il tessuto sia prima compresso, per la pressione positiva derivante dall'energia che è trasportata dall'onda d'urto, e poi si espanda per le sue intrinseche proprietà elastiche [4].

Questo fenomeno fu descritto con il termine cavitazione perché ricordava un violento collasso di microscopiche bolle. Poiché le forze fisiche generate dalla cavitazione sono molto localizzate si pensa che le onde d'urto inducano uno stress localizzato sulla membrana cellulare nella stessa maniera in cui lo *shear stress* (forza tangenziale o sollecitazione provocata dallo scorrimento del sangue sulle pareti dei vasi sanguigni) colpisce le membrane delle cellule endoteliali [5,6]. Come effetto dello *shear stress* si innesca una catena di eventi che provoca il rilascio di fattori angiogenetici: incremento di NO per maggior attività della ossidonitrico-sintetasi endoteliale (eNOS) e neuronale (nNOS)], del fattore di crescita piastrinico e del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF)[7]. Inoltre le SW causano iperpolarizzazione della membrana cellulare, attivazione della Ras[8], sintesi non enzimatica di NO [9] e induzione della formazione di fibre da stress e di giunzioni intercellulari [10].

Gli studi eseguiti su cani e conigli [11, 12] dimostrarono che le SW stimolavano la proliferazione delle cellule endoteliali tramite espressione di eNOS, VEGF ed antigene nucleare di proliferazione cellulare, che continuavano ad aumentare anche dopo 8 settimane, mentre il processo di neovascolarizzazione e di proliferazione cellulare persisteva per più di 12 settimane.

Il trattamento con onde d'urto (LISWT) aumentò i livelli di VEGF e RNA messaggero-VEGF nelle cellule endoteliali della vena ombelicale [5] e migliorò l'angiogenesi, il flusso ematico e la ricostruzione tissutale nel topo nudo sottoposto ad ustione [13], influì, inoltre, sul reclutamento di cellule staminali nei processi riparativi dei tessuti tramite l'espressione di fattori di crescita (transforming growth factor b1 e VEGF-A), che hanno un ruolo chemiotattico e mitogeno nel processo di riparazione [14].

Nei ratti in cui fu provocata ischemia cronica di un arto, la LISWT indusse il reclutamento di cellule progenitrici autologhe umane, aumentando il flusso ematico nei muscoli ischemici [15, 16].

Quando le SW furono somministrate al miocardio dei maiali migliorarono la disfunzione miocardica conseguente all'ischemia cronica [5]. Questo effetto positivo fu dimostrato

sperimentalmente anche nell’infarto miocardico [17] e nel danno miocardico conseguente ad ischemia e riperfusione [18, 19].

APPLICAZIONI TERAPEUTICHE DELLE SW

Negli ultimi venti anni le SW sono state usate in campo medico. Le SW ad alta intensità hanno rivoluzionato la terapia della calcolosi urinaria. Le onde a media intensità, grazie alle proprietà antiinfiammatorie, sono state utilizzate per curare una vasta schiera di condizioni ortopediche come fratture scomposte, dolori articolari, tendiniti e borsiti. Le onde d’urto a bassa intensità, grazie alla proprietà di rigenerare il sistema vascolare, sono state usate nel trattamento delle ulcere croniche [20-25], per accelerare l’angiogenesi nelle ustioni cutanee [13], nelle neuropatie periferiche e per indurre la rigenerazione dei piccoli vasi coronarici del cuore in pazienti che soffrivano di angina e non potevano essere sottoposti a chirurgia coronarica o all’angioplastica [26-31].

EFFETTI DELLE ONDE D’URTO SUL TESSUTO ERETTILE

Il meccanismo della LISWT sulla DE sembra sia correlato all’aumentata espressione del VEGF, ed alla quantità di muscolatura liscia ed endotelio ottenuta tramite il reclutamento di cellule staminali mesenchimali endogene [14].

