

Il cambio della terapia farmacologica con inibitori delle fosfodiesterasi 5 per il trattamento della disfunzione erettile Lo studio SHIFT (*Shift in Therapy with PDE5 Inhibitors*)

Aurelio Sessa, Raffaella Michieli, Giampiero Mazzaglia*

Società Italiana di Medicina Generale, Firenze; * Istituto di Ricerca HealthSearch, Firenze

Introduzione

La disfunzione erettile (DE) viene definita come l'incapacità di raggiungere o di mantenere un'erezione sufficiente per avere un rapporto sessuale soddisfacente. Si presenta frequentemente in concomitanza di malattie cardiovascolari, diabete mellito, dislipidemie, malattie psichiatriche, come conseguenza di traumi spinali o interventi a carico dell'apparato genito-urinario (prostatectomia), nei fumatori e in coloro che abusano di alcolici¹ ed è età-correlata². Si stima che in Italia siano circa 3 milioni gli uomini che presentano una DE³.

I Medici di Medicina Generale (MMG) impostano sempre più spesso una terapia di primo livello nei confronti dei pazienti con DE utilizzando gli inibitori delle fosfodiesterasi 5 (PDE5I). Dopo aver inquadrato il paziente dal punto di vista eziologico, il MMG tende a orientare il trattamento al fine di soddisfare le singole necessità dei pazienti⁴. Il paziente si ritrova quindi a essere colui che in ultima analisi può decretare il successo della cura della DE.

I farmaci appartenenti alla classe dei PDE5I hanno dimostrato di essere efficaci e ben tollerati, anche se i dati complessivi che provengono dai trial clinici (pazienti con diverse eziologie e con diversi gradi di severità della DE) confermano che il 30-35% dei pazienti non risponde a tali terapie⁵. Non ci sono dati strutturati nell'ambito della Medicina Generale sul percorso terapeutico di questi pazienti successivamente alla prescrizione della prima terapia. In particolare, non è noto quale sia il grado di soddisfazione associato all'impiego di queste terapie, la frequenza di assunzione, il tasso di cambio della terapia e le motivazioni per tale cambio.

La continuità dell'assistenza dei pazienti da parte del MMG crea un setting ideale per operare un follow-up strutturato⁶, nell'ambito del quale poter stimare anche la prevalenza di patologie croniche correlate con la DE che rendono tali soggetti frequentatori abituali e ricorrenti degli ambulatori del MMG.

Obiettivi dello studio

Obiettivo principale dello studio è stimare, in soggetti sottoposti ad almeno due diversi trattamenti per la DE, il grado di soddisfazione associato al cambio della terapia.

Obiettivi secondari sono la stima di prevalenza delle comuni pato-

logie associate alla DE in questo campione di soggetti e la durata stimata della disfunzione.

Metodologia

Sono stati invitati a partecipare allo studio i MMG membri della Società Italiana di Medicina Generale distribuiti uniformemente sul territorio nazionale. Per tale progetto sono state selezionate tre province del Nord (Varese, Brescia e Genova), tre del Centro (Grosseto, Ascoli Piceno e Roma) e tre del Sud Italia (Foggia, Salerno e Potenza). Condizione essenziale era che i MMG partecipanti avessero lo stesso programma informatico di gestione della cartella clinica (Millewin®). La prima parte dello studio è di tipo osservazionale-retrospettivo su dati dei pazienti estratti mediante una stringa elettronica dal database di ogni singolo medico partecipante. La seconda parte dello studio è di tipo interventistico: il medico ha contattato ogni singolo paziente della lista estratta che, dopo aver accettato di partecipare, ha ricevuto un questionario e una busta sigillata nella quale ha introdotto il questionario dopo averlo compilato autonomamente.

Il questionario è strutturato in quattro moduli logici: il primo raccoglie i dati anagrafici, il secondo le informazioni sulla storia clinica della malattia e sul trattamento iniziale, il terzo le informazioni sul nuovo farmaco assunto, mentre il quarto esplora il grado di soddisfazione del nuovo trattamento.

