



TERAPIA MEDICA E QUALITA' DI VITA DEL PAZIENTE

Francesco Greco
Professore Associato di Urologia, Università AKH di Vienna
Direttore UOC di Urologia,
Policlinico S. Pietro
Fondatore Centro Salute Uomo
Bergamo

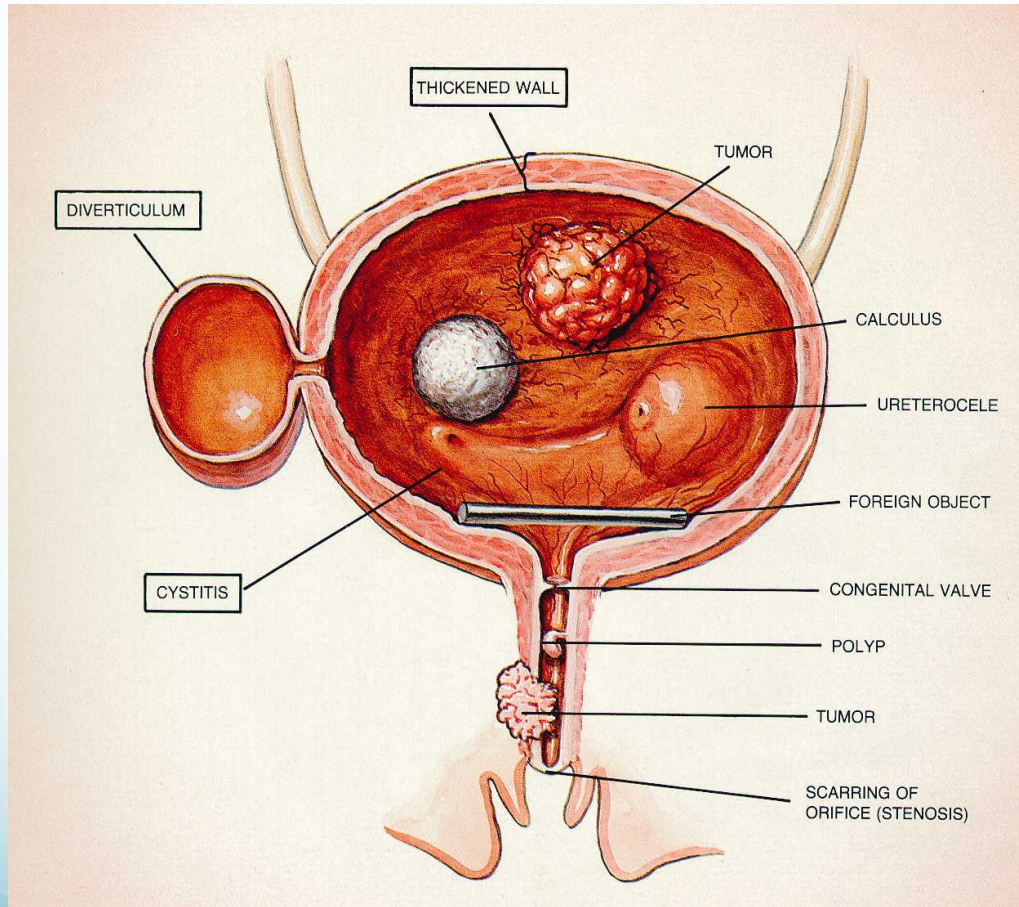
Lower Urinary Tract Symptoms

- Sintomi della fase del **riempimento** (storage)
Urgenza minzionale, pollachiuria, nicturia, incontinenza da urgenza, tenesmo vescicale

- Sintomi della fase dello **svuotamento** (voiding)
mitto indebolito, mitto intermittente, esitazione minzionale, uso del torchio addominale, gocciolamento terminale, incontinenza da sovradistensione vescicale