Gli effetti della LISWT sulla funzione erettile nel ratto reso diabetico fu studiata utilizzando uno schema terapeutico simile a quello utilizzato nell’uomo con DE. Misurando le variazioni della pressione intracavernosa indotta dall’elettrostimolazione del nervo cavernoso, fu evidenziato che la funzione erettile era significativamente diminuita in tutti i ratti diabetici; questo effetto era minore nel gruppo sottoposto a LISWT. L’ischemia diminuiva in maniera significativa la quantità di fibre nervose contenenti nNOS nei nervi dorsali del pene, nelle arterie dorsali e nei corpi cavernosi; queste fibre nervose, invece, erano più abbondanti nel gruppo LISWT in cui si riscontrava, inoltre, un maggior numero di cellule endoteliali e cellule muscolari lisce. [32]

Un recente studio sperimentale sul ratto utilizzò un modello di lesione neurovascolare pelvica che imitava le lesioni pelviche che avvengono nell’uomo in conseguenza della chirurgia o dei traumi. Gli animali furono divisi in 4 gruppi: intervento simulato (sham), lesione neurovascolare pelvica (PVNI) ottenuta tramite lesione bilaterale dei nervi cavernosi e dei fasci pudendi interni, PVNI trattati con LISWT a bassa energia utilizzando 300 SW a 0,06 mJ/mm² (low), con LISWT ad alta energia utilizzando 1000 SW a 0.09 mJ/mm² (high). Fu eseguito, inoltre, un esperimento in vitro applicando le SW alle cellule di Schwann. Fu dimostrato che il trattamento con SW migliora la funzione erettile tramite angiogenesi, ricostruzione tissutale, e rigenerazione nervosa in conseguenza del reclutamento nell’area danneggiata di una maggior quota di cellule progenitrici endogene e dell’attivazione delle cellule di Schwann. LISWT facilitò una più completa reinnervazione del tessuto penieno con rigenerazione di nervi positivi per nNOS. I risultati furono nettamente migliori nel gruppo ad alta energia (1000 SW a 0.09 mJ/mm²) e si manifestarono dopo 4 settimane dal trattamento. L’accelerazione nella rigenerazione delle fibre nervose nNOS positive è importante poiché la DE neurovascolare è refrattaria alla terapia a causa del danno neuronale e della impossibilità di recuperare i nervi. Una terapia che migliorasse la cinetica di rigenerazione nervosa dopo una lesione o un danno iatrogeno potrebbe essere una potenziale strategia terapeutica per prevenire e curare la DE conseguente a chirurgia pelvica [33].

Un recente studio sul topo con diabete tipo 2, dimostrò che la LISWT migliora la funzione erettile con un meccanismo indipendente dall’ossido nitrico e dal guanosinmonofosfato ciclico [34]

I dati sperimentali sull’utilizzo delle onde d’urto a bassa intensità (LISWT) hanno dimostrato in maniera evidente, sia in vitro sia sull’animale da esperimento, che questa forma di energia stimola l’angiogenesi, migliora il flusso ematico e la funzione endoteliale. Ciò spiega perchè gli studi si siano concentrati soprattutto sulla DE vasculogenica [35].

LA SPERIMENTAZIONE UMANA

Il gruppo israeliano di Joram Vardi fu il pioniere dell’utilizzo delle onde d’urto sull’uomo. Il primo studio clinico, pubblicato nel 2010, valutò la fattibilità, l’efficacia e la sicurezza della terapia con SW su 20 uomini di mezza età con DE vasculogenica lieve-moderata che rispondevano ai PDE5i. Al follow-up 1 mese dopo LISWT, la funzione erettile migliorò in 15 uomini. L’aumento medio nel punteggio IIEF-EF fu 7,4 (13,5-20,9 P = 0.001). Il punteggio IIEF-EF aumentò di oltre 5 punti in 15 uomini e di oltre 10 punti in sette uomini. Dieci uomini riferirono di avere erezioni sufficientemente rigide per la penetrazione vaginale senza utilizzo di PDE5i. Nei 15 uomini che risposero alla LISWT, migliorarono le erezioni notturne (NPT), il flusso ematico cavernoso e la funzione endoteliale [36].

Un secondo studio del gruppo di Vardi, su 29 soggetti con DE di grado severo, multipli fattori di rischio cardiovascolare e diabete mellito, che non rispondevano ai PDE5i dimostrò che la LISWT migliorava il punteggio IIEF di almeno 5 punti (76%). Otto pazienti raggiunsero una normale erezione e un punteggio IIEF >25. 21/29 uomini divennero responsivi ai PDE5i con significativo (P=0.0001) miglioramento del flusso ematico e della funzione endoteliale [37]. Nessuno dei soggetti inseriti nei due studi riferì dolore o eventi avversi correlati al trattamento.

