

Utjecaj metodologije istraživanja objavljenih radova na procjenu učinaka alfa-blokatora u liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli : sustavni pregled i meta-analiza

Papeš, Dino

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:025285>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-05**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

DINO PAPEŠ

**UTJECAJ METODOLOGIJE ISTRAŽIVANJA OBJAVLJENIH RADOVA NA
PROCJENU UČINAKA ALFA-BLOKATORA U LIJEČENJU KRONIČNOG
PROSTATITISA/SINDROMA KRONIČNE ZDJELIČNE BOLI: SUSTAVNI
PREGLED I META-ANALIZA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

izv.prof.dr.sc. Ana Jerončić

Split, 2019.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

DINO PAPEŠ

**UTJECAJ METODOLOGIJE ISTRAŽIVANJA OBJAVLJENIH RADOVA NA
PROCJENU UČINAKA ALFA-BLOKATORA U LIJEČENJU KRONIČNOG
PROSTATITISA/SINDROMA KRONIČNE ZDJELIČNE BOLI: SUSTAVNI
PREGLED I META-ANALIZA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

izv.prof.dr.sc. Ana Jerončić

Split, 2019.

Rad je izrađen na Katedri za istraživanja u biomedicini i zdravstvu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ane Jerončić.

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Ani Jerončić i svojoj obitelji.

Sadržaj

Popis kratica

1. Uvod.....	1
1.1 Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli	1
1.1.1 Etiologija	2
1.1.2 Postavljanje dijagnoze.....	3
1.1.3 Liječenje	6
1.2 Medicina utemeljena na dokazima	8
1.2.1 Medicina utemeljena na dokazima	8
1.2.2 Hijerarhija ustroja studija prema jakosti dokaza	10
1.2.3 Sustavni pregled s meta-analizom	11
2. Ciljevi i svrha pregleda	15
2.1 Cilj pregleda	15
2.2 Svrha pregleda	15
3. Metode	18
3.1 Ustroj istraživanja	18
3.2 Ishodi istraživanja.....	18
3.2.1 Učinkovitost	18
3.2.2 Sigurnost	19
3.3 Pretraživanje literature	20
3.3.1 Strategija pretrage MEDLINE baze podataka	22
3.3.1 Strategija pretrage MEDLINE baze podataka	22
3.3.2 Strategija pretrage SCOPUS baze podataka	23

3.3.3 Strategija pretrage Cochrane Central Register of Controlled Trials baze podataka.....	24
3.3.4 Procjena rizika pristranosti i identifikacija potencijalnih izvora metodološke i kliničke heterogenosti rezultata studija.....	25
3.4 Analiza podataka.....	26
4. Rezultati.....	28
4.1. Rezultati pretrage literature.....	28
4.2. Analiza rizika pristranosti.....	41
4.3 Meta-analiza.....	44
4.3.1 Razlika u ukupnoj težini simptoma nakon provedene terapije između skupine liječene alfa-blokatorima i skupine koja je uzimala placebo	44
4.3.2 Razlika u težini simptoma boli nakon provedene terapije između skupine liječene alfa-blokatorima i skupine koja je uzimala placebo	49
4.3.3 Razlika u težini simptoma mokrenja nakon provedene terapije između skupine liječene alfa-blokatorima i skupine koja je uzimala placebo	51
4.3.4 Razlika u kvaliteti života nakon provedene terapije između skupine liječene alfa-blokatorima i skupine koja je uzimala placebo	54
4.3.5 Ostale mjere ishoda za učinkovitost terapije	56
4.3.6 Nuspojave	56
4.3.7 Pristranosti (ne)objavljivanja – pretraga registara kliničkih istraživanja.....	60
4.3.8 Dinamika promjene težine simptoma za vrijeme i nakon završetka terapije	60
5. Rasprava.....	64
5.1 Izvori metodološke i kliničke heterogenosti na kojima se moguće temelji razlika u učincima između skupina autora	65
5.1.1 Različiti kriteriji uključenja i isključenja	65
5.1.2 Dob ispitanika	66
5.1.3 Različito trajanje simptoma	66

5.1.4 Početna težina simptoma	67
5.1.5 Prethodno liječenje alfa-blokatorom	67
5.1.6 Različito trajanje terapije i dinamika promjene težine simptoma za vrijeme i nakon završetka terapije	67
5.1.7 Metodološke razlike.....	68
5.1.8 Psihološki i sustavni komorbiditeti pacijenata	69
5.1.9 Provođenje pokusa u kliničkom okružju i druge poteškoće s ustrojem studije ..	69
5.2. Nedostatci dosadašnjih sustavnih pregleda i meta-analiza.....	70
6. Zaključak.....	72
7. Popis literature	74
8. Sažetak	93
9. Summary.....	95
10. Životopis.....	97
11. Dodatci.....	103
Dodatak 1. NIH-CPSI upitnik.....	103
Dodatak 2. IPSS upitnik modificiran dodavanjem 2 pitanja o boli	106
Dodatak 3. PSSI upitnik	107
Dodatak 4. Procjena rizika pristranosti za studije uključene u meta-analizu	108
Dodatak 5. Članovi CPCRn skupine.....	117

Popis kratica

CI – engl. confidence interval

CFU – engl. colony forming units

CP/CPPS – engl. chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome

CPCRN – engl. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network

EBM – engl. evidence based medicine

ICMJE – engl. International Committee of Medical Journal Editors

IPSS – engl. International Prostatitis Symptom Score

LCR – engl. ligase chain reaction

MAPP – engl. Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network

NIH – engl. National Institutes of Health

NIH-CPSI – engl. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index

PICOS – engl. Patient population, Intervention, Comparator, Outcome of interest, Study design

PPS – engl. prostatic pain syndrome

PSA – prostata specifični antigen

PRISMA – engl. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PSSI – engl. Prostatitis Symptome Score Index

SAD – Sjedinjene Američke Države

SD – engl. standard deviation

SE – engl. standard error

SMD – engl. standardized mean difference

UPOINTS – engl. urinary, psychological, organ, infection, neurologic/systemic, tenderness of muscle, sexual

USMD – engl. unstandardized mean difference

WHO ICTRP – engl. World Health Organization International Standard Randomised Controlled Trial Number

1. Uvod

1.1 Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli

Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli se pojavljuje u otprilike 10% muškaraca tijekom života i uzrok je oko 1% svih dolazaka liječniku primarne zdravstvene zaštite te 8% dolazaka liječniku u specijalističko-konzilijarnoj djelatnosti (1). Prema podacima iz SAD-a iz 2009. godine, na troškove se dijagnostike i liječenja kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli potroši 6500 dolara po pacijentu godišnje (2). Otprilike 50% pacijenata s ovom dijagnozom je barem jednom bilo na bolovanju zbog smetnji povezanih sa sindromom, a 80% njih ima neki oblik ograničenja radne sposobnosti (3).

Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli se definira kao bol u zdjelici koja traje najmanje 3 mjeseca u prethodnih 6 mjeseci, a praćena je simptomima donjeg mokraćnog sustava (engl. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) (4, 5). Uz navedene simptome mogu biti prisutne i druge smetnje poput bolne ejakulacije, erektilne disfunkcije, anksioznosti ili jednog od funkcijskih psihosomatskih sindroma (6). Simptomi se mogu pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, ali su najčešći u dobi od 40 godina (7).

Prema klasifikaciji američkog Nacionalnog instituta zdravstva (engl. *National Institutes of Health*, NIH) postoje četiri tipa prostatitisa (4):

- tip 1 – akutni prostatitis,
- tip 2 – kronični bakterijski prostatitis,
- tip 3 – kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli i
- tip 4 – asimptomatski prostatitis.

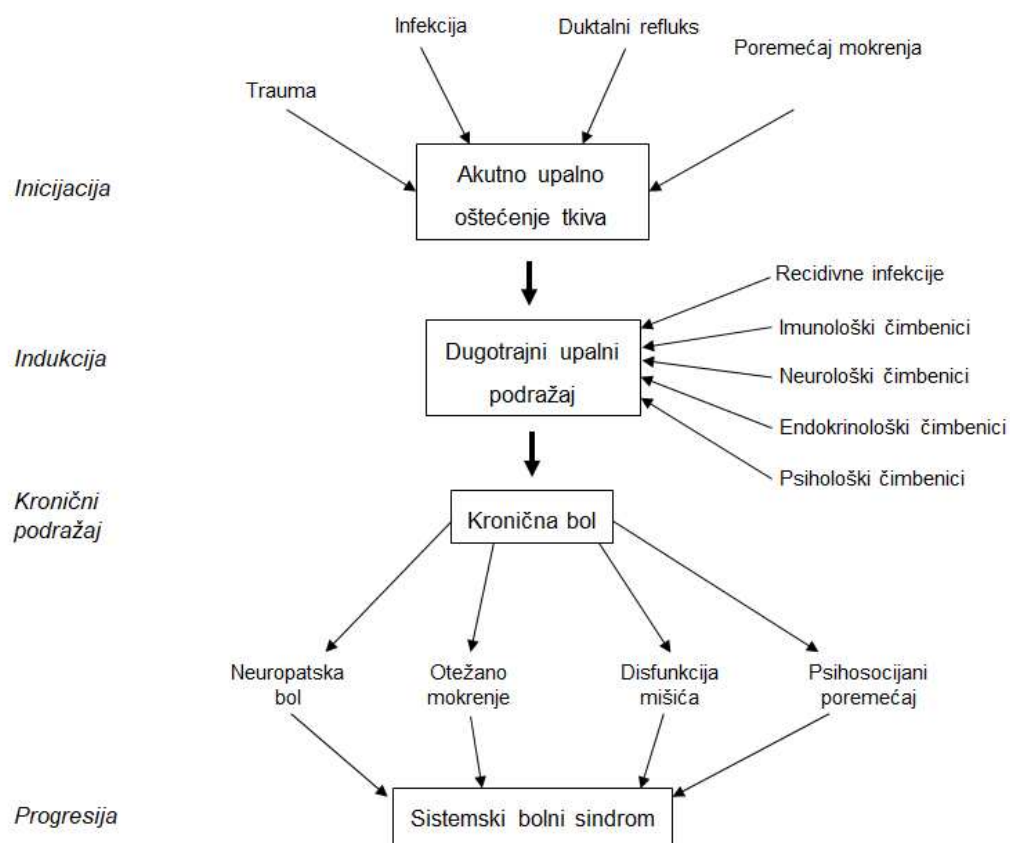
Prostatitis tip 1 i tip 2 čine 5-10% svih oblika prostatitisa (8) i kod njih je moguće izolirati mikroorganizam uzročnik iz sekreta prostate. Ostalih 90% pacijenata s prostatitisom spadaju u skupinu prostatitisa tipa 3 koji se ponekad u literaturi dijeli na tip 3a (upalni) i 3b (neupalni), ovisno o prisutnosti upalnih stanica u prostatičnom sekretu (9). U kliničkoj praksi je razlikovanje manje važno, jer je postupanje s pacijentom isto s obzirom da prisutnost upalnih stanica ne znači prisutnost prikrivene infekcije, kao što se prije pretpostavljalo (9). Ipak, novije studije i dalje ukazuju na mogućnost da su pacijenti s 3a i 3b prostatitisom dvije različite skupine pacijenata prema težini simptoma i ishodu (10, 11).

Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli se prije objave NIH klasifikacije nazivao abakterijski prostatitis i prostatodinija. Danas se za navedeni sindrom najčešće

koriste dva naziva: kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli (engl. *chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*, CP/CPPS) i sindrom bolne prostate (engl. *prostatic pain syndrome*, PPS).

1.1.1 Etiologija

Etiologija kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli nije u potpunosti razjašnjena, a najvjerojatnije je višestruka (Slika 1).



Slika 1. Predloženi etiopatogenetski mehanizam kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli u muškaraca. Modificirano prema Magistro i sur. 2016 (12).

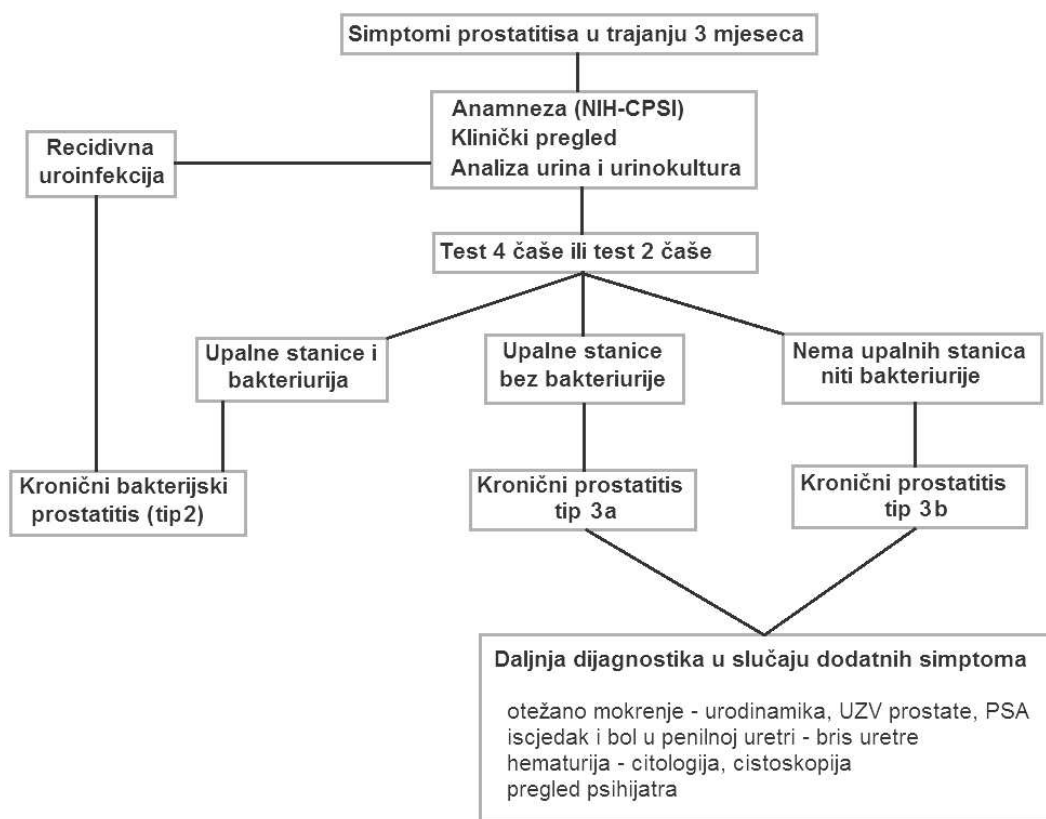
Danas je većina istraživača suglasna da je ovaj sindrom posljedica preizraženog i produženog lokalnog upalnog odgovora na početni okidač (npr. subklinička infekcija), što

dovodi do poremećaja mišića dna zdjelice i bolnog podražaja. Čimbenici za koje se smatra da mogu imati ulogu u nastanku kronične zdjelične boli su:

- Infekcija - u nekoliko je istraživanja molekularnim metodama nađena prisutnost bakterijske DNK u prostatičnom sekretu pacijenata s kroničnim prostatitisom/sindromom kronične zdjelične boli (13-19). Međutim, nisu nađene značajne razlike u sastavu mikrobioma u odnosu na zdrave kontrole (20, 21). Uloga promjene normalnog mikrobioma u prostatičnim kanalićima u muškaraca s kroničnim prostatitisom/sindromom kronične zdjelične boli kao i u životinjskom modelu se trenutno intenzivno istražuje (22-27). U prilog hipotezi o infekciji kao mogućem uzroku pojave sindroma govori i činjenica da su prethodna spolno prenosiva bolest i prethodne infekcije mokraćnog sustava češće u anamnezi pacijenata s kroničnom zdjeličnom boli (8, 28, 29),
- Upalni odgovor i autoimunost - postoje istraživanja koja su pokazala povišene koncentracije medijatora koji potiču upalni odgovor, nakupljanje upalnih stanica, razvoj neurogene upale i pojavu autoimunosti u tkivu i sekretu prostate muškaraca koji boluju od kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli (8, 17, 28-52),
- Poremećaj pražnjenja sekreta iz prostatičnih kanalića zbog poremećaja mokrenja ili zadebljanja vrata mokraćnog mjehura i posljedičnog povišenja tlaka u prostatičnim kanalićima (53, 54), ili zbog povrata (refluksa) urina u prostatične kanaliće (55, 56),
- Ishemija - smanjen protok krvi u donjem mokraćnom sustavu može biti uzrokovan aterosklerozom ili povišenim tlakom zbog upalnog edema (57-59),
- Psihološki čimbenici - pretjerana reakcija na bolni podražaj ili prisutnost psihičkih poremećaja (anksioznost, depresija) (17, 41, 60, 61),
- Ostali - poremećaj hipotalamičke-hipofizno-adrenalne osovine (62-64), poremećaj funkcije mišića dna zdjelice (65-70), kompresija živaca dna zdjelice (71), nasljedna sklonost (72) i oštećenje slobodnim radikalima kisika (73-76).

1.1.2 Postavljanje dijagnoze

Dijagnoza kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli se postavlja nakon isključenja drugih mogućih uzroka kronične boli u zdjelici kao što su kronični bakterijski prostatitis, uretritis, cistitis, tumori mokraćnog ili spolnog sustava, stenoze mokraćne cijevi ili poremećaja koji dovode do pojave neurogenog mjehura (9, 12) (Slika 2).



Slika 2. Predloženi postupnik za postavljanje dijagnoze kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli. Modificirano prema Magistro i sur. 2016 (12). Kratice: NIH-CPSI – engl. *National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index*, PSA – prostata specifični antigen, UZV – ultrazvuk.

Najčešći problem je razlikovanje kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli (tip 3) od kroničnog bakterijskog prostatitisa (tip 2), koji može biti uzrokovan i rijetkim uzročnicima kao što su *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* i *Chlamydia trachomatis*. Ti uzročnici se teško dokazuju standardnim mikrobiološkim metodama pa su potrebne metode molekularne dijagnostike (77-83).

Uzorak na mikrobiološku analizu se dobiva testom četiri ili testom dvije čaše. Prethodno smatran zlatnim standardom, test četiri čaše (84) u svakodnevnom kliničkom radu sve češće se zamjenjuje testom dvije čaše koji je jednostavniji i jednakovrijedan (85).

Simptomi kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli dovode do značajnog smanjenja kvalitete života, fizičkih ograničenja i psiholoških tegoba, a mjere se NIH-CPSI (engl. *National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index*) upitnikom,

kojim pacijenti opisuju težinu simptoma na početku liječenja i ishod na kraju liječenja (mjera ishoda koju opisuje pacijent, engl. patient reported outcome measure). Svakom odgovoru na upitniku je pripisana određena brojčana vrijednost (bod) pa se težina simptoma izražava kao zbroj bodova. NIH-CPSI je višestruko validiran upitnik koji se od 2000. godine koristi u gotovo svim istraživanjima na ovoj tematici i smatra se zlatnim standardom procjene težine simptoma u muškaraca s kroničnim prostatitisom/sindromom kronične zdjelične boli (9, 86-92) (Dodatak 1). Osim NIH-CPSI upitnika, još dva upitnika su se povremeno koristila u randomiziranim kontroliranim pokusima: modificirana inačica IPSS (engl. *International Prostatitis Symptom Score*) koji inače služi za mjerenje težine simptoma benigne hiperplazije prostate (modificirana inačica sadržava dodatna dva pitanja o jačini boli) (Dodatak 2) i PSSI (engl. *Prostatitis Symptom Score Index*) (Dodatak 3).

Simptomi kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli se mogu pojaviti zajedno sa simptomima drugih bolesti, najčešće somatizacijskim poremećajima (kao što su sindrom iritabilnog kolona, sindrom kroničnog umora, tenzijska glavobolja, fibromialgija), psihičkim tegobama (anksioznost i depresivnost) i/ili erektilnom disfunkcijom (6, 60, 93-106). Zbog toga je NIH oformio radnu skupinu MAPP (engl. *Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network*) sa svrhom multidisciplinarnog istraživanja etiologije kronične zdjelične boli i njene povezanosti s drugim sindromima kronične boli (99, 107-112). Osim toga, u svrhu poboljšanja liječenja, razvijen je sustav podjele pacijenata u podskupine prema simptomima koji se naziva UPOINTS (engl. *Urinary, Psychological, Organ, Infection, Neurologic/systemic, Tenderness of muscle, Sexual*). Naime, uočeno je da zbog raznolikih simptoma pacijenti s kroničnom zdjeličnom boli ne predstavljaju uniformnu populaciju, već se radi o više populacija pacijenata koji zahtijevaju različito liječenje (113-115). Ovisno o prisutnosti simptoma iz pojedinih skupina UPOINTS sustava određuje se pacijentov fenotip i potom provodi ciljana multimodalna terapija. Skupine simptoma prema UPOINTS sustavu su:

- 1) simptomi mokraćnog sustava koji se očituju otežanim mokrenjem (liječe se dominantno alfa-blokatorima i eventualno anti-muskarinicima),
- 2) psihološke tegobe, depresija i katastrofizacija (liječe se kognitivnom psihoterapijom, anksioliticima i antidepresivima),
- 3) simptomi nastali zbog organskih promjena na prostati uključuju palpatorno bolnu prostatu s kalcifikacijama i hematospermijom (liječe se kvercetinom, masažom prostate ili kirurški),
- 4) simptomi i znakovi pojave infekcije kao što su dizurija i febrilitet, pozitivne kulture uzoraka urina, sjemena ili prostatičnog sekreta (liječe se antibioticima),

- 5) neurološke i sustavne tegobe koje uključuju sindrom iritabilnog kolona, fibromialgiju, sindrom kroničnog umora (mogu se liječiti gabapentinoidima i tricikličkim antidepressivima),
- 6) bol mišića dna zdjelice uključuje pojavu mišićnih točki okidanja (engl. trigger points) i grčeva mišića dna zdjelice (liječe se lokalnom termo i magnetnom terapijom, masažom, fizikalnom terapijom, vježbom i spazmoliticima), te
- 7) simptomi seksualne disfunkcije uključuju poremećaje erekcije, ejakulacije i orgazma (liječe se inhibitorima fosfodiesteraze (PDE-5), intrakavernoznim injekcijama vazoaktivnih lijekova, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, intrauretralnim supozitorijima ili drugim lijekovima s lokalnim djelovanjem).

UPOINTS sustav stratifikacije pacijenata se koristi unazad 10 godina, a više puta je dorađivan (116-123).

1.1.3 Liječenje

U liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli koristi se više farmakoloških i nefarmakoloških intervencija koje djeluju na različite točke u pretpostavljenom etiopatogenetskom mehanizmu.

Farmakološka sredstva koja se koriste u liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli su (3, 9, 12):

- alfa-blokatori
- antibiotici
- analgetici
- inhibitori 5-alfa reduktaze
- pregabalin
- alopurinol
- antidepressivi
- kvercetin
- fitoterapija
- botulinum toksin
- ostalo.

Nefarmakološka sredstva koja se koriste u liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli su (3, 9, 12):

- termoterapija
- elektromagnetski stolac
- ekstrakorporalna terapija udarnim valovima
- psihološka terapija
- promjene načina života
- tjelovježba
- biofeedback
- akupunktura
- masaža miofascijalnih žarišnih točki
- masaža prostate
- kirurgija (transuretralna ablacija, prostatektomija)
- ostalo.

Multimodalni pristup u liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli uključuje kombinaciju navedenih terapijskih intervencija.

Rezultati randomiziranih kontroliranih pokusa o učinkovitosti farmakoloških i nefarmakoloških intervencija u liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli su proturječni, a raznolikost korištenih sredstava ukazuje na, za sada, nedostatno znanje o etiopatogenezi sindroma.

U liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli se najčešće koriste blokatori alfa-1 adrenergičkih receptora (alfa-blokatori) u kombinaciji s analgeticima (124). Iako je kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli prema definiciji neinfektivna bolest, često se uz navedene lijekove koriste i antibiotici (125), najčešće kada je zbog izraženih simptoma potrebno odmah započeti liječenje, dok još nisu dostupni nalazi mikrobioloških kultura, ili u pacijenata u kojih potpuna dijagnostička obrada nije moguća. Antibiotici izbora za empirijsko liječenje su kvinolonski antibiotici, koji prema nekim studijama, osim antimikrobnog, imaju i protuupalno djelovanje (126-130), što bi moglo objasniti poboljšanje simptoma nakon njihove primjene.

Alfa-blokatori su antagonisti alfa-1 adrenergičkih receptora. Postoje tri podskupine alfa-1 receptora: alfa-1a, alfa-1b i alfa-1d. Alfa-1a receptori čine 70% svih receptora u mokraćnom sustavu pa se lijekovi koji su izraženiji antagonisti alfa-1a receptora ponekad nazivaju uroselektivni alfa-blokatori (3, 131-139). Od alfa-blokatora se u liječenju kroničnog prostatitisa/kronične zdjelične boli koriste terazosin, doksazosin, alfuzosin, tamsulozin i silodozin, od čega su tamsulozin i silodozin alfa-1a selektivni (9, 140). Antagonist alfa-1 adrenergičkih receptora dovode do relaksacije glatke muskulature vrata mjehura, vanjskog uretralnog sfinktera, uretre i prostatičnih kanalića te olakšavaju eliminaciju mokraće i sekreta prostate. Ostali predloženi mehanizmi kojima bi antagonist alfa-1 adrenergičkih receptora mogli dovesti do smanjenja simptoma kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli su blokada alfa-1 adrenergičkih receptora koji sudjeluju u prijenosu bolnog podražaja i nastanku kroničnih bolnih stanja (133, 141-150), poboljšanje prokrvljenosti donjeg mokraćnog sustava (58) i smanjenje neurogene upale (37, 136, 147).

1.2 Medicina utemeljena na dokazima

1.2.1 Medicina utemeljena na dokazima

Medicina utemeljena na dokazima (engl. *evidence based medicine*, EBM) je kritička primjena najboljeg dokaza u kliničkom radu (151).

Sastoji se od pet koraka:

- 1) postavljanja kliničkog pitanja,
- 2) traženja dokaza,
- 3) kritičke prosudbe valjanosti i relevantnosti dokaza,
- 4) kliničke primjene dokaza (donošenje odluke, integriranje dokaza s kliničkim iskustvom liječnika i bolesnikovim osobnim vrijednostima) i
- 5) vrednovanja rezultata.

Bit medicine utemeljene na dokazima je integracija najboljeg dostupnog dokaza s iskustvom liječnika kliničara i sustavom vrijednosti pacijenta (152), što omogućuje pružanje najbolje dostupne intervencije, optimalan omjer koristi i troškova (engl. *cost-benefit*) i suradnju pacijenta. Isključivanje jednog od navedenih čimbenika dovodi do manje kvalitetnog liječenja. U suprotnosti s takvim pristupom liječenju je liječenje koje je temeljeno na iskustvu liječnika bez uzimanja dokaza u obzir se naziva medicina utemeljena na

autoritetu ili eminenciji (engl. *authority/eminence based medicine*) i predstavlja staru paradigmu liječenja. Poznati primjer je preporuka da položaj djeteta na trbuhu prilikom spavanja smanjuje rizik od sindroma iznenadne dojenačke smrti koja je tiskana u više knjiga eminentnih liječnika do 1970-ih godina, iako su deset godina ranije epidemiološke studije ukazivale da taj položaj povećava rizik od navedenog sindroma (153). Procjena je da je između 1960. i 1990. godine zbog tog savjeta umrlo oko 60000 djece u Europi i SAD-u (153).

No i pristup temeljen samo na pasivnom prihvatanju dokaza bez njihove kritičke procjene i bez prilagodbe pojedinačnom pacijentu, tzv. medicina utemeljena na smjernicama (engl. *guideline-based medicine*), ponekad je suboptimalan (154). Naime, mnogi dokazano najbolji postupci su u praksi često neprimjenjivi zbog raznih razloga kao što su visoka cijena, nedostatak tehničkih uvjeta, manjak iskustva liječnika s postupkom ili nesuradnja pacijenta zbog niza subjektivnih i objektivnih razloga. Stoga, iako je medicina utemeljena na dokazima opće prihvaćen način određivanja optimalnih postupaka dijagnostike, liječenja i upravljanja bolešću i, iako zemlje koje u potpunosti prakticiraju medicinu utemeljenu na dokazima kao što je to Velika Britanija imaju najbolje zdravstvene pokazatelje kvalitete zdravstvenog sustava, treba imati na umu da je kliničko iskustvo važan čimbenik koji potiče istraživanja novih ili reviziju postojećih intervencija.

Dokazi proizašli iz medicine utemeljene na dokazima uglavnom se u kliničku praksu uvode preko kliničkih smjernica. Broj objavljenih smjernica u posljednjih 20 godina kontinuirano i brzo raste (151). Njihova je svrha usmjeravanje i ujednačavanje liječnika i pacijenta u donošenju kliničke odluke i smanjenje upotrebe nepotrebnih postupaka. Na taj način se standardiziraju i ubrzavaju dijagnostičko-terapijski postupci te smanjuju troškovi u sustavu zdravstva. Kritičari kliničkih smjernica navode da se smjernice često temelje na pokusima financiranim od strane industrije koja objavljuje gotovo 80% svih randomiziranih kontroliranih pokusa, a za koja pak postoji sumnja da su pristrana. Naime, takvi pokusi 4-5 puta češće idu u prilog sponzoru (155-159) te se s razlogom smatra da su ograničena zbog pristranog objavljivanja (160-162). Osim toga, velik je broj smjernica zastario već u trenutku primjene jer je njihova izrada dugotrajna, a zbog ograničenja primarnih studija na kojima temelje svoje dokaze, neki istraživači smatraju da su i smjernice izložene istim rizicima od pristranosti kao i primarne studije. Nadalje, smjernice su često prekrute jer nisu usmjerene na pojedinačnog pacijenta, već na prosječnog pacijenta (151, 163, 164). Zbog takvih prigovora, neki znanstvenici oštro kritiziraju medicinu utemeljenu na dokazima (iako su kritike zapravo usmjerene prema medicini zasnovanoj na smjernicama), te je nazvana protukliničkom, pro-menadžerskom, medicinom temeljnom na marketingu i medicinom bez zdravog razuma (165).