Risultati

Allo studio hanno partecipato 89 MMG che, a loro volta, hanno coinvolto 372 pazienti nel periodo che va dal novembre 2006 al giugno 2007.

I dati anagrafici e clinici dei pazienti sono riportati nella Tabella I. Il 40% dei pazienti dichiara di soffrire di DE da 1-3 anni e il 30% da più di 3 anni.

Per quanto riguarda i pazienti che, dal database del medico, risultavano aver ricevuto 2 differenti molecole per il trattamento della DE, il primo farmaco più frequentemente prescritto è stato sildenafil nel 63,7% dei casi, vardenafil nel 14% e tadalafil nel 12,6%. Nel rimanente 10% circa dei casi i pazienti avevano provato tutti e tre i farmaci disponibili.

I farmaci preferiti nel cambio sono stati rispettivamente tadalafil

TABELLA I
Dati anagrafici e clinici.

		%	Range
Pazienti (n)	372	100,00	
Età media (anni)	59,4		27-80
Pazienti con almeno una patologia (n)	268	72,60	
Iperensione* (n)	167	63,50 [†]	
Diabete* (n)	103	39,16 [†]	
Ipertrofia prostatica benigna* (n)	102	38,78 [†]	
Dislipidemia* (n)	76	28,90 [†]	
Fumo (n)	135	36,30	

* Unica malattia o in associazione; [†] Calcolata sul totale dei casi che riportavano almeno una malattia.

nel 44% dei casi, vardenafil nel 41% e il sildenafil nel 14% (Tab. II). L'informazione relativa alla possibilità di poter cambiare la terapia con un altro farmaco PDE5I è venuta dal proprio medico di famiglia nel 55% dei casi e, in secondo ordine, da informazioni raccolte sui mezzi di informazione (21%). In poco più dell'11% dei casi è stato il paziente stesso a proporlo al medico.

In quasi il 40% dei casi i pazienti hanno assunto il primo farmaco per almeno 5-7 volte prima di scegliere un secondo PDE5I, e solo nel 7% dei casi questo è avvenuto dopo una sola somministrazione (Fig. 1).

Analizzando globalmente tutti i farmaci, la risposta è stata positiva nell'83% dei casi, indifferente in poco più del 13% e negativa nel 3%. Parimenti, c'è stata una percezione positiva in merito alla propria vita sessuale e quella del partner. A conferma di ciò, il 77% continuerà il nuovo trattamento intrapreso (Fig. 2).

Entrando nel dettaglio, ciascun nuovo trattamento è stato confrontato con il precedente, considerando solo i casi in cui la variazione della terapia è avvenuta con un singolo farmaco. I risultati, relativi al grado di soddisfazione in generale rispetto al precedente trattamento, la percezione del miglioramento

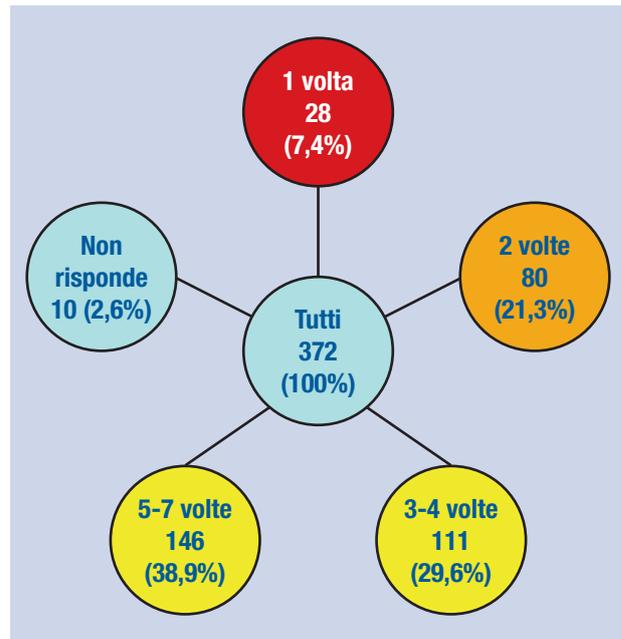


Figura 1

Numero di somministrazioni del primo farmaco prima del cambio della terapia.