Nel 2012 Vardi pubblicò il primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs trattamento simulato (sham) dimostrando gli effetti clinici e fisiologici positivi delle onde d’urto a bassa intensità sulla DE di 60 soggetti che ricevettero 12 sessioni di LISWT. Fu dimostrato incremento del punteggio sintomatologico, aumento del flusso arterioso penieno e raggiungimento di una rigidità peniena sufficiente in soggetti che precedentemente erano incapaci di ottenere la penetrazione vaginale [38].

In seguito furono analizzati i dati di tutti i pazienti inseriti in questi studi con follow-up di almeno 6 mesi. Si trattava di 184 pazienti con età media 58.5 anni, affetti da DE in media da 65.2 mesi, (51% DE severa, 37% moderata e 12% lieve moderata). Il 54.3% presentava fattori di rischio cardiovascolare e il 35.3% era diabetico. 127 pazienti rispondevano ai PDE5i, 57 erano non-responders. Il miglioramento del punteggio IIEF-EF migliorava in media di 7 punti e il maggior incremento avveniva nei pazienti con DE severa o nei PDE5i non-responder. 86 pazienti furono disponibili per il follow-up a 1 anno: il punteggio IIEF-EF migliorò leggermente rispetto al follow-up a 6 mesi (17.2 vs. 19.9, P < 0.01). Il successo della terapia, definito come un aumento di almeno 5 punti del punteggio IIEF-EF, si verificò nel 56% dei pazienti trattati con LISWT mentre fu solo il 18% nel gruppo placebo (P < 0.001) [35].

Dopo i primi report del team israeliano iniziarono a essere pubblicati sempre più numerosi lavori e comunicazioni congressuali concernenti la terapia della DE con onde d’urto a bassa intensità [39-41].

Un nostro studio prospettico non randomizzato, svolto nel 2013, utilizzò un dispositivo per la somministrazione di onde d’urto a bassa intensità con emissione lineare ('RENOVA', Initia Ltd, Israel). Furono valutati 25 pazienti (età media 62.58 ± 8.32 anni), affetti da DE a genesi vascolare da lieve a severa (IIEF 9-25 sotto terapia con PDE5i). La durata della DE era tra 1 e 20 anni (in media 4,8 anni), 52% fumava, 26% era diabetico, 58% dislipidemico, 37% aveva una malattia cardiovascolare e 47% era iperteso. I pazienti rispondevano ai PDE5i nel 76% dei casi, erano non-

responders nel 24%. 24/25 soggetti completarono il trattamento (4 sessioni a cadenza settimanale per un totale di 20000 SW con energia $0.09\text{mJ}/\text{mm}^2$). Al follow-up a 6 mesi ottennero un risultato positivo 40% dei PDE5i non-responder e 78% di chi rispondeva. Il 42.8% di chi rispondeva ai farmaci orali smise di usarli e 83% ottenne una risposta positiva in tutti i questionari di valutazione utilizzati [42]. 14/19 patients che avevano avuto un risultato positivo furono disponibili per il follow-up a lungo termine (15-21 mesi; media 19.8 mesi). 11/14 pazienti (78.5%) che avevano avuto un risultato positivo a 6 mesi mantennero il vantaggio al controllo a distanza. 2 pazienti inizialmente PDE5i non responders, continuarono a rispondere ai PDE5i. 5/9 pazienti PDE5i responders continuavano ad avere rapporti soddisfacenti senza uso di farmaci. L'effetto positivo del trattamento si perse gradualmente durante il periodo di follow-up esteso solo nel 21,4% dei casi [43].