DISTURBI DEL RIEMPIMENTO

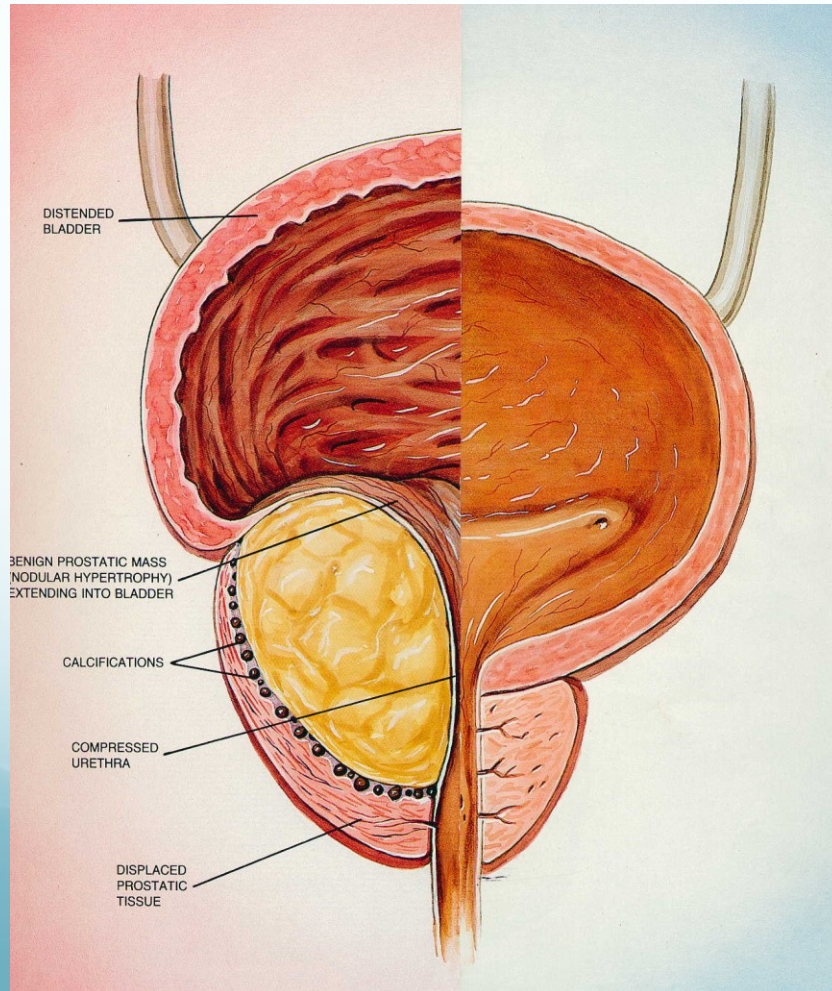
LE CAUSE



- PSICOGENE
- NEUROLOGICHE
- INFEZIONI
- CALCOLI
- OSTRUZIONE
- TUMORI
- MALATTIE
DA ORGANI VICINI

DISTURBI DELLO SVUOTAMENTO

LE CAUSE OSTRUTTIVE



IPERPLASIA

PROSTATICA

BENIGNA

Olmsted county study

2115 uomini - 40-79 a
circa 25% sottoposti a
IPSS + Flussometria + ECO

INCREMENTO PROGRESSIVO
DI VOLUME

+ 1,6% all'anno

Prostate più grandi