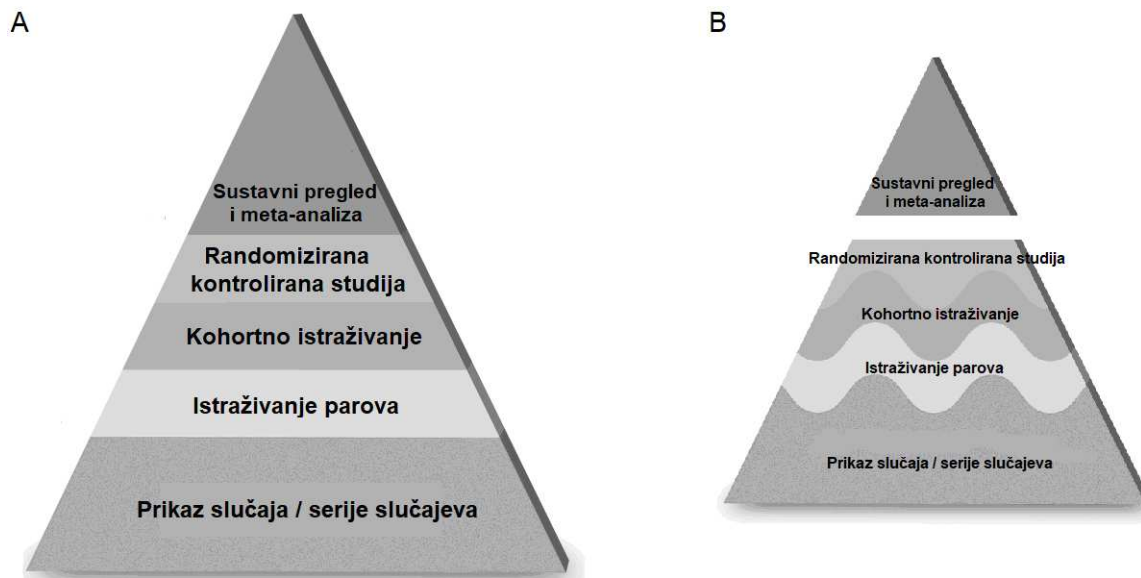
Bez obzira na očite nedostatke medicine utemeljene na dokazima u pojedinim slučajevima, metodologija medicine utemeljene na dokazima je trenutno najbolja dostupna metodologija za sustavno i objektivno propitivanje učinkovitosti i sigurnosti intervencija.

1.2.2 Hijerarhija ustroja studija prema jakosti dokaza

Različiti znanstveni radovi se prema metodologiji medicine utemeljene na dokazima mogu hijerarhijski rangirati prema snazi dokaza (166), a prve spoznaje da svi radovi nemaju jednaku snagu dokaza se pojavljuju početkom 20. stoljeća razvojem epidemiologije. Hijerarhija dokaza se danas prikazuje uz pomoć piramide pri čemu se studije niske dokazne snage (prikazi slučaja i serija slučajeva) nalaze na dnu, a one visoke snage (randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi) na vrhu piramide (Slika 3a). To je stoga što se hijerarhija dokaza temelji na procjeni rizika od različitih vrsta pristranosti (engl. *bias*), pri čemu su studije s najbrojnijim izvorima pristranosti na dnu, a studije koje su najmanje izložene pristranostima na vrhu piramide. U slučaju kada se procjenjuje klinička primjenjivost rezultata studije, ispod sustavnih pregleda, a iznad randomiziranog kontroliranog pokusa se postavljaju N=1 studije (studije koje istražuju korisnost intervencije za pojedinačne pacijente). Položaj sustavnih pregleda na vrhu piramide je većinom prihvaćen (167), no obzirom na ograničenja sustavnih pregleda taj položaj nije apsolutan. Na primjer, heterogenost, najvažnije ograničenje sustavnog pregleda s meta-analizom, je moguće umanjiti, no nikad u potpunosti ukloniti (168). Osim toga, ishodi sustavnih pregleda s meta-analizom često ovise o primijenjenoj statističkoj metodologiji i tumačenju dobivenih rezultata (statistička pristranost) (169).

Obzirom da danas postoji velik broj objavljenih radove upitne kvalitete, prepoznato je da sve studije iz iste razine piramide dokaza nisu iste kvalitete i snage dokaza, već da su dokazi iz nekih studije s viših razina zapravo niže snage od nekih studija iz nižih razina (170). Zbog toga jedna modifikacija hijerarhijske piramide dokaza, koju su predložili Murad i sur. ima valovite umjesto ravnih linija između razina dokaza (Slika 3b) (171). Druga modifikacija hijerarhijske piramide koju predlažu Murad i sur. je izdvajanje sustavnih pregleda s meta-analizom s vrha piramide (Slika 3b) (171). Naime, i kvaliteta sustavnog pregleda s meta-analizom ovisi o kvaliteti pretraživanja, dostupnim studijama i kvaliteti statističke analize pa ponekad jedna kvalitetna randomizirana kontrolirana studija može biti bolji dokaz od slabo provedenog sustavnog pregleda s meta-analizom u kojeg su uključeni podaci iz niza studija s visokim rizikom od pristranosti pa su izgubljeni rezultati jedne kvalitetne studije (loši ulazni podaci rezultiraju s lošim izlaznim podacima, engl. *garbage in*,

garbage out) (172). Ipak, navedene modifikacije samo upućuju na raznolikost kvalitete dokaza u vrijeme hiperinflacije broja časopisa i objavljenih radova te da granice između razina hijerarhijske piramide dokaza nisu uvijek jasan pokazatelj jačine dokaza o korisnosti i primijenjivosti intervencije. U slučaju kada su sve studije na istoj razini jednake kvalitete, sustavni pregled s meta-analizom i dalje predstavlja najvišu moguću razinu dokaza u medicini.



Slika 3. (A) Hijerarhija dokaza u medicini tradicionalno prikazana kao piramida. **(B)** Predložene modifikacije piramide opisane u tekstu. Modificirano prema Murad i sur. 2016 (171)

1.2.3 Sustavni pregled s meta-analizom

Prema definiciji, meta-analiza je metoda statističke sinteze podataka (173). Prvi puta je primijenjena 1970-ih i od tada je jedan od najvažnijih alata medicine utemeljene na dokazima, jer može razrješiti nejasnoće vezane uz oprečne rezultate studija (173). Sustavni pregled daje sveobuhvatni pregled svih dostupnih studija o učinkovitosti neke intervencije ili problema iz nekog polja istraživanja uz procjenu njihove kvalitete. Njime se prikupljaju podaci iz primarnih studija, a potom se, ukoliko je to moguće, meta-analizom procjenjuje veličina učinka (engl. *effect size*) rezultata dobivenih primarnim studijama, te utvrđuje prisutnost heterogenosti učinaka i otkrivaju izvori te heterogenosti. Do razvoja sustavnog

pregleda, rezultati između studija su uspoređivani u narativnim preglednim radovima koji ne koriste niti sustavnu metodologiju pretrage primarnih radova, niti statističku sintezu podataka, i stoga se danas takvi pregledi literature često smatraju neadekvatnima (174, 175).

Ipak, iako je sustavni pregled s meta-analizom nepobitno najvrijednija metoda za sintezu rezultata, kvaliteta nekih sustavnih pregleda i meta-analiza je niska, a velik broj sinteza dokaza koje se objavljuju u literaturi je znanstveno neopravdan (154).

Metoda sustavnog pregleda uključuje sustavno pretraživanje literature, odabir prikladnih publikacija te njihovu kritičku procjenu s obzirom na rizik od pristranosti kao i ekstrakciju podataka koji se potom, ako su sadržajno i kvantitativno pogodni, mogu statistički analizirati meta-analizom. Kako bi sustavni pregled bio transparentan, reproducibilan i kako bi ga se moglo osvježavanjem održavati aktualnim, razvijeni su sustavi protokola i smjernica za provođenje i izvještavanje sustavnih pregleda, npr. PRISMA (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (176, 177) kao i sustavi za oblikovanje kliničkog pitanja, na primjer PICOS shema (engl. *Patient population, Intervention, Comparator, Outcome of interest, Study design*).

Nakon sustavnog pregleda se u meta-analizi ishod iz pronađenih studija ekstrahira u obliku odgovarajuće veličine učinka, koja ima svrhu svesti učinke svih analiziranih studija na istu mjernu ljestvicu kako bi se oni mogli usporediti i kako bi se mogao odrediti združeni učinak svih studija. Združeni učinak se potom određuje preko statističkih modela fiksnog (engl. *common/fixed effect*) ili slučajnog učinka (engl. *random effect*). Pretpostavka modela fiksnog učinka je da sve pronađene studije imaju jednaki učinak, a razlike u veličini učinka su posljedica razlika uslijed greške uzorkovanja. Pretpostavka modela slučajnog učinka je da je razlika u veličini učinka posljedica stvarne razlike u učinku intervencije (heterogenost). Osim određivanja srednje veličine učinka intervencije, ukoliko je heterogenost velika, meta-analizom je potrebno prepoznati i varijable tzv. moderatore koji uzrokuju heterogenost. Procjena heterogenosti se radi uz pomoć testova heterogenosti ili pak meta-regresije. Svakoj se studiji dodjeljuje težinski čimbenik, a time se određuje i njen utjecaj na združeni učinak, pri čemu posebice kod modela fiksnog učinka veće studije s manjom pristranošću imaju veću težinu i veći utjecaj na rezultate od manjih. Metode određivanja težine studije su izvor određenih nesuglasica u području kvantitativne sinteze podataka i aktivno se istražuju (178-181).

Sustavni pregledi s meta-analizom imaju izuzetno veliki značaj za medicinu utemeljenu na dokazima. Osim izravne koristi u sintezi rezultata, takvim se studijama može procijeniti rizik od pristranog objavljivanja te one zajedno s registrima kliničkih istraživanja

utječu na povećanje svijesti o značaju studija s negativnim rezultatima, i tako dugoročno utječu na smanjenje pristranosti objavljivanja (182). Također, unatoč nepobitnoj vrijednosti, sustavni pregled može biti ograničen kvalitetom i kvantitetom podataka koji su dostupni za analizu. Stoga, iako sustavni pregled ne može zaobići nedostatke u rezultatima primarnih istraživanja, može na njih ukazati i tako usmjeriti buduća istraživanja (173).

Neki istraživači sustavnim pregledima i meta-analizama zamjeraju što se često objavljuju u više rangiranim časopisima i citiraju više od primarnih istraživanja, dok, prema tim kritičarima, izrada sustavnih pregleda ponekad zahtijeva manje rada i sredstava od primarnih istraživanja. Iako se u zadnje vrijeme zaista sve češće objavljuju nekvalitetnih meta-analiza za koje se čini da su same sebi svrha (broj je meta-analiza u zadnjih 20 godina porastao za 2600%, dok je broj randomiziranih studija porastao za 50%, (183)), takva zamjerka nije opravdana. Naime, i primarnih istraživanja koja su nekvalitetna, pristrana, koja nisu zahtijevna u kontekstu uloženog vremena i truda i koja su u konačnici sama sebi svrha nažalost ima iznimno puno (184), pa kritike valja proširiti i na metodologiju primarnih studija kao i na cjelokupnu znanost. Također, suprotno rečenoj tvrdnji o tome kako sustavni pregledi s meta-analizom „čine nepravdu“ primarnom istraživanju jer „otimaju njihove citate“ , kvalitetna meta-analiza osim nepobitnog znanstvenog doprinosa nosi korist i autorima primarnih istraživanja jer ih citira čak i kad su njihova istraživanja metodološki slabe kvalitete ili nemaju jasan zaključak. Niz godina intenzivnog provođenja znanstvenih istraživanja je dovelo do nakupljanja velike količine podataka na temelju promatranja i eksperimenata, a meta-analiza je omogućila sintezu tih podataka (173).

Metode meta-analize se stalno unapređuju i razvijaju. Koncept otvorene znanosti (engl. *open science*), u kojoj su svi podaci transparentni i odmah široko dostupni će u budućnosti omogućiti stalna poboljšanja u metodologiji kako primarnih istraživanja tako i metoda sinteze podataka. Proces rudarenja podataka (engl. *data mining*), već poznat u računalnoj znanosti, genomici i ekonomiji će omogućiti učinkovitije pretraživanje i obradu sve veće količine dostupnih neobrađenih podataka, kao i pronalaženje obrazaca u uključenim radovima i ekstrapolaciju nepotpunih podataka (185, 186). Interdisciplinarna suradnja znanstvenika koji se bave navedenim područjima će vjerojatno potaknuti daljnji razvoj metoda sustavnih pregleda i meta-analize, zbog čega se čini da postoji objektivna potreba uvođenja računalne znanosti i napredne statistike u studij medicine.

Modifikacije meta-analize koje se koriste sve učestalije su mrežna meta-analiza (engl. *network meta-analysis*) i meta-analiza koja se temelji na Bayesovoj statistici (za razliku od standardne frekvencionističke statistike) (187, 188). Mrežna meta-analiza se temelji na neizravnoj usporedbi učinaka intervencija koje nisu međusobno uspoređivane (npr. intervencije A i B), ali su u zasebnim istraživanjima obje uspoređivane sa istom, trećom

intervencijom (C) ($A \leftrightarrow C$; $B \leftrightarrow C$). Na taj je način moguće usporediti intervencije koje nisu izravno uspoređivane ($A \leftrightarrow B$) (188). Meta-analiza koja se temelji na Bayesovoj statistici se koristi kada su dostupni podaci o istraživanoj populaciji iz kojih je moguće oblikovati posebnu funkciju gustoće vjerojatnosti za veličinu učinka u istraživanoj populaciji (187). Uzimanje u obzir podataka iz tzv. sive literature (literatura koja nije objavljena u recenziranim časopisima), te istraživanja učinka uključenja ili isključenja takvih podataka u meta-analizu je još jedan od aspekata koji bi mogao unaprijediti meta-analizu koja se danas provodi (189, 190).

Bez obzira na činjenicu da se metodologija i dalje unapređuje i da postoje slučajevi kada su njihovi rezultati ograničeni, sustavni pregled s meta-analizom je zbog svega navedenog temelj moderne medicine utemeljene na dokazima i omogućuje precizno usmjeravanje budućih primarnih istraživanja.

2. Ciljevi i svrha pregleda

2.1 Cilj pregleda

Glavni cilj istraživanja je sustavnim pregledom i meta-analizom randomiziranih kontroliranih pokusa utvrditi izvore statističke heterogenosti, te ukoliko je to moguće, procijeniti združenu promjenu ukupne težine simptoma kao i promjenu težine simptoma u svakoj od tri funkcionalne domene kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli: intenzitetu boli i nelagode, intenzitetu smetnji pri mokrenju i kvaliteti života; i to između skupina liječenih alfa-blokatorima i skupina koje su dobivale placebo. Mjere ishoda koje će se koristiti u tu svrhu predstavljaju zbroj bodova na bodovnoj ljestvici i podljestvicama validiranog standardiziranog upitnika. Osim odgovora na pitanje koji su izvori statističke heterogenosti i jesu li u uvjetima prihvatljive heterogenosti alfa-blokatori statistički značajno učinkovitiji od placeba u ublažavanju simptoma uzrokovanih kroničnim prostatitisom/sindromom kronične zdjelične boli, cilj je i kvantificirati njihov združeni klinički učinak.

Sekundarni ciljevi istraživanja su, procijeniti otklon zbog pristranog objavljivanja, ispitati utjecaj studija koje sponzorira farmaceutska industrija na rezultate meta-analize te, ako je moguće, istražiti jesu li u poboljšanju simptoma učinkovitiji određeni alfa-blokatori te je li, i na koji način, učinak alfa-blokatora povezan s trajanjem terapije. Također će se ispitati i prijavljene nuspojave alfa-blokatora u sakupljenim studijama.

2.2 Svrha pregleda

Rezultati do sada objavljenih randomiziranih kontroliranih pokusa koji su istraživali učinak alfa-blokatora na smanjenje simptoma kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli su oprečni, iako je većina studija pokazala da postoji klinički značajan, pozitivan učinak alfa-blokatora.

U zadnjih 10 godina su provedena tri sustavna pregleda s meta-analizom (191-193) i jedan sustavni pregled (12) na istu temu, no njihovi su zaključci bili ograničeni zbog visoke heterogenosti primarnih studija. Zbog toga je istraživanje metodološke i kliničke heterogenosti primarnih studija uz provođenje novog sustavnog pregleda i meta-analize opravdano iz nekoliko razloga. Prvi razlog je pojava novih randomiziranih studija koje istražuju učinak alfa-blokatora u liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične

boli (temeljeno na rezultatima naše preliminarne pretrage). Drugi razlog su metodološka ograničenja sve tri meta-analize koje dovode u pitanje njihove zaključke. Anothaisintawee i sur. 2011 su koristili mrežnu meta-analizu kako bi procijenili združeni učinak u prisustvu iznimno visoke statističke heterogenosti od 96% (191, 194), što je vrlo upitno. Cohen i sur. 2012 (192) su učinili pogrešku prilikom ekstrakcije podataka i pogrešno uvrstili podatke studije Nickel i sur. iz 2004. godine (195). U toj su studiji autori naveli standardnu devijaciju razlike razlika, iz koje se standardna devijacija promatranog učinka nakon terapije, a posljedično ni SMD ne može izračunati. U mrežnoj meta-analizi Qin i sur. 2016 (193) autori su također proveli meta-analizu u prisustvu visoke heterogenosti, iako nisu izvijestili o točnoj vrijednosti I^2 (samo je navedeno da heterogenost visoka). Uz to ograničenje, u toj studiji nisu prikladno istražene ni pretpostavke o tranzitivnosti. Osim toga, iako Qin i sur. navode da su direktni i indirektni učinci u njihovoj mrežnoj meta-analizi usporedivi, rezultati pokazuju iznimno velike učinke svih istraživanih terapija (uključujući i alfa-blokatore) koji nisu zamijećeni u stvarnim pokusima, što ukazuje da je ovdje riječ o artefaktu analize. Dodatno ograničenje je da su sve tri navedene meta-analize u izračun združenog učinka uključile rad Tugcu i sur. 2007 (196), čiji rezultati odskaču od drugih studija za više od 3 standardne devijacije slučajnog učinka (detalji navedeni u odjeljku 5.2. Nedostatci dosadašnjih sustavnih pregleda i meta-analiza). I konačno, dvije navedene meta-analize (191, 192) u analizu nisu uključile studiju Chen i sur. 2011 (197), a jedna (193) studiju Mehik i sur. 2003 (198), iako obje zadovoljavaju kriterije uključenja.

Stoga, ne samo da je ponovljena meta-analiza na postojećim studijama potrebna, već suprotno izjavi u radu Magistro i sur. iz 2016. koji je objavljen u isto vrijeme kao i ova meta-analiza, a koji tvrdi da „nema značajnih kliničkih podataka iz nedavno objavljenih randomiziranih kontroliranih pokusa koji mogu biti uključeni u nove analize od onih već uključenih u do tada provedene meta-analize“ (12) nužno je uključiti i nove randomizirane kontrolirane studije. Posebice stoga što filter za pretraživanje napravljen za sakupljanje studija s alfa-blokatorima koji je korišten u radu Magistro i sur. nema zadovoljavajuću specifičnost za rečene studije koje i nisu predstavljale isključivi interes autora.

Također, u dosadašnjim pregledima nije istraživan mogući otklon zbog pristranog objavljivanja. Preliminarnom analizom podataka dostupnih na ClinicalTrials.gov je procijenjeno da se objavi tek oko 50% provedenih randomiziranih pokusa o kroničnom prostatitisu, pa stoga nije jasno je li u slučaju učinaka alfa-blokatora, čije se procjene primarno temelje na rezultatima objavljenim pokusa, riječ o stvarnom učinku alfa-blokatora ili tek o pristranosti. Također, nije poznato kakav je združeni klinički učinak tih lijekova na pojedinačne ishode sindroma niti je utvrđeno utječe li prosječna dob bolesnika, trajanje terapije ili težina simptoma nakon terapije na veličinu učinka.

Obzirom na navedeno, ponovljen je sustavni pregled literature i meta-analiza i detaljnije su ispitani izvori heterogenosti uključenih studija. Ukoliko se pokaže da se studije mogu analizirati meta-analizom, utvrdit će se i postoji li učinak alfa-blokatora u liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli i, ako da, kako je povezan s trajanjem terapije i drugim obilježjima studije, što do sada nije bilo analizirano. Uporabom nekoliko alata meta-analize pažljivo će se istražiti izvori heterogenosti, i to metodološki i klinički izvori, te će se procijeniti veličina otklona zbog pristranog objavljivanja.

3. Metode

Prilikom izrade protokola sustavnog pregleda i meta-analize pridržavano se uputa objavljenih u Cochrane priručniku za izradu sustavnih pregleda, verzija 5.1 (199).

3.1 Ustroj istraživanja

Ovo istraživanje je sustavni pregled i meta analiza sekundarnih podataka iz randomiziranih kontroliranih pokusa koje su uspoređivale učinak alfa-blokatora u odnosu na placebo u ublažavanju simptoma kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli u muškaraca starijih od 18 godina.

3.2 Ishodi istraživanja

3.2.1 Učinkovitost

Ublažavanje ukupnih simptoma kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli, te ublažavanje simptoma pojedine domene simptoma: intenziteta boli i nelagode, intenziteta smetnji pri mokrenju i poboljšanja kvalitete života; mjeri se uglavnom standardiziranim validiranim upitnikom NIH-CPSI, koji se trenutno koristi u svjetskoj praksi kao pouzdana mjera ishoda za ovaj sindrom. Iako je ustrojen kao mjera ishoda kojeg procjenjuje pacijent i stoga je subjektivan, upitnik se preporučuje za temeljnu procjenu i terapijsko praćenje bolesnika u kliničkoj praksi, te je preveden i na mnoge jezike.

Upitnik NIH-CPSI se sastoji od tri skupine pitanja: bol ili nelagoda, mokrenje i utjecaj na kvalitetu života (Dodatak 1). Svakom odgovoru na upitniku pripisana je određena brojčana vrijednost (bod), a težina simptoma je izražena kao zbroj bodova. Raspon mogućih bodova ostvarenih na upitniku je od 0 do 43 pri čemu raspon bodova po skupinama iznosi za bol 0 do 21, za mokrenje 0 do 10 i za kvalitetu života 0 do 12. Osim NIH-CPSI upitnika, još dva upitnika su korištena u nekim randomiziranim studijama: modificirana inačica IPSS upitnika, koja osim dvije standardne skupine pitanja (mokrenje i utjecaj na kvalitetu života) uključuje dodatna dva pitanja o intenzitetu boli (raspon bodova 0 do 51; mokrenje 0 do 35 bodova, bol 0 do 10 bodova i kvaliteta života 0 do 6 bodova) (Dodatak 2), te PSSI koji sadrži

samo pitanja o jačini i mjestu boli (raspon bodova 0 do 12; testikularna bol 0 do 3, perinealna bol 0 do 3, abdominalna bol 0 do 3, uretralna bol 0 do 3) (Dodatak 3).

Kontinuirane mjere ishoda (engl. continuous outcome measures) koje su meta-analizirane u ovom radu uključuju:

- 1) težinu simptoma mjernu ukupnim zbrojem bodova na NIH-CPSI ili IPSS upitniku,
- 2) zbrojeve bodova na podljestvicama NIH-CPSI ili IPSS upitnika za domene:
 - intenzitet boli i nelagode,
 - intenzitet smetnji pri mokrenju i
 - kvaliteta života.

Uz kontinuirane mjere ishoda, u radu se razmatrao i odgovor na terapiju alfa-blokatorima kao dihotomna mjera ishoda. Odgovor se na terapiju određuje na temelju smanjenja broja bodova u pojedinim domenama upitnika ili smanjenja ukupnog zbroja bodova u upitniku, no u literaturi se trenutno navode različiti kriteriji za utvrđivanje odgovora na terapiju. Smanjenje ukupnog zbroja bodova NIH-CPSI upitnika za četiri do šest bodova u odnosu na početni zbroj (90) ili smanjenje ukupnog zbroja bodova za 25%, 33% ili 50% (ovisno o studiji) nakon provođenja terapije se uglavnom navode kao kriteriji odgovora na terapiju. No, iako su u pronađenim studijama navedeni podaci o postotku pacijenata koji su reagirali na terapiju alfa-blokatorima, s obzirom na to da su kriteriji kojima se definira odgovor na terapiju u tim studijama bili vrlo heterogeni, meta-analiza nije provedena za taj pokazatelj.

3.2.2 Sigurnost

Uz mjere ishoda za učinkovitost, u radu se istražila i učestalost nuspojava alfa-blokatora kao mjera kojom se izražavala sigurnost primjene lijeka. Nuspojavom je smatrano nepodnošenje terapije ili neželjeni učinak lijeka zamijećen tijekom terapije ili za vrijeme praćenja, nakon završetka terapije.

3.3 Pretraživanje literature

Tijek pretrage literature je prikazan PRISMA hodogramom na Slici 4, dok su detalji pretrage opisani ispod. Pri oblikovanju kliničkog pitanja korištena je PICOS shema.

Kriteriji uključenosti studija bili su:

- 1) randomizirani, placebom kontrolirani pokusi kao ustroj studije,
- 2) primjena alfa-blokatora u eksperimentalnoj skupini studije u razdoblju od minimalno 3 mjeseca,
- 3) ispitanici su muškarci stariji od 18 godina koji su imali simptome kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelice boli u trajanju od minimalno 3 mjeseca i
- 4) ozbiljnost simptoma je mjerena NIH-CPSI upitnikom ili njemu srodnim upitnicima.

Pretražene su tri elektroničke baze podataka (od njihovog nastanka): MEDLINE (od 1946. do 25. rujna 2018), Scopus i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Također, dodatno su pretraženi i javni registri kliničkih istraživanja (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register i WHO ICTRP).

Inicijalno pretraživanje je učinjeno 1. rujna 2013, a pretraga je ponovljena 25. rujna 2018. Pretraga je ograničena na radove koji su napisani na engleskom jeziku. Tražene su publikacije koje sadrže bilo koji od pojmova/složenica (ili njihov Mesh ekvivalent u slučaju MEDLINE baze): „*chronic pelvic pain*“, „*chronic prostatitis*“, „*chronic prostatitis/chronic pelvic pain*“, „*prostatitis type III*“, „*CP/CPPS*“, „*prostate pain syndrome*“, „*PPS*“, „*prostatodynia*“, „*abacterial prostatitis*“, „*abacterial chronic prostatitis*“, „*nonbacterial prostatitis*“, „*prostatism*“ u kombinaciji sa „*(α -adrenergic receptor) AND (blocker OR antagonist)*“, „*(alpha adrenergic) AND (blocker OR antagonist)*“, „*(alpha adrenergic receptor) AND (blocker OR antagonist)*“, „*alpha blocker*“, „*alpha-1 blocker*“, „*(alpha-1 adrenergic) AND (blocker OR antagonist)*“. Ta je strategija korištena da bi se povećala osjetljivost pretrage za pronalaženje randomiziranih kontroliranih studija u MEDLINE-u preko sučelja OVID. Kod pretrage drugih baza podataka pretraga je primjereno revidirana kako bi se uzele u obzir razlike u rječniku i pravilima sintakse. Za razvrstavanje literature korišten je računalni program EndNote X7 (Clarivate Analytics, Philadelphia, Pennsylvania, SAD).

Sažetke svih pronađenih radova su nezavisno procijenili pristupnik i mentorica, a po potrebi je pregledan i puni tekst. Neusklađenost oko uključivanja pojedine studije je riješena diskusijom i konsenzusom. Radovi uključeni u meta-analizu su kao ispitanike uključili muškarce starije od 18 godina koji su imali simptome kroničnog prostatitisa/sindroma

kronične zdjelične boli mjerene NIH-CPSI ili sličnim upitnikom u razdoblju od najmanje tri mjeseca. Pri tome su se točni kriteriji ukljuživosti ispitanika razlikovali između studija što je s obzirom na poteškoće u postavljanju dijagnoze očekivano (npr. simptomi koji traju najmanje dvije godine s najmanje 12 ostvarenih bodova na NIH ljestvici ili simptomi koji traju tri mjeseca i više s najmanje jednim bodom na podljestvicama boli i kvalitete života te više od četiri bodova na devetoj čestici upitnika).

3.3.1 Strategija pretrage MEDLINE baze podataka

Baza podataka: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, and Daily <1946 to September 25, 2018>

Strategija pretrage:

-
- 1 exp Pelvic Pain/ (8299)
 - 2 Prostatitis/ (5184)
 - 3 (chronic adj3 (prostatitis or pelvic pain)).tw. (5475)
 - 4 prostatitis type III.tw. (4)
 - 5 type III prostatitis.tw. (27)
 - 6 prostate pain syndrome.tw. (2)
 - 7 prostatodynia.tw. (136)
 - 8 ((abacterial or nonbacterial or non-bacterial) adj3 prostatitis).tw. (467)
 - 9 or/1-8 (14825)
 - 10 exp Adrenergic alpha-Antagonists/ (48766)
 - 11 ((alpha adrenergic or alpha-adrenergic or adrenergic alpha or alpha-receptor or alpha-1) adj3 (block\$ or antagonist\$)).tw. (9331)
 - 12 (alpha blocker\$ or alpha-blocker\$).tw. (3053)
 - 13 or/10-12 (53795)
 - 14 9 and 13 (233)

3.3.2 Strategija pretrage SCOPUS baze podataka

```
( ( TITLE-ABS-KEY ( chronic W/3 prostatitis ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( chronic W/3
"pelvic pain" ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( "prostatitis type III" ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY (
"type III prostatitis" ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( "prostate pain syndrome" ) ) OR ( TITLE-
ABS-KEY ( prostatodynia ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( "abacterial prostatitis" OR
"nonbacterial prostatitis" OR "non-bacterial prostatitis" ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY (
"alpha adrenergic" OR alpha-adrenergic OR "adrenergic alpha" OR alpha-receptor OR
alpha-1 ) W/3 ( block$ OR antagonist$ ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( alpha AND blocker* )
) OR ( TITLE-ABS-KEY ( alpha-blocker* ) ) )
```

3.3.3 Strategija pretrage Cochrane Central Register of Controlled Trials baze podataka

Baza podataka: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2018>

Strategija pretrage:

-
- 1 exp Pelvic Pain/ (899)
 - 2 Prostatitis/ (298)
 - 3 (chronic adj3 (prostatitis or pelvic pain)).tw. (741)
 - 4 prostatitis type III.tw. (2)
 - 5 type III prostatitis.tw. (9)
 - 6 prostate pain syndrome.tw. (2)
 - 7 prostatodynia.tw. (12)
 - 8 ((abacterial or nonbacterial or non-bacterial) adj3 prostatitis).tw. (85)
 - 9 or/1-8 (1521)
 - 10 exp Adrenergic alpha-Antagonists/ (3252)
 - 11 ((alpha adrenergic or alpha-adrenergic or adrenergic alpha or alpha-receptor or alpha-1) adj3 (block\$ or antagonist\$)).tw. (683)
 - 12 (alpha blocker\$ or alpha-blocker\$).tw. (557)
 - 13 or/10-12 (3875)
 - 14 9 and 13 (65)

3.3.4 Procjena rizika pristranosti i identifikacija potencijalnih izvora metodološke i kliničke heterogenosti rezultata studija

Rizik od pristranosti je procijenjen prema metodologiji opisanoj u Cochraneovom priručniku za izradu sustavnih pregleda, verzija 5.1 (199). Uz to su identificirani i potencijalni izvori metodološke i kliničke heterogenosti.

