

## **Decalogo sull'utilizzo dei 5ari nella pratica clinica: nuove evidenze e indicazioni utili**

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 (Dutasteride , Finasteride) detti 5-ARI nell'indicazione approvata del trattamento dei disturbi collegati all'ipertrofia prostatica benigna. (LUTS/IPB)

La commissione, \_ 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.

### A) EVIDENZE

1. I 5-ARI, in monoterapia o in combinazione con  $\alpha$ -litici, riducono il rischio di progressione di malattia rispetto al placebo e alla monoterapia con  $\alpha$ -litici in modo clinicamente rilevante
2. La monoterapia con  $\alpha$ -litici non modifica la progressione della malattia nel lungo termine
3. La terapia di combinazione 5-ARI/ $\alpha$ -litici nei pazienti con LUTS correlati all'IPB (LUTS/IPB) a rischio di progressione (volume prostatico  $\geq 30$ 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 5ARI e sviluppo di tumori prostatici di alto grado
10. Si conferma il favorevole bilancio rischio/beneficio della terapia dei LUTS/IPB con 5ARI.

## B) INDICAZIONI PER L'UTILIZZO

1. Nei pazienti con LUTS/IPB a rischio di progressione è preferibile
  - a. Utilizzare i 5-ARI
  - b. Utilizzare la terapia di combinazione con  $\alpha$ -litici per ottenere la migliore efficacia
2. PSA in corso di trattamento con 5-ARI
  - a. Per la corretta interpretazione del PSA totale la terapia con 5-ARI non dovrebbe essere interrotta
  - b. Iniziando una terapia con 5-ARI il valore del nadir del PSA è il parametro più importante da valutare
  - c. 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
  - d. 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.
  - e. 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 A CUI VIENE CONSIGLIATA UNA TERAPIA CON 5-ARI

1. Ho letto che il farmaco influenza il PSA; se prendo il farmaco rischio che la diagnosi di un tumore della prostata sia ostacolata?
  - a. 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.
2. Ho letto che il farmaco influenza il PSA; quando faccio il controllo devo sospendere la terapia?
  - a. 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.
3. 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?
  - a. 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

- b. 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
- c. 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
- d. 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)