alla baseline

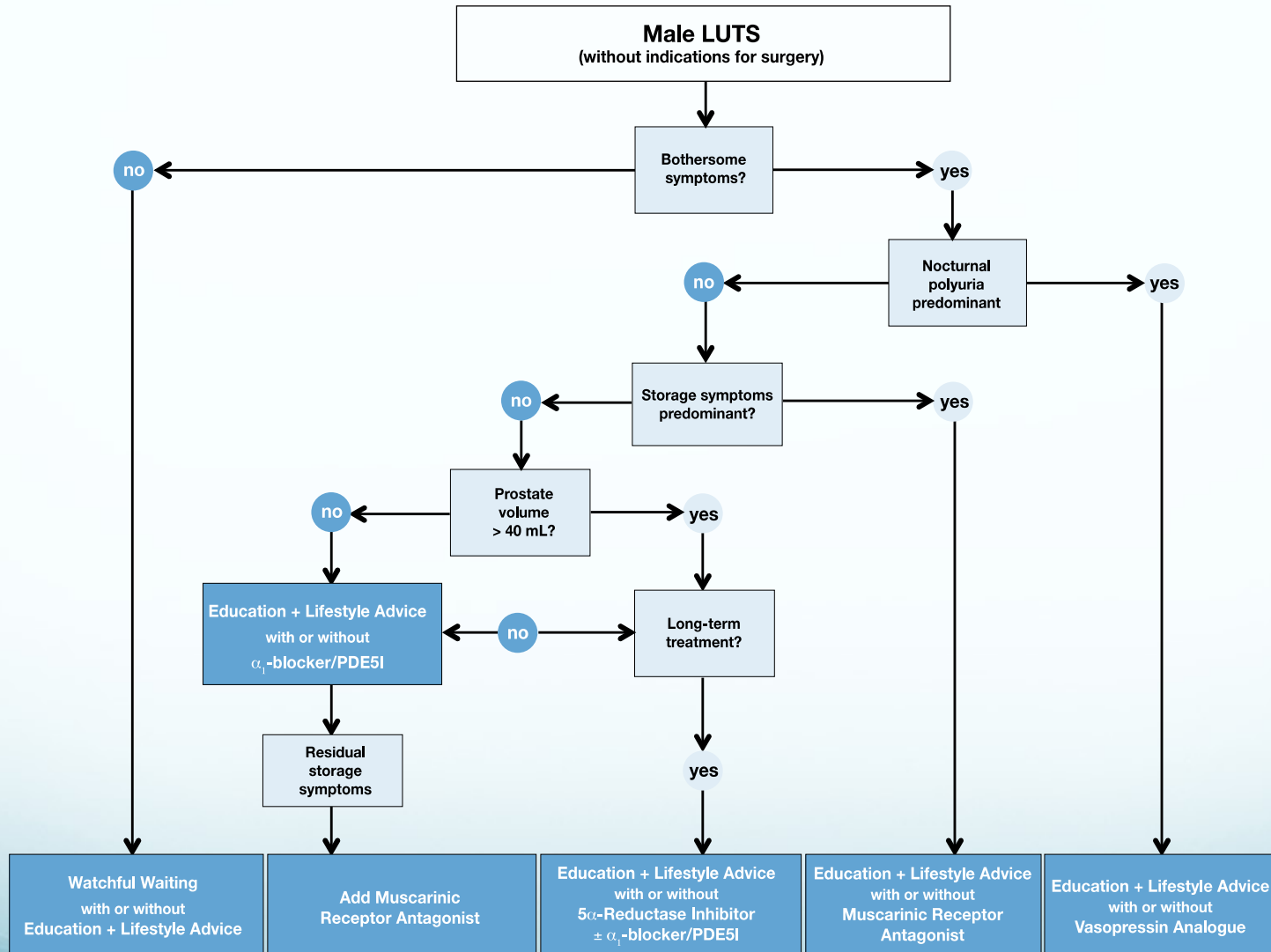
Incremento di volume
più rapido

Definizione di progressione della IPB (secondo MTOPS)

Il primo verificarsi di un aumento dal basale di:

- **≥4 punti del IPSS**
- **Insufficienza renale**
- **IVU ricorrenti**
- **AUR e necessità di intervento chirurgico IPB correlato**
- **Incontinenza urinaria**

LUTS: Algoritmo EAU per Terapia Medica



Watchful waiting

Stile di vita:

ridurre l'assunzione di liquidi nelle ore serali

evitare/moderare il consumo di bevande alcoliche e di caffeina

rieducare la funzione della vescica

rivedere l'assunzione dei farmaci

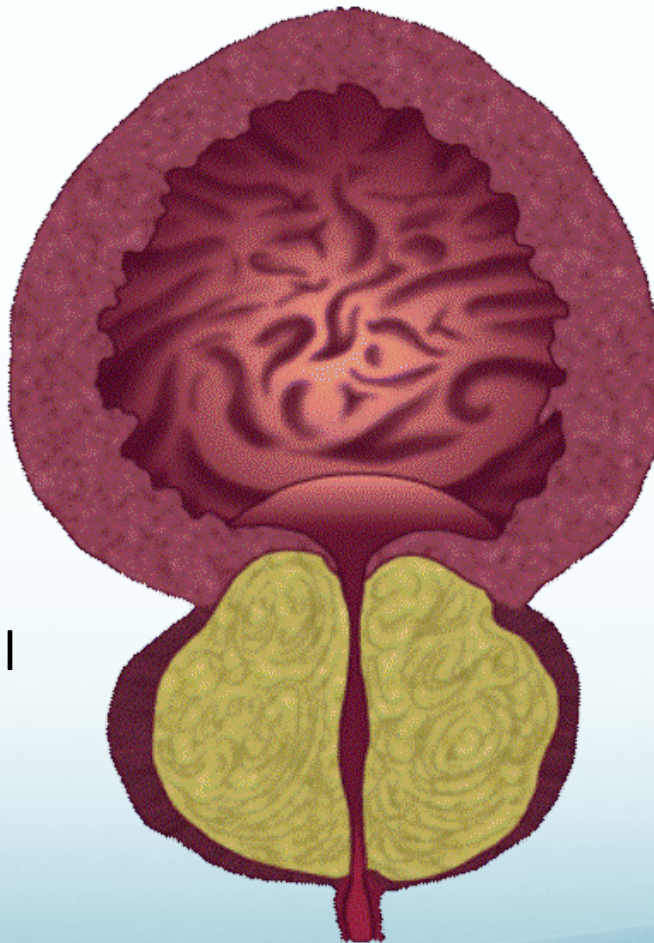
trattamento della stipsi

Obiettivi della terapia farmacologica nell'IPB

Prevenire la progressione dell'IPB

Influire sul processo patologico, riducendo il volume della prostata

Migliorare e mantenere il flusso urinario nel lungo termine



Migliorare i LUTS e ridurre il fastidio nel lungo termine

Ridurre il rischio di insorgenza di complicanze gravi

Doppio beneficio, rapido e duraturo

Alfa litici		Inibitori della 5 α -reduttasi
✓	<i>Miglioramenti dei sintomi/flusso</i>	✓
✓	<i>Rapido effetto terapeutico in 1-2 settimane</i>	X
✓	<i>Prevenzione della progressione sintomatica in poco tempo</i>	✓
X	<i>Mantenimento del miglioramento dei sintomi</i>	✓
X	<i>Riduzione VP</i>	✓
X	<i>Mantenimento riduzione VP</i>	✓
X	<i>Riduzione del rischio a lungo termine di AUR e chirurgia</i>	✓

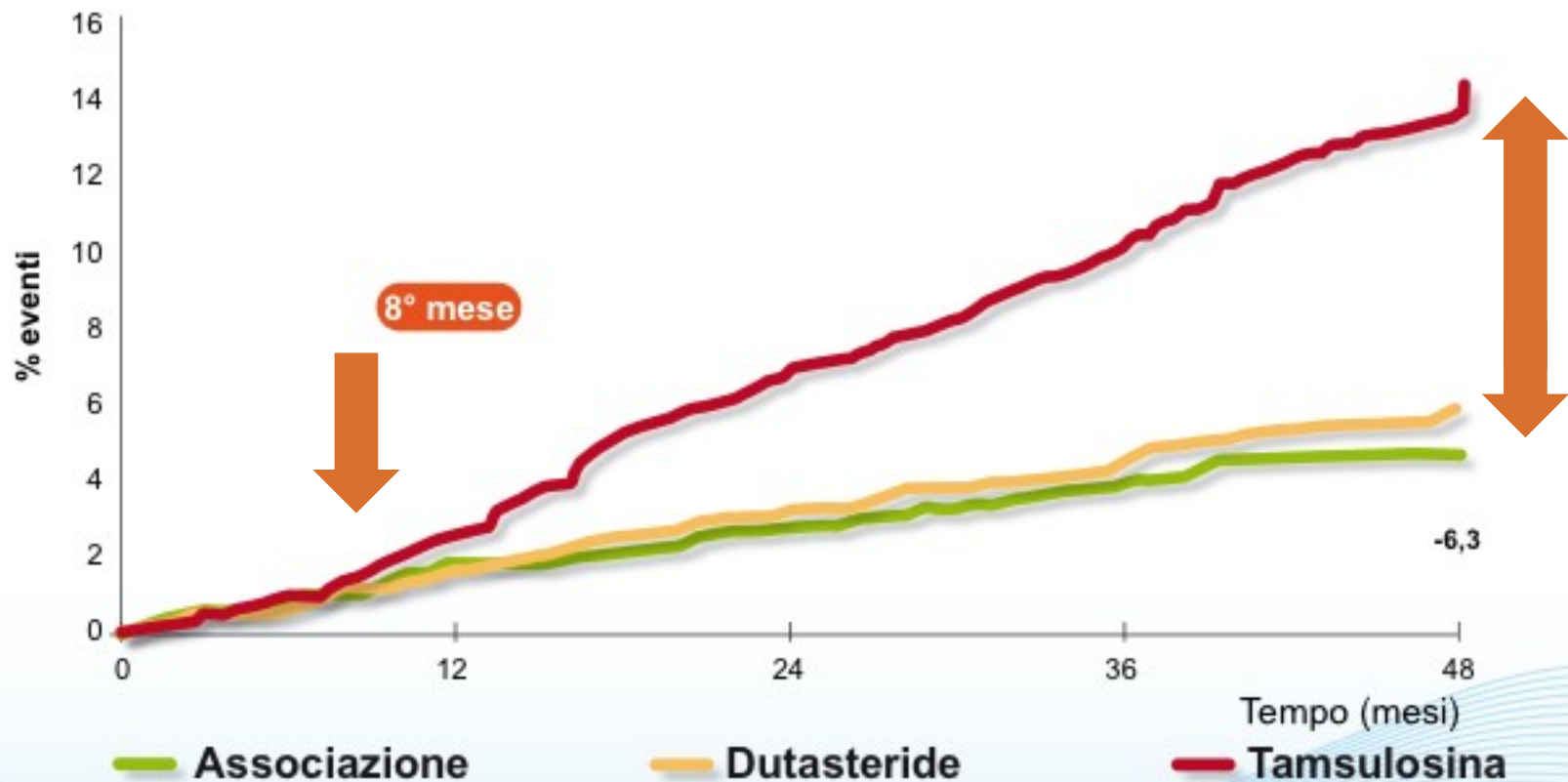
1. Madersbacher S et al. Eur Urol 2004; 46: 547-54