Recentemente fu pubblicata una revisione sistematica e metanalisi di tutti gli studi pubblicati tra il 2005 ed il 2015 concernenti la LISWT per la DE [44]. Furono selezionati un totale di 14 studi coinvolgenti 833 pazienti con DE organica a genesi vascolare [45, 46], neurogena [47], DE e Malattia di Peyronie (PD) [48-51] oppure DE e dolore pelvico cronico [52]. In 7 casi si trattava di studi di coorte prospettici [39, 45-48, 51, 53] e 7 erano studi randomizzati e controllati (RCT) [49, 50, 52, 38, 55-57]: solo i CRT furono inclusi nella metanalisi. La densità di flusso di energia variava tra 0.09 e $0.25\text{ mJ}/\text{mm}^2$, e il numero di SW erogate a ogni trattamento tra 1500 e 5000. Il ciclo di trattamento era < 6 settimane nella maggior parte dei casi e solo in 3 studi durava 9 settimane. Secondo i risultati di questi studi la LISWT aumentava l'IIEF-EF tra 5.3 e 7.6 punti e migliorava la funzione erettile. L'effetto si manifestava entro 3 mesi dalla fine del trattamento. I migliori risultati erano ottenuti dai pazienti con DE lieve-moderata o in assenza di comorbidità.

Escludendo gli studi sulla ED associata a Peyronie, che utilizzarono i più alti flussi di energia ($>0.2\text{ mJ}/\text{mm}^2$), fu evidenziato che il miglioramento dell'IIEF-EF era migliore nel gruppo con energia di $0.09\text{ mJ}/\text{mm}^2$ in confronto a $0.1-0.2\text{ mJ}/\text{mm}^2$, malgrado nessun gruppo raggiungesse una significatività statistica. Gli studi in cui fu somministrato un numero di SW maggiore comportarono un migliore incremento del punteggio IIEF-EF (MD: 2.86; 95% CI= 1.54–4.19 $p < 0.0001$) così come avvenne per gli studi con un programma di trattamento <6 settimane (MD: 2.11; 95% CI= 0.98–3.25; $p = 0.0003$). Questi risultati indicarono che differenti parametri di energia e differenti protocolli di trattamento possono influenzare l'efficacia terapeutica. I dati sull'Erection Hardness Score (EHS) furono riportati da quattro RCT. Al controllo del primo mese vi fu un significativo incremento in 3 studi su 4 (RD: 0.47; 95% CI= 0.38–0.56; $p < 0.00001$) e il miglioramento proseguì in maniera significativa anche dopo il terzo mese (RD: 0.16; 95% CI= 0.04–0.29; $p = 0.01$).

La meta-analisi dimostrò, inoltre, che somministrando 3.000 SW per ogni seduta di trattamento si otteneva un'efficacia maggiore rispetto a 1500 o 2000 impulsi. D'altra parte trattamenti più frequenti o con durata maggiore non migliorarono la funzione erettile in maniera significativa. Il protocollo di trattamento ottimale resta da definire.

Successivamente un'ulteriore lavoro [58] eseguì la revisione sistematica e metanalisi includendo 7 lavori randomizzati e controllati che valutarono 602 soggetti [38, 56, 57, 59, 60- 62]. Sei studi utilizzarono la macchina Omnispec ED1000 (Medispec Ltd, Yehud, Israele) e uno studio il dispositivo della Richard Wolf GmbH (Knittlingen, Germania). Il numero medio di partecipanti per studio fu 86,4, l'età media 60,7 anni, il punteggio medio basale IIEF-EF 9,2 e il follow-up medio 19,8 settimane (range 13-56). Tutti e sette gli studi utilizzarono una terapia simulata per il gruppo di controllo e inclusero solo uomini con DE vascolare escludendo quelli con DE neurogena.

Sette studi somministrarono in totale 18.000 onde d'urto. Tutti gli studi usarono una densità di flusso di energia di $0.09\text{ mJ}/\text{mm}^2$. Tutti i trials avevano il punteggio IIEF-EF come obiettivo

primario. Per la maggior parte degli studi il rischio di bias era basso. Uno studio randomizzato e controllato che utilizzò uno strumento differente (Duolith SD1, Storz, Switzerland) non venne incluso nella metanalisi perchè non furono segnalati, anche dopo aver contattato gli autori, i punteggi IIEF prima e dopo trattamento [55].

La revisione dimostrò un miglioramento statisticamente significativo nel miglioramento del punteggio IIEF-EF rispetto al trattamento simulato (6.40 punti; 95% CI = 1.78-11.02; $I^2 = 98.7\%$; $P < .0001$ vs 1.65 punti; 95% CI = 0.92-2.39; $I^2 = 64.6\%$; $P < .0001$; differenza tra i gruppi, $P = .047$). Per ogni studio, il gruppo di controllo fu sottratto dal gruppo di trattamento attivo per determinare la differenza media tra i gruppi, che fu meta-analizzata (4.17 punti; 95% CI = 0.5 - 8.3; $I^2 = 98.8\%$; $P < .0001$). Il miglioramento del punteggio IIEF (4.17) fu superiore ai 4 punti, che sono considerati la minima differenza clinicamente importante [63]. Questo risultato positivo indica che la LISWT può migliorare clinicamente la funzione erettiva di chi soffre di DE.