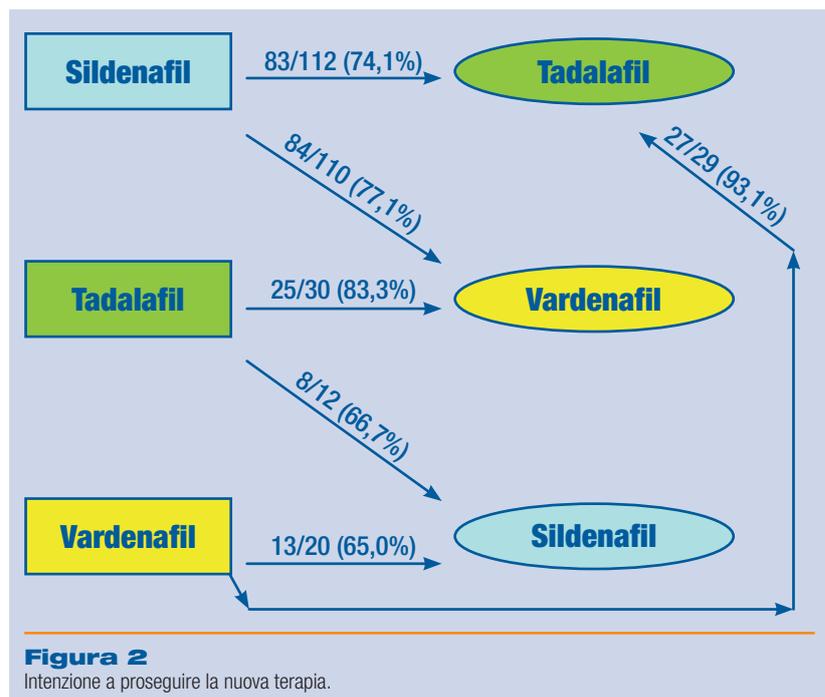


Figura 2

Intenzione a proseguire la nuova terapia.

TABELLA II
Sinossi del trattamento iniziale e successivo.

	Primo trattamento		Nuovo trattamento	
	Pazienti (n)	%	Pazienti (n)	%
Sildenafil	232	63,74	53	14,37
Tadalafil	46	12,64	164	44,44
Vardenafil	51	14,01	152	41,19
Totale	329*		369	100,00

* Pazienti che avevano usato un solo farmaco prima di aver cambiato la terapia.

della vita sessuale e il grado di soddisfazione di entrambi i partner, sono riportati rispettivamente nelle Tabelle III, IV e V.

Le motivazioni di coloro che hanno deciso di non continuare la terapia riguardano non solo la dichiarata inefficacia del nuovo trattamento, ma principalmente i costi del trattamento e gli eventi avversi dichiarati.

In più dei tre quarti dei casi la risposta erettile è stata avvertita tra i 15 e i 60 minuti dal momento dell'assunzione del farmaco.

Conclusioni e commento

La pratica del cambio di terapia in corso di trattamento della DE non è mai stata analizzata nel setting della Medicina Generale. Ci si riferisce a pazienti portatori di patologie che si correlano con alta frequenza alla DE (ipertensione, diabete, dislipidemie e ipertrofia prostatica benigna) e, in particolare in questo studio, con un'alta prevalenza se paragonata allo studio italiano pubbli-

TABELLA III
Grado di soddisfazione del nuovo trattamento rispetto al precedente.

Primo trattamento	Sildenafil		Tadalafil		Vardenafil		
Secondo trattamento	Tadalafil n = 112 (100%)	Vardenafil n = 110 (100%)	Vardenafil n = 30 (100%)	Sildenafil n = 12 (100%)	Tadalafil n = 29 (100%)	Sildenafil n = 20 (100%)	Tutti n = 313 (100%)
Positivo <i>(... sì molto; sì abbastanza)</i>	93 (83,0)	88 (80,0)	25 (83,4)	9 (75,0)	28 (96,6)	17 (85,0)	260 (83,1)
Indifferente <i>(... come il precedente)</i>	14 (12,5)	17 (15,5)	5 (16,7)	2 (16,7)	1 (3,4)	3 (15,0)	42 (13,4)
Negativo <i>(... era migliore il precedente; ... non sono soddisfatto per nulla)</i>	5 (4,5)	5 (4,5)	0	1 (8,3)	0	0	11 (3,5)

TABELLA IV
Percezione di miglioramento della vita sessuale del nuovo trattamento rispetto al precedente.