2. Roehrborn C et al. J Urol 2008; 179: 616-21

3. Roehrborn C, Heaton J. Eur Urol Suppl 2006; 5: 716-21

End point primario a 4 anni:

A partire dall' 8° mese è stata osservata un'incidenza più elevata di AUR o di ricorso a chirurgia IPB-correlata nel braccio di trattamento con alfa-litici



Il margine di questa differenza è aumentato nel tempo fino al 48° mese

Posticipare l'associazione di dutasteride alla terapia con α -litico aumenta il rischio di outcome negativi

- Posticipare di 30 giorni l'inizio della terapia concomitante con dutasteride negli uomini sottoposti a trattamento con α -litico porta in media a:

18,6%

Aumento
del rischio di AUR



26,7%

Aumento
del rischio di ricorso ad intervento
chirurgico IPB-correlato



QUINDI...

Negli uomini con LUTS moderati/gravi da IPB e rischio di progressione, la terapia di associazione dutasteride + tamsulosina offre un beneficio clinico significativamente superiore rispetto alle singole monoterapie

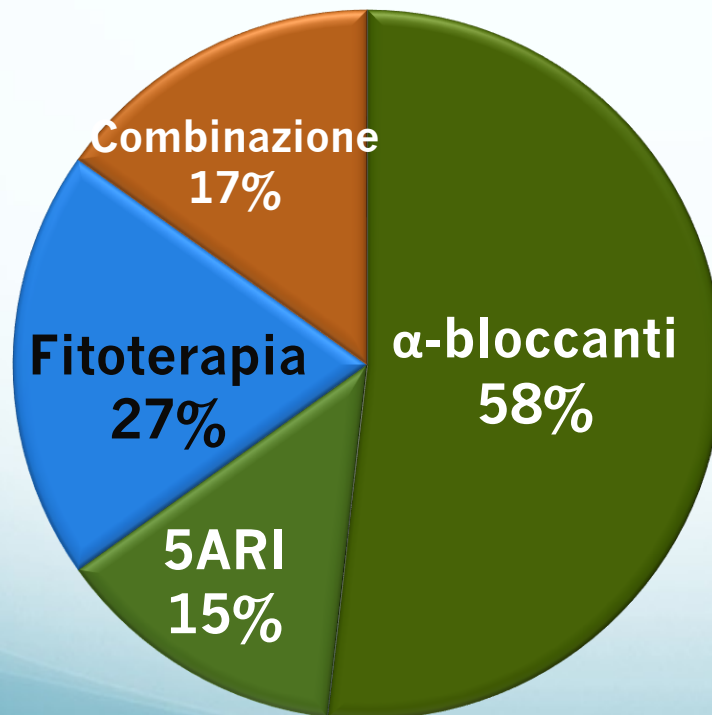
- **Riduzione rapida e mantenuta nel tempo della sintomatologia**
- **Riduzione del rischio di AUR e ricorso ad intervento chirurgico IPB-correlato verso l'alfabloccante**