Questa revisione sistematica e metanalisi incluse, a differenza della precedente di Lu [44], solo una popolazione omogenea di soggetti affetti da DE (escludendo la M. di Peyronie e la sindrome dolorosa pelvica cronica), e valutò solamente studi controllati e randomizzati (CRT). Perciò il Livello di Evidenza (LE) può essere considerato 1a.

D’altra parte la maggior parte degli studi inclusi avevano un campione poco numeroso e due studi erano stati pubblicati solo come abstracts. Il follow-up era limitato a 1 anno nella maggior parte dei casi. Lo studio di Fojecki [61], che dimostrò solo una minima differenza tra il trattamento attivo e quello simulato, usò un protocollo di solo 6000 SW in 10 settimane mentre tutti gli altri ne somministrarono 18.000 in 9 settimane. Uno dei sette CRT dimostrò un effetto positivo nettamente maggiore rispetto agli altri [56]. Ciò può essere spiegato con il fatto che i partecipanti furono selezionati con Ecocolordoppler ed erano perciò sicuramente affetti da DE vasculogenica.

La versione più recente delle **Linee Guida sulle disfunzioni sessuali maschili della European Association of Urology** stabilirono che <<LISWT potrebbe migliorare in maniera significativa IIEF e EHS dei pazienti affetti da DE.....La pubblicazione di ulteriori CRT con forte livello di evidenza e follow-up a lungo termine potrebbe fornire una migliore fiducia nell’uso della LISWT. Perciò non possono essere ancora fornite chiare raccomandazioni>> [65].

La **American Urological Association** attualmente non include la LISWT nella sue Linee Guida sul trattamento della DE.

CONCLUSIONI

Gli studi sino ad ora eseguiti hanno dimostrato che le onde d’urto a bassa intensità esercitano un reale effetto riabilitativo sul meccanismo dell’erezione e possono aiutare i maschi con DE che rispondono ai farmaci orali. In una quota di pazienti si può ottenere la guarigione e la sospensione nell’uso dei farmaci. La LISWT può aiutare anche i soggetti che soffrono di DE di grado severo e che non rispondono ai PDE5i . L’età, le comorbidità multiple, la lunga durata della DE [39, 64] un punteggio IIEF-EF basale più basso e la mancata risposta ai PDE5i si sono dimostrati elementi importanti nel diminuire l’efficacia della LISWT [46, 53, 57, 59]. E’ stata dimostrata l’assenza di effetti collaterali o di eventi avversi correlati con il trattamento che mantiene la sua efficacia a breve e medio termine

Un settore finora inesplorato, che presenta prospettive di utilizzo molto interessanti, è quello dei pazienti con fattori di rischio vascolari che iniziano a presentare qualche lieve segno premonitore della disfunzione erettile: erezioni più difficoltose da ottenere o da mantenere, (ma pur sempre sufficienti), necessità di maggiori stimoli eccitatori per ottenere l’erezione, minore rigidità in erezione. Si tratta di soggetti che non hanno ancora bisogno di terapia ma che, probabilmente,

svilupperanno nel tempo la DE. Il trattamento con onde d’urto potrebbe avere in questi pazienti un ruolo “preventivo”, riportando a condizioni ottimali la vascolarizzazione dei loro corpi cavernosi.” [Tabella 1]

LISWT – INDICAZIONI	
DE: vasculogenica – neurogenica??	
PREVENZIONE	segni iniziali di DE (difficoltà/lentezza ad ottenere e/o mantenere l’erezione, erezione meno rigida): per evitare il peggioramento o la necessità di assumere farmaci
TERAPIA	DE responsiva ai PDE5i : per guarire o migliorare la disfunzione erettile
TERAPIA	assunzione dei PDE5i impossibile : per effetti collaterali o per controindicazioni
TERAPIA	DE non responsiva ai PDE5i e/o a farmaci per iniezione intracavernosa : per migliorare la disfunzione erettile e acquisire la risposta ai farmaci
RIABILITAZIONE	dopo interventi di chirurgia pelvica (prostatectomia radicale, cistectomia radicale, interventi demolitivi al sigma-retto): per minimizzare i danni vascolari verificatisi nella fase intraoperatoria o evitarne la comparsa nella fase postoperatoria e per stimolare la rigenerazione neuronale