Primo trattamento	Sildenafil		Tadalafil		Vardenafil		
Secondo trattamento	Tadalafil n = 112 (100%)	Vardenafil n = 110 (100%)	Vardenafil n = 30 (100%)	Sildenafil n = 12 (100%)	Tadalafil n = 29 (100%)	Sildenafil n = 20 (100%)	Tutti n = 313 (100%)
Positivo <i>(... sì molto; sì abbastanza)</i>	94 (84,0)	86 (78,2)	26 (86,6)	8 (66,6)	26 (89,7)	15 (75,0)	255 (81,5)
Indifferente <i>(... come il precedente)</i>	5 (4,4)	15 (13,6)	2 (6,7)	2 (16,7)	2 (6,9)	1 (5,0)	27 (8,6)
Negativo <i>(... poco; ... per nulla)</i>	13 (11,6)	9 (8,2)	2 (6,7)	2 (16,7)	1 (3,4)	4 (20,0)	31 (9,9)

TABELLA V
Cessazione del trattamento e motivazioni.

Primo trattamento	Sildenafil		Tadalafil		Vardenafil		
Secondo trattamento	Tadalafil n = 112	Vardenafil n = 110	Vardenafil n = 30	Sildenafil n = 12	Tadalafil n = 29	Sildenafil n = 20	Tutti n = 313
Non continueranno il secondo trattamento per:	29 (25,9%)	25 (22,9%)	5 (16,7%)	4 (33,3%)	2 (6,9%)	7 (35%)	72 (23,0%)
• mancata soddisfazione del trattamento	10 (34,5%)	7 (28%)	3 (60%)	1 (25%)		3 (43%)	24 (33,3%)
• motivi economici	11 (37,9%)	13 (52%)	1 (20%)		1 (50%)	4 (57%)	30 (41,7%)
• eventi avversi	6 (20,7%)	1 (4%)			1 (50%)		8 (11,1%)
• altro	2 (6,8)	4 (8%)	1 (20%)	3 (75%)			10 (13,9%)

TABELLA VI
Confronto tra la prevalenza delle patologie correlate alla disfunzione erettile in questo studio e lo studio di riferimento.

	Presente studio (n = 372)	Studio italiano sui determinanti della disfunzione erettile ³ (n = 2010)
Età anni (range)	27-80	18-101
Iperensione arteriosa n (%)	167 (44,9%)	213 (10,6%)
Fumo n (%)	135 (36,3%)	684 (33,5%)
Diabete mellito n (%)	103 (27,7%)	72 (3,6%)
Ipertrofia prostatica benigna n (%)	102 (27,4%)	Non determinata
Dislipidemia n (%)	76 (20,4)	173 (8,6)

cato nel 2000. Addirittura in 118 pazienti (pari al 31,7%) queste patologie erano variamente coesistenti (Tab. VI).

In più del 70% di questi pazienti la DE si protrae da più di un anno. In tali pazienti generalmente la terapia può presentare maggiori criticità rispetto a quelli posti in terapia per la prima volta con questo tipo di farmaci. Anche l'età media del campione conferma la maggiore probabilità di ritrovare patologie croniche.

I punti forti dello studio riguardano il fatto che il dato retrospettivo estratto dalle cartelle cliniche fotografa in modo reale ciò che avviene nella pratica quotidiana del setting della Medicina Generale relativamente al sintomo DE in riferimento a pazienti con polipatologie e politerapie in atto. Il MMG risulta essere comunque il principale punto di riferimento per quanto riguarda ciò che il paziente deve fare nel tempo anche dopo una prima terapia instaurata.