La monoterapia con α -bloccanti è il trattamento medico principale dell'IPB



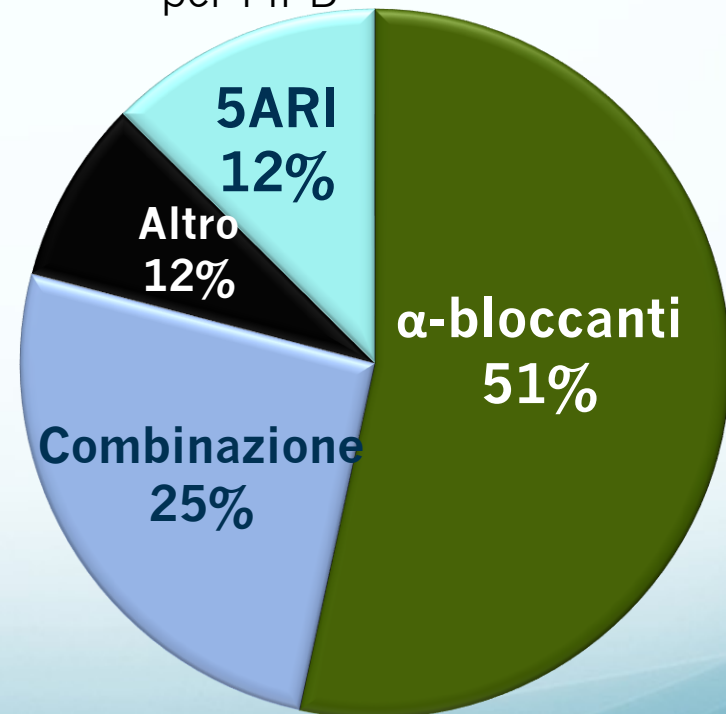
TROPHEE¹
n=1098

Studio osservazionale condotto su uomini a cui il MMG aveva prescritto un trattamento medico per l'IPB



CanBas²
n=849

Studio prospettico condotto su uomini a cui l'urologo aveva prescritto un trattamento medico per l'IPB

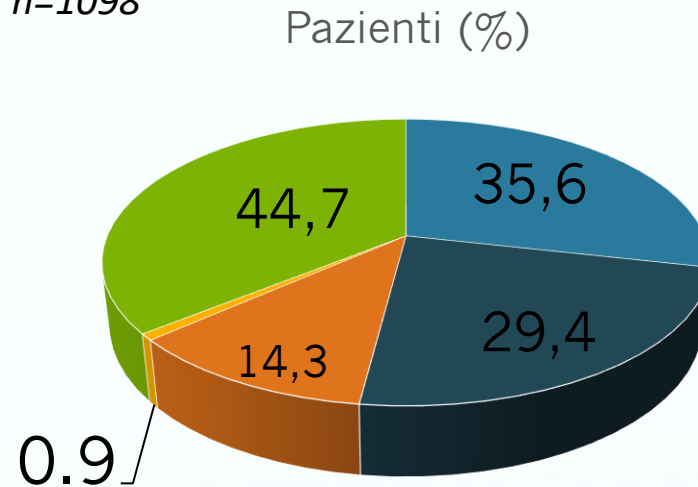


Il bisogno clinico insoddisfatto rimane elevato nei pazienti IPB trattati prevalentemente con α -bloccanti e fitoterapici

Studio osservazionale cross-sectional condotto da MMG in Francia su maschi ≥ 50 anni con diagnosi da almeno 1 anno e in trattamento per LUTS/IPB



TROPHEE Study n=1098



- Ridotta QoL (IPSS-Q8 \geq 3)
- Sintomi in peggioramento (VNS \leq -1)
- Almeno 1 outcome insoddisfacente

- Sintomi persistenti (IPSS \geq 12)
- Elevato fastidio (BII \geq 9)



Raccomandazione

Recommendation	LE	GR
Combination treatment with an α_1 -blocker together with a 5α -reductase inhibitor <u>can be offered</u> to men with troublesome moderate-to-severe LUTS, enlarged prostate and reduced Q_{max} (men likely to develop disease progression).	1b	A

Recommendation	LE	GR
<u>Offer</u> combination treatment with an α_1 -blocker and a 5α -reductase inhibitor to men with moderate-to-severe LUTS and <u>risk of disease progression</u> (e.g. prostate volume > 40 mL).	1b	A

Quale 5ARI?