Tabella 1: Indicazioni alla terapia con onde d’urto a bassa intensità

Gli studi futuri, che sono necessari per rispondere agli interrogativi ancora non chiariti, dovrebbero essere randomizzati, includere pazienti con DE vasculogenica [controllati preventivamente con ecocolordoppler penieno dinamico e studio delle erezioni notturne (NPT)], il follow up dovrebbe essere maggiore di 3 mesi, il gruppo di controllo dovrebbe essere sottoposto ad un trattamento simulato, bisognerebbe sperimentare differenti programmi di trattamento, l’uso dei PDE5i dovrebbe essere sospeso per un adeguato periodo di tempo, gli studi dovrebbero essere registrati e dovrebbero valutare tutti gli eventi avversi.

Sarebbe utile confrontare le onde d’urto ad erogazione lineare in confronto a quella focalizzata, stabilire il numero migliore di SW per ogni sessione di trattamento, il numero di SW somministrate alle crura ed alla parte distale dei corpi cavernosi, il numero totale di SW, l’intensità delle SW (mJ/mm²-Hz), il programma di trattamento (numero ed intervallo di tempo tra le sessioni), la possibilità di eseguire trattamenti addizionali, se e dopo quanto tempo si possa ripetere la terapia. Tra gli obiettivi delle ricerche future si dovrebbero considerare le modalità per aumentare la percentuali di successo, ottenere una persistenza più lunga degli effetti positivi, recuperare i pazienti che non hanno avuto risposto alla terapia e/o hanno perso il risultato positivo.

Ulteriori campi di indagine potrebbe essere il trattamento della DE dopo chirurgia pelvica radicale e dei pazienti con protesi peniene per stimolare l’erezione complementare.

Bibliografia (in grassetto i lavori di maggiore rilevanza)

1. Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E, Cavalieri E, Persichini T, Colasanti M, Musci G, Marlinghaus E, Suzuki H, Mariotto S. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. FEBS Lett 2005;579:6839–45.
2. International Society for Medical Shockwave Therapy - www.ismst.com
3. J.D. Rompe et al. Linee guida della Società Internazionale per la Terapia ad Onde d’Urto, 1998 - www.ismst.com

4. Apfel RE. Acoustic cavitation: A possible consequence of biomedical uses of ultrasound. *Br J Cancer Suppl* 1982;5:140–6.
5. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004;110:3055–61.
6. Fisher AB, Chien S, Barakat AI, Nerem RM. Endothelial cellular response to altered shear stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L529–33.
7. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677–85.
8. Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, Chung H, Chen RF, Yang KD. Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:648–55.
9. Gotte G, Amelio E, Russo S, Marlinghaus E, Musci G, Suzuki H. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. *FEBS Lett* 2002;520:153–5.
10. Seidl M, Steinbach P, Wörle K, Hofstädter F. Induction of stress fibres and intercellular gaps in human vascular endothelium by shock-waves. *Ultrasonics* 1994;32:397–400.
11. Wang CJ, Huang HY, Pai CH. Shock wave-enhanced neovascularization at the tendon-bone junction: An experiment in dogs. *J Foot Ankle Surg* 2002;41:16–22.
12. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, Yang LC. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res* 2003;21:984–9.
13. Goertz O, Lauer H, Hirsch T, Ring A, Lehnhardt M, Langer S, Steinau HU, Hauser J. Extracorporeal shock waves improve angiogenesis after full thickness burn. *Burns* 2012;38:1010–8.
14. Chen Y-J, Wurtz T, Wang C-J, Kuo YR, Yang KD, Huang HC, Wang FS. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. *J Orthop Res* 2004;22:526–34.
15. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K-I, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: A new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation* 2006;114:2823–30.
16. Keiji Oi, Y Fukumoto et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hind limb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med.* 2008 Feb ;214 (2):151-8.
17. Uwatoku T, Ito K, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis* 2007;18:397–404.
18. Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, Yi GJ, Takeda M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Cardiac shockwave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis* 2010;21:304–11.
19. Holfeld J, Zimpfer D, Albrecht-Schgoer K, et al, Epicardial shock-wave therapy improves ventricular function in a porcine model of ischaemic heart disease. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016 Dec;10(12):1057-1064.
20. Schaden W, Thiele R, Köpl C, Pusch M, Nissan A, Attinger CE, Maniscalco-Theberge ME, Peoples GE, Elster EA, Stojadinovic A. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: A feasibility study. *J Surg Res* 2007;143:1–12.
21. Saggini R, Figus A, Troccola A, Cocco V, Saggini A, Scuderi N. Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1261–71.
22. Larking AM, Duport S, Clinton M, Hardy M, Andrews K. Randomized control of extracorporeal shock wave therapy versus placebo for chronic decubitus ulceration. *Clin Rehabil* 2010;24:222–9
23. Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Téot L, Stojadinovic A, Schaden W. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) for wound healing: Technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Rep Reg* 2012;20: 456–65.