I pazienti che hanno provato un nuovo farmaco possono aver presentato situazioni cliniche, durante la prima terapia, come interazioni con cibo oppure farmaci, errori di dosaggio, perdita di fiducia dopo poche somministrazioni, mancanza di un'adeguata stimolazione sessuale, abuso di alcol oppure problemi di relazione con il partner⁷ che possono aver causato l'insuccesso. Il questionario compilato in assoluta indipendenza e riservatezza fornisce risposte curiose e talora inaspettate.

Essendo sildenafil la molecola da più tempo in commercio, è stato quasi scontato poter constatare che la maggior parte dei pazienti, nel cambio della molecola, siano partiti da questo farmaco. Interessante è anche notare che la scelta del secondo farmaco sia praticamente caduta *ex aequo* tra le due molecole che sono state immesse in commercio nello stesso momento.

In generale, il ricorso a un nuovo farmaco (qualsiasi esso sia) ha comportato un grado di soddisfazione personale e di coppia percepito molto elevato. Probabilmente in tale esito è rintracciabile una forte componente psicologica, non misurabile biologicamente, che rende il paziente ben disposto e con buone aspettative rispetto al concetto di cambio della terapia, nella speranza di un miglioramento rispetto alla precedente.

In conclusione, di fronte a un insuccesso della prima terapia può essere opportuno consigliare un nuovo farmaco dopo aver esaminato le possibili cause di insuccesso sopra riportate, contando in una risposta positiva nella maggior parte dei casi.

Ringraziamenti

Un particolare ringraziamento ai medici che hanno aderito allo studio (in corsivo i coordinatori locali).

Ascoli Piceno: G. Cantalamessa, A. Carducci, L. Magi, *I. Paolini*, F. Ragneni, G. Rubicini, S. Salvi, P. Sforza, C. Stramenga, R. Travaglino.

Brescia: A. Bonvicini, G. Bettini, A. Braga, *G. Filippini*, M.A. Franchini, L. Passarini, M.G. Rossi, A. Turrini.

Foggia: A. Accarino, *P.C. Barbato*, A. Castriotta, G. Grasso, B. Guerra, G. Prencipe, R. Sammarco, M. Santoro, L. Scarano, C. Schiavone.

Genova: P. Brasesco, G. Dibenedetto, A. Marchesi, P. Picco, I. Primi, U. Roccatagliata, A. Scala, *P. Scarrone*, A. Valente.

Grosseto: M. Demurtas, R. Garofano, L. Giuliani, P. Ianniello, T. Iocca, G. Maestrini, M. Pisani, *A. Salvetti*, F. Spano, A. Taviani, G. Virgili, M. Zuccarello.

Potenza: G.L. Balletta, A. Barone, C. Buchicchio, G. Cauzillo, *A.P. Coviello*, L. Desolo, V. Lofrano, M.C. Palese, M. Santarsiero, U.A. Tarantino.

Roma: A.M. Benincasa, G. Cerroni, S. Conte, U. Creo, E. Grimaldi, *A. Nigro*, F. Pistillo, G. Riggio, S. Schirillo, L. Tomasello.

Salerno: C. Bufano, E. Calabria, M. Casaburi, G. De Feo, *A. De Rosa*, F. Longo, F. Mostacciolo, D. Salurso, R. Tajani, N. Tarallo.

Varese: F. Baranzini, M. Calzolari, V. Colombo, G. Corgatelli, M.L. Eberli, L. Felloni, M. Passamonti, M. Pigni, A. Sessa, *M. Viganò*.

Bibliografia

- Lue TF. *Erectile dysfunction*. N Eng J Med 2000;342:1802-13.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. *Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol 1994;151:54-61.
- Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabrò A, Chatenoud L, Colli E, et al. *Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy*. Eur Urology 2000;37:43-8.
- Ralph D, McNicholas T. *UK management guidelines for erectile dysfunction*. BMJ 2000;321:499-505.
- McMahon CN, Smith CJ, Shabsigh R. *Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail*. BMJ 2006;332:589-92.
- Rees J. *Erectile dysfunction*. BMJ 2003;332:593.
- Coughlin L. *AUA updates guidelines on management of erectile dysfunction*. Am Fam Physician 2006;73:340.