

Salvatore Campo, Aurelio Sessa

Medici di Medicina Generale, SIMG

Decalogo sull'utilizzo dei 5-ARI nella pratica clinica: nuove evidenze e indicazioni utili

Gli studi *Reduce* e *CombAt*, il primo sulla chemio-prevenzione del cancro prostatico con dutasteride *versus* placebo e il secondo che confronta gli effetti delle terapie per l'IPB con la dutasteride 0,5 mg (n = 1623) e la tamsulosina 0,4 mg (n = 1611) una volta al giorno da sole e in combinazione (n = 1610), hanno portato delle novità, alcune delle quali con possibili inferenze nell'attività clinica della medicina generale. La SIMG, assieme a Società Scientifiche Urologiche e della Medicina Generale, è stata recentemente chiamata a contribuire ai lavori di una commissione di esperti che ha esitato un documento di consenso che ha tenuto conto anche delle nuove evidenze scientifiche, delle problematiche sollevate dalle valutazioni degli enti regolatori americani ed europei e del successivo cambiamento della scheda tecnica e del foglietto illustrativo dei farmaci 5-ARI (inibitori della 5-alfa-reduttasi) nell'indicazione approvata del trattamento dei LUTS/IPB. Si propone il testo del documento di consenso.

Documento di consenso

Si è recentemente riunita a Milano una commissione di esperti rappresentanti delle società scientifiche urologiche italiane (AURO e SIU) e della medicina generale (SIMG, SIICP), per affrontare la problematica sollevata dalle valutazioni degli enti regolatori americani ed europei e dal successivo cambiamento della scheda tecnica

e del foglietto illustrativo dei farmaci 5-ARI nell'indicazione approvata del trattamento dei LUTS/IPB.

La commissione, con il contributo scientifico della Direzione Medica GlaxoSmithKline, ha prodotto un documento di consenso composto da:

- sintesi delle evidenze scientifiche disponibili in merito alla problematica in oggetto;
- suggerimenti sull'uso della terapia per i LUTS/IPB e sulle valutazioni del PSA in corso di trattamento con 5-ARI;
- risposte a tre delle domande che più frequentemente potrebbero porre i pazienti a cui viene consigliata una terapia con 5-ARI.

Il documento è stato vagliato e approvato anche da SIUT e SNAMID.

La commissione si è inoltre proposta di approfondire le problematiche emerse attraverso una revisione della letteratura, per produrre un documento finale da sottoporre a pubblicazione previa revisione.

Evidenze

1. I 5-ARI, in monoterapia o in combinazione con α -litici, riducono il rischio di progressione di malattia rispetto al placebo e alla monoterapia con α -litici in modo clinicamente rilevante.
2. La monoterapia con α -litici non modifica la progressione della malattia nel lungo termine.
3. La terapia di combinazione 5-ARI/ α -

litici nei pazienti con LUTS correlati all'IPB (LUTS/IPB) a rischio di progressione (volume prostatico ≥ 30 ml e/o PSA $\geq 1,5$ ng/ml) determina un miglioramento della qualità di vita, dei sintomi e dei parametri oggettivi (flusso massimo) rispetto alle monoterapie.

4. Durante la terapia con 5-ARI il PSA totale mantiene/migliora la sua accuratezza diagnostica utilizzando come parametro di riferimento il valore di nadir, cioè il valore di PSA più basso riscontrato.
5. Il valore di nadir può essere raggiunto dopo un tempo variabile tra 6 e 36 mesi dall'inizio del trattamento. Negli studi è stato identificato con valutazioni semestrali del PSA.
6. Gli effetti collaterali più frequenti dei 5-ARI coinvolgono la sfera sessuale, compaiono soprattutto nei primi 6-12 mesi di terapia e hanno un'incidenza relativamente bassa (8%).
7. Negli studi su pazienti con LUTS/IPB non si è riscontrata una maggiore incidenza di carcinomi della prostata nei soggetti trattati con 5-ARI.
8. Negli studi di chemioprevenzione del tumore prostatico si è riscontrata una diminuzione relativa del rischio di sviluppare tumori prostatici del 25% e un modesto aumento di carcinomi ad alto grado (in termini assoluti dello 0,3-0,8%).
9. Non è possibile stabilire il rapporto causa effetto tra 5-ARI e sviluppo di tumori prostatici di alto grado.

10. Si conferma il favorevole bilancio rischio/beneficio della terapia dei LUTS/IPB con 5-ARI.

Indicazioni per l'utilizzo

Nei pazienti con LUTS/IPB a rischio di progressione è preferibile:

1. utilizzare i 5-ARI;
2. utilizzare la terapia di combinazione con α -litici per ottenere la migliore efficacia.