24. Hayashi D, Kawakami K, Ito K, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Repair Regen* 2012;20:887–95.
25. Tara S, Miyamoto M, Takagi G, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy improves microcirculation blood flow of ischemic limbs in patients with peripheral arterial disease: pilot study. *J Nippon Med Sch* 2014;81:19–27.
26. Zimpfer D, Aharinejad S, Holfeld J, Thomas A, Dumfarth J, Rosenhek R, Czerny M, Schaden W, Gmeiner M, Wolner E, Grimm M. Direct epicardial shock wave therapy improves ventricular function and induces angiogenesis in ischemic heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:963–70.
27. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shioto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J* 2010;74:589–91.
28. Vasyuk YA, Hadzegova AB, Shkolnik EL, Kopeleva MV, Krikunova OV, Iouchtchouk EN, Aronova EM, Ivanova SV. Initial clinical experience with extracorporeal shock wave therapy in treatment of ischemic heart failure. *Congest Heart Fail* 2010;16:226–30.
29. Wang Y, Guo T, Ma T-K, Cai HY, Tao SM, Peng YZ, Yang P, Chen MQ, Gu Y. A modified regimen of extracorporeal cardiac shock wave therapy for treatment of coronary artery disease. *Cardiovascular Ultrasound* 2012;10:35–35.
30. Yang P, Guo T, Wang W, Peng YZ, Wang Y, Zhou P, Luo ZL, Cai HY, Zhao L, Yang HW. Randomized and double blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. *Heart Vessels* 2013;28:284–91.
31. Becker M, Goetzenich A, Roehl AB, et al. Myocardial effects of local shock wave therapy in a Langendorff model. *Ultrasonics* 2014;54:131–6.
32. **Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue TF, Lin CS. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J Sex Med* 2013;10:738–46.**
33. **Li H, Matheu MP, Sun F, Wang L, Sanford MT, Ning H, Banie L, Lee Y, Xin Z, Guo Y, Lin G, and Lue TF. Low-energy Shock Wave Therapy Ameliorates Erectile Dysfunction in a Pelvic Neurovascular Injuries Rat Model. *J Sex Med* 2016;13:22-32.**
34. **Assaly-Kaddoum R, Giuliano F, Laurin M, et al. Low intensity extracorporeal shockwave therapy (Li-ESWT) improves erectile function in a model of type II diabetes independently of NO/cGMP pathway. *J Urol* 2016;196:950-956.**
35. **Gruenwald I, Kitrey ND, Appel B and Vardi Y. Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy in Vascular Disease and Erectile Dysfunction: Theory and Outcomes. *Sex Med Rev* 2013;1:83–90.**
36. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol* 2010;58:243–8.
37. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy—a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med* 2012;9:259–64.
38. **Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol* 2012;187:1769– 75.**
39. Hisasue SI, Ide H, China T, Isotani S, Muto S, Yamaguchi R, Horie S. Initial experience of low energy shockwaves for the treatment of erectile dysfunction in Teikyo University Hospital, Japan. *J Mens Health* 2011;8:211.
40. Srinivas BV, Vasani SS. A paradigm shift in the management of erectile dysfunction: efficacy of low intensity extracorporeal shock wave therapy. The 22nd annual conference of the South Zone USI (SZUSICON-2011). Mahabalipuram, India; 2011.