Vezano uz rizik od pristranosti je li studija visoko kvalitetna (s niskim rizikom pristranosti) ili je pak njen rizik od pristranosti nejasan, odnosno visok određuje se temeljem kvalitativne procjene pojedinačnih domena rizika, pri čemu se svaka domena rizika zasebno kategorizira kao domena „niskog“, „nejasnog“ ili „visokog“ rizika. Tablica za procjenu rizika pristranosti u randomiziranim kontroliranim pokusima s paralelnim skupinama koja je korištena u ovom radu preuzeta je iz Cochraneovog priručnika. Tablicom se procjenjuje rizik od a) pristranosti zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika (engl. *selection bias*) s domenama: slučajna raspodjela ispitanika u skupine/generiranje liste pridruživanja (engl. *sequence generation*) te prikrivanja razvrstavanja (engl. *allocation concealment*), b) pristranosti uslijed razlika u izvedbi (domena: zasljepljivanje ispitanika, engl. *performance bias*), c) pristranost uslijed razlika u mjerenjima (domena: zasljepljivanje osoba koje mjere ishode, engl. *detection bias*), d) pristranost uslijed osipanja ili isključivanja ispitanika iz studije (domena: nepotpuni podatci o ishodima studije, engl. *attrition bias*), e) selektivno izvještavanje o ishodima studije (engl. *reporting bias*), te f) ostali izvori pristranosti (engl. *other bias*). Procjenu rizika pristranosti su nezavisno učinili pristupnik i mentorica, a nesuglasice su riješene dogovorom. Kategorizacija studija prema stupnju rizika od pristranosti provedena je s ciljem naknadnog provođenja analize osjetljivosti. Sve one studije koje su imale barem jednu domenu visokog ili nejasnog rizika kategorizirane su kao studije visokog rizika. Takav pristup je stroži s obzirom na postojeće preporuke (po kojima se pri procjeni ukupnog rizika od pristranosti studije trebaju definirati ključne domene koje primarno doprinose takvom riziku), no osigurava kvalitetniju analizu osjetljivosti.

Također, iz svake su studije izdvojene karakteristike studije važne za procjenu metodološke i kliničke homogenosti kao što su skupina autora, vrsta intervencije, kontrolna skupina i ishodi kao i podatci o prosječnoj dobi ispitanika, trajanju terapije, ili težini simptoma na početku terapije. Osim toga, analizirani su namjera liječenja (engl. *intention to treat*) i sponzorstvo farmaceutske industrije. Ukoliko se izvori heterogenosti studija u procesu meta-analize nisu mogli identificirati, a heterogenost je prevelika, učinci nisu međusobno kombinirani u analizi, nego su zasebno opisani.

3.4 Analiza podataka

Sinteza rezultata provedena je izračunom u statističkom paketu Comprehensive meta analysis 2.2 (Biostat, Englewood, New Jersey, SAD).

Pronađene studije su za mjerenje ishoda koristile NIH-CPSI upitnik, modificirani IPSS upitnik i PSSI upitnik.

U slučaju kada je pojedina kontinuirana mjera ishoda u pronađenim studijama bila navedena na istoj mjernoj ljestvici, u sintezi tog ishoda se kao veličina učinka koristila razlika aritmetičkih sredina između skupina (engl. *unstandardized mean difference*, USMD) zajedno s odgovarajućim rasponom pouzdanosti od 95% (engl. *confidence interval*, CI). U suprotnom je kao veličina učinka korištena SMD i pripadajući 95% CI.

Uz to, podatci o učinku intervencije su za kvantitativne mjere ishoda u pronađenim studijama ponekada izraženi kao aritmetičke sredine bodova izmjerene nakon terapije i/ili kao aritmetička sredina razlike bodova s obzirom na početno stanje (dakle prije primjene alfa-blokatora). Budući da su sve SMD u ovoj studiji standardizirane korištenjem standardne devijacije (SD) mjere ishoda izmjerene nakon provedene terapije (odluka donesena u konzultaciji s Michaelom Borensteinom, razvijачem softvera Comprehensive Meta Analysis i ravnateljem Odjela za biostatistiku, Long Island Jewish Medical Center, SAD), u studijama u kojima je takva SD nedostajala (197, 198, 200-202) podatci su imputirani korištenjem korelacijskog koeficijenta između početnih i konačnih mjerenja. No, iako se za studiju Chen i sur. 2011 (197) zbog detaljnih podataka mogao izračunati rečeni korelacijski koeficijent 0,99 za aktivnu skupinu i 0,94 za placebo skupinu, kako je u njoj ujedno bila navedena i najniža standardna devijacija, odabrana je konzervativnija vrijednost korelacijskog koeficijenta od 0,55 (203).

Da bi se procijenio učinak pripisivanja SD, provedena je analiza osjetljivosti u kojoj je variranjem koeficijenta korelacije u rasponu od 0,45 do 0,75 dobivena samo manja promjena u procijenjenoj veličini učinka (od 0,03 do 0,1 ovisno o analiziranom ishodu u modelu slučajnih učinaka). Usporedbom podskupina koje su imale različite izlazne mjere (ukupna razlika prije-poslije ili srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost) nije utvrđena heterogenost između skupina (Q statistika, P-vrijednost između 0,765 i 0,187).

U slučaju kada su u istoj studiji navedeni višestruki ishodi takvi su ishodi združeni, odnosno za te je studije izračunata srednja veličina učinka. Primjerice, studija Cheah i sur. 2003 (204) istovremeno je izvijestila o ukupnom zbroju bodova za težinu simptoma na dvije različite ljestvice, dok je studija Nickel i sur. 2011 (202) navela učinke iz dvaju ograna u

kojima su ispitanici uzimali različite doze alfa-blokatora. U slučaju kada su u studiji navedeni ishodi mjereni u više vremenskih točaka, samo je ishod izmjeren na samom kraju terapije uzet u daljnju obradu. Razlog za takvu strategiju je indikacija o vremenskoj ovisnosti ishoda koja je predložena u literaturi pa je procjenu srednje veličine učinka teško provesti.

Zbog očekivane heterogenosti među studijama (različiti lijekovi, kriteriji uključenja i isključenja i trajanje terapije) kao metoda sinteze korištena je metoda slučajnih učinaka, a ukoliko je u analizi (npr. analiza podskupina) pokazano da klinički homogene studije imaju i malu procijenjenu statističku heterogenost (I^2 statistika $<25\%$) ili je ukupni broj studija malen kao metoda sinteze korištena je metoda fiksnih učinaka. Heterogenost studija je procijenjena korištenjem Q i I^2 statistike.

Ukoliko je broj studija bio minimalno 10 ili je pak grupiranje studija u ljevkastom grafu (engl. *funnel plot*) bilo takvo da ukazuje na snažan učinak pristranosti objavljivanja (koje osigurava dovoljnu snagu testova), provedene su slijedeće analize takve pristranosti. Pristranost je objavljivanja procijenjena iz ljevkastog grafa te temeljem statističkih testova: Eggerove regresijske metode i Begg-Mazumdar rang korelacije. Za korekciju neobjavljenih studija korištena je metoda „trim and fill“ dok je analiza ladica (engl. *file drawer*) korištena da bi se kvantificirala vjerojatnost da združeni učinak nije u potpunosti artefakt pristranosti. Također su rezultati dobiveni pretraživanjem znanstvenih bibliografskih baza podataka uspoređeni s podacima iz javno dostupnih registara kliničkih istraživanja.

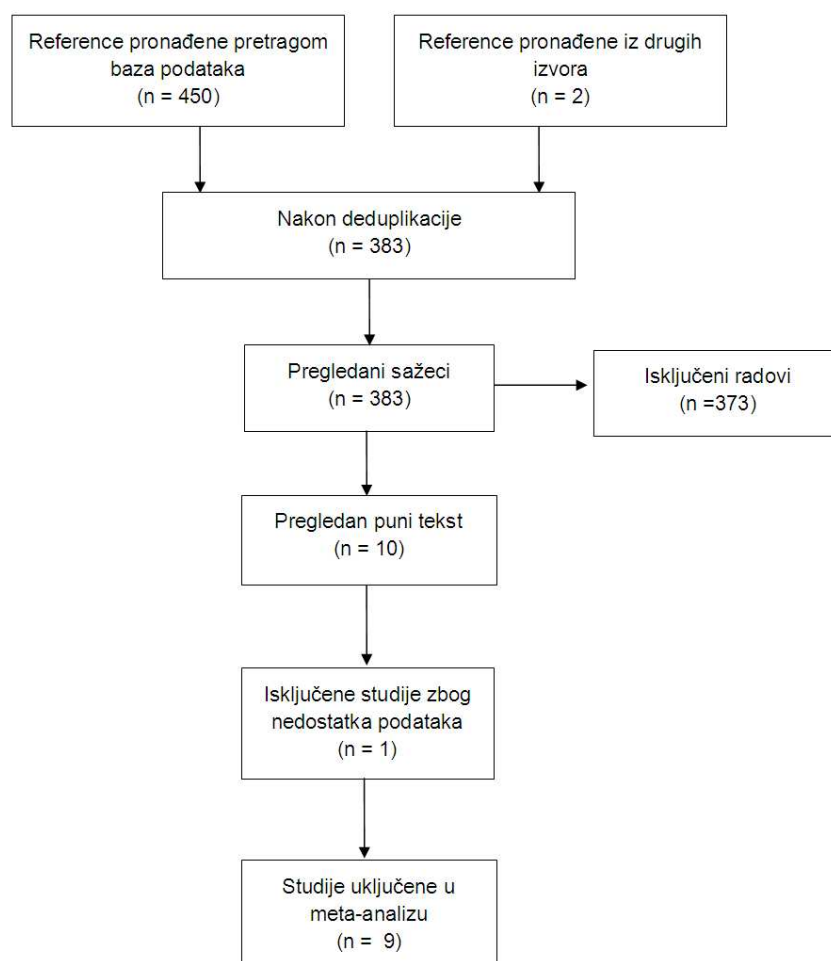
Osim kao dio analize osjetljivosti, analiza podskupina je provedena i kako bi se identificirali izvori heterogenosti. Ispitan je utjecaj različite skupine autora (studije s barem 2 zajednička autora i/ili zajedničkim dopisnim autorom koji pripadaju radnoj skupini NIH za istraživanje kroničnog prostatitisa, engl. *Chronic Prostatitis Collaborative Research Network*, CPCRN) Također, ispitan je i utjecaj pokusa sponzoriranih od farmaceutske industrije na rezultate meta-analize.

S ciljem daljnjeg ispitivanja izvora heterogenosti provedena je i regresijska meta-analiza u kojoj su detaljnije istraženi utjecaji trajanja terapije alfa-blokatorom, srednje dobi ispitanika ili srednjeg intenziteta simptoma prije primjene terapije na promatrani ishod.

4. Rezultati

4.1. Rezultati pretrage literature

Na način opisan u poglavlju 3.3 je pronađeno 450 radova. Nakon deduplikacije je dobiveno 383 rada: 232 u MEDLINE, 114 u Scopus i 37 u Cochrane Central Register of Controlled Trials (Slika 4).



Slika 4. Hodogram studije prema PRISMA smjernicama za izvještavanje

U konačnici je 10 randomiziranih kontroliranih pokusa zadovoljavalo kriterije uključenja: studije Gul i sur. 2001 (205) , Evliyaoglu i sur. 2002 (206), Cheah i sur. 2003 (204), Mehik i sur. 2003 (198), Alexander i sur. 2004 (200), Nickel i sur. 2004 (195), Tugcu i sur. 2007 (196), Nickel i sur. 2008 (201), Chen i sur. 2011 (197) i Nickel i sur. 2011 (202) pri

čemu je studija Nickel i sur. 2004 (195) kasnije isključena iz analize zbog nepotpunih podataka. Nakon isključenja studije Nickel i sur. 2004 (195) preostalih je 9 studija sa 936 ispitanika uključeno u meta-analizu (Tablica 1 i 2).

Od 10 pronađenih studija, osam je koristilo NIH-CPSI upitnik za mjerenje ishoda liječenja (195-197, 200-202, 204), jedna je koristila modificirani IPSS upitnik (206) i jedna PSSI upitnik (205)

Trajanje terapije među studijama je bilo od 6 do 24 tjedna, a srednja dob ispitanika bila je od 29 do 49 godina.

Tablica 1. Karakteristike studija pronađenih sustavnim pregledom literature

Studija (lokacija i trajanje)	Opis intervencije	Kriteriji uključenja	Kriteriji isključenja	Način postavljanja dijagnoze	Broj ispitanika koji su započeli / završili studiju	Prosječna dob ispitanika (SD), raspon	Trajanje simptoma do uključivanja u studiju	Bodovi prije intervencije (SD)	Definicija odgovora na terapiju	Komentar
Gul 2001 (205) Turska Svibanj 1997 – listopad 1999	Terazosin 2 mg/dan kroz 12 tjedana, Izbjegavanje učestalih spolnih odnosa, izbjegavanje vruće i ljute hrane i opstipacije	Kronična bol u zdjelici		1) anamneza i pregled (uključujući digitorektalni pregled) 2) biokemijska analiza urina 3) test 4 čaše 4) mikroskopski pregled uzoraka 5) mikrobiološke kulture	89 / 69 Terazosin 47/ 39 Placebo 42 / 30	39,6 godina raspon 17-48		Upitnik PSSI Terazosin 9,61 (1,61) Placebo 9,27 (1,88)		
Evlyiaoglu 2002 (206) Turska Studeni 1999 – prosinac 2001	Doksazosin 1 mg/dan, potom 4 mg/dan kroz 12 tjedana	Otežano mokrenje ili dizurija uz bol u području zdjelice ili spolnih organa u trajanju od 30 mjeseci	1) trabekulacije na mjehuru 2) manje od 10 leukocita po vidnom polju u eksprimatu prostate 3) prateća urološka ili neurološka bolest 4) spolno prenosiva bolest u anamnezi	1) fizikalni pregled 2) UZV 3) cistoureteroskopija 4) serijske bakteriološke pretrage urina 5) eksprimat prostate 6) mjerenje volumena ostatnog urina nakon mokrenja	70 / 60 Doksazosin 30 Placebo 30	33 (28,5) raspon 28-45	Najmanje 30 mjeseci	Modificirani IPSS upitnik Doksazosin 17,4 (1,09) Placebo 16,89 (0,92)		Intervencija je trajala 12 tjedana. Kontrolni IPSS upitnik su ispitanici ispunjavali 12 tjedana nakon završetka aktivne intervencije (ukupno 24 tjedna od početka studije).

Cheah 2003 (204)	Terazosin 1 mg/dan prva četiri dana, potom 2 mg/dan 10 dana i 5 g/dan	1) zadovoljeni kriteriji za dijagnozu kroničnog prostatitisa tip 3 2) starost između 20 i 50 godina 3) trajanje simptoma najmanje 3 mjeseca 4) ≥1 bod u 1. i 2. pitanju i ≥4 boda na 9. pitanju NIH-CPSI	1) zadovoljeni kriteriji za dijagnozu kroničnog prostatitisa tip II 2) mokraćna infekcija ili pozitivna urinokultura unazad godinu dana 3) značajne druge bolesti 4) prisutnost kriterija za isključenje (prema Krieger 1999 (4)) 5) prethodna terapija alfa-blokatorom 6) terapija lijekovima koji utječu na funkciju donjeg mokraćnog sustava	1) vršni protok urina pri mokrenju 2) volumen ostatnog urina nakon mokrenja 3) veličina prostate mjerena ultrazvukom 4) PSA	100 / 86 Terazosin 43 Placebo 43	Medijan (raspon) Terazosin 36 (24-49) Placebo 35 (20-50)	Terazosin 3-6 mj (39,5%) 7-12 mj (46,5%) > 1 g (14%) Placebo 3-6 mj (30,2%) 7-12 mj (53,5%) > 1 g (16,3%)	Upitnik NIH- CPSI Terazosin 25,1 (7,1) Placebo 27,2 (7,7)	>50% smanjenje bodova dobivenih iz skupine pitanja o boli 0-2 boda na pitanjima o kvaliteti života	
----------------------------	---	--	---	---	--	---	--	--	--	--

Mehik 2003 (198) Finska	Alfuzosin 5 mg dva puta na dan kroz 24 tjedna. Dozovljeno je uzimanje analgetik kroz najviše 7 dana unutar 6 mjeseci.	1) zadovoljeni kriteriji za dijagnozu kroničnog prostatitisa tip 3 2) trajanje simptoma najmanje 3 mjeseca 3) ukupni NIH-CPSI > 11, bol >4	1) terapija antibiotikom unazad 6 mjeseci 2) mokraćna infekcija unazad godinu dana 3) prethodni invazivni zahvati na prostati 4) simptomi donjeg mokraćnog sustava bez značajne boli 5) pacijetni sa dominantno opstruktivnim smetnjama 6) volumen prostate >40 cm ³	1) anamneza i pregled 2) transrektalni UZV prostate 3) mjerenje protoka urina 4) mjerenje volumena ostatnog urina nakon mokrenja 5) standardne mikrobiološke kulture 6) mikroskopski pregled urina prije i nakon masaže prostate 7) eksprimat prostate 8) tlak u prostati (kod nekih pacijenata) 9) biopsija prostate u slučajevima kada je PSA>3	40 / 37 Alfuzosin 19 / 17 Placebo 21 / 20	Alfuzosin 49 Placebo 50 raspon 20-70	Alfuzosin 9 godina Placebo 12 godina	Upitnik NIH- CPSI Alfuzosin 26 Placebo 23	Smanjenje početnog zbroja bodova za 1/3	Intervencija je trajala 24 tjedna. Kontrola NIH-CPSI nakon 6 mjeseci (ukupno 1 godinu od početka studije). Porast NIH-CPSI, razlika između skupina više nije značajna. U studiji je postojala i kontrolna skupina koja je liječena analgeticima i sjedjećim kupkama. U toj skupini postoji kontinuirani linearni pad NIH-CPSI. Nakon 1 godinu značajno niži od placebo skupine
--	--	---	---	---	---	--	---	--	--	--

Alexander 2004 (200) SAD i Kanada Srpanj 2001- lipanj 2002	Tamsulozin 0,4 mg/dan kroz 6 tjedana	1) kronična bol u zdjelici koja traje najmanje 3 mjeseca od prethodnih 6 mjeseci 2) NIH-CPSI veći od 15	1) mokraćna infekcija (>100000 CFU/ml) u zadnja 3 mjeseca 2) genitalni herpes 3) tumor spolno- mokračnog sustava 4) upalna bolest crijeva 5) stenoza mokraćne cijevi 6) stanje nakon operacije prostate ili mjehura 7) neurološka bolest koja utječe na funkciju mjehura 8) terapija antibiotikom ili alfa-blokatorom unazad 4 tjedna 9) pozitivan LCR na klamidiju		96 / 90 Tamsulozin 49 / 45 Placebo 49 / 45	Tamsulozin 45,3 (9,7) Placebo 42,6 (12,0)	Tamsulozin 6,7 (7,2) godine Placebo 6,7 (7,3) godine	Upitnik NIH- CPSI Tamsulozin 24,6 (6,2) Placebo 25,0 (5,1)	Smanjenje početnog zbroja bodova za 4 boda	Ustroj studije opisan u Probert 2002 (207). Intervencija je trajala 6 tjedana. Kontrola NIH-CPSI nakon 6 tjedana (ukupno 12 tjedana od početka studije). Dobiveni rezultati bez značajne razlike u odnosu na kraj aktivne intervencije .
---	--	---	--	--	---	--	--	---	---	--

Tugcu 2007 (196) Turska Rujan 2004 – prosinac 2005	Doksazosin 4 mg/dan kroz 24 tjedna	1) zadovoljeni kriteriji za dijagnozu kroničnog prostatitisa tip 3b 2) dob 20-45 godina 2) trajanje simptoma najmanje 3 mjeseca 4) ≥1 bod u 1. i 2. pitanju i ≥4 boda na 9. pitanju NIH-CPSI	1) zadovoljeni kriteriji za dijagnozu kroničnog prostatitisa tip 3a 2) mokraćna infekcija ili pozitivna urinokultura unazad godinu dana 3) značajne druge bolesti 4) prisutnost kriterija za isključenje (prema Krieger 1999(4)) 5) terapija lijekovima koji utječu na funkciju donjeg mokraćnog sustava	1) anamneza i pregled 2) transrektalni UZV prostate 3) mjerenje protoka urina 4) mjerenje volumena ostatnog urina nakon mokrenja 5) standardne mikrobiološke kulture 6) mikroskopski pregled urina prije i nakon masaže prostate 7) eksprimat prostate	60 Doksazosin 30 Placebo 30	29,1 (5.2) raspon 22-42	Najmanje 3 mjeseca	Upitnik NIH- CPSI Doksazosin 23,1 (1,8) Placebo 22,9 (1,2)	Smanjenje NIH-CPSI za 50% i manje od 2 boda na QoL ljestvici	Intervencija je trajala 24 tjedna. Kontrola NIH-CPSI nakon 6 mjeseci (ukupno 1 godinu od početka studije). Prisutna značajna razlika između aktivne i placebo skupine.
--	--	---	--	---	-----------------------------------	----------------------------	-----------------------	---	--	---

Nickel 2008 (201) SAD, Kanada, Malezija	Alfuzosin 10 mg/dan kroz 12 tjedana	1) dob > 18 godina 2) trajanje simptoma najmanje 6 tjedana 3) NIH-CPSI> 12	1) prethodna terapija alfa-blokatorom 2) mokraćna infekcija (>100000 CFU/ml) unazad 3 mjeseca 3) genitalni herpes unazad 3 mjeseca 4) korištenje inhibitora 5-alfa reduktaze 5) bol u testisima bez boli u zdjelici 6) tumor mokraćnog sustava 7) upalna bolest crijeva 8) stenoza mokraćne cijevi 9) stanje nakon operacije prostate ili mjehura 10) neurološka bolest koja utječe na funkciju mjehura 11) korištenje inhibitora citokroma P-3A4 ili eritromicina 12) trajanje simptoma dulje od 2 godine	272 / 233 Alfuzosin 138 / 116 Placebo 134 / 117	Alfuzosin 40,1 (11,4) Placebo 40.1 (12,3) raspon 19-68	1,2 godine	Upitnik NIH- CPSI Alfuzosin 23,8 (6,3) Placebo 25,1 (5,9)	Smanjenje NIH-CPSI za 4 boda	
--	---	---	--	---	--	------------	--	------------------------------------	--

Chen 2011 (197) Kina Srpanj 2003. – ožujak 2007	Tamsulozin 0.2 mg/dan kroz 24 tjedna. Izbjegavanje kofeina, začinjene hrane i alkohola tijekom studije.	1) zadovoljeni kriteriji za dijagnozu kroničnog prostatitisa tip 3 2) trajanje simptoma najmanje 3 mjeseca 3) NIH-CPSI veći od 12	1) prethodna terapija alfa-blokatorom 2) zadovoljeni kriteriji za dijagnozu kroničnog prostatitisa tip II 3) mokraćna infekcija unazad godinu dana 4) genitalni herpes 3) tumor mokraćnog sustava 4) upalna bolest crijeva 5) stenoza mokraćne cijevi 6) neurološka bolest koja utječe na funkciju mjehura 7) lijekovi koji utječu na donji mokraćni sustav 8) volumen prostate >40 cm ³ 9) PSA> 4 10) NIH-CPSI >38	1) transrektalni UZV prostate 2) test 4 čaše 3) mjerenje protoka urina 4) mjerenje volumena ostatnog urina nakon mokrenja	100 / 93 Tamsulozin 50 / 46 Placebo 50 / 47	Tamsulozin 35,3 (6,8) Placebo 33,3 (7,2) raspon 20-45 godina	Najmanje 3 mjeseca	Upitnik NIH-CPSI Tamsulozin 23,3 (6,2) Placebo 22,5 (5,6)	Smanjenje početnog zbroja bodova za 4 boda	Intervencija je trajala 24 tjedana. Kontrola NIH-CPSI nakon 18 mjeseci (ukupno 2 godine od početka studije). Porast NIH-CPSI, razlika između skupina više nije značajna.
--	---	---	---	--	---	--	--------------------	---	--	--

Nickel 2011 (202) SAD Rujan 2008 – listopad 2009	Silodozin 4 mg/dan i Silodozin 8 mg/dan kroz 12 tjedana	1) dob > 18 godina 2) trajanje simptoma najmanje 3 mjeseca 3) NIH-CPSI> 15, bodovi na podljestvici za bol> 8	1) sudjelovanje u kliničkoj studiji unazad 30 dana 2) više od 1 mokraćne infekcije unutar 12 mjeseci 3) zdravstveni problem zbog kojeg nije sigurno sudjelovanje u studiji ili koje bi moglo utjecati na rezultate npr. značajna posturalna hipotenzija 4) abnormalni nalaz digitorektalnog pregleda (osim benignog povećanja prostate) 5) PSA > 10.0 ng/ml 6) zatajenje bubrega ili jetre 7) prethodna terapija alfa-blokatorom 8) terapija lijekovima koji bi mogli ujecati na rezultate studije (inhibitori 5 alfa reduktaze, triciklički antidepresivi androgeni, ketokonazol). Potreban je period ispiranje prije uključenja u studiju.	151/ 115 Silodozin 4 mg 52 / 43 Silodozin 8 mg 45 / 31 Placebo 54 / 41	Silodozin 4 mg 49.2 (13,3) Silodozin 8 mg 49.0 (11,6) Placebo 46,7 (15,6) Raspon 19,8-87	Silodozin 4 mg < 1 g 19,2% > 1 g 80,8% Silodozin 8 mg < 1 g 20% > 1 g 80% Placebo < 1 g 20,4% > 1 g 79,6%	Upitnik NIH- CPSI Silodozin 4 mg 26,0 (6,3) Silodozin 8 mg 27,9 (6,2) Placebo 26,8 (5,9)	Smanjenje NIH-CPSI za 6 ili više bodova	
---	---	---	--	---	---	---	---	--	--

Kratice: CFU – engl. *colony forming units*, IPSS – engl. *International Prostatitis Symptom Score*, LCR – engl. *ligase chain reaction*, NIH-CPSI – engl. *National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index*, PSA – prostata specifični antigen, PSSI – engl. *Prostatitis Symptome Score Index*, SAD – Sjedinjene Američke Države, SD – standardna devijacija, UZV – ultrazvuk

Tablica 2. Ishodi studija pronađenih sustavnim pregledom literature

Studija	Intervencija	Broj ispitanika	Trajanje aktivne intervencije (Tjedni)	Upitnik	Broj bodova u skupini		Promjena bodova u skupini s obzirom na početak	Značajna promjena u skupini aktivne intervencije s obzirom na početak
					Bodovi prije intervencije	Bodovi na kraju intervencije		
					Srednja vrijednost (SD)			
Gül 2001 (205)	Terazosin 2 mg/dan	39 (terazosin) 30 (placebo)	12	PSSI	Aktivna intervencija 9,61 (1,61) Placebo 9,27 (1,88)	6,25 (1,6) 8,81 (2,66)	- 3,36 - 0,46	Da
Evlyiaoglu 2002 (206)	Doksazosin 1 mg/dan, potom 4 mg/dan	30 (doksazosin) 30 (placebo)	12	IPSS	17,4 16,89	10,47 (4,4) 16,17 (5,7)	- 6,93 - 0,72	Da
Cheah 2003 (204)	Terazosin 1 mg/dan prva četiri dana, potom 2 mg/dan 10 dana i 5 g/dan do 12 tjedana	43 (terazosin) 43 (placebo)	14	NIH-CPSI	25,1 (7,1) 27,2 (7,7)	10,8 (9,0) 17,0 (12,1)	- 14,3 - 10,2	Da
Mehik 2003 (198)	Alfuzosin 5 mg dva puta na dan	19 (alfuzosin) 21 (placebo)	24	NIH-CPSI	26 23	16,1 (3,7) 19,2 (3,7)	- 9,9 - 3,8	Da
Alexander 2004 (200)	Tamsulozin 0.4 mg/dan	49 (tamsulosin) 49 (placebo)	6	NIH-CPSI	24,6 (6,2) 25,0 (5,1)	20,2 (12,2) 21,6 (9,8)	- 4,4 (6,3) - 3,4 (5,0)	Ne

Tugcu 2007 (196)	Doksazosin 4 mg/dan	30 (doksazosin) 30 (placebo)	24	NIH-CPSI	23,1 (1,8) 22,9 (1,2)	10,7 (1,3) 21,9 (1,2)	- 12,4 - 1,0	Da
Nickel 2008 (201)	Alfuzosin 10 mg/dan	138 (alfuzosin) 134 (placebo)	12	NIH-CPSI	23,8 (6,3) 25,1 (5,9)	16,7 (14,9) 18,6 (14,1)	- 7,1 (9,0) - 6,5 (8,5)	Ne
Chen 2011 (197)	Tamsulozin 0,2 mg/dan	50 (tamsulozin) 50 (placebo)	24	NIH-CPSI	23,3 (6,2) 22,5 (5,6)	15,7 (4,0) 18,3 (3,9)	-7,5 (1,9) -4,0 (2,3)	Da
Nickel 2011 (202)	Silodozin 4 mg/dan	52 (silodozin 4 mg) 54 (placebo)	12	NIH-CPSI	26,0 (6,3) 27,9 (6,2)	- 19,5 (9,4)	-12,1 (9,3) -8,5 (7,2)	Da
Nickel 2011 (202)	Silodozin 8 mg/dan	45 (silodozin 8 mg) 54 (placebo)	12	NIH-CPSI	26,8 (5,9) 27,9 (6,2)	- 19,5 (9,4)	-10,2 (8,8) -8,5 (7,2)	Da

Kratice: IPSS – engl. *International Prostatitis Symptom Score*, NIH-CPSI – engl. *National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index*, PSSI – engl. *Prostatitis Symptome Score Index*, SD – standardna devijacija

4.2. Analiza rizika pristranosti

Ukupno su četiri studije procijenjene kao studije niskog rizika pristranosti (197, 200-202), a četiri visokog rizika (196, 198, 204-206). Slaganje procjenitelja oko rizika od pristranosti je bilo maksimalno (100%). Procjena pristranosti je prikazana u Tablici 3 i Dodatku 4. Namjera liječenja i sponzorstvo farmaceutske industrije kod studija uključenih u meta-analizu su prikazani u Tablici 4.