PSA in corso di trattamento con 5-ARI:

1. per la corretta interpretazione del PSA totale la terapia con 5-ARI non dovrebbe essere interrotta;
2. iniziando una terapia con 5-ARI il valore del nadir del PSA è il parametro più importante da valutare;
3. in caso di rialzo confermato del PSA sopra il nadir, in particolare in presenza di fattori di rischio, dovrebbe essere valutata l'opportunità di una biopsia prostatica, analogamente a quanto avviene per i pazienti non in terapia con 5-ARI e valori di PSA sospetti;
4. dopo l'inizio della terapia con 5-ARI un primo dosaggio del PSA andrebbe eseguito a sei mesi e successivamente

ad intervalli regolari. Inoltre dovrebbe essere valutata anche l'aderenza del paziente al trattamento prescritto;

5. non esistono dati definitivi sulla frequenza ottimale dei dosaggi del marcatore, tuttavia la pratica clinica corrente utilizza una valutazione almeno annuale.

FAQ: come rispondere alle possibili domande del paziente con 5-ARI

Ho letto che il farmaco influenza il PSA; se prendo il farmaco rischio che la diagnosi di un tumore della prostata sia ostacolata?

È esattamente il contrario; in corso di terapia con 5-ARI il PSA funziona meglio e la diagnosi di un tumore della prostata è facilitata. Il dosaggio regolare del PSA permetterà di identificare entro i prossimi 2-3 anni il suo valore più basso e di interpretare gli eventuali aumenti.

Ho letto che il farmaco influenza il PSA; quando faccio il controllo devo sospendere la terapia?

Assolutamente no, sospendendo la terapia si altera il valore del PSA e la possibilità di

interpretarlo, perdendo così il vantaggio del miglior funzionamento del PSA in corso di trattamento con 5-ARI e comportandole il rischio di essere sottoposto a delle biopsie prostatiche inutili.

Ho letto che se prendo il farmaco corro il rischio di sviluppare un tumore aggressivo della prostata; è vero? Perché me lo prescrive lo stesso?

Su questo tema c'è una grande attenzione da parte della comunità scientifica che ritiene che il rischio in realtà non sussista e che il dato sia indotto dalla riduzione del volume della prostata causata dal farmaco.

La correlazione tra terapia e rischio di tumore aggressivo della prostata non è chiara, pur non potendolo escludere con certezza; in termini assoluti questo rischio è basso e ben compensato dai vantaggi della terapia. Il dato è stato identificato in uno studio di chemioprevenzione in pazienti a rischio di tumore prostatico ma non è mai emerso in alcuno degli studi con 5-ARI in pazienti con IPB. Il bilancio globale beneficio/rischio resta favorevole per i 5-ARI e per la terapia di combinazione (così come avviene con farmaci di uso anche molto comune e con profilo di tossicità più pesante).

Censimento conoscitivo dei ricercatori SIMG

Caro Collega,

nel corso degli ultimi anni i processi di ricerca e sviluppo dei farmaci hanno visto un marginale contributo della Medicina Generale e pochissimi sono stati gli studi che già in fase pre-registrativa hanno coinvolto il medico di medicina generale (MMG), a differenza di quanto invece accaduto per la ricerca epidemiologica e osservazionale.

Le mutate condizioni legate all'assistenza sanitaria e la richiesta sempre più pregnante di un più attento impegno delle risorse, comporta inevitabilmente la necessità di ottenere un numero maggiore di dati provenienti dalla ricerca quali-quantitativa come ad esempio studi sull'aderenza e sulla persistenza delle terapie farmacologiche per i pazienti cronici e sugli outcome clinici.

La Medicina Generale in questo nuovo contesto deve assumere un ruolo da protagonista.

SIMG ha fatto della ricerca una mission che ha sempre perseguito consapevole del fatto che possa e deve essere parte integrante dell'assistenza quotidiana.

Se è vero l'aforisma che dice che dove si fa ricerca si cura meglio, la curiosità nei confronti degli eventi quotidiani e la volontà di sistematizzare i dati che ogni giorno si raccolgono, devono essere parte integrante del nostro lavoro a servizio della Medicina Generale e della Comunità Scientifica.

Ne sono testimoni gli studi svolti e gli articoli scientifici pubblicati che provengono da due importanti reti create da SIMG che attivamente lavorano nel quotidiano a questo scopo (HealthSearch e Pharmasearch).

SIMG ritiene che la rete di questi medici debba essere rivitalizzata con nuovi stimoli di ricerca che provengono dalle proprie aree cliniche, dalle istituzioni sia italiane sia straniere sia dall'industria farmaceutica per nuovi fronti di ricerca clinica.

SIMG ha predisposto un questionario conoscitivo rivolto ai propri soci che ha lo scopo di creare un database in grado di profilare i ricercatori sulla base della loro esperienza, della loro organizzazione, delle loro aspirazioni affinché al ricercatore possa essere affidata una ricerca su misura e conforme alle sue peculiari caratteristiche.

L'adesione alla rete è aperta a tutti i MMG della nostra Società Scientifica e pertanto, se sei interessato a far parte di questo gruppo di medici, ti chiediamo di compilare il questionario che trovi sul sito www.simg.it (censimento conoscitivo dei ricercatori SIMG)

Tutti i dati raccolti ci permetteranno di creare una rete di medici suddivisi per area geografica, disponibilità di ruolo all'interno della rete e interesse a specifiche tipologie di studio.

Claudio Cricelli
Presidente SIMG

Ovidio Brignoli
Presidente
Fondazione SIMG

Aurelio Sessa
Responsabile
Ricerca Clinica SIMG