5ARI: caratteristiche farmacologiche

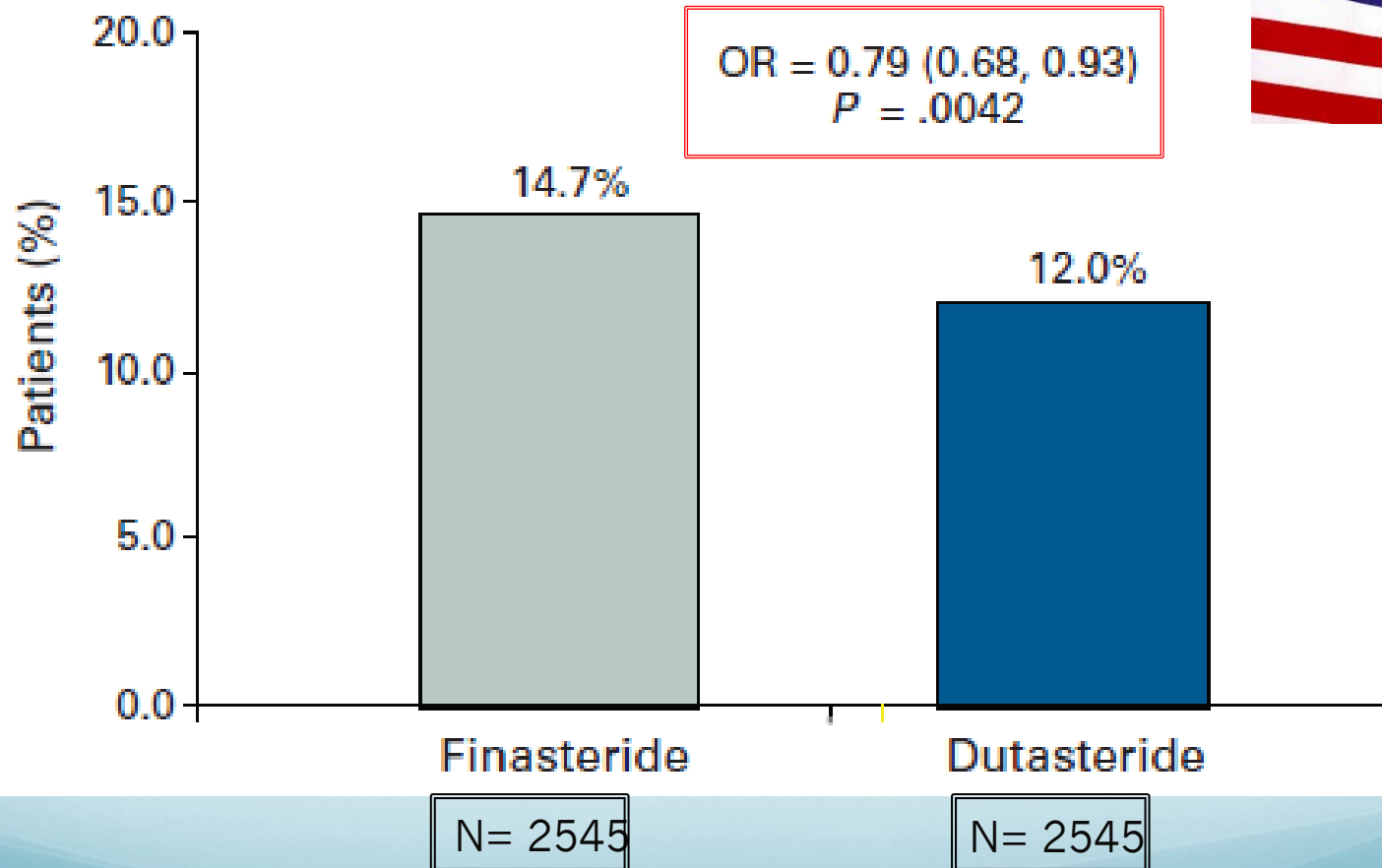
Variabili	Finasteride	Dutasteride
Inibizione 5AR	Tipo 2	Tipo 1 e Tipo 2
Dosaggio (mg/die)	5.0	0.5
Biodisponibilità orale (%)	63	60
Legame proteine plasmatiche	90%	99.5%
Steady State	>3 settimane	24 settimane
Picco conc. plasmatica (h)	1-2	2-3
Emivita	6 ore	5 settimane
Soppressione DHT	71%	95%

Dutasteride vs Finasteride

Gli studi osservazionali o di “REAL LIFE”