Tablica 3. Procjena rizika od pristranosti studija uključenih u meta-analizu

Studija	Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. <i>sequence generation, selection bias</i>)	Zatajivanje pridruživanja (engl. <i>allocation concealment, selection bias</i>)	Zasljepljivanje ispitanika (engl. <i>performance bias</i>)	Zasljepljivanje mjerenja ishoda (engl. <i>detection bias</i>)	Analiza podataka koji nedostaju (engl. <i>attrition bias</i>)	Bez selektivne objave podataka (engl. <i>reporting bias</i>)	Ostale pristranosti (engl. <i>other bias</i>)
Gül 2001 (205)	?	?	?	?	–	+	+
Evlyiaoglu 2002 (206)	–	?	?	?	+	+	+
Cheah 2003 (204)	+	?	?	?	+	+	+
Mehik 2003 (198)	?	?	?	?	+	+	+
Alexander 2004 (200)	+	+	+	+	+	+	+
Tugcu 2007 (196)	?	?	?	?	?	+	+
Nickel 2008 (201)	+	+	+	+	+	+	+
Chen 2011 (197)	+	+	+	+	+	+	+
Nickel 2011 (202)	+	+	+	+	+	+	+

+ – nizak rizik, ? – nejasan rizik, – – visoki rizik

Tablica 4. Analiza namjere liječenja i sponzorstvo farmaceutske industrije u studija uključenih u meta-analizu

Studija	Analiza namjere liječenja	Sponzorstvo farmaceutske industrije
Gül 2001 (205)	ne	ne
Evlyiaoglu 2002 (206)	ne	ne
Cheah 2003 (204)	ne	da
Mehik 2003 (198)	ne	da
Alexander 2004 (200)	da	ne
Tugcu 2007 (196)	da	nejasno
Nickel 2008 (201)	da	ne
Chen 2011 (197)	ne	ne
Nickel 2011 (202)	da	da

4.3 Meta-analiza

4.3.1 Razlika u ukupnoj težini simptoma nakon provedene terapije između skupine liječene alfa-blokatorima i skupine koja je uzimala placebo

U 8 studija (196-198, 200-202, 204, 206) su objavljeni podaci o ukupnom zbroju bodova za težinu simptoma mjerenih NIH-CPSI ili IPSS upitnikom. U dvije od tih studija (202, 204) su objavljene višestruke mjere ishoda za ukupnu težinu simptoma, pa je u analizi korištena združena SMD pojedine studije. Analiza osjetljivosti s ciljem identifikacije odstupnika (engl. outlier) koja je provedena korištenjem meta-analize s jednom uklonjenom studijom i kumulativnom meta-analizom pokazala je da je studija Tugcu i sur. 2007 (196) odstupnik. U uporedbi s uklanjanjem ostalih studija, uklanjanje studije Tugcu i sur. 2007 je smanjilo združeni SMD meta-analize za najmanje 0,95 u modelu slučajnih učinaka, a utjecaj uključivanja navedene studije u kumulativnu meta-analizu istog modela je također rezultirao velikim pomakom kumulativnog SMD. Takvi rezultati jasno su pokazali iznimno veliki utjecaj te studije na ukupne rezultate meta-analize.

Nakon uklanjanja studije odstupnika, podaci iz preostalih 7 studija ($n=702$) su uključeni u meta-analizu ukupnog zbroja bodova. Modelom slučajnih učinaka utvrđeno je da združeni SMD alfa-blokatora u odnosu na placebo iznosi -0,61 (95% CI od -1,02 do -0,19), što bi značilo da alfa-blokatori značajno ublažavaju simptome ovog sindroma. Grafikon raspona pouzdanosti koji pokazuje razliku u ukupnom zbroju bodova između eksperimentalne i kontrolne skupine nakon provedene terapije i to kako u pojedinačnim studijama, tako i za njihov združeni učinak prikazan je na Slici 5. Međutim, izmjerena heterogenost studija bila je vrlo visoka ($I^2=85\%$; $Q\text{-test}=40,2$, $df=6$, $P<0,001$).

Analiza osjetljivosti koncentrirana na rizik od pristranosti nije pokazala da je rečeni rizik izvor heterogenosti ($Q\text{-test}=0,06$, $df=1$, $P=0,811$), budući da su studije s niskim i one s visokim rizikom od pristranosti imale usporediv učinak. Naime, studije s niskim rizikom pristranosti imale su združeni SMD značajan na razini $\alpha=0,1$ od -0,67 (95% CI od -1,35 do 0,01, $z=-1,94$, $P=0,052$), a slično je pokazano i za studije s visokim rizikom pristranosti: združeni SMD od 0,56 (95% CI od -1,16 do 0,04, $z=-1,84$, $P=0,066$). Uz to heterogenost rezultata studija u podskupinama i dalje je bila visoka: $I^2=75\%$ za studije s niskim rizikom pristranosti i $I^2=91\%$ za studije s visokim rizikom pristranosti ($Q\text{-test}$, $P<0,001$ za obje analize).

Vezano uz ostale potencijalne izvore heterogenosti, sponzoriranost studija od strane farmaceutske industrije, težina simptoma na početku studije, kao ni prosječna starost uključenih ispitanika nisu bile značajan moderator veličine učinka (meta-regresija, P-vrijednost za koeficijent korelacije navedenih kovarijabli $\geq 0,131$). Međutim, za trajanje terapije je utvrđeno da dulja terapija značajno olakšava težinu simptoma (meta-regresija, P-vrijednost za korelacijski koeficijent=0,035; koeficijent=-0,07, 95% CI od -0,14 do -0,01), pri čemu je model objasnio 51% varijabilnosti učinka između studija.

Međutim, jedan se drugi čimbenik tijekom faze analize podataka pokazao kao daleko najjači moderator učinaka alfa-blokatora. Obzirom da je 5 od 7 studija (198, 200-202, 204) provela ista skupina autora (barem 2 zajednička autora i/ili zajednički dopisni autor koji pripadaju radnoj skupini NIH za istraživanje kroničnog prostatitisa, CPCRn), pretpostavljeno je da je moguće da se metodologija navedenih studija razlikuje od metodologije ostalih studija i da metodološka heterogenost uzrokuje visoku heterogenost učinaka koji su pronađeni u ovoj, ali i u prethodnim meta-analizama. CPCRn je radna skupina NIH (Dodatak 5) koja okuplja istraživače iz 12 centara u SAD-u i Kanadi, a provela je više studija s ukupno 488 ispitanika koje karakterizira ujednačena metodologija (207, 208).

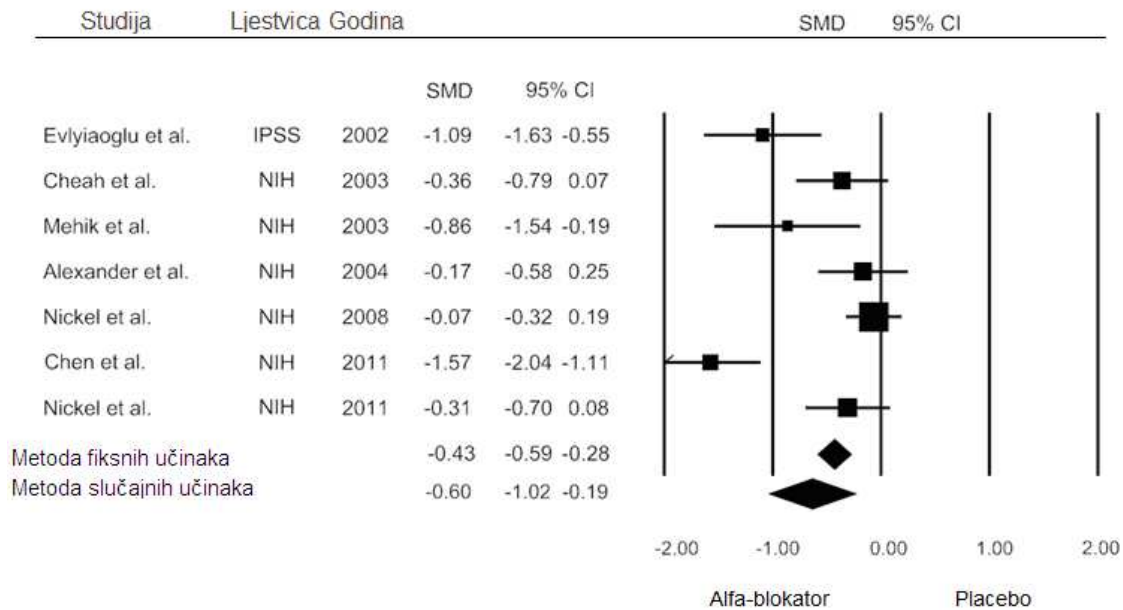
Zbog toga su studije podijeljene u dvije skupine prema autorima: autori NIH kolaboracije (gore navedenih 5 studija) i nezavisni autori (preostale studije). Nakon takve podjele, u analizi po podskupinama, ukupna heterogenost učinaka je značajno pala s $I^2=85\%$ (Q-test=40,24, df=1, $P<0,001$) na $I^2=0\%$ u skupini NIH kolaboracije (Q-test=5,53, df=4, $P=0,237$) i u skupini nezavisnih autora (Q-test=1,74, df=1, $P=0,187$). Osim toga, kada su skupine podijeljene u skupine po autorstvu razlika SMD između podskupina je dosegla maksimum (Q-test 32,97, df=1, $P<0,001$) s vrlo izraženim učinkom alfa-blokatora u skupini nezavisnih autora (SMD -1,36, 95% CI od -1,77 do -0,96; $z=-6,58$, $P<0,001$) i vrlo slabim učinkom u skupini autora NIH kolaboracije (SMD -0,26, 95% CI od -0,48 do -0,04; $z=-2,33$, $P=0,02$) (Slika 6). Meta-regresija je pokazala da model koji uključuje samo skupine autora kao potencijalni moderator objašnjava čak 89% varijabilnosti učinaka. Oba rezultata (heterogenost i SMD) upućuju na skupinu autora kao glavni uzrok razlika u stvarnom učinku.

Ovaj zaključak dodatno podupiru rezultati na ljevkastom grafikonu koji je za tu mjeru ishoda dobiven metodom slučajnih učinaka i koji prikazuje međuovisnost veličine učinka pojedine studije izražene kao SMD ukupnog zbroja bodova za težinu simptoma i preciznosti te procjene izražene preko standardne pogreške (engl. *standard error*, SE), te na taj način ilustrira je li u određenoj skupini studija izgledna pristranost zbog neobjavljivanja (Slika 7). Naime, ono što je vidljivo na grafikonu je da se manje precizne studije nalaze isključivo na lijevoj strani grafa, što može upućivati na prisutnost pristranog objavljivanja, no s druge strane preciznije studije su grupirane samo s desne strane grafa te su također znatno

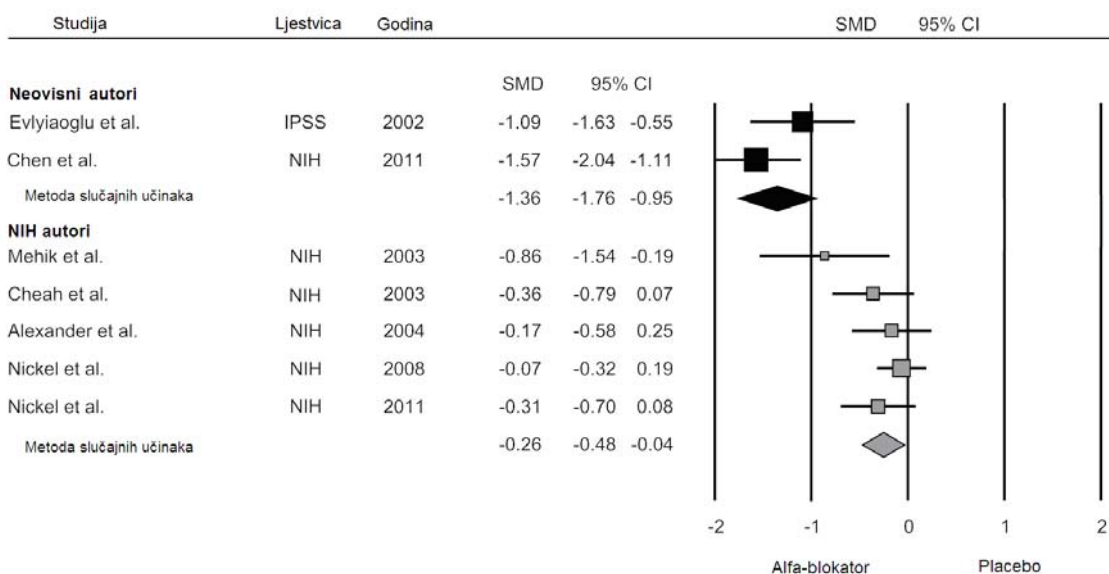
odmaknute od združenog učinka. Kako sve preciznije studije pripadaju grupi autora NIH kolaboracije, to može upućivati na zaključak da je asimetrija ljevkastog grafikona posljedica prisutnosti dva potpuno različita stvarna učinka: izražen jaki učinak u skupini neovisnih autora i slabi učinak u grupi autora NIH kolaboracije.

Glede analize pristranosti zbog (ne)objavljivanja, vizualna analiza ljevkastog grafikona je ukazala na postojanje pristranosti objavljivanja, pri čemu su prisustvo pristranosti potvrdile i Eggerova regresija (odsječak=-5,910, 95% CI -12,870, 1,049, jednostrani $P=0,040$) i Begg-Mazumdar korelacija (Kendallov tau s korekcijom kontinuiteta=-0,571, jednostrani $P=0,036$). Kao što je već gore rečeno, manje precizne studije grupirale su se isključivo s lijeve strane grafikona demonstrirajući veće učinke alfa-blokatora od onih nađenih u studijama veće preciznosti. Međutim, daljnjom analizom uz korištenje metode ladica utvrđeno je da promatrani učinak vjerojatno nije samo posljedica pristranosti objavljivanja: parametar *classic fail-safe* N je bio 107, a *Orwin fail-safe* N 47. To znači da bi trebalo pronaći i uključiti 107 ništičnih studija da bi združena jednostrana p vrijednost pala ispod razine značajnosti od 0,05 ili 47 studija s prosječnom standardnom razlikom aritmetičkih sredina od 0 da bi združena razlika standardne devijacije prešla trivijalnu razinu od -0,1. Pokušaj prilagođavanja na pristrano objavljivanje metodom *trim and fill* provedenom pod modelom slučajnih učinaka nije uspio, što upućuje da niti jedna studija ne nedostaje s desne strane združenog učinka. No kako se preciznije studije u ljevkastom grafu ipak nisu grupirale oko združenog učinka kako bi se to očekivalo kod uobičajenih slučajeva pristranosti zbog (ne)objavljivanja, već su i one bile u potpunosti pomaknute prema desno, takva razdioba učinaka ipak većim dijelom ukazuje na postojanje dva odvojena združena učinka, negoli na nepostojanje nepreciznih studija s desne strane združenog učinka.

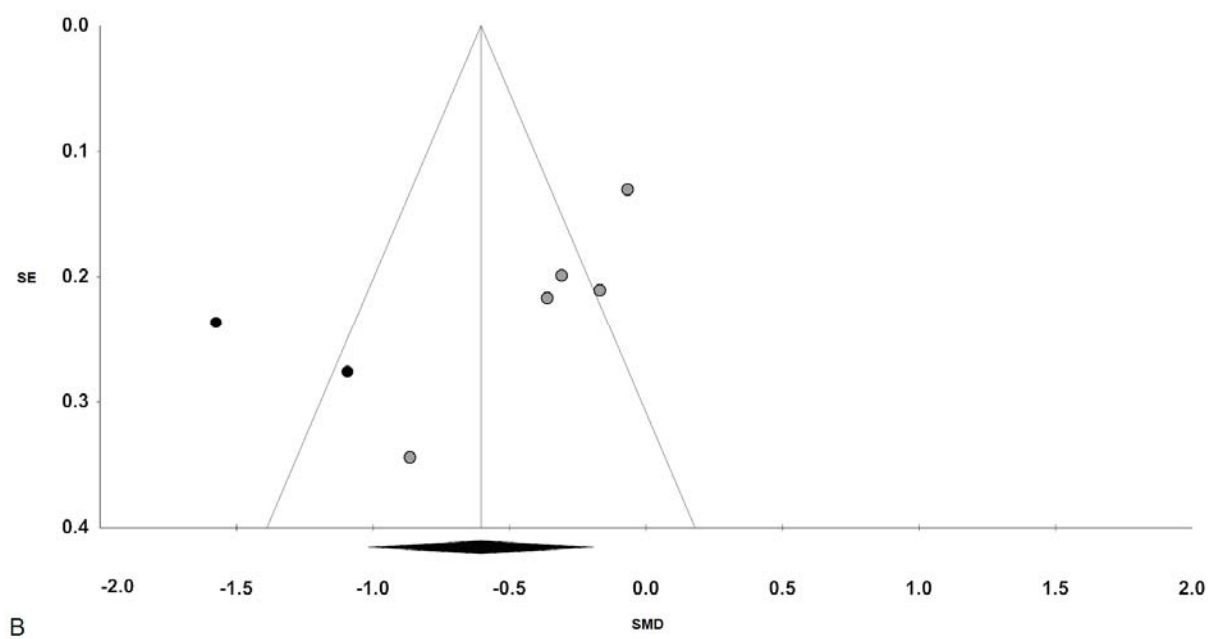
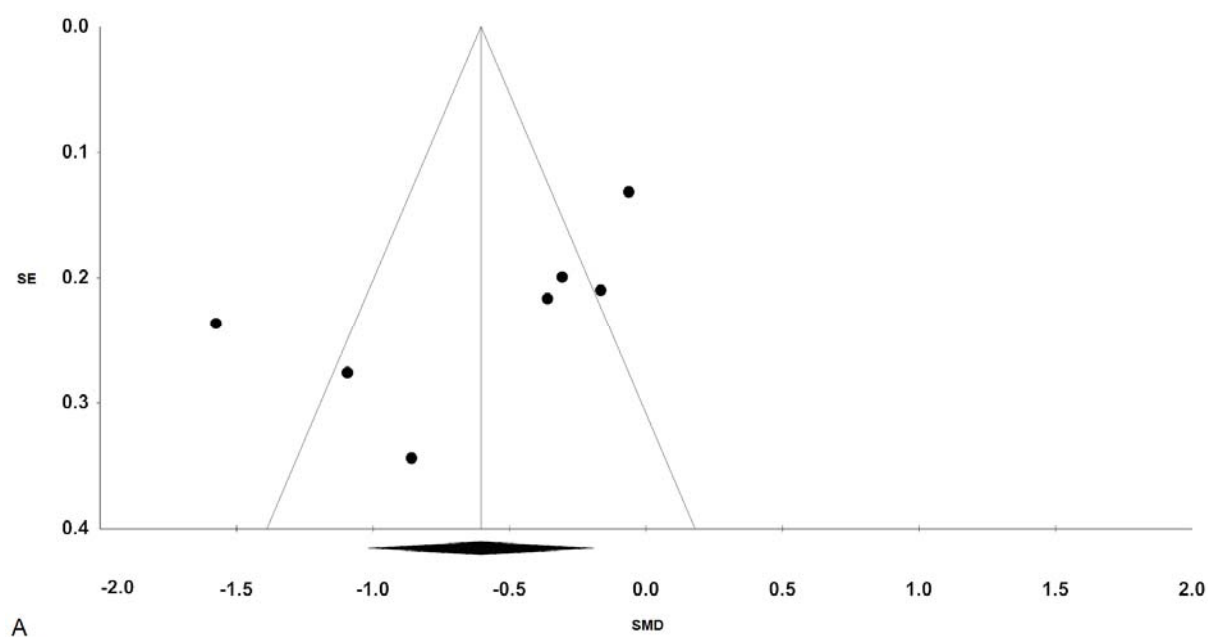
Kada se trajanje terapije kombiniralo s najačim moderatorom (skupina autora) u istoj meta-regresiji, oba su moderatora zadržala značajnost (višestruka meta-regresija, p za korelacijski koeficijent za trajanje terapije=0,017; koeficijent_{trajanje terapije}=-0,05, 95% CI od -0,09 do -0,01; p za korelacijski koeficijent za skupinu autora<0,001; koeficijent_{skupina autora}=0,85, 95% CI od 0,38 do 1,31) pri čemu je združeni model objasnio čak 100% varijabilnosti učinka između studija.



Slika 5. Grafikon raspona pouzdanosti za razliku u ukupnom zbroju bodova na NIH/IPSS upitnicima između skupina liječenih alfa-blokatorima i skupina koje su primale placebo nakon provedene terapije. Prikazani su SMD i 95%-tni CI za 7 pojedinačnih studija kao i združeni meta-analitički učinci dobiveni metodom fiksnog, i slučajnih učinaka. Kratice: CI – engl. *confidence interval*, IPSS – engl. *International Prostatitis Symptom Score*, NIH – engl. *National Institutes of Health*, SMD – engl. *standardized mean difference*



Slika 6. Grafikon raspona pouzdanosti za razliku u ukupnom zbroju bodova na NIH/IPSS upitnicima između skupina liječenih alfa-blokatorima i skupina koje su primale placebo nakon provedene terapije, prikazano po skupini autora. Kratice: CI – engl. *confidence interval*, IPSS – engl. *International Prostatitis Symptom Score*, NIH – engl. *National Institutes of Health*, SMD – engl. *standardized mean difference*



Slika 7. (A) Ljevkasti grafikoni dobiveni metodom slučajnih učinaka prikazuju međuovisnost veličine učinka pojedine studije izražene kao SMD u ukupnom broju bodova za težinu simptoma i preciznosti te procjene izražene preko SE. **(B)** Studije koje su izradili autori NIH kolaboracije označene su kao sive točke, a neovisni autori kao crne točke. Kratice: SE – engl. *standard error*, SMD – engl. *standardized mean difference*

4.3.2 Razlika u težini simptoma boli nakon provedene terapije između skupine liječene alfa-blokatorima i skupine koja je uzimala placebo

U ukupno 9 studija (8 prethodno navedenih te studija Gul i sur. 2001) uspoređen je zbroj bodova na podljestvici za bol između skupine liječene alfa-blokatorima i skupine koja je uzimala placebo (196-198, 200-202, 204-206). Mjere ishoda koje su korištene u tim studijama uključivale su zbroj bodova na podljestvici za bol upitnika NIH-CPSI, IPSS i PSSI. Stoga je SMD i ovdje korištena kao mjera veličine učinka. Obzirom na višestruke mjere ishoda za bol koje su objavljene u studiji Nickel i sur. 2011 (202), za tu je studiju korištena združena veličina učinka kao ulazni podatak za meta-analizu.

Analiza osjetljivosti je ponovno ukazala da je studija Tugcu i sur. 2007 (196) odstupnik i za ovu mjeru. Naime, u meta-analizi s jednom uklonjenom studijom uklanjanje navedene studije je smanjilo SMD za najmanje 0,24, pri čemu je veličina učinka ove studije uključujući donju granicu njena 95%-tnog CI veća za 3 standardne devijacije od združene veličine učinka. Nakon uklanjanja odstupnika, podaci iz 8 studija (n=771) su u konačnici uključeni u meta-analizu. Procijenjeni združeni SMD bio je -0.73 (95% CI od -1,21 do -0,26, $z=-3,0$, $P=0,002$) uz vrlo visoku heterogenost $I^2=90\%$ ($Q\text{-test}=67,1$ $df=7$, $P<0,001$).

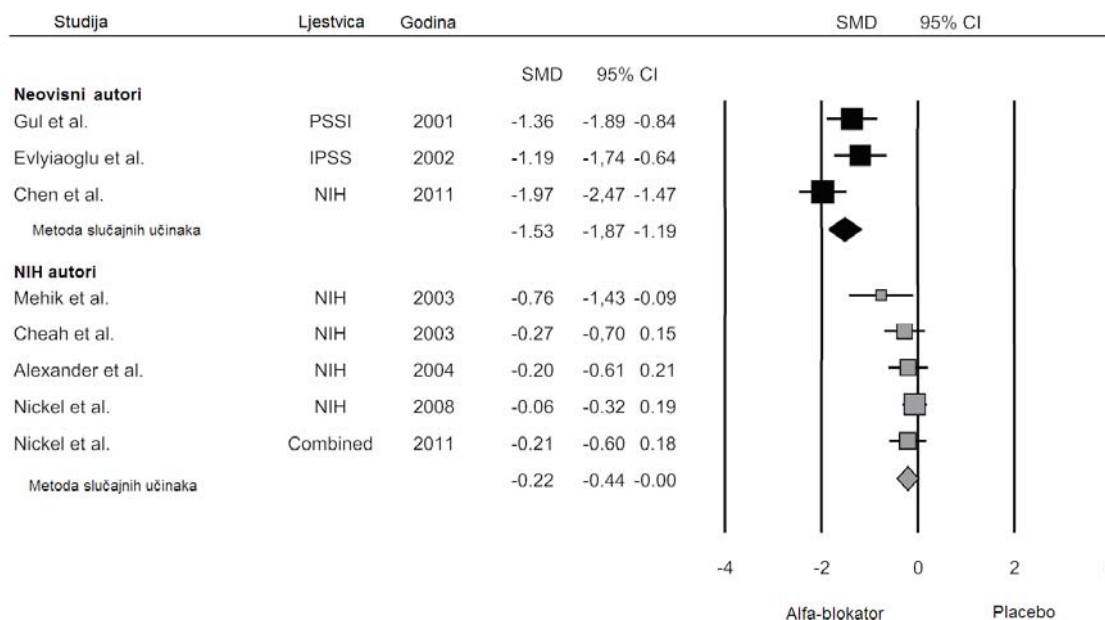
Grupiranje studija prema riziku od pristranosti ponovno je pokazalo da pristranost nije uzrok visoke heterogenosti studija, a slično je pokazano i za sponzoriranje studija od strane farmaceutske industrije, težinu simptoma na početku studije te prosječnu starost ispitanika uključenih u studiju (meta-regresija, p za korelacijske koeficijente $\geq 0,126$). Samo je trajanje terapije djelomično pridonijelo heterogenosti učinaka i to na granici značajnosti 0,1 ($R^2_{\text{analog}}=38\%$, koeficijent korelacije za trajanje terapije u mjesecima iznosi -0,08, 95% CI od -0,17 do 0,01, $P=0,068$).

Međutim, podjela studija prema autorima (NIH kolaboracija u odnosu na neovisne autore) u meta-regresijskoj analizi objasnila je čak 91% varijabilnosti učinka između studija (koeficijent korelacije za skupinu autora iznosi 1,36, 95% CI od 0,80 do 1,91, $P<0,001$). Uz to, takva je podjela ponovno dovela do velikog pada heterogenosti u podskupinama (I^2 je

pao sa 90% na 0%, odnosno 57% u pojedinoj skupini autora nakon učinjene analize po podskupinama) i maksimalizacije razlike u SMD između skupina što ponovno upućuje na to da skupina autora NIH kolaboracije objavljuje studije sa značajno nižim stvarnim učinkom alfa-blokatora u odnosu na skupinu neovisnih autora.

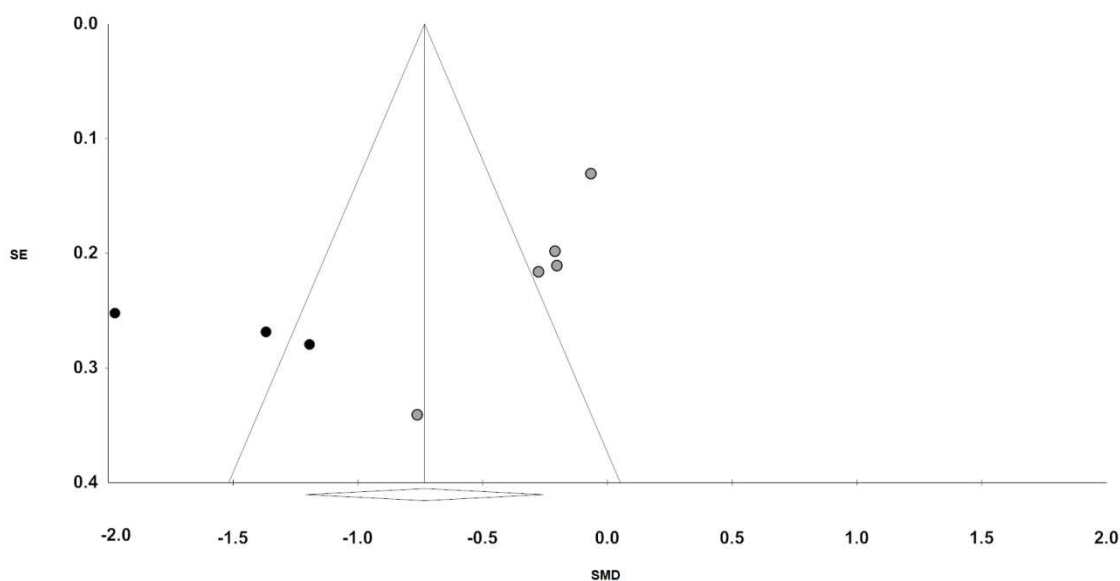
Naime, procijenjen učinak u skupini neovisnih autora je bio jak (SMD -1,54, 95% CI od -1,84 do -1,24; z-test -9,98, $P < 0,001$) s heterogenosti ($I^2 = 59\%$; Q-test 4,88, $df = 2$, $P = 0,087$), dok je učinak u studijama iz skupine NIH kolaboracije bio slab: SMD -0,19 (95% CI od -0,36 do -0,02; z-test -2,21, $P = 0,027$) i to bez heterogenosti ($I^2 = 0\%$, Q-test=3,86, $df = 4$, $P = 0,425$) (Slika 8). Razlika u SMD između skupina autora NIH kolaboracije i neovisnih autora je bila značajna (z-test= -6,70 $P < 0,001$). Rezultati ljevkastog grafa dodatno podupiru postojanje dvije skupine studija s dva odvojena stvarna učinka (Slika 9), kao i na prethodnom grafu.