41. Vasan SS, Srinivas BV. Erectile dysfunction shock wave therapy—a new treatment modality in the management of erectile dysfunction: patient selection and optimizing strategies. 13th Biennial Meeting of the Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APSSM). Kaohsiung, Taiwan; 2011.
42. Casarico A and Puppo P. Low Intensity Linear Focused Shockwave Therapy: a New Treatment to Improve the Quality of Life of Vascular Erectile Dysfunction Patients. XXI Cong Naz Auro.it, Roma 4-6 giugno 2014.
43. Casarico A. and Puppo P. Long Term Efficacy of Low Intensity Linear Focused Shockwave Therapy for Vascular Erectile Dysfunction Patients: 20 months follow-up. XXII Cong. Naz. Auro.it – Bologna, 24-25 maggio 2015 - XXXI Cong. Naz. SIA - Napoli 5-8 giugno 2015.
44. **Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee Y, Lue TF. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 71 (2017) 223–233.**
45. Chung E, Cartmill R. Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial. BJU Int 2015;115(Suppl 5):46–9.
46. Pelayo-Nieto M, Linden-Castro E, Alias-Melgar A, et al. Linear shock wave therapy in the treatment of erectile dysfunction. Actas Urol Esp 2015;39:456–9.
47. Frey A, Sonksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. Scand J Urol 2016;50:123–7.
48. 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;35:190–5.
49. Chitale S, Morsey M, Swift L, Sethia K. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. BJU Int 2010;106:1352–6.
50. Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, et al. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: an alternative treatment? Asian J Androl 2006;8:361–6.
51. Skolarikos A, Alargof E, Rigas A, Deliveliotis C, Konstantinidis E. Shockwave therapy as first-line treatment for Peyronie's disease: a prospective study. J Endourol 2005;19:11–4.
52. Zimmermann R, Cumpas A, Miclea F, Janetschek G. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome in males: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur Urol 2009;56:418–24.
53. Bechara A, Casabe A, De Bonis W, Nazar J. Effectiveness of lowintensity extracorporeal shock wave therapy on patients with erectile dysfunction (ED) who have failed to respond to PDE5i therapy. A pilot study. Arch Esp Urol 2015;68:152–60.
54. Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, et al. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: an alternative treatment? Asian J Androl 2006;8:361–6.
55. Olsen AB, Persiani M, Boie S, Hanna M, Lund L. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Scand J Urol 2015;49:329–33.
56. Srimi VS, Reddy RK, Shultz T, Denes B. Low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a study in an Indian population. Can J Urol 2015;22:7614–22.
57. Yee CH, Chan ES, Hou SS, Ng CF. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled study. Int J Urol 2014;21:1041–5.
58. **Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR, and Ramasamy R. Effects of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med 2017;14:27-35.**

59. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, et al. Penile low intensity shock wave treatment is able to shift PDE5i nonresponders to responders: a double-blind, sham controlled study. *J Urol* 2016;195:1550-1555.
60. Feldman R, Denes B, Appel B, et al. The safety and efficacy of Li-ESWT in 604 patients for erectile dysfunction: summary of current and evolving evidence. *J Urol* 2015;193:905-906.
61. Fojecki GT, Osther P. Low-energy linear extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction. Poster presented at: 17th Congress of European Society of Sexual Medicine. December 2015; København.
62. Hatzichristou DG, Kalyvianakis DE: Erectile dysfunction shock wave therapy (EDSWT) improves hemodynamic parameters in patients with vasculogenic erectile dysfunction (ED): a triplexbased sham-controlled trial. Presented at annual congress of European Association of Urology, Madrid, Spain, March 20-24, 2015, abstract 124.
63. Rosen RC, Allen KR, Ni X, et al. Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the International Index of Erectile Function scale. *Eur Urol* 2011;60:1010-1016.
64. Reisman Y, Hind A, Varanekas A, et al. Initial experience with linear focused shockwave treatment for erectile dysfunction: a 6-month follow-up pilot study. *Int J Impot Res* 2014; 27:108-112.
65. K. Hatzimouratidis (Chair), F. Giuliano, I. Moncada, A. Muneer, A. Salonia (Vice-chair), P. Verze. Guideline Associates: A. Parnham, E.C. Serefoglu. EAU guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation - update March 2017