Kada su skupine autora i trajanje terapije istovremeno korištene kao kovarijable u višestrukoj meta-regresiji, oba su čimbenika pokazala značajnost pri čemu je pseudo- R^2 bio 100%, što podupire identifikaciju tih čimbenika kao moderatora učinka alfa-blokatora na intenzitet boli.



Slika 8. Grafikon raspona pouzdanosti za razliku u broju bodova za intenzitet boli između skupina liječenih alfa-blokatorima i skupina koje su primale placebo nakon provedene terapije, prikazano po skupini autora. Kratice: CI – engl. *confidence interval*, IPSS – engl.

International Prostatitis Symptom Score, NIH – engl. National Institutes of Health, PSSI – engl. Prostatitis Symptome Score Index, SMD – engl. standardized mean difference



Slika 9. Ljevkasti grafikon dobiven metodom slučajnih učinaka prikazuje međuovisnost SMD u broju bodova za intenzitet boli između eksperimentalne i kontrolne skupine, i preciznosti te procjene izražene preko standardne pogreške. Studije koje su izradili autori NIH kolaboracije označene su kao sive točke, a neovisni autori kao crne točke. Kratice: SE – engl. *standard error*, SMD – engl. *standardized mean difference*

4.3.3 Razlika u težini simptoma mokrenja nakon provedene terapije između skupine liječene alfa-blokatorima i skupine koja je uzimala placebo

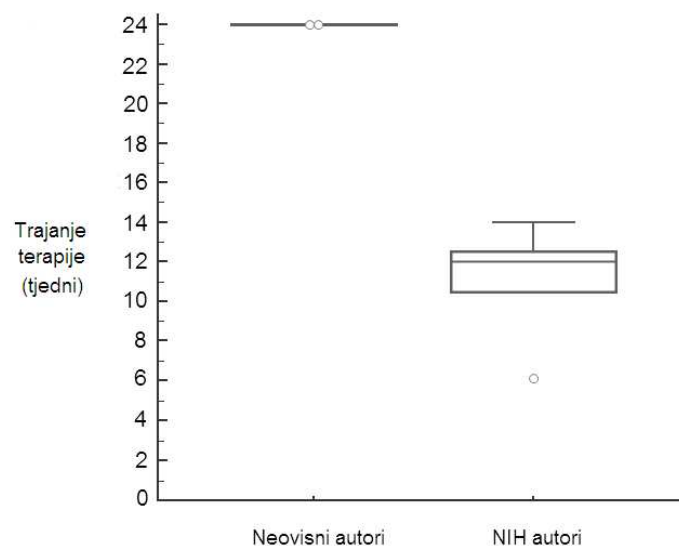
U 6 su studija (196, 197, 200-202, 204) objavljeni podaci o razlici između eksperimentalne i kontrolne skupine u broju bodova na podljestvicama za mokrenje NIH-CPSI i/ili IPSS upitnika. Stoga i je ovdje kao mjera veličine učinka korištena SMD. Naime, s obzirom na višestruke mjere ishoda objavljenje u studiji Nickel i sur. 2011 (202) združena je veličina učinka te studije korištena kao ulazni podatak u meta-analizi. Također, analiza osjetljivosti je

i ovdje ukazala da je studija Tugcu i sur. 2007 (196) odstupnik. Isključivanje navedene studije je dovelo do smanjenja procijenjene združene vrijednosti SMD za minimalno 0,34 u odnosu na isključivanje ostalih studija. Nakon uklanjanja studije odstupnika, podaci iz 5 studija (n=605) su uključeni u meta-analizu. Procijenjena združena SMD je -0,71 (95% CI od -1,00 do -0,43) iako uz visoku heterogenost od $I^2=66\%$ (Q-test=11,86, df=4, P=0,018).

Vezano uz potencijalne izvore heterogenosti, niti rizik od pristranosti, niti težina ukupnih simptoma na početku studije, niti sponzoriranje studije od strane farmaceutske industrije nisu identificirani kao moderatori učinka alfa-blokatora na simptome mokrenja (meta-regresija, p za korelacijske koeficijente $\geq 0,341$). Međutim, prosječna starost ispitanika u studijama koje su kategorizirane kao studije s ispitanicima prosječno starima ≥ 40 godina ili < 40 godina pokazala se kao značajan moderator učinka (meta-regresija, P za korelacijski koeficijent=0,027; koeficijent=0,53, 95%CI 0,06 do 1,00) pri čemu su studije sa starijim ispitanicima pokazivale slabiji učinak za čak 0,53 SMD i uspjele su objasniti 79% varijabilnosti učinka između studija.

Također, glede trajanja terapije utvrđeno je da dulja terapija značajno olakšava težinu simptoma (meta-regresija, p za korelacijski koeficijent=0,001; koeficijent=-0,07, 95% CI od -0,11 do -0,03) pri čemu je model objasnio čak 100% varijabilnosti učinka između studija. Ovaj je model bio u potpunosti usporediv s modelom podjele prema autorima (meta-regresija, P za korelacijski koeficijent=0,002; koeficijent=0,75, 95%CI od 0,28 do 1,22) koji je također objasnio 100% varijabilnosti učinaka između studija.

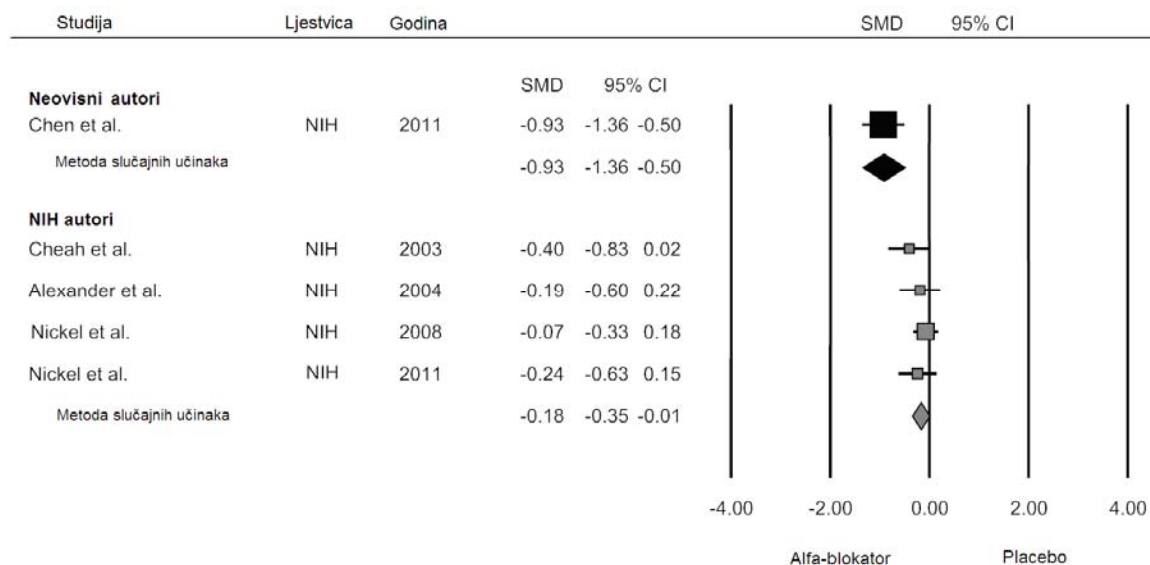
Iako zbog broja uključenih studija nije bilo moguće istovremeno uključiti dva potencijalna moderatora u istu višestruku meta-regresiju i na taj način razriješiti dilemu koji je od dva čimbenika značajniji, ti naizgled kontradiktorni rezultati postali su jasni kada je utvrđeno da je za mjeru ishoda težine simptoma mokrenja korelacija između pripadnosti skupini autora i duljine trajanja terapije iznimno visoka i da iznosi čak $\rho=-0,828$ (Spearmanov koeficijent) P=0,013, pri čemu je NIH kolaboracija primjenjivala terapiju značajno kraće (Slika 10). Drugim riječima, za tu su mjeru ishoda dva moderatora gotovo istovjetna. Budući se kod ostalih mjera ishoda u višestrukim meta-regresijama skupina autora pokazala kao daleko najznačajniji čimbenik, i ovdje su rezultati za ovaj moderator opisani detaljnije.



Slika 10. Razdioba duljine trajanja terapije (u tjednima) u uključenim studijama, prema skupini autora.

Podjela studija prema autorima je ponovno pokazala značajnu razliku u stvarnim učincima alfa-blokatora (analiza podskupina, $z=-3,5$, $P<0,001$; Q-test=10,06, $df=1$, $P=0,002$). Procijenjen učinak u skupini neovisnih autora je bio značajan i snažan (SMD -0,93, 95% CI od -1,36 do -0,50; z-test -4,25, $P<0,001$), dok je učinak u studijama iz skupine autora NIH kolaboracije bio slab sa SMD od 0,18 (95% CI od -0,36 do -0,01; z-test -2,04, $P=0,042$) pri čemu heterogenost nije zabilježena ni u jednoj skupini ($I^2=0\%$; Q-test, $P\geq 0,616$ za obje skupine) (Slika 11).

Analiza pristranosti zbog (ne)objavljivanja nije provedena zbog malog broja uključenih studija.



Slika 11. Grafikon raspona pouzdanosti za razliku u broju bodova za težinu simptoma mokrenja između skupina liječenih alfa-blokatorima i skupina koje su primale placebo nakon provedene terapije, prikazano po skupini autora. Kratice: CI – engl. *confidence interval*, NIH – engl. *National Institutes of Health*, SMD – engl. *standardized mean difference*

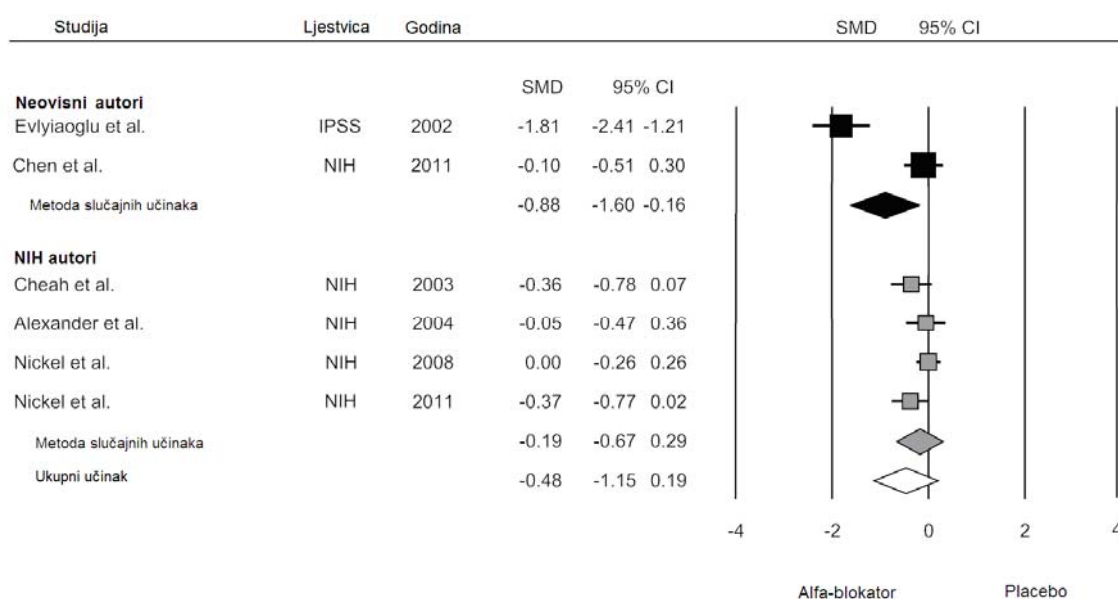
4.3.4 Razlika u kvaliteti života nakon provedene terapije između skupine liječene alfa-blokatorima i skupine koja je uzimala placebo

U 7 studija (196, 197, 200-202, 204, 206) su objavljeni podaci o razlici između eksperimentalne i kontrolne skupine u broju bodova na podljestvici kvalitete života NIH-CPSI i/ili IPSS upitnika. Za mjeru veličine učinka je korištena SMD. I ovdje je s obzirom na višestruke mjere ishoda, za studiju Nickel i sur. 2011 (202) korištena združena veličina učinka, dok je analiza osjetljivosti pokazala da je studija Tugcu i sur. 2007 (196) odstupnik. Analiza osjetljivosti uključujući meta-analizu s jednom uklonjenom studijom i kumulativnu analizu je pokazala da uključenje navedene studije znatno utječe na veličinu učinka. Studija Tugcu i sur. 2007 povećava združenu veličinu učinka za minimalno 0,25 SMD u meta-analizi s jednom uklonjenom studijom i smanjuje združeni učinak za 0,71 u kumulativnoj analizi.

Nakon uklanjanja studije odstupnika, podaci iz 6 studija (n=665) su uključeni u meta-analizu. Korištenjem metode slučajnih učinaka procijenjena združena SMD je -0,40 (95% CI od -0,81 do -0.01, $z=-2.0$ $P=0,051$) uz vrlo visoku heterogenost $I^2=84\%$. Ispitivanje potencijalnih izvora heterogenosti kao što su rizik od pristranosti, sponzorstvo farmaceutske

industrije, težina simptoma na početku terapije, trajanje terapije ili prosječna starost ispitanika nije pokazalo da oni značajno moderiraju učinak alfa-blokatora na kvalitetu života (meta-regresija, p za korelacijski koeficijent potencijalnog moderatora $p \geq 0,174$). Također, ni podjela studija prema autorima nije pokazala značajnu razliku između skupina (Slika 12, Q -test=0,84, $df=1$, $P=0,359$) iako je združena SMD u skupini neovisnih autora ukazivala na značajan, srednje jak učinak (0,64, 95% CI od -0,978 do -0,30; $z=-3,73$, $P<0,001$), a u skupini autora NIH kolaboracije na slab neznačajan učinak (-0,14, 95% CI od -0,32 do 0,03; $z=-1,61$, $P=0,108$). Glede rezultata pojedinačnih studija, većina je studija pokazala da ne postoji učinak alfa-blokatora na kvalitetu života. Iznimka je jedino studija Evlyiaoglu i sur. 2002 (206) koja je pak pokazala veliki i značajan učinak alfa-blokatora sa SMD od -1.8, 95% CI od -2,4 do -1,2. Obzirom na navedeno, heterogenost u skupini neovisnih autora kojima pripada studija Evlyiaoglu i sur. 2002 je bila visoka ($I^2=95\%$, Q -test 21,22, $df=1$, $P<0,001$) dok heterogenost nije utvrđena među studijama autora NIH kolaboracije ($I^2=18\%$, Q -test 3,67, $df=1$, $P=0,299$).

Analiza pristranosti zbog (ne)objavljivanja nije provedena zbog malog broja uključenih studija.



Slika 12. Grafikon raspona pouzdanosti za razliku u broju bodova za kvalitetu života između skupina liječenih alfa-blokatorima i skupina koje su primale placebo nakon provedene terapije, prikazano po skupini autora. Kratice: CI – engl. *confidence interval*, IPSS – engl. *International Prostatitis Symptom Score*, NIH – engl. *National Institutes of Health*, SMD – engl. *standardized mean difference*

4.3.5 Ostale mjere ishoda za učinkovitost terapije

Uz kontinuirane mjere ishoda kojima se izražavala učinkovitost terapije alfa-blokatorima, u pronađenim studijama se navodio i odgovor na terapiju alfa-blokatorima kao dihotomna mjera ishoda za učinkovitost. Međutim, budući da su u pronađenim studijama korišteni vrlo različiti kriteriji prema kojima se definirao odgovor na terapiju (25% ispitanika, 33% ispitanika, 50% ispitanika; 3. Metode, Ishodi istraživanja, Učinkovitost), meta-analiza za tu mjeru nije provedena.

4.3.6 Nuspojave

Način prijavljivanja nuspojava se znatno razlikovao među uključenim studijama: dok su u nekim studijama navedene specifične nuspojave, u drugima su navedene samo skupine nuspojava prema organskom sustavu (Tablica 5). Značajno više nuspojava u aktivnim skupinama u odnosu na placebo skupine je zabilježeno u studijama Cheah i sur. 2003, Chen i sur. 2011 i Nickel i sur. 2011 (197, 202, 204). U dvije od navedenih studije se radilo o nespecifičnim nuspojavama, dok je samo u studiji Nickel i sur. 2011 (202) zabilježena značajna učestalost retrogradne ejakulacije, specifične nuspojave alfa-blokatora, bez definiranja kriterija za postavljanje dijagnoze retrogradne ejakulacije (209) (Tablica 5).

Tablica 5. Nuspojave alfa-blokatora i placeba u studijama uključenim u meta-analizu

Studija	Broj i vrsta nuspojava		Napomena
	Aktivna intervencija	Placebo	
Gul 2001 (205)	0	0	Nije bilo povlačenja iz studije
Evlyiaoglu 2002 (206)	0	0	Nije bilo povlačenja iz studije
Cheah 2003 (204)	18/43 (42%) vrtoglavica (7 ispitanika) slabost (8) položajna hipotenzija (1) palpitacije (1) pospanost (2) glavobolja (2)	9/43 (21%) vrtoglavica (2) slabost (3) palpitacije (2) pospanost (1) glavobolja (2) osip (1)	Nije bilo povlačenja iz studije
Mehik 2003 (198)	5/19 (26%) dispepsija (1) smanjen volumen ejakulata (4)	0	Nije bilo povlačenja iz studije
Alexander 2004 (200)	20/48 (42%) alergija (3) aritmija (1) opći simptomi (3) kožne promjene (2) endokrinološke smetnje (1) probavne smetnje (4) vrućica (1)	20/48 (42%) alergija (2) srčane tegobe (1) opći simptomi (2) kožne promjene (3) koštano-mišićne smetnje (5) probavne smetnje (5) vrućica (1)	Nije bilo povlačenja iz studije

	neurološke smetnje (3) bol (osim u zdjelici) (4) dišne smetnje (4) urogenitalne smetnje (2) poremećaj spolne funkcije (5)	neurološke smetnje (6) očne smetnje (1) bol (osim u zdjelici) (8) urogenitalne smetnje (1) poremećaj spolne funkcije (1)	
Tugcu 2007 (196)	12/30 (40%) vrtoglavica (3) položajna hipotenzija (3) palpitacije (1) probavne smetnje (2) slabost (2) glavobolja (1)	7/30 (23%) vrtoglavica (2) položajna hipotenzija (1) palpitacije (1) probavne smetnje (2) glavobolja (1)	Nije bilo povlačenja iz studije
Nickel 2008 (201)	38/138 (28%) opći simptomi (4) probavne smetnje (10) neurološke smetnje (11) bol (osim u zdjelici) (15)	39/134 (29%) opći simptomi (7) probavne smetnje (13) neurološke smetnje (6) bol (osim u zdjelici) (20)	Tri pacijenta su se povukla iz aktivne skupine (jedan infarkt miokarda, jedna sinkopa i laceracija glave) i četiri iz placebo skupine (jedan spontani pneumotoraks)
Chen 2011 (197)	13/50 (26%)	2/50 (4%)	Dva pacijenta su se povukla iz aktivne skupine i jedan iz placebo skupine. Većina nuspojava su bile blage ili srednje težine (aritmije, bol u prsima, mučnina slabost, vrtoglavica).
Nickel 2011 (202)	Silodozin 4mg (18/52, 35%) retrogradna ejakulacija (14) slabost i vrtoglavica (1) kongestija nosa (2) smanjen libido (1) Silodozin 8 mg (28/45, 62%)	7/54 (13%) retrogradna ejakulacija (1) slabost i vrtoglavica (4) glavobolja (1) smanjen libido (1)	Iako je 51% pacijenata navelo tegobe tijekom studije, autori smatraju da je 33% pacijenata imalo nuspojavu, dok ostale tegobe nisu bile vezane uz terapiju. Od navedenih nuspojava retrogradna ejakulacija je jedina bila statistički značajno češća u aktivnim skupinama u odnosu na placebo skupinu. Iz skupine silodozin 8 mg se povuklo 6 pacijenata (4 zbog retrogradne ejakulacije, dva zbog kongestije nosa), iz skupine silodozin 4 mg tri pacijenta (po jedan zbog retrogradne ejakulacije, smanjenog libida i osipa).

	retrogradna ejakulacija (18) slabost i vrtoglavica (4) kongestija nosa (3) smanjen libido (1) glavobolja (2)		
--	--	--	--

4.3.7 Pristranosti (ne)objavljivanja – pretraga registara kliničkih istraživanja

Pristranost (ne)objavljivanja je prvenstveno posljedica neobjavljivanja studija s negativnim rezultatima (210-212). Postoji opravdana bojazan da je to posljedica interesa industrije. Stoga su na dan 25. rujna 2018. pretražena tri registra kliničkih istraživanja: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register i WHO ISRCTN kako bi utvrdili postoje li studije koje bi zadovoljile naše kriterije uključenja/isključenja a čiji rezultati (moguće negativni) nisu objavljeni u literaturi. Pretražen je pojam/složenica „*Prostatitis Chronic - Chronic Pelvic Pain Syndrome*“, a pretraga je uključila i sve sinonime ovog izraza. Pretražene su sve završene studije i studije u tijeku. Ukupno je pronađeno:

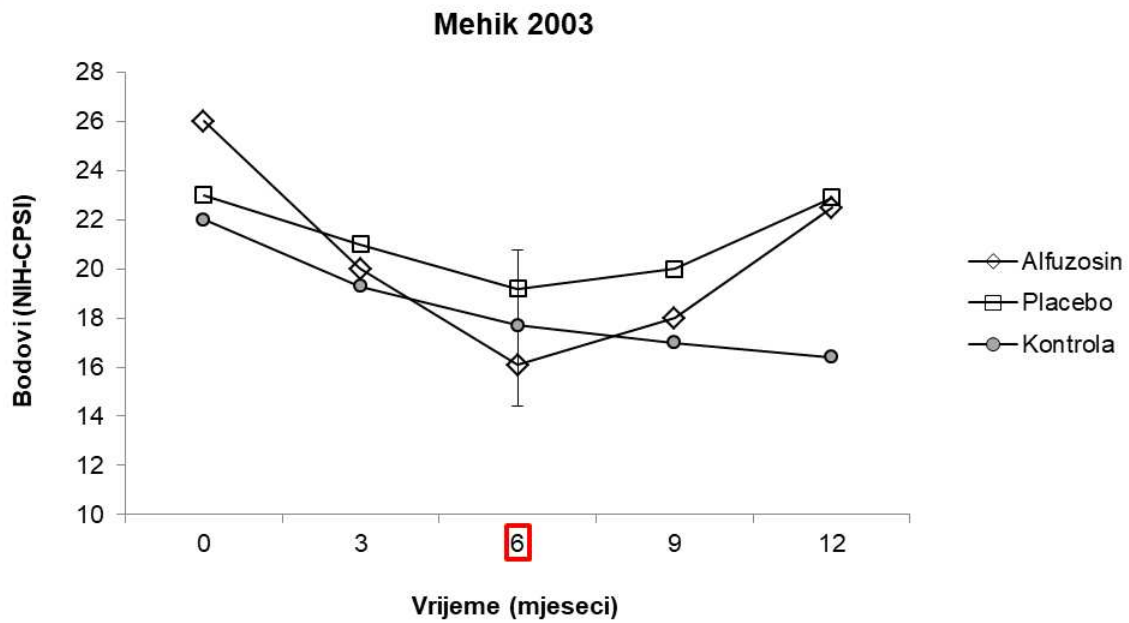
- ClinicalTrials.gov: 31 studija, od toga su samo dvije studije (201, 202) istraživale utjecaj alfa-blokatora u odnosu na placebo,
- EU Clinical Trials Register: 8 studija, od kojih niti jedna nije istraživala utjecaj alfa-blokatora u odnosu na placebo,
- WHO ISRCTN: 7 studija, od kojih niti jedna nije istraživala utjecaj alfa-blokatora u odnosu na placebo.

Iz navedenih rezultata je vidljivo da su tek dvije studije uključene u ovaj sustavni pregled s meta-analizom registrirane u javnim registrima kliničkih istraživanja. Mogući razlozi su (1) što registri kliničkih istraživanja nisu bili dostupni dok je dio studija započeo (najveći registar ClinicalTrials.gov je osnovan 2000. godine), i (2) što je Međunarodna udruga urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE) 2005. godine preporučila obveznu registraciju randomiziranih kontroliranih pokusa), pa registracija studija do tada, i nekoliko godina nakon toga još nije bila uobičajena praksa, niti je bila uvjet za objavu u većini medicinskih časopisa.

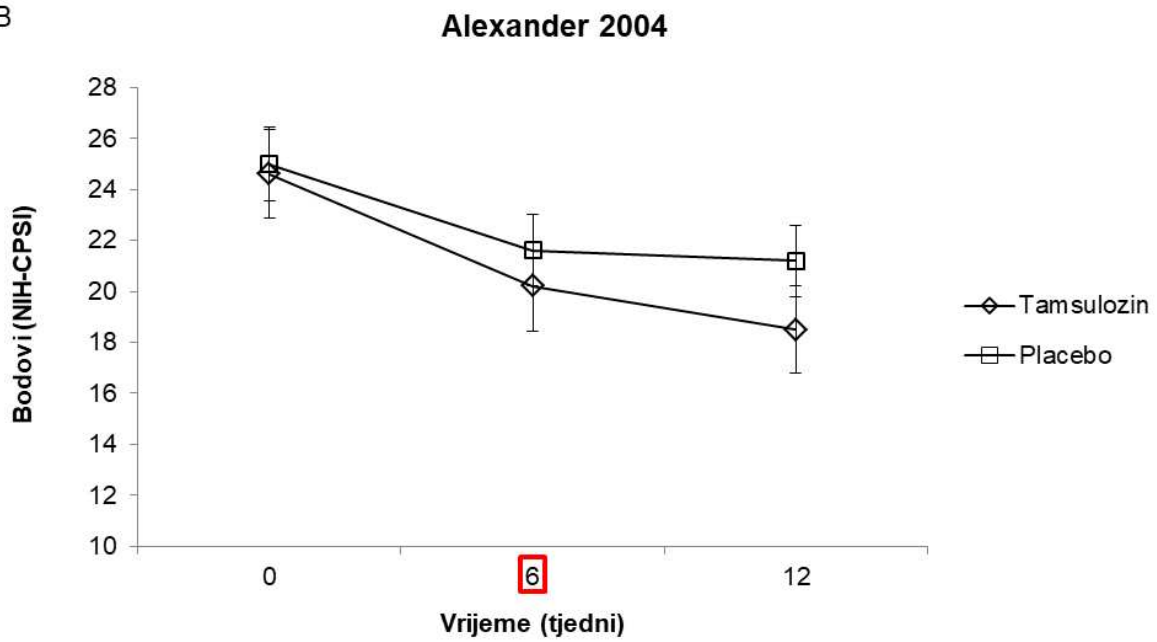
4.3.8 Dinamika promjene težine simptoma za vrijeme i nakon završetka terapije

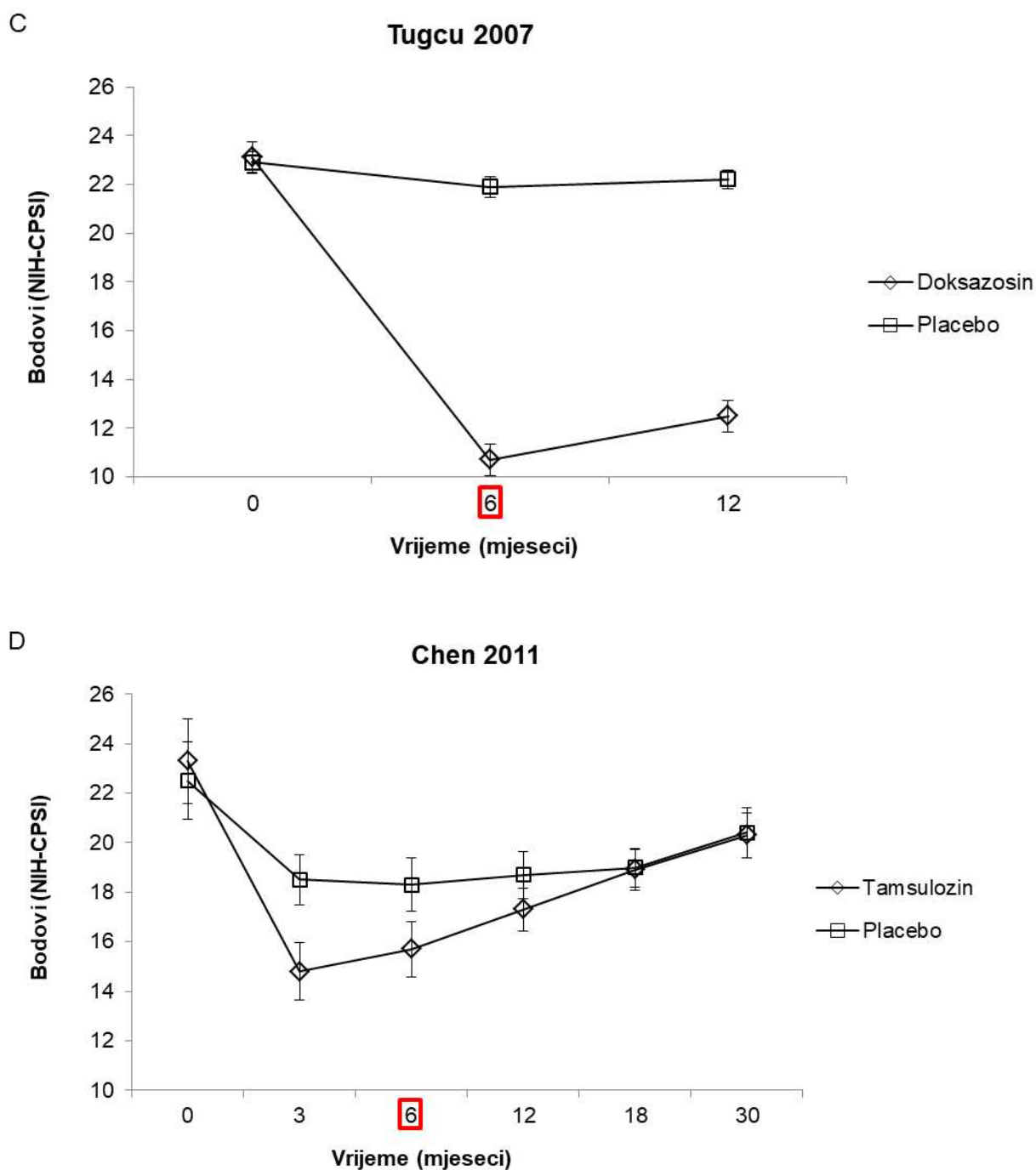
Ukupno su četiri studije osim tijeka simptoma za vrijeme aktivne intervencije pratile i prirodni tijek simptoma nakon završetka terapije (196-198, 200) (slika 13).

A



B





Slika 13. Promjene u ukupnom zbroju bodova tijekom **(A)** studije Mehik i sur. 2003, **(B)** studije Alexander i sur. 2004, **(C)** studije Tugcu i sur. 2007 i **(D)** studije Chen i sur. 2011. U svakoj vremenskoj točki prikazane su srednje vrijednosti bodova za pojedini ogranak studije s rasponom pouzdanosti od 95% (u studiji Mehik i sur. 2003 je dostupna SD samo na kraju intervencije). U studiji Mehik je osim aktivne i placebo skupine postojala je treća skupina (kontrola) koja je liječena analgeticima i sjedećim kupkama. Crvenom bojom je označeno

trajanje aktivne intervencije. Kratica: NIH-CPSI – engl. *National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index*

5. Rasprava

Ovaj sustavni pregled s meta-analizom je pokazao da s obzirom na učinkovitosti alfa-blokatora u kroničnom prostatitisu/sindromu kronične zdjelice boli postoje dvije skupine objavljenih studija: skupina u kojoj su u svim studijama sudjelovali autori koji pripadaju radnoj skupini CPCRNIH Ministarstva zdravstva SAD-a i druga skupina studija koje su izrađivali neovisni autori. Učinci alfa-blokatora koji su opaženi u tim skupinama su jasno odvojeni. Studije koje pripadaju skupini autora NIH kolaboracije pokazuju statistički značajan, ali vrlo slabi učinak alfa-blokatora na ukupnu težinu simptoma u odnosu na placebo (prema Cohenovoj d vrijednosti u intepretaciji SMD) (213), dok studije koje pripadaju skupini neovisnih autora pokazuju veliki učinak. Osim toga, isto je vidljivo i na podljestvicama za bol i mokrenje, uz iznimku podljestvice o kvaliteti života, gdje obje skupine studija pokazuju isti, vrlo slabi učinak. Kada se združene SMD pretvore u USMD jedinice na NIH-CPSI ljestvici i podljestvicama, s nužnim oprezom u tumačenju, vidljivo je smanjenje zbroja bodova od 4-6% u skupini autora NIH kolaboracije (prema prihvaćenim kriterijima navedenima u poglavlju 3, radi se o klinički nezamjetnom učinku) i smanjenje od 23% do 34% u skupini neovisnih autora (klinički zamjetan učinak). Na podljestvici za kvalitetu života pretvaranje SMD u jedinice na ljestvici NIH-CPSI pokazuje smanjenje broja bodova nakon terapije od 4% u skupini autora NIH kolaboracije i 16% u skupini neovisnih autora. Razlika između skupina studija nije statistički značajna, vjerojatno zbog sveukupnog malog učinka terapije.

Razlika u kvaliteti studija obzirom na rizik od pristranosti se, suprotno očekivanom, nije pokazala značajnim moderatorom opaženih učinaka. Kada su studije s niskim i visokim rizikom od pristranosti zasebno meta-analizirane nisu zamijećeni različiti učinci, a heterogenost u skupinama je ostala visoka. No podjela studija u skupine prema autorstvu je osim jasne razlike u veličini učinka, pokazala nestanak heterogenosti. Takvi rezultati jasno upućuju na razliku u znanstvenoj metodologiji između dviju skupina autora kao izvor heterogenosti, pri čemu studije autora NIH kolaboracije imaju homogeniju metodologiju. Uz skupinu autora, kao značajan moderator učinaka alfa-blokatora pokazalo se i trajanje terapije koje je povećavalo učinkovitost alfa-blokatora u smanjenju ukupnih simptoma, intenziteta boli, te simptoma mokrenja. Međutim, potrebno je istaknuti da se u slučaju smanjenja težine simptoma mokrenja njegov učinak nije mogao razlučiti od učinka skupine autora zbog visoke korelacije između dvaju moderatora. Prosječna starost ispitanika moderirala je veličinu učinka alfa-blokatora samo u slučaju smanjenja težine simptoma mokrenja. Međutim, i trajanje terapije i prosječna starost bili su slabiji moderatora od skupine autora.

Pretraga registara kliničkih istraživanja je pokazala da su samo dvije studije uključene u sustavni pregled i meta-analizu registrirane (201, 202), a nisu nađene registrirane i prekinute ili neobjavljene studije, što upućuje na nisku pristranost objavljivanja.

Vezano uz nuspojave alfa-blokatora, u tri od 8 studija je zabilježena značajno veća učestalost nuspojava u aktivnim skupinama u odnosu na placebo (197, 202, 204). U dvije od navedenih studija su dominirale nespecifične nuspojave, dok je u trećoj studiji (202) zabilježena značajna učestalost retrogradne ejakulacije, specifične nuspojave alfa-blokatora, bez definiranja kriterija za dijagnozu retrogradne ejakulacije. Obzirom da je prijavljivanje nuspojava u studijama bilo vrlo heterogeno (neke studije su navodile specifične nuspojave, druge su navodile samo organski sustav u kojem se nuspojava pojavila, a u ostalima nisu navedeni detalji), daljnja analiza nuspojava nije moguća.

5.1 Izvori metodološke i kliničke heterogenosti na kojima se moguće temelji razlika u učincima između skupina autora

Iako temeljem informacija objavljenih u studijama koje su uključene u ovu meta-analizu nije moguće točno odrediti koji metodološki aspekti su doveli do različitog učinka u studijama neovisnih autora, zamijećno je da navedene studije: a) nemaju jasno definirane kriterije uključenja/isključenja (205), b) nisu jasno opisale način regrutiranja ispitanika (206) ili c) postavljaju nejasno definirane i upitne kriterije za uključenje (npr. uključenje samo pacijenata koji očekuju poboljšanje (197)). Naime, značajni problem među uključenim randomiziranim kontroliranim pokusima je uključenje različitih subpopulacija pacijenata što može dovesti do značajnih odstupanja u mjerenim učincima. Postavljanjem kriterija uključenja i isključenja i adekvatnim uzorkovanjem istraživači iz ukupne populacije pacijenata oblikuju skupinu ispitanika koja bi trebala što sličnije predstavljati populaciju. Ako oblikovana skupina nije adekvatan odraz ukupne populacije, rezultati studije nisu u potpunosti primjenjivi. Zbog toga u budućem istraživanju planiramo istražiti kako umanjiti utjecaj subpopulacija uključenih u randomizirane kontrolirane pokuse na veličinu procenjenog učinka.

5.1.1 Različiti kriteriji uključenja i isključenja

U nekoliko studija (200-202) je izravno navedeno da su za uključenje u studiju korišteni kriteriji CPCRn (207) dok su u ostalim studijama (196-198, 204) navedeni Kriegerovi kriteriji (4). Kriegerovi kriteriji su prihvaćeni kao definicija kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli, dok su kriteriji CPCRn detaljni i selektivni i, osim definicije sindroma, navode

dijagnostički postupak i kriterije uključenja i isključenja. Bez obzira na korištene kriterije, studije se često razlikuju u dodatnim kriterijima uključenja/isključenja koji su ponekad čak i oprečni među studijama: dvije studije izravno navode da su isključivale pacijente s hiperplazijom prostate (197, 198), dok su u jednoj uključeni (202); jedna je studija (196) isključivala pacijente sa tipom 3a prostatitisa dok su ih ostale uključile. Osim toga, neke studije su za kriterij uključenja ili isključenja odredile minimalan broj bodova na NIH-CPSI upitniku ili podljestvicama tog upitnika (12 bodova (197, 201), 15 bodova (200, 202), te određeni minimalni broj bodova na podljestvicama (196, 204)), dok je jedna studija isključila pacijente s vrlo visokim brojem bodova (>38 (197)). Nadalje, dvije studije su isključile pacijente s povišenom razinom PSA (>4 ng/ml (197), >10 ng/ml (202)), u jednoj studiji je pacijentima s PSA >3 ng/ml učinjena biopsija prostate (198), dok je jedna studija isključila pacijente kojima je unazad tri mjeseca učinjena biopsija prostate (200) (Tablica 1).

5.1.2 Dob ispitanika

Povećana incidencija benigne hiperplazije prostate kod starijih pacijenata može umanjiti klinički učinak alfa-blokatora (192). Stoga su studije postavile gornju dobnu granicu za uključanje pacijenata na 45 (204), 50 (196), odnosno 55 godina (195)). Najmlađi ispitanici su bili uključeni u studiju Tugcu i sur. 2007 (prosječna dob 29 godina) (196), a najstariji u studije Mehik i sur. 2003 i Nickel i sur. 2011 (49-50 godina) (198, 202). U ovoj i meta-analizi Cohena i sur. (192) je pokazan slabiji učinak alfa-blokatora na simptome mokrenja u studijama u kojima je prosječna dob ispitanika veća.

5.1.3 Različito trajanje simptoma

U nekim je studijama zamijećen bolji odgovor na terapiju kod pacijenata kod kojih su se prvi puta pojavili simptomi kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli, u odnosu na pacijente kod kojih simptomi traju dulje i već su prethodno liječeni (214). Osim toga, studije koje su istraživale prirodni tijek simptoma kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli su pokazale da kod određenog broja pacijenata dolazi do smanjenja simptoma s vremenom. Navedeno je zamijećeno u dvije studije u kojima je 30-40% pacijenata nakon 1-2 godine navelo poboljšanje simptoma bez terapije (89, 215, 216). Također, u jednoj studiji uključenoj u ovu meta-analizu je zamijećen kontinuirani linearni pad zbroja bodova na NIH-CPSI upitniku kod ispitanika koji nisu aktivno liječeni (198). Mogući uzrok je prilagodba

pacijenta na novonastale simptome koja dovodi do manjeg percipiranog intenziteta simptoma (mjerениh preko NIH-CPSI upitnika) ili je pak riječ o samoograničenosti sindroma.

Trajanje simptoma prije uključenja u studiju se znatno razlikovalo između studija uključenih u ovu meta-analizu (Tablica 1): u jednoj studiji 80% pacijenata je imalo simptome kraće od godinu dana (204), dok je prosječno trajanje simptoma u drugim studijama bilo 6-7 godina (200) ili 9-12 godina (198).

5.1.4 Početna težina simptoma

U studiji Nickel i sur. 2004 (195) je pokazano da je učinak terapije (smanjenje broja bodova na NIH-CPSI upitniku nakon intervencije) izraženiji kod pacijenata s većim početnim brojem bodova: kod pacijenata kod kojih je inicijalni broj bodova bio u razini 25-te centile nije bilo značajnog učinka terapije, dok kod onih kod kojih je broj bodova bio u razini 75-te centile postoji značajan učinak terapije. To obilježje nije ispitano u drugim studijama.

5.1.5 Prethodno liječenje alfa-blokatorom

Kako postoje mišljenja da prethodno liječenje alfa-blokatorima može umanjiti njihov učinak kod ponovne primjene, neke studije su isključile pacijente koji su prije uključenja u studiju primali alfa-blokatore (197, 201, 202, 204), dok je jedna studija (200) isključila pacijente koji su liječeni alfa-blokatorom u određenom periodu prije početka studije.

5.1.6 Različito trajanje terapije i dinamika promjene težine simptoma za vrijeme i nakon završetka terapije

Trajanje terapije između studija se značajno razlikovalo (od 6 do 24 tjedna). U ovoj se meta-analizi ono pokazalo kao značajan, iako slabiji moderator od same skupine autora.

U meta-analizama Anothaisintawee i sur. 2011 (191) i Cohen i sur. 2012 (192) je trajanje terapije također bilo značajan moderator. U meta-analizi Anothaisintawee i sur. 2011 studije su podjeljene po trajanju terapije <12 tjedana i >12 tjedana, pri čemu je heterogenost smanjena sa 64% na 13%, dok je u meta-analizi Cohen i sur. 2012 pokazan prosječni pad od 0,23 boda na NIH upitniku po tjednu terapije.

Četiri su studije osim tijeka simptoma za vrijeme aktivne intervencije pratile i prirodni tijek simptoma nakon završetka terapije (196-198, 200) (Slika 13). U studiji Alexander i sur. 2004 je intervencija trajala 6 tjedana pri čemu je došlo do usporedivog smanjenja broja

bodova u aktivnoj i placebo skupini (200). Nakon 6 tjedana smanjenje broja bodova se nastavilo u obje skupine. U studiji Tugcu i sur. 2007 je intervencija trajala 6 mjeseci pri čemu je došlo do značajnog smanjenja broja bodova u aktivnoj te zanemarivog pada u placebo skupini, dok je razlika između skupina bila statistički značajna (radi se o odstupaniku) (196). Šest mjeseci nakon završetka intervencije se broj bodova u skupinama nije značajno promijenio. U studiji Chen i sur. 2011 je intervencija trajala 6 mjeseci pri čemu je došlo do smanjenja broja bodova u aktivnoj i u placebo skupini, a razlika je bila statistički značajna (197). Dvije godine nakon završetka intervencije se broj bodova povećao u obje skupine pa razlika između skupina više nije bila značajna. U studiji Mehik i sur. 2003 intervencija je trajala 6 mjeseci pri čemu je došlo do smanjenja broja bodova u aktivnoj i placebo skupini, a razlika između skupina je bila statistički značajna (198). Šest mjeseci nakon završetka intervencije se broj bodova povećao u obje skupine pa razlika aktivne i placebo skupine više nije bila značajna. Osim aktivne i placebo skupine postojala je i treća skupina (kontrola) koja je liječena analgeticima i sjedećim kupkama. U toj skupini je zabilježeno kontinuirano smanjenje broja bodova na NIH-CPSI upitniku, te je nakon jedne godine od početka studije (6 mjeseci nakon završetka intervencije) broj bodova u toj skupini bio najniži, značajno niži od broja bodova u placebo skupini. Moguće objašnjenje za takav rezultat je prirodni tijek bolesti u kojem kod određenog broja pacijenata dolazi do smanjenja intenziteta simptoma s vremenom (5.1.3 Različito trajanje simptoma). Studije sa trajanjem aktivne intervencije od 6 mjeseci (196-198) su ujednačeno pokazale da tijekom primjene alfa-blokatora dolazi do smanjenja broja bodova na bodovnoj ljestvici te povećanja broja bodova nakon prekida terapije. Niti u jednoj od navedenih studija nije dosegnut minimum prije završetka terapije, već je smanjenje broja bodova bilo kontinuirano cijelo vrijeme liječenja.

5.1.7 Metodološke razlike

Metodologija nekih studija znatno je odskakala od uobičajene metodologije u nekim aspektima. Na primjer, u studiji Evlyiaoglu i sur. 2002 je intervencija trajala 12 tjedana, no upitnik (primarna mjera ishoda) su ispitanici ispunjavali 12 tjedana nakon završetka aktivne intervencije (ukupno 24 tjedna od početka studije) (206). U studiji Nickel i sur. 2004 su svi pacijenti prije početka terapije dobivali kroz 2 tjedna placebo nakon čega su podijeljeni u aktivnu skupinu koja je dobivala alfa-blokator i placebo skupinu koja je nastavila dobivati placebo (195).

5.1.8 Psihološki i sustavni komorbiditeti pacijenata

Zbog mogućeg utjecaja psiholoških tegoba, karakteristika ličnosti, prisutnosti drugih sindroma kronične boli i poremećaja seksualne funkcije na ishod liječenja kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli (60, 98, 103, 117, 121, 217-219) pokrenuta je istraživačka mreža MAPP i razvijen prethodno spomenuti sustav fenotipski usmjerenog multimodalnog liječenja tzv. UPOINTS. Osim što mu je svrha individualizirati i optimizirati terapiju, UPOINTS sustav ukazuje na niz fenotipskih čimbenika pacijenata koje treba uzeti u obzir prilikom randomizacije ispitanika. Ukupno su četiri studije osim simptoma mokraćnog sustava (mjerenih NIH-CPSI upitnikom) uzele u obzir druge simptome i psihološki status ispitanika prilikom randomizacije (ispitanici su ispunjavali upitnik International Index of Erectile Function, Medical Outcomes Study 12-Item Short Form Survey i Hospital Anxiety and Depression Scale) (197, 200-202). Pri tomu je u studiji Chen i sur. 2011 navedeno da su uključeni samo pacijenti koji očekuju poboljšanje (197).

Istraživanja MAPP skupine su pokazala da se korištenjem magnetske rezonance može pokazati razlika u metaboličkoj aktivnosti i strukturi dijelova mozga u pacijenata koji boluju od kronične zdjelične boli u odnosu na zdrave kontrole (220-225). Ukoliko su psihološke karakteristike bolesnika u pozadini ovog sindroma, u budućnosti bi to otkriće moglo osigurati preciznu fenotipizaciju bolesnika što bi smanjilo razlike između skupina pacijenata uključenih u studije.

5.1.9 Provođenje pokusa u kliničkom okružju i druge poteškoće s ustrojem studije

Postavljanje dijagnoze kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli je u kliničkom radu često otežano jer se dijagnoza postavlja isključenjem drugih mogućih uzroka boli i to nelagodnim dijagnostičkim postupnikom kojem mnogi pacijenti nisu skloni. Nadalje, dijagnostički postupnik je dugotrajan, a zbog intenziteta tegoba pacijenti trebaju terapiju započeti čim prije. Zbog toga se u kliničkom radu nakon pojave simptoma kronične zdjelične boli najčešće započinje liječenje antibiotikom (liječenje mogućeg kroničnog bakterijskog prostatitisa) i simptomatskom terapijom (alfa-blokatori, analgetici i metode fizikalne terapije) (124).

U samo jednoj od studija uključenih u analizu je navedeno da je ispitanicima dozvoljeno uzimanje analgetika tijekom studije (198). U ostalima studijama su pacijenti s kroničnom boli srednjeg do jakog intenziteta ponekad i 6 mjeseci liječeni placebom bez dozvoljenog analgetika, što dovodi u pitanje etičnost, ali i izvedivost tako koncipiranih studija

s obzirom na suradljivost pacijenata. Naime, vrlo je vjerojatno da je većina pacijenata ipak za trajanja studija uzimala dodatnu analgetsku terapiju.

5.2. Nedostatci dosadašnjih sustavnih pregleda i meta-analiza

Analizom do sada objavljenih sustavnih pregleda i meta-analiza vidljiva su ograničenja koje dovode u pitanje njihove zaključke (191, 192, 194). Anothaisintawee i sur. 2011 su koristili uparenu i mrežnu meta-analizu kako bi prikazali združeni učinak alfa-blokatora u prisustvu iznimno visoke statističke heterogenosti od 96% što je vrlo upitno (191), dok su Cohen i sur. 2012 proveli uobičajenu uparenu meta-analizu (192), no učinili su pogrešku prilikom ekstrakcije podataka i pogrešno uvrstili studiju Nickel i sur. 2004 (195) u kojoj ne postoje dostatni podaci za uvrštenje u meta-analizu. Naime, ta je studija izvijestila o standardnoj devijaciji razlike razlika iz koje se standardna devijacija promatranog učinka nakon terapije ne može ekstrahirati. Podaci iz studije Nickel i sur. 2004 potrebni za meta-analizu očito nisu zabilježeni te ih autori meta-analize Cohen i sur. 2012 nisu mogli dobiti osobnom komunikacijom jer je ta studija zbog nedostatnih podataka isključena iz meta-analize Anothaisintawee i sur. 2011 u kojoj je dr. Nickel koautor.

U mrežnoj meta-analizi Qin i sur. 2016 (193) koja je također provedena u prisustvu visoke heterogenosti (autori ne navode izričito I^2 vrijednost), pretpostavke o tranzitivnosti nisu prikladno istražene. Iako autori te studije navode da su direktni i indirektni učinci mrežne meta-analize usporedivi, rezultati ukazuju na iznimno velike učinke svih istraživanih terapija uključujući i alfa-blokatore što nije zamijećeno u samim pokusima, pa je izgledno da je rezultat meta-analize u stvarnosti artefakt. Nadalje, sve tri navedene meta-analize su u izračun združenog učinka uključile rad Tugcu i sur. 2007 (196), čiji rezultati odskaču od drugih studija za više od 3 standardne devijacije slučajnog učinka i koja se treba tretirati kao odstupnik (196). Dapače, u toj su studiji Metode u potpunosti kopirane iz dvije prethodne studije (198, 204), a studija je uključila i najmlađe pacijente prosječne dobi 29 godina, kada je kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli vrlo rijedak. I konačno, meta-analize Anothaisintawee i sur. 2011 i Cohen i sur. 2012 u analizu nisu uključile studiju Chen i sur. 2011 (197), a Qin i sur. 2016 studiju Mehik i sur. 2003 (198), iako obje studije zadovoljavaju kriterije uključanja.

Sustavni pregled bez meta-analize Magistro i sur. 2016 (12) je objavljen u isto vrijeme kad i dio podataka iz ove meta-analize (226) i tvrdi da "nema značajnih kliničkih podataka iz nedavno objavljenih randomiziranih kontroliranih pokusa koji mogu biti uključeni u nove analize od onih već uključenih u do tada provedene meta-analize". Ipak, filter za

pretraživanje ustrojen za sakupljanje kliničkih istraživanja s alfa-blokatorima koji je korišten u radu Magistro i sur. 2016 nema zadovoljavajuću specifičnost za navedene studije koje i ne predstavljaju isključivi interes autora.

6. Zaključak

Iz dosadašnjih meta-analiza se moglo zaključiti da alfa-blokatori vjerojatno imaju učinak u smanjenju simptoma kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli, no taj se učinak zbog visoke heterogenosti nije mogao dosljedno procijeniti. Uzroci visoke heterogenosti u dosadašnjim studijama nisu bili definirani, odnosno vjerojatno su posljedica neke skrivene varijable.

Zaključci ove meta-analize su:

1. Pripadnost barem jednog autora istraživačkoj mreži NIH (CPCRN) je skrivena varijabla koja uzrokuje visoku heterogenost u randomiziranim studijama o učinku alfa-blokatora u liječenju kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli u odnosu na placebo. Podjela randomiziranih studija na dvije skupine ovisno o autorstvu je jasno pokazala dva različita učinka alfa-blokatora: skupina studija neovisnih autora karakterizirana je velikim učinkom i prihvatljivom heterogenošću, dok je skupina studija autora NIH kolaboracije, karakterizirana malim, klinički neznčajnim učinkom bez heterogenosti. Najvjerojatnije objašnjenje je različita, heterogena znanstvena metodologija u skupini neovisnih autora i homogena metodologija u skupini studija koje su proveli autori NIH kolaboracije. Temeljem analize metodologije dviju skupina studija čini se da ispitanici uključeni u studije neovisnih autora bolje predstavljaju pacijente u svakodnevnoj praksi, među kojima određen postotak u stvarnosti ne boluje od kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli. To bi značilo da, iako alfa-blokatori nisu učinkoviti u okružju gdje je dijagnostika sindroma detaljno i kvalitetno provedena, u kliničkom okružju oni imaju svoje mjesto u terapiji "sindroma".
2. Kako danas u većini istraživačkih polja postoje velike istraživačke skupine (CPCRN i MAPP navedene u ovom radu), a utjecaj takvih skupina na rezultate meta-analiza može biti dominantan, pripadnost autora istraživačkim skupinama je potrebno u meta-analizama zasebno razmotriti prilikom analize uzroka heterogenosti, što do ove analize nije učinjeno.
3. Uz skupinu autora, kao značajan moderator učinaka alfa-blokatora pokazalo se i trajanje terapije koje je povećavalo učinkovitost alfa-blokatora u smanjenju ukupnih simptoma, intenziteta boli, te simptoma mokrenja. Međutim, u slučaju smanjenja težine simptoma mokrenja učinak trajanja terapije se nije mogao razlučiti od učinka skupine autora zbog visoke korelacije između dvaju moderatora.
4. Prosječna starost ispitanika moderirala je veličinu učinka alfa-blokatora samo u slučaju smanjenja težine simptoma mokrenja, ali je taj moderator bio slabiji od skupine autora.

5. Pretraga registara kliničkih istraživanja je pokazala da su samo dvije od 8 studija uključene u sustavni pregled i meta-analizu registrirane, a nisu nađene registrirane prekinute ili neobjavljene studije iz ove tematike, što upućuje na nisku pristranost objavljivanja.
6. U tri od osam studija je zabilježena značajno veća učestalost nuspojava u aktivnim skupinama u odnosu na placebo. U dvije studije su dominirale nespecifične nuspojave, dok je samo u jednoj studiji zabilježena značajna učestalost retrogradne ejakulacije, specifične nuspojave alfa-blokatora, no bez definiranja kriterija kojim je postavljena dijagnoza retrogradne ejakulacije. Prijavljivanje nuspojava u studijama bilo je vrlo heterogeno i neujednačeno (različiti načini klasificiranja nuspojava, najčešće bez navođenja detalja).

7. Popis literature

1. Habermacher GM, Chason JT, Schaeffer AJ. Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Annu Rev Med* 2006;57:195-206.
2. Clemens JQ, Markossian T, Calhoun EA. Comparison of economic impact of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2009;73:743-6.
3. Shoskes D. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. New York: Springer; 2008.
4. Krieger JN, Nyberg L, Jr., Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *Jama* 1999;282:236-7.
5. Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M. Research guidelines for chronic prostatitis: consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. *Urology* 1999;54:229-33.
6. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttrop MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol* 2013;189:141-5.
7. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, i sur. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol* 2002;168:593-8.
8. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, i sur. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol* 2007;178:2411-5; discussion 5.
9. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, i sur. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2010;57:35-48.
10. Magri V, Marras E, Restelli A, Wagenlehner FM, Perletti G. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTS phenotyped patients. *Exp Ther Med* 2015;9:658-66.
11. Magri V, Wagenlehner FM, Marras E, i sur. Influence of infection on the distribution patterns of NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index scores in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Exp Ther Med* 2013;6:503-8.

12. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol* 2016;69:286-97.
13. Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J Urol* 2000;163:127-30.
14. Keay S, Zhang CO, Baldwin BR, Alexander RB. Polymerase chain reaction amplification of bacterial 16s rRNA genes in prostate biopsies from men without chronic prostatitis. *Urology* 1999;53:487-91.
15. Krieger JN, Riley DE. Bacteria in the chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: molecular approaches to critical research questions. *J Urol* 2002;167:2574-83.
16. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996;34:3120-8.
17. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;172:839-45.
18. Riley DE, Berger RE, Miner DC, Krieger JN. Diverse and related 16S rRNA-encoding DNA sequences in prostate tissues of men with chronic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1646-52.
19. Tanner MA, Shoskes D, Shahed A, Pace NR. Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and "nonbacterial" prostatitis. *J Clin Microbiol* 1999;37:1863-70.
20. Hou DS, Long WM, Shen J, Zhao LP, Pang XY, Xu C. Characterisation of the bacterial community in expressed prostatic secretions from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and infertile men: a preliminary investigation. *Asian J Androl* 2012;14:566-73.
21. Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Propert KJ. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol* 2003;170:818-22.
22. Arora HC, Eng C, Shoskes DA. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ann Transl Med* 2017;5:30.
23. Murphy SF, Schaeffer AJ, Done JD, Quick ML, Acar U, Thumbikat P. Commensal bacterial modulation of the host immune response to ameliorate pain in a murine model of chronic prostatitis. *Pain* 2017;158:1517-27.

24. Nickel JC. Is chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome an infectious disease of the prostate? *Investig Clin Urol* 2017;58:149-51.
25. Nickel JC, Stephens A, Landis JR, i sur. Search for Microorganisms in Men with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Culture-Independent Analysis in the MAPP Research Network. *J Urol* 2015;194:127-35.
26. Shoskes DA, Altemus J, Polackwich AS, Tucky B, Wang H, Eng C. The Urinary Microbiome Differs Significantly Between Patients With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls as Well as Between Patients With Different Clinical Phenotypes. *Urology* 2016;92:26-32.
27. Shoskes DA, Wang H, Polackwich AS, Tucky B, Altemus J, Eng C. Analysis of Gut Microbiome Reveals Significant Differences between Men with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls. *J Urol* 2016;196:435-41.
28. Daniels NA, Link CL, Barry MJ, McKinlay JB. Association between past urinary tract infections and current symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Natl Med Assoc* 2007;99:509-16.
29. Pontari MA, McNaughton-Collins M, O'Leary M P, i sur. A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2005;96:559-65.
30. Alexander RB, Brady F, Ponniah S. Autoimmune prostatitis: evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins. *Urology* 1997;50:893-9.
31. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998;52:744-9.
32. Bai J, Wang S, Liu J, i sur. Characterization of circulating CD4+CD25high regulatory T cells in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2010;75:938-42.
33. Breser ML, Motrich RD, Sanchez LR, Mackern-Oberti JP, Rivero VE. Expression of CXCR3 on specific T cells is essential for homing to the prostate gland in an experimental model of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Immunol* 2013;190:3121-33.
34. Breser ML, Motrich RD, Sanchez LR, Rivero VE. Chronic Pelvic Pain Development and Prostate Inflammation in Strains of Mice With Different Susceptibility to Experimental Autoimmune Prostatitis. *Prostate* 2017;77:94-104.

35. Breser ML, Salazar FC, Rivero VE, Motrich RD. Immunological Mechanisms Underlying Chronic Pelvic Pain and Prostate Inflammation in Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Front Immunol* 2017;8:898.
36. Done JD, Rudick CN, Quick ML, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Role of mast cells in male chronic pelvic pain. *J Urol* 2012;187:1473-82.
37. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int* 2008;101 Suppl 3:2-6.
38. Guo H, Xu YM, Ye ZQ, i sur. Heat-shock protein 70 expression in the seminal plasma of patients with chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:338-42.
39. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE, i sur. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology* 2000;56:1025-9.
40. Khadra A, Fletcher P, Luzzi G, Shattock R, Hay P. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int* 2006;97:1043-6.
41. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, i sur. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002;59:603-8.
42. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, i sur. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2002;167:753-6.
43. Motrich RD, Maccioni M, Riera CM, Rivero VE. Autoimmune prostatitis: state of the art. *Scand J Immunol* 2007;66:217-27.
44. Murphy SF, Schaeffer AJ, Done J, i sur. IL17 Mediates Pelvic Pain in Experimental Autoimmune Prostatitis (EAP). *PLoS One* 2015;10:e0125623.
45. Murphy SF, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Immune mediators of chronic pelvic pain syndrome. *Nat Rev Urol* 2014;11:259-69.
46. Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, i sur. IL-1 β and TNF- α in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol* 2000;164:214-8.
47. Nesheim N, Ellem S, Dansranjav T, i sur. Elevated seminal plasma estradiol and epigenetic inactivation of ESR1 and ESR2 is associated with CP/CPPS. *Oncotarget* 2018;9:19623-39.

48. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, i sur. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51:524-33; discussion 33.
49. Ponniah S, Arah I, Alexander RB. PSA is a candidate self-antigen in autoimmune chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate* 2000;44:49-54.
50. Rivero VE, Motrich RD, Maccioni M, Riera CM. Autoimmune etiology in chronic prostatitis syndrome: an advance in the understanding of this pathology. *Crit Rev Immunol* 2007;27:33-46.
51. Tomaskovic I, Ruzic B, Trnski D, Kraus O. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in males may be an autoimmune disease, potentially responsive to corticosteroid therapy. *Med Hypotheses* 2009;72:261-2.
52. Pontari MA. Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis. *Urology* 2002;60:29-33; discussion -4.
53. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Correlation between ultrasound alterations of the preprostatic sphincter and symptoms in patients with chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2006;176:112-8.
54. Hruz P, Danuser H, Studer UE, Hochreiter WW. Non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome can be caused by bladder neck hypertrophy. *Eur Urol* 2003;44:106-10; discussion 10.
55. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol* 1982;54:729-31.
56. Mehik A, Hellstrom P, Nickel JC, i sur. The chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome can be characterized by prostatic tissue pressure measurements. *J Urol* 2002;167:137-40.
57. Lin WY, Andersson KE, Lin CL, Kao CH, Wu HC. Association of lower urinary tract syndrome with peripheral arterial occlusive disease. *PLoS One* 2017;12:e0170288.
58. Pinggera GM, Mitterberger M, Pallwein L, i sur. alpha-Blockers improve chronic ischaemia of the lower urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2008;101:319-24.
59. Pinggera GM, Mitterberger M, Steiner E, i sur. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour Doppler ultrasonography. *BJU Int* 2008;102:470-4.

60. Riegel B, Bruenahl CA, Ahyai S, Bingel U, Fisch M, Lowe B. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men -- a systematic review. *J Psychosom Res* 2014;77:333-50.
61. Yang CC, Lee JC, Kromm BG, Ciol MA, Berger R. Pain sensitization in male chronic pelvic pain syndrome: why are symptoms so difficult to treat? *J Urol* 2003;170:823-6; discussion 6-7.
62. Anderson RU, Orenberg EK, Chan CA, Morey A, Flores V. Psychometric profiles and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2008;179:956-60.
63. Anderson RU, Orenberg EK, Morey A, Chavez N, Chan CA. Stress induced hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses and disturbances in psychological profiles in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2009;182:2319-24.
64. Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection? *World J Urol* 2013;31:725-32.
65. Anderson RU, Sawyer T, Wise D, Morey A, Nathanson BH. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2009;182:2753-8.
66. Berger RE, Ciol MA, Rothman I, Turner JA. Pelvic tenderness is not limited to the prostate in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CPPS) type IIIA and IIIB: comparison of men with and without CP/CPPS. *BMC Urol* 2007;7:17.
67. He W, Chen M, Zu X, Li Y, Ning K, Qi L. Chronic prostatitis presenting with dysfunctional voiding and effects of pelvic floor biofeedback treatment. *BJU Int* 2010;105:975-7.
68. Hetrick DC, Ciol MA, Rothman I, Turner JA, Frest M, Berger RE. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol* 2003;170:828-31.
69. Hetrick DC, Glazer H, Liu YW, Turner JA, Frest M, Berger RE. Pelvic floor electromyography in men with chronic pelvic pain syndrome: a case-control study. *Neurourol Urodyn* 2006;25:46-9.

70. Shoskes DA, Berger R, Elmi A, Landis JR, Probert KJ, Zeitlin S. Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the chronic prostatitis cohort study. *J Urol* 2008;179:556-60.
71. Antolak SJ, Jr., Hough DM, Pawlina W, Spinner RJ. Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment. *Med Hypotheses* 2002;59:349-53.
72. Shoskes DA, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J Urol* 2002;168:331-5.
73. Arisan ED, Arisan S, Kiremit MC, i sur. Manganese superoxide dismutase polymorphism in chronic pelvic pain syndrome patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:426-31.
74. Pasqualotto FF, Sharma RK, Potts JM, Nelson DR, Thomas AJ, Agarwal A. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urology* 2000;55:881-5.
75. Shahed AR, Shoskes DA. Oxidative stress in prostatic fluid of patients with chronic pelvic pain syndrome: correlation with gram positive bacterial growth and treatment response. *J Androl* 2000;21:669-75.
76. Shahed AR, Shoskes DA. Correlation of beta-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostatic fluid of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response. *J Urol* 2001;166:1738-41.
77. Badalyan RR, Fanarjyan SV, Aghajanyan IG. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia* 2003;35:263-5.
78. Magri V, Marras E, Skerk V, i sur. Eradication of *Chlamydia trachomatis* parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with a fluoroquinolone-macrolide combination. *Andrologia* 2010;42:366-75.
79. Papes D, Pasini M, Jeroncic A, i sur. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a prospective clinical study. *Int J STD AIDS* 2017;28:613-5.
80. Park H, Sim SM, Lee G. The presence of *Chlamydia* is associated with increased leukocyte counts and pain severity in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2015;85:574-9.
81. Skerk V, Krhen I, Schonwald S, i sur. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24 Suppl 1:S53-6.

82. Skerk V, Schonwald S, Granic J, i sur. Chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis*--diagnosis and treatment. *J Chemother* 2002;14:537-8.
83. Weidner W, Diemer T, Huwe P, Rainer H, Ludwig M. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:466-70.
84. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5:492-518.
85. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, i sur. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;176:119-24.
86. Clemens JQ, Calhoun EA, Litwin MS, i sur. Rescoring the NIH chronic prostatitis symptom index: nothing new. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:285-7.
87. Litwin MS. A review of the development and validation of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *Urology* 2002;60:14-8; discussion 8-9.
88. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Jr., i sur. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999;162:369-75.
89. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2001;165:842-5.
90. Probert KJ, Litwin MS, Wang Y, i sur. Responsiveness of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). *Qual Life Res* 2006;15:299-305.
91. Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Berger R. Validity and responsiveness of the national institutes of health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2003;169:580-3.
92. Wagenlehner FM, van Till JW, Magri V, i sur. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2013;63:953-9.
93. Bullones Rodriguez MA, Afari N, Buchwald DS. Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol* 2013;189:S66-74.
94. Chen X, Zhou Z, Qiu X, Wang B, Dai J. The Effect of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) on Erectile Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0141447.

95. Chung SD, Keller JJ, Lin HC. A case-control study on the association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and erectile dysfunction. *BJU Int* 2012;110:726-30.
96. Chung SD, Lin HC. Association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and anxiety disorder: a population-based study. *PLoS One* 2013;8:e64630.
97. Gasperi M, Krieger JN, Forsberg C, Goldberg J, Buchwald D, Afari N. Chronic prostatitis and comorbid non-urological overlapping pain conditions: A co-twin control study. *J Psychosom Res* 2017;102:29-33.
98. Koh JS, Ko HJ, Wang SM, i sur. The association of personality trait on treatment outcomes in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an exploratory study. *J Psychosom Res* 2014;76:127-33.
99. Krieger JN, Stephens AJ, Landis JR, i sur. Relationship between chronic nonurological associated somatic syndromes and symptom severity in urological chronic pelvic pain syndromes: baseline evaluation of the MAPP study. *J Urol* 2015;193:1254-62.
100. Lee SW, Liong ML, Yuen KH, i sur. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2008;71:79-84.
101. Li HJ, Kang DY. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. *World J Urol* 2016;34:1009-17.
102. Liao CH, Lin HC, Huang CY. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome is associated with Irritable Bowel Syndrome: A Population-based Study. *Sci Rep* 2016;6:26939.
103. Nickel JC, Tripp DA, Chuai S, i sur. Psychosocial variables affect the quality of life of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2008;101:59-64.
104. Trinchieri A, Magri V, Cariani L, i sur. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:67-70.
105. Tripp DA, Nickel JC, Wang Y, i sur. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Pain* 2006;7:697-708.
106. Walz J, Perrotte P, Hutterer G, i sur. Impact of chronic prostatitis-like symptoms on the quality of life in a large group of men. *BJU Int* 2007;100:1307-11.

107. Clemens JQ, Mullins C, Kusek JW, i sur. The MAPP research network: a novel study of urologic chronic pelvic pain syndromes. *BMC Urol* 2014;14:57.
108. Griffith JW, Stephens-Shields AJ, Hou X, i sur. Pain and Urinary Symptoms Should Not be Combined into a Single Score: Psychometric Findings from the MAPP Research Network. *J Urol* 2016;195:949-54.
109. Lai HH, Jemielita T, Sutcliffe S, i sur. Characterization of Whole Body Pain in Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome at Baseline: A MAPP Research Network Study. *J Urol* 2017;198:622-31.
110. Naliboff BD, Stephens AJ, Afari N, i sur. Widespread Psychosocial Difficulties in Men and Women With Urologic Chronic Pelvic Pain Syndromes: Case-control Findings From the Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network. *Urology* 2015;85:1319-27.
111. Naliboff BD, Stephens AJ, Lai HH, i sur. Clinical and Psychosocial Predictors of Urological Chronic Pelvic Pain Symptom Change in 1 Year: A Prospective Study from the MAPP Research Network. *J Urol* 2017;198:848-57.
112. Stephens-Shields AJ, Clemens JQ, Jemielita T, i sur. Symptom Variability and Early Symptom Regression in the MAPP Study: A Prospective Study of Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome. *J Urol* 2016;196:1450-5.
113. Nickel JC, Shoskes D. Phenotypic approach to the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep* 2009;10:307-12.
114. Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology* 2009;73:538-42; discussion 42-3.
115. Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, Pontari MA. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:177-83.
116. Arda E, Cakiroglu B, Tas T, Ekici S, Uyanik BS. Use of the UPOINT Classification in Turkish Chronic Prostatitis or Chronic Pelvic Pain Syndrome Patients. *Urology* 2016;97:227-31.
117. Doiron RC, Tripp DA, Tolls V, Nickel JC. The evolving clinical picture of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): A look at 1310 patients over 16 years. *Can Urol Assoc J* 2018;12:196-202.

118. Hedelin HH. Evaluation of a modification of the UPOINT clinical phenotype system for the chronic pelvic pain syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:373-6.
119. Magri V, Wagenlehner F, Perletti G, i sur. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. *J Urol* 2010;184:2339-45.
120. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. 2015;116:509-25.
121. Samplaski MK, Li J, Shoskes DA. Clustering of UPOINT domains and subdomains in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and contribution to symptom severity. *J Urol* 2012;188:1788-93.
122. Shoskes DA, Nickel JC. Classification and treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using the UPOINT system. *World J Urol* 2013;31:755-60.
123. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology* 2010;75:1249-53.
124. Nickel JC. The three As of chronic prostatitis therapy: antibiotics, alpha-blockers and anti-inflammatories. What is the evidence? *BJU Int* 2004;94:1230-3.
125. Nickel JC, Downey J, Johnston B, Clark J. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2001;165:1539-44.
126. Katsuno G, Takahashi HK, Iwagaki H, i sur. The immunosuppressive effects of ciprofloxacin during human mixed lymphocyte reaction. *Clin Immunol* 2006;119:110-9.
127. Mori S, Takahashi HK, Liu K, i sur. Ciprofloxacin inhibits advanced glycation end products-induced adhesion molecule expression on human monocytes. *Br J Pharmacol* 2010;161:229-40.
128. Takeyama K, Mitsuzawa H, Nishitani C, i sur. The 6-fluoro-8-methoxy quinolone gatifloxacin down-regulates interleukin-8 production in prostate cell line PC-3. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:162-8.
129. Weiss T, Shalit I, Blau H, i sur. Anti-inflammatory effects of moxifloxacin on activated human monocytic cells: inhibition of NF-kappaB and mitogen-activated protein kinase

- activation and of synthesis of proinflammatory cytokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1974-82.
130. Yoshimura T, Kurita C, Usami E, i sur. Immunomodulatory action of levofloxacin on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Chemotherapy* 1996;42:459-64.
 131. Andersson KE. Prostatic and extraprostatic alpha-adrenoceptors--contributions to the lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1996;179:105-11.
 132. Andersson KE. Mode of Action of α -Adrenoceptor Antagonists in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms. *Current Prostate Reports* 2005;3:6.
 133. Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:368-78.
 134. Nickel JC. Role of alpha1-blockers in chronic prostatitis syndromes. *BJU Int* 2008;101 Suppl 3:11-6.
 135. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S112-6.
 136. Nickel JC, Touma N. alpha-Blockers for the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Update on Current Clinical Evidence. *Rev Urol* 2012;14:56-64.
 137. Price D. Potential mechanisms of action of superselective alpha(1)-adrenoceptor antagonists. *Eur Urol* 2001;40 Suppl 4:5-11.
 138. Schwinn DA, Price DT, Narayan P. alpha1-Adrenoceptor subtype selectivity and lower urinary tract symptoms. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1423-34.
 139. Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2008;15:193-9.
 140. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate* 1997;30:202-15.
 141. Drummond PD. Neuronal changes resulting in up-regulation of alpha-1 adrenoceptors after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res* 2014;9:1337-40.
 142. Drummond PD, Drummond ES, Dawson LF, i sur. Upregulation of alpha1-adrenoceptors on cutaneous nerve fibres after partial sciatic nerve ligation and in complex regional pain syndrome type II. *Pain* 2014;155:606-16.

143. Finch PM, Drummond ES, Dawson LF, Phillips JK, Drummond PD. Up-regulation of cutaneous alpha1 -adrenoceptors in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med* 2014;15:1945-56.
144. Lee YH, Ryu TG, Park SJ, i sur. Alpha1-adrenoceptors involvement in painful diabetic neuropathy: a role in allodynia. *Neuroreport* 2000;11:1417-20.
145. Teasell RW, Arnold JM. Alpha-1 adrenoceptor hyperresponsiveness in three neuropathic pain states: complex regional pain syndrome 1, diabetic peripheral neuropathic pain and central pain states following spinal cord injury. *Pain Res Manag* 2004;9:89-97.
146. Teasell RW, Feng Q. Hypersensitivity of vascular alpha-adrenoceptor responsiveness: a possible inducer of pain in neuropathic states. *Neural Regen Res* 2015;10:165.
147. Trevisani M, Campi B, Gatti R, i sur. The influence of alpha1-adrenoreceptors on neuropeptide release from primary sensory neurons of the lower urinary tract. *Eur Urol* 2007;52:901-8.
148. Wang YJ, Li XF, Ding F, i sur. Noradrenaline regulates substance P release from rat dorsal root ganglion neurons in vitro. *Neurosci Bull* 2011;27:300-6.
149. Xanthos DN, Bennett GJ, Coderre TJ. Norepinephrine-induced nociception and vasoconstrictor hypersensitivity in rats with chronic post-ischemia pain. *Pain* 2008;137:640-51.
150. Xanthos DN, Coderre TJ. Sympathetic vasoconstrictor antagonism and vasodilatation relieve mechanical allodynia in rats with chronic postischemia pain. *J Pain* 2008;9:423-33.
151. Tebala GD. The Emperor's New Clothes: a Critical Appraisal of Evidence-based Medicine. *Int J Med Sci* 2018;15:1397-405.
152. Sackett D.L. SSE, Richardson W.S., Rosenberg W., Haynes R.B. Evidence-Based Medicine : How to practice and teach EBM. Second ed: Churchill Livingstone; 2000.
153. Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *Int J Epidemiol* 2005;34:874-87.
154. Ioannidis JP. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol* 2016;73:82-6.
155. Dickersin K, Min YI. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci* 1993;703:135-46; discussion 46-8.

156. Ehrhardt S, Appel LJ, Meinert CL. Trends in National Institutes of Health Funding for Clinical Trials Registered in ClinicalTrials.gov. *Jama* 2015;314:2566-7.
157. Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract* 2014;20:908-14.
158. Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, i sur. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol* 2015;68:811-20.
159. Spielmans GI, Parry PI. From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. *Journal of Bioethical Inquiry* 2010;7:13-29.
160. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *Jama* 2003;290:921-8.
161. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *Jama* 2003;289:454-65.
162. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Bmj* 2003;326:1167-70.
163. Lomas J, Sisk JE, Stocking B. From evidence to practice in the United States, the United Kingdom, and Canada. *Milbank Q* 1993;71:405-10.
164. Tebala GD. Gastroesophageal reflux disease. Are we acting in the best interest of our patients? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4553-6.
165. Charlton BG, Miles A. The rise and fall of EBM. *Qjm* 1998;91:371-4.
166. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, i sur. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.
167. Paul M, Leibovici L. Systematic review or meta-analysis? Their place in the evidence hierarchy. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:97-100.
168. Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as evidence: building a better pyramid. *Jama* 2014;312:603-5.
169. Dechartres A, Altman DG, Trinquart L, Boutron I, Ravaud P. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses. *Jama* 2014;312:623-30.

170. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, i sur. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336:924-6.
171. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. 2016;21:125-7.
172. Murad MH, Montori VM, Ioannidis JP, i sur. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. *Jama* 2014;312:171-9.
173. Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature* 2018;555:175-82.
174. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010;7:e1000326.
175. Borman GDG, J.A. Visual and Narrative Interpretation. In: Cooper HMM, L.V.; Valentine, J.C., editor. *Handbook of Research Synthesis and Meta-analysis*. Second ed: Russell Sage Foundation; 2009. p. 497–519.
176. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
177. Moher D, Shamseer L, Clarke M, i sur. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
178. Anzures-Cabrera J, Higgins JP. Graphical displays for meta-analysis: An overview with suggestions for practice. *Res Synth Methods* 2010;1:66-80.
179. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455-63.
180. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 1997;315:629-34.
181. Leimu R, Koricheva J. Cumulative meta-analysis: a new tool for detection of temporal trends and publication bias in ecology. *Proc Biol Sci* 2004;271:1961-6.
182. Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, i sur. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:365-76.
183. Mayor S. Five minutes with . . . John Ioannidis. *Bmj* 2016;354:i5184.
184. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2:e124.
185. Dealing with data. Challenges and opportunities. Introduction. *Science* 2011;331:692-3.

186. Elliott JH, Turner T, Clavisi O, i sur. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med* 2014;11:e1001603.
187. Ashby D. Bayesian statistics in medicine: a 25 year review. *Stat Med* 2006;25:3589-631.
188. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313-24.
189. Hopewell S, McDonald S, Clarke M, Egger M. Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:Mr000010.
190. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet* 2000;356:1228-31.
191. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, i sur. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Jama* 2011;305:78-86.
192. Cohen JM, Fagin AP, Hariton E, i sur. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e41941.
193. Qin Z, Wu J, Tian J, Zhou J, Liu Y, Liu Z. Network Meta-Analysis of the Efficacy of Acupuncture, Alpha-blockers and Antibiotics on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Sci Rep* 2016;6:35737.
194. Thakkestian A, Attia J, Anothaisintawee T, Nickel JC. alpha-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2012;110:1014-22.
195. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol* 2004;171:1594-7.
196. Tugcu V, Tasci AI, Fazlioglu A, i sur. A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple- and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Eur Urol* 2007;51:1113-7; discussion 8.
197. Chen Y, Wu X, Liu J, Tang W, Zhao T, Zhang J. Effects of a 6-month course of tamsulosin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized trial. *World J Urol* 2011;29:381-5.

198. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helstrom PJ. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology* 2003;62:425-9.
199. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.
200. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, i sur. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;141:581-9.
201. Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M, i sur. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2008;359:2663-73.
202. Nickel JC, O'Leary MP, Lepor H, i sur. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2011;186:125-31.
203. Balk EME, A.; Patel, K.; Trikalinos, T.A.; Dahabreh, I.J. Empirical Assessment of Within-Arm Correlation Imputation in Trials of Continuous Outcomes [Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
204. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, i sur. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2003;169:592-6.
205. Gul O, Eroglu M, Ozok U. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. *Int Urol Nephrol* 2001;32:433-6.
206. Evliyaoglu Y, Burgut R. Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin; versus placebo. *Int Urol Nephrol* 2002;34:351-6.
207. Propert KJ, Alexander RB, Nickel JC, i sur. Design of a multicenter randomized clinical trial for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002;59:870-6.
208. Nickel JC, Alexander RB, Anderson R, i sur. Category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: insights from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Collaborative Research Network studies. *Curr Urol Rep* 2008;9:320-7.
209. Kaplan SA. Side Effects of alpha-Blocker Use: Retrograde Ejaculation. *Rev Urol* 2009;11:S14-8.
210. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H, Jr. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials* 1987;8:343-53.

211. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.
212. Kicinski M, Springate DA, Kontopantelis E. Publication bias in meta-analyses from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Stat Med* 2015;34:2781-93.
213. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Second ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
214. Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Berger R. Prognosis of patients with new prostatitis/pelvic pain syndrome episodes. *J Urol* 2004;172:538-41.
215. Kusek J NL. Strategies for improving the understanding of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. In: D S, editor. *Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 248-9.
216. Nickel JC, Downey JA, Nickel KR, Clark JM. Prostatitis-like symptoms: one year later. *BJU Int* 2002;90:678-81.
217. Hedelin H. The chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain catastrophizing: a vicious combination. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:273-8.
218. Makovey I, Dolinga R, Shoskes DA. 'Spousal Revenge Syndrome'--description of a new chronic pelvic pain syndrome patient cohort. *Can J Urol* 2016;23:8176-8.
219. Polackwich AS, Li J, Shoskes DA. Patients with Pelvic Floor Muscle Spasm Have a Superior Response to Pelvic Floor Physical Therapy at Specialized Centers. *J Urol* 2015;194:1002-6.
220. Alger JR, Ellingson BM, Ashe-McNalley C, i sur. Multisite, multimodal neuroimaging of chronic urological pelvic pain: Methodology of the MAPP Research Network. *Neuroimage Clin* 2016;12:65-77.
221. Bagarinao E, Johnson KA, Martucci KT, i sur. Preliminary structural MRI based brain classification of chronic pelvic pain: A MAPP network study. *Pain* 2014;155:2502-9.
222. Harper DE, Ichesco E, Schrepf A, i sur. Relationships between brain metabolite levels, functional connectivity, and negative mood in urologic chronic pelvic pain syndrome patients compared to controls: A MAPP research network study. *Neuroimage Clin* 2018;17:570-8.
223. Huang L, Kutch JJ, Ellingson BM, i sur. Brain white matter changes associated with urological chronic pelvic pain syndrome: multisite neuroimaging from a MAPP case-control study. *Pain* 2016;157:2782-91.

224. Kutch JJ, Labus JS, Harris RE, i sur. Resting-state functional connectivity predicts longitudinal pain symptom change in urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP network study. *Pain* 2017;158:1069-82.
225. Woodworth D, Mayer E, Leu K, i sur. Unique Microstructural Changes in the Brain Associated with Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome (UCPPS) Revealed by Diffusion Tensor MRI, Super-Resolution Track Density Imaging, and Statistical Parameter Mapping: A MAPP Network Neuroimaging Study. *PLoS One* 2015;10:e0140250.
226. Papes D, Jeroncic A. Re: Giuseppe Magistro, Florian M.E. Wagenlehner, Magnus Grabe, Wolfgang Weidner, Christian G. Stief, J. Curtis Nickel. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol* 2016;69:286-97: Determining the effect of alpha-blockers in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:e163-e5.

8. Sažetak

Uvod: Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli je čest, a alfa-blokatori su najčešće primijenjivana terapija, iako nije jasno jesu li učinkoviti. Cilj je ovog sustavnog pregleda s meta-analizom bio istražiti učinkovitost alfa-blokatora na smanjenje simptoma kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli u odnosu na pacijente koji su primali placebo, a preko smanjenja broja bodova na standardnim upitnicima prije i nakon intervencije. Također, istraženi su uzroci visoke heterogenosti učinaka pronađene u prethodnim meta-analizama, kao i sigurnost primjene alfa-blokatora.

Materijali i metode: Pretražene su baze MEDLINE, Scopus i Cochrane Central Register of Controlled Trials kako bi se pronašli randomizirani kontrolirani pokusi koji su uspoređivali učinkovitost alfa-blokatora u smanjenju simptoma kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli u odnosu na placebo, a pretraženi su i registri kliničkih istraživanja. Standardizirana razlika aritmetičkih sredina korištena je kao veličina učinka, a zbog njene očekivane heterogenosti među studijama kao metoda sinteze korištena je meta-analiza slučajnih učinaka. Heterogenost je procijenjena korištenjem Q i I^2 statistike. Uz učinkovitost, analizirane su i nuspojave alfa-blokatora.

Rezultati: Devet je studija uključeno u meta-analizu, a jedna je identificirana kao odstupnik. Pronađena su dva različita učinka alfa-blokatora: u grupi pokusa koje su proveli autori istraživačke mreže američkog Nacionalnog instituta zdravstva učinak je alfa-blokatora bio statistički značajan, ali klinički malen do zanemariv, dok je u pokusima neovisnih autora učinak velik. Združena standardizirana razlika aritmetičkih sredina ukupnog broja bodova, te standardizirana razlika aritmetičkih sredina na podljestvicama za bol, mokrenje i kvalitetu života su bile od -0,1 do -0,3 u skupini autora kolaboracije Nacionalnog instituta zdravstva, a između -0,9 i -1,5 u skupini neovisnih autora. Kada su združene standardizirane razlike aritmetičkih sredina pretvorene u jedinice na NIH-CPSI upitniku (*National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index*) ljestvici i podljestvicama, vidljivo je smanjenje zbroja bodova od 4-6% u skupini autora kolaboracije Nacionalnog instituta zdravstva i smanjenje 23%-34% u skupini neovisnih autora. Nadalje, kada su studije podijeljene u dvije navedene grupe heterogenost učinaka je smanjena gotovo potpuno ili potpuno. Ostali identificirani moderatori (slabiji od pripadnosti grupi autora) su bili trajanje terapije (dulja terapija više smanjuje ukupne bodove i bodove na podljestvicama za bol i mokrenje) te dob pacijenta (slabiji učinak na simptome mokrenja kod pacijenata starijih od 40 godina). Rizik od pristranosti nije bio uzrok heterogenosti. Pretraga registara kliničkih istraživanja je ukazala

na mali rizik od pristranog objavljivanja. Analiza nuspojava je bila znatno ograničena različitim načinima prijavljivanja nuspojava.

Rasprava: Različita metodologija između dviju skupina autora je vjerojatni uzrok identificiranog heterogenog učinka alfa-blokatora među studijama. Iako zbog nepotpunih podataka to nije moguće sa sigurnošću utvrditi, čini se da se populacije uključene u studije dviju skupina autora razlikuju. Slabiji učinak alfa-blokatora je vjerojatno posljedica strožih kriterija uključivanja u neke studije, dok u kliničkoj praksi, gdje se dijagnoza često postavlja korištenjem manje strogih kriterija, i gdje određen postotak bolesnika u stvarnosti ne boluje od kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli, alfa-blokatori imaju važan učinak. Pripadnost autora istraživačkim skupinama je potrebno zasebno razmotriti prilikom analize uzroka heterogenosti u meta-analizama.

9. Summary

Impact of research methodology of published clinical trials on estimated effect size of alpha blockers in treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome treatment: systematic review and meta-analysis

Introduction: Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) is a common disease and alpha-blockers are the most commonly prescribed therapy, but it is unclear if they are effective. This study aimed to assess the difference between CP/CPPS patients treated with alpha blockers or placebo in post-treatment symptoms measured by standard symptom score questionnaires, and to investigate high heterogeneity found in previous meta-analyses. Adverse effects of alpha-blockers were also assessed.

Materials and methods: MEDLINE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and clinical trials registries were searched for randomized controlled trials comparing alpha-blockers versus placebo for treatment of CP/CPPS. Standardized mean difference (SMD) was considered as summary effect size, and the random-effects model was used in data synthesis. Heterogeneity was assessed using Q and I^2 statistics. Alpha blocker side-effects were also collected and analyzed.

Results: Nine studies were included in the analysis, with one study identified as an outlier. Two distinct effects of alpha-blockers versus placebo were consistently found. In a group of studies published by the authors affiliated with National Institutes of Health (NIH) research network the effect size was statistically significant but clinically small to negligible, whereas in studies from independent authors the effect size was large. Pooled SMDs on total score and pain, voiding and quality of life subscores varied between -0.1 and -0.3 for NIH collaboration authors and between -0.9 and -1.5 in the independent authors' studies. When SMDs were back-transformed to National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) units, 4-6% reduction of total score was demonstrated in the NIH collaboration and 23-34% in the independent authors' studies. Likewise, after the studies were divided into the groups, the overall heterogeneity was substantially reduced or annulled. Other moderators (weaker than author affiliation) that were identified were duration of therapy (higher reduction of total, pain and voiding scores with longer therapy) and patient age (weaker effect on voiding symptoms in participants older than 40 years). Difference in overall risk of bias between studies was not the source of disparity in effect sizes. Search conducted in clinical trial registries pointed to small publication bias. Analysis of side-effect s showed high heterogeneity in side-effect reporting, which precluded further analysis.

Discussion: Dissimilarity of methodology used in collected studies is a likely source of heterogeneity of alpha blockers' effects on reduction of symptom scores. Although the exact causes of discrepancy of effect cannot be categorically identified due to inconsistencies in reporting, it seems that studies demonstrating large effects had selected different patient population. Granting that stricter inclusion/exclusion criteria may result in a smaller true effect, in clinical settings in which diagnostic criteria are less strict and some patients do not have true CP/CPPS, alpha-blockers can still have important effect. Affiliation of authors to research networks should be evaluated when investigating heterogeneity in meta-analyses.

10. Životopis

Dino Papeš

adresa: Vrbik 15, 10000 Zagreb

e-pošta: dinopapes@gmail.com, dino.papes@kbc-zagreb.hr

telefon: 098 1620 627

Skype: dinopapes

<https://hr.linkedin.com/in/dino-papeš-a2108b4b>

Zaposlenje

Dječji kirurg	KBC Zagreb	Od travnja 2018 – danas
Specijalizacija iz dječje kirurgije	KBC Zagreb	Veljača 2012 – ožujak 2018
Liječnik na zamjeni	Opća bolnica Zabok	Studen 2010 – siječanj 2012
Pripravnički staž	Opća bolnica Zabok	Studen 2009 – studen 2010

Obrazovanje

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu	Doktor medicine	2003 – 2009
--	-----------------	-------------

Nagrade i priznanja

- Nagrada za najbolji poster na 6. hrvatskom infektološkom kongresu (2009)
- Nagrada rektora Sveučilišta u Zagrebu za najbolji studentski znanstveni rad (2009)

Usavršavanje

Redovito pohađam i aktivno sudjelujem na nacionalnim kongresima i sastancima Hrvatskog kirurškog društva i Hrvatskog društva za dječju kirurgiju. Završio sam osnovni i napredni tečaj mikrovaskularne kirurgije u inozemstvu. Pohađao sam više praktičnih tečajeva i radionica iz kirurgije šake, kirurškog liječenja hipospadija i transplantacijske medicine.

AO tečaj kirurgije šake	Graz, Austrija	Rujan 2018
Radionica o transplantaciji solidnih organa	KBC Zagreb	Prosinac 2017, siječanj 2014
Napredni mikrovaskularni tečaj	Temišvar, Rumunjska	Ožujak 2017
Osnovni mikrokirurški tečaj	Temišvar, Rumunjska	Ožujak 2015
Seminar iz dječje kolorektalne kirurgije	Klinika za dječje bolesti Zagreb	Travanj 2016
Seminar o neurogenom mjehuru u djece	Klinika za dječje bolesti Zagreb	Rujan 2016
Tečaj praktičnih vještina iz vaskularne kirurgije	KBC Zagreb	Svibanj 2015
Tečaj o kirurškom liječenju hipospadija	SKB Mostar	Svibanj 2012, 2013, 2014
ESCMID tečaj o bolničkim infekcijama	Šibenik	Listopad 2009

Publikacije

Objavio sam 24 rada u časopisima indeksiranim u bazi Current Contents, 17 u bazi MEDLINE, 2 u ostalima bazama i 34 kongresna sažetka.

Znanstvena aktivnost

- studija o utjecaju metodologije na ishod rezultata u randomiziranim kontroliranim pokusima i meta-analizama; razvoj strategije i statističkih modela za smanjenje heterogenosti između randomiziranih kontroliranih pokusa
- suradnik u projektu McMaster Online Rating of Evidence

Sudjelovanje u nastavi

Od 2016. godine sam vanjski suradnik u nastavi Katedre za anatomiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu (diplomski studij medicine). Redovito sudjelujem u nastavi na praktičnim radionicama studentske kirurške sekcije kao suradnik. Napisao sam nekoliko prikaza slučaja za kontinuirano medicinsko usavršavanje na stručnom mrežnom portalu Medscape (WebMD).

Ostale kompetencije

- Jezici: engleski (C1), francuski (A2), njemački (A1)
- Dobro poznavanje Microsoft Office-a i MedCalc statističkog računalnog programa
- Dobro poznavanje grafičkih računalnih programa
- Slobodno vrijeme provodim sa suprugom i djecom, sviram klavir i planinarim

Popis radova

- Radovi objavljeni u časopisima koji su indeksirani u bazi Current Contents
 1. Papeš D. Negative Pressure Wound Therapy for Open Fractures. JAMA 2018;320:1709.
 2. Papeš D, Pasini M, Jerončić A, i sur. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a prospective clinical study. Int J STD AIDS 2017;28:613-615.
 3. Papeš D, Pasini M, Jerončić A. Issues in designing a randomized clinical trial for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Comment on Wang et al. Randomized controlled trial of levofloxacin, terazosin, and combination therapy in patients with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Int Urol Nephrol 2016;48:13-18.

4. Papeš D, Jerončić A. Re: Giuseppe Magistro, Florian M.E. Wagenlehner, Magnus Grabe, Wolfgang Weidner, Christian G. Stief, J. Curtis Nickel. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol* 2016;69:286-97: Determining the effect of alpha-blockers in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:e163-e165.
5. Bogovic M, Papes D, Mitar D, i sur. Abdominal Aortic Thrombosis in a Healthy Neonate. *Ann Vasc Surg* 2016;32:131 e7-9.
6. Antabak A, Papes D, Haluzan D, i sur. Reducing damage to the periosteal capillary network caused by internal fixation plating: An experimental study. *Injury* 2015;46 Suppl 6:S18-20.
7. Bracka A, Papes D. Re: Tunneled Buccal Mucosa Tube Grafts for Repair of Proximal Hypospadias: R. Fine, E. F. Reda, P. Zelkovic, J. Gitlin, J. Freyle, I. Franco and L. S. Palmer *J Urol, suppl.*, 2015;193:1813-1817. *J Urol* 2016;195:226-7.
8. Papes D, Bracka A. Re: Yang et al.: Two-stage repair with long channel technique for primary severe hypospadias (*Urology* 2014;84:198-201). *Urology* 2014;84:985-6.
9. Papes D, Srsen Medancic S, Antabak A, Sjekavica I, Luetic T. What is the acceptable rate of negative appendectomy? Comment on "Prospective evaluation of the added value of imaging within the Dutch National Diagnostic Appendicitis Guideline--do we forget our clinical eye"? *Dig Surg* 2015;32:181-2.
10. Krebs B, Horvat M, Golle A, i sur. A randomized clinical trial of synbiotic treatment before colorectal cancer surgery. *Am Surg* 2013;79:E340-2.
11. Altarac S, Papes D, Bracka A. Two-stage hypospadias repair with inner preputial layer Wolfe graft (AivarBracka repair). *BJU Int* 2012;110:460-73.
12. Altarac S, Papes D. Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int* 2014;113:9-10.
13. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32:79-84.
14. Papes D, Altarac S, Arslani N, Rajkovic Z, Antabak A, Cacic M. Melanoma of the glans penis and urethra. *Urology* 2014;83:6-11.
15. Altarac S, Papes D. Primary malignant melanoma of the female urethra: 10-year survival. *Med Oncol* 2012;29:2016-7.
16. Altarac S, Katusin D, Crnica S, Papes D, Rajkovic Z, Arslani N. Fournier's gangrene: etiology and outcome analysis of 41 patients. *Urol Int* 2012;88:289-93.

17. Arslani N, Gajzer B, Papes D, i sur. A new approach for transversalis fascia reinforcement in Lichtenstein's inguinal hernia repair. *Surg Today* 2013;43:211-4.
 18. Arslani N, Patrlj L, Kopljar M, i sur. Advantages of new materials in fascia transversalis reinforcement for inguinal hernia repair. *Hernia* 2010;14:617-21.
 19. Arslani N, Patrlj L, Rajkovic Z, Papes D, Altarac S. A randomized clinical trial comparing Ligasure versus stapled hemorrhoidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:58-61.
 20. Bubnjar J, Papes D. Rib hemangioma presenting as an asymptomatic mass. *Am Surg* 2012;78:E238-9.
 21. Rajkovic Z, Papes D, Altarac S, Arslani N. Abdominal pain and two x-rays: spot the difference. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94:e95.
 22. Rajkovic Z, Zelic Z, Papes D, Cizmek K, Arslani N. Synchronous celiac axis and superior mesenteric artery embolism. *VASA* 2011;40:495-8.
 23. Rajkovic Z, Altarac S, Papes D. An unusual cause of chronic lumbar back pain: retained surgical gauze discovered after 40 years. *Pain Med* 2010;11:1777-9.
 24. Papes D, Arslani N, Rajkovic Z, Altarac S, Kopjar M. An unusual cause of anuria and hydronephrosis in a 12-year-old girl. *Ren Fail* 2011;33:540-3.
- Radovi objavljeni u časopisima koji su indeksirani u bazi MEDLINE
1. Antabak A, Bogović M, Vuković J, i sur. Postoperative Gastric Perforation in a Newborn with Duodenal Atresia. *J Neonatal Surg* 2016;5:62.
 2. Antabak A, Čagalj M, Borščak N, i sur. [Fractures in children – causes and mechanisms of injury]. *Lijec Vjesn* 2017;139:24-8.
 3. Galić J, Vidas Ž, Savić I, i sur. Etiologija raka prostate. *Acta Med Croat* 2015;69:459-65.
 4. Antabak A, Barisic B, Andabak M, i sur. [Hand Fractures in Children - Causes and Mechanisms of Injury]. *Lijec Vjesn* 2015;137:306-10.
 5. Antabak A, Sisko J, Romić I, i sur. [Frontal, axillary and tympanic temperature measurements in children]. *Lijec Vjesn* 2016;138:30-3.
 6. Antabak A, Matkovic N, Deutsch JA, i sur. Results of Clavicle Fracture Treatment in Children. *Acta Clin Croat* 2015;54:345-50.
 7. Antabak A, Dapic T, Seiwert S, Papes D, Karlo R, Luetic T. [Subungual Exostosis of the Thumb - Case Report in an Eight Year Old Girl]. *Lijec Vjesn* 2015;137:233-5.
 8. Antabak A, Matkovic N, Papes D, i sur. [Clavicle Fractures in Children--Circumstances and Causes of Injury]. *Lijec Vjesn* 2015;137:163-7.

9. Papes D, Altarac S, Antabak A, Savic I. Nonvenereal sclerosing lymphangitis of the penis. *Acta Dermatovenereol Croat* 2015;23(2):150-1.
 10. Antabak A, Stanic L, Matkovic N, i sur. [Radius fractures in children--causes and mechanisms of injury]. *Lijec Vjesn* 2015;137:76-80.
 11. Rajkovic Z, Papes D, Altarac S, Arslani N. Differential diagnosis and clinical relevance of pneumobilia or portal vein gas on abdominal x-ray. *Acta Clin Croat* 2013;52:369-73.
 12. Marolt U, Potrc S, Bergauer A, Arslani N, Papes D. Aortoduodenal fistula three years after aortobifemoral bypass: case report and literature review. *Acta Clin Croat* 2013;52:363-8.
 13. Papes D, Altarac S, Arslani N, Rajkovic Z. Urinary retention presenting as complete bowel obstruction. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E637-9.
 14. Altarac S, Papes D. [The treatment of chronic cystitis by hyaluronic acid and chondroitin sulphate]. *Lijec Vjesn* 2011;133:354-5.
 15. Altarac S, Rajkovic Z, Papes D, Arslani N, Batinica S. [New guidelines for inguinal hernia treatment - European Hernia Society Guidelines]. *Lijec Vjesn* 2011;133:353-4.
 16. Altarac S, Rajkovic Z, Arslani N, Papes D, Belina S. [Medical expulsive therapy for ureteral calculi]. *Lijec Vjesn* 2010;132:119.
 17. Altarac S, Arslani N, Lez C, Papes D. ["Unclassified" renal cell carcinomas]. *Lijec Vjesn* 2011;133:73-4.
- Radovi objavljeni u časopisima koji su indeksirani u ostlaim bibliografskim bazama
1. Antabak A, Papeš D, Sijekavica I, Luetić T, Andabak M, Bešlić I. Luksacija ramena s ozljedom aksilarne arterije u četrnaestogodišnjeg dječaka: prikaz slučaja. *Paediatr Croat* 2014;58:133-6
 2. Ćavar S, Bogović M, Papeš D, i sur. Rijetka lokalizacija neuroblastoma u zdjelici. *Acta Chir Croat* 2013;10:29-31

11. Dodatci

Dodatak 1. NIH-CPSI upitnik

Bol i nelagoda

1. Jeste li unazad tjedan dana osjetili bol ili nelagodu u nekom od navedenih područja

	Da	Ne
Područje između rektuma i testisa (međica)	1	0
Testisi	1	0
Vrh penisa (nevezano uz mokrenje)	1	0
Područje ispod pojasa (mjehur)	1	0

2. Jeste li unazad tjedan dana osjetili

	Da	Ne
Pečenje ili bol tijekom mokrenja	1	0
Bol ili nelagodu nakon ejakulacije	1	0

3. Koliko ste često unazad tjedan dana osjećali navedenu bol

Nikad	0
Rijetko	1
Ponekad	2
Često	3
Vrlo često	4
Stalno	5

4. Koja je prosječna razina boli koju ste osjećali unazad tjedan dana

0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

Mokrenje

5. Tijekom koliko mokrenja ste unazad tjedan dana imali osjećaj da niste u potpunosti ispraznili mjehur

Nisam imao taj osjećaj	0
Manje od jedan put u 5 mokrenja	1
Manje od polovice	2
Otprilike u pola	3
Više od pola	4
Gotovo uvijek	5

6. Nakon koliko mokrenja ste unazad tjedan dana morali ponovno mokriti unutar 2 sata

Nisam imao taj osjećaj	0
Manje od jedan put u 5 mokrenja	1
Manje od polovice	2
Otprilike u pola	3
Više od pola	4
Gotovo uvijek	5

Utjecaj simptoma na kvalitetu života

7. Koliko su Vas navedene tegobe ometale u izvođenju uobičajenih aktivnosti unazad tjedan dana

Nimalo	0
Malo	1
Ponekad	2
Dosta	3

8. Koliko često ste razmišljali o navedenim tegobama unazad tjedan dana

Nimalo	0
Malo	1
Ponekad	2
Dosta	3

9. Kako biste se osjećali kada bi s navedenim simptomima morali živjeti ostatak života

Odlično	0
Dobro	1
Većinom dobro	2
Osrednje	3
Većinom nezadovoljno	4
Nesretno	5
Užasno	6

Bodovi

Bol (pitanja 1, 2, 3 i 4) = __

Mokrenje (pitanja 5 i 6) = __

Kvaliteta života (pitanja 7,8 i 9) = __

Ukupni bodovi = __

Dodatak 2. IPSS upitnik modificiran dodavanjem 2 pitanja o boli

		Nisam imao taj osjećaj	Manje od jedan put u 5 mokrenja	Manje od polovice	Otprilike u pola	Više od pola	Gotovo uvijek
1.	Koliko puta ste unazad mjesec dana imali osjećaj da niste ispraznili mjehur u potpunosti nakon mokrenja	0	1	2	3	4	5
2.	Nakon koliko mokrenja ste unazad mjesec dana morali ponovno mokriti unutar 2 sata	0	1	2	3	4	5
3.	Koliko puta ste unazad mjesec dana tijekom mokrenja prestali te potom ponovno počeli mokriti	0	1	2	3	4	5
4.	Koliko puta ste unazad mjesec dana imali neodgovoran nagon na mokrenje	0	1	2	3	4	5
5.	Koliko puta ste unazad mjesec dana imali tanak, isprekidan mlaz mokraće	0	1	2	3	4	5
6.	Koliko ste se puta unazad mjesec dana morali napeti da bi počeli mokriti	0	1	2	3	4	5
7.	Koliko puta ste unazad mjesec dana imali osjećaj pečenja prilikom mokrenja	0	1	2	3	4	5
8.	Koliko puta se unazad mjesec dana osjećali bol u području penisa, testisa, međice ili anusa tijekom ili nakon ejakulacije	0	1	2	3	4	5

9. Koliko se unazad mjesec dana prosječno ustajete tijekom noći da bi išli mokriti

Nijednom	Jednom	Dvaput	Tri puta	Četiri puta	5 ili više puta
0	1	2	3	4	5

10. Kako biste se osjećali kada bi s navedenim simptomima morali živjeti ostatak života

Odlično	Dobro	Većinom dobro	Osrednje	Većinom nezadovoljno	Nesretno	Užasno
0	1	2	3	4	5	6

Dodatak 3. PSSI upitnik

	Bez boli	Povremeno	Često	Gotovo stalna bol
Bol u međici	0	1	2	3
Bol u testisima	0	1	2	3
Bol u donjem trbuhu i zdjelici	0	1	2	3
Bol u području mokraćne cijevi	0	1	2	3

Dodatak 4. Procjena rizika pristranosti za studije uključene u meta-analizu

Gul i sur. 2001 (205)

Vrsta pristranosti	Procjena pristranosti	Komentar
Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. sequence generation, selection bias)	?	Nema podataka
Zatajivanje pridruživanja (engl. allocation concealment, selection bias)	?	Nema podataka
Zasljepljivanje ispitanika i ispitivača (engl. performance bias)	?	Nema podataka
Zasljepljivanje mjerenja ishoda (engl. detection bias)	?	Nema podataka
Analiza podataka koji nedostaju (engl. attrition bias)	–	U skupini koja je dobivala lijek je 83% ispitanika završilo studiju, a u skupini koja je dobivala placebo 71%
Bez selektivne objave podataka (engl. reporting bias)	+	Nije dostupan protokol studije, no izvješteno je o svim ishodima koji su navedeni u Metodama rada
Ostale pristranosti (engl. other bias)	+	Nisu nađeni drugi izvori pristranosti

– nizak rizik, ? – nejasan rizik, – visoki rizik

Evliyaoglu i sur. 2002 (206)

Vrsta pristranosti	Procjena pristranosti	Temelj za procjenu pristranosti
Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. sequence generation, selection bias)	■	Randomizacija po redu dolaska
Zatajivanje pridruživanja (engl. allocation concealment, selection bias)	?	Randomizacija po redu dolaska, pacijenti nisu znali kojoj skupini pripadaju
Zaslijepljivanje ispitanika i ispitivača (engl. performance bias)	?	Placebo je bio pakiran kao originalni lijek, zaslijepljivanje istraživača nije opisano
Zaslijepljivanje mjerenja ishoda (engl. detection bias)	?	Placebo je bio pakiran kao originalni lijek, zaslijepljivanje istraživača nije opisano.
Analiza podataka koji nedostaju (engl. attrition bias)	+	Svi ispitanici su završili studiju
Bez selektivne objave podataka (engl. reporting bias)	+	Nije dostupan protokol studije, no izvješteno je o svim ishodima koji su navedeni u Metodama rada
Ostale pristranosti (engl. other bias)	+	Nisu nađeni drugi izvori pristranosti

■ – nizak rizik, ? – nejasan rizik, ■ – visoki rizik

Cheah i sur. 2003 (204)

Vrsta pristranosti	Procjena pristranosti	Komentar
Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. sequence generation, selection bias)	+	Randomizacija tablicom nasumičnih brojeva
Zatajivanje pridruživanja (engl. allocation concealment, selection bias)	?	Nema podataka
Zaslijepljivanje ispitanika i ispitivača (engl. performance bias)	?	Dvostruko slijepa studija, zaslijepljivanje istraživača nije opisano.
Zaslijepljivanje mjerenja ishoda (engl. detection bias)	?	Dvostruko slijepa studija, zaslijepljivanje istraživača nije opisano.
Analiza podataka koji nedostaju (engl. attrition bias)	+	86% ispitanika u svakoj skupini je završilo studiju, navedeni razlozi gubitka ispitanika
Bez selektivne objave podataka (engl. reporting bias)	+	Nije dostupan protokol studije, no izvješteno je o svim ishodima koji su navedeni u Metodama rada
Ostale pristranosti (engl. other bias)	+	Nisu nađeni drugi izvori pristranosti

+ – nizak rizik, ? – nejasan rizik, – – visoki rizik

Mehik i sur. 2003 (198)

Vrsta pristranosti	Procjena pristranosti	Komentar
Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. sequence generation, selection bias)	?	Nema podataka
Zatajivanje pridruživanja (engl. allocation concealment, selection bias)	?	Nema podataka
Zaslijepljivanje ispitanika i ispitivača (engl. performance bias)	?	Dvostruko slijepa studija, ispitanici su bili zaslijepljeni korištenjem placeba, zaslijepljivanje istraživača nije opisano.
Zaslijepljivanje mjerenja ishoda (engl. detection bias)	?	Dvostruko slijepa studija, ispitanici su bili zaslijepljeni korištenjem placeba, zaslijepljivanje istraživača nije opisano.
Analiza podataka koji nedostaju (engl. attrition bias)	+	Podaci za više od 90% ispitanika su bili dostupni za evaluaciju na kraju studije
Bez selektivne objave podataka (engl. reporting bias)	+	Nije dostupan protokol studije, no izvješteno je o svim ishodima koji su navedeni u Metodama rada
Ostale pristranosti (engl. other bias)	+	Nisu nađeni drugi izvori pristranosti

 – nizak rizik,
  – nejasan rizik,
  – visoki rizik

Alexander i sur. 2004 (200)

Vrsta pristranosti	Procjena pristranosti	Komentar
Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. sequence generation, selection bias)	+	Računalno generirana randomizacija
Zatajivanje pridruživanja (engl. allocation concealment, selection bias)	+	Farmaceut je donosio lijek ili placebo u identičnim bočicama
Zaslijepljivanje ispitanika i ispitivača (engl. performance bias)	+	Svi istraživači i ispitanici su bili zaslijepljeni do kraja studije
Zaslijepljivanje mjerenja ishoda (engl. detection bias)	+	Svi istraživači i ispitanici su bili zaslijepljeni do kraja studije
Analiza podataka koji nedostaju (engl. attrition bias)	+	89% ispitanika je bilo dostupno za evaluaciju na kraju aktivne intervencije (6 tjedana)
Bez selektivne objave podataka (engl. reporting bias)	+	Izveštenje je o svim ishodima koji su određeni u prethodno objavljenom protokolu (207)
Ostale pristranosti (engl. other bias)	+	Nisu nađeni drugi izvori pristranosti

+ – nizak rizik, ? – nejasan rizik, – – visoki rizik

Tugcu i sur. 2007 (196)

Vrsta pristranosti	Procjena pristranosti	Komentar
Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. sequence generation, selection bias)	?	Randomizacija po redu dolaska, ostali podaci nisu poznati
Zatajivanje pridruživanja (engl. allocation concealment, selection bias)	?	Randomizacija po redu dolaska, ostali podaci nisu poznati
Zaslijepljivanje ispitanika i ispitivača (engl. performance bias)	?	Placebo je bio sličan doksazosinu. Zaslijepljivanje istraživača nije opisano.
Zaslijepljivanje mjerenja ishoda (engl. detection bias)	?	Placebo je bio sličan doksazosinu. Zaslijepljivanje istraživača nije opisano.
Analiza podataka koji nedostaju (engl. attrition bias)	?	Nije jasno za koliko ispitanika su bili dostupni podaci na kraju studije
Bez selektivne objave podataka (engl. reporting bias)	+	Nije dostupan protokol studije, no izvješteno je o svim ishodima koji su navedeni u Metodama rada
Ostale pristranosti (engl. other bias)	+	Nisu nađeni drugi izvori pristranosti

+ – nizak rizik, ? – nejasan rizik, - – visoki rizik

Nickel i sur. 2008 (201)

Vrsta pristranosti	Procjena pristranosti	Komentar
Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. sequence generation, selection bias)	+	Permutacijska blok randomizacija temeljena na mrežnom generatoru
Zatajivanje pridruživanja (engl. allocation concealment, selection bias)	+	Permutacijska blok randomizacija temeljena na mrežnom generatoru
Zasljepljivanje ispitanika i ispitivača (engl. performance bias)	+	Ispitanici su dobili placebo jednakog izgleda, pridruživanje ispitanika nije bilo poznato istraživačima
Zasljepljivanje mjerenja ishoda (engl. detection bias)	+	Ispitanici zaslepljeni korištenjem placeba
Analiza podataka koji nedostaju (engl. attrition bias)	+	U skupini koja je dobivala lijek je 84% ispitanika završilo studiju, a u skupini koja je dobivala placebo 88%. Provedena je analiza namjere liječenja
Bez selektivne objave podataka (engl. reporting bias)	+	Izveštenje je o svim ishodima koji su određeni u protokolu prethodno registriranom u registru kliničkih istraživanja
Ostale pristranosti (engl. other bias)	+	Nisu nađeni drugi izvori pristranosti

+ – nizak rizik, ? – nejasan rizik, – visoki rizik

Chen i sur. 2011 (197)

Vrsta pristranosti	Procjena pristranosti	Komentar
Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. sequence generation, selection bias)	+	Računalno generirana randomizacija
Zatajivanje pridruživanja (engl. allocation concealment, selection bias)	+	Računalno generirana randomizacija
Zaslijepljivanje ispitanika i ispitivača (engl. performance bias)	+	Istraživači i ispitanici su bili zaslijepljeni
Zaslijepljivanje mjerenja ishoda (engl. detection bias)	+	Istraživači i ispitanici su bili zaslijepljeni
Analiza podataka koji nedostaju (engl. attrition bias)	+	Podaci za više od 90% ispitanika su bili dostupni za evaluaciju na kraju studije
Bez selektivne objave podataka (engl. reporting bias)	+	Nije dostupan protokol studije, no izvješteno je o svim ishodima koji su navedeni u Metodama rada
Ostale pristranosti (engl. other bias)	+	Nisu nađeni drugi izvori pristranosti

+ – nizak rizik, ? – nejasan rizik, - – visoki rizik

Nickel i sur. 2011 (202)

Vrsta pristranosti	Procjena pristranosti	Komentar
Prikladno pridruživanje ispitanika u skupine pokusa i generiranje liste pridruživanja (engl. sequence generation, selection bias)		Randomizacijsku listu je generirao sponzor studije, proces je detaljno opisan
Zatajivanje pridruživanja (engl. allocation concealment, selection bias)		Pridruživanje je učinjeno u središnjoj istraživačkoj ljekarni
Zasljepljivanje ispitanika i ispitivača (engl. performance bias)		Ispitanici su dobili placebo jednakog izgleda, pridruživanje ispitanika nije bilo poznato istraživačima
Zasljepljivanje mjerenja ishoda (engl. detection bias)		Ispitanici su bili zasljepljeni korištenjem placeba
Analiza podataka koji nedostaju (engl. attrition bias)		83%, 69% i i 76% ispitanika po skupinama je završilo studiju. Provedena je analiza namjere liječenja
Bez selektivne objave podataka (engl. reporting bias)		Objavljeni su svi ishodi predviđeni u protokolu registriranom u registru kliničkih istraživanja
Ostale pristranosti (engl. other bias)		Nisu nađeni drugi izvori pristranosti

 – nizak rizik,  – nejasan rizik,  – visoki rizik

Dodatak 5. Članovi CPCRn skupine

(podatci dostupni na <https://repository.niddk.nih.gov/studies/cpcrn/?query=None>)

Northwestern University: Anthony J. Schaeffer, M.D., Charles L. Bennett, M.D., Ph.D., Wade Bushman, M.D., Ph.D., Elizabeth A. Calhoun, Ph.D., Alisa Erika Koch, M.D., Robert B. Nadler, M.D., Mary Healy, R.N., Marilyn Dopona

Brigham and Women's Hospital: Michael P. O'Leary, M.D., M.P.H., Debra Rhodes, M.D. Judith Spolarich-Kroll, B.A.;

Massachusetts General Hospital: Mary McNaughton-Collins, M.D., M.P.H. Michael J. Barry, M.D

Queen's University: J. Curtis Nickel, M.D., Howard Ceri, Ph.D., Dale Arden, R.N., Janet Clark, A.C.P., Joseph Downey, M.Sc., Brenda Johnston, R.N.

University of Toronto: Keith Jarvi, M.D. and Lori L. Burrows, Ph.D.; Temple University—Michel A. Pontari, M.D., Michael R. Ruggieri, Ph.D., Linda Kish, B.A., Sharon Filer-Maerten, B.S.

University of California Los Angeles: Mark S. Litwin, M.D., M.P.H., Scott S. Zeitlin, M.D., Yining Xie, M.D., Kellie Ma

University of Maryland: Richard B. Alexander, M.D., Sathibalan Ponniah, Ph.D., Cindy S. Lowder, M.S., R.N., Kim Burton;

University of Mississippi: Jackson E. Fowler, Jr., M.D., Rachael Tapley, R.H.I.A., Anne Dautenhahn, B.S.

Cleveland Clinic, Fort Lauderdale: Daniel Shoskes, M.D., Kim Thomas, A.D.; Martin Luther

King Hospital: Nand S. Datta, M.D., Mary Ellen Raimo, R.N., Kawajalen Mervin

University of Arizona: Craig V. Comiter, M.D., Pat Conrad

University of Pennsylvania: J. Richard Landis, Ph.D., Kathleen J. Propert, Sc.D., John T. Farrar, M.D., Harold I. Feldman, M.D., M.S., Denise Cifelli, B.S., Stephen Durborow, B.S., Xueyou Hu, M.S., Lee Randall, B.A., Jill S. Knauss, M.S., Randy Hildebrand, M.S., Gina Norwood, B.S., Marie Durborow, A.S., Christopher Helker, R.N., M.P.H.

National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases: John W. Kusek, Ph.D., Leroy Nyberg, Ph.D., M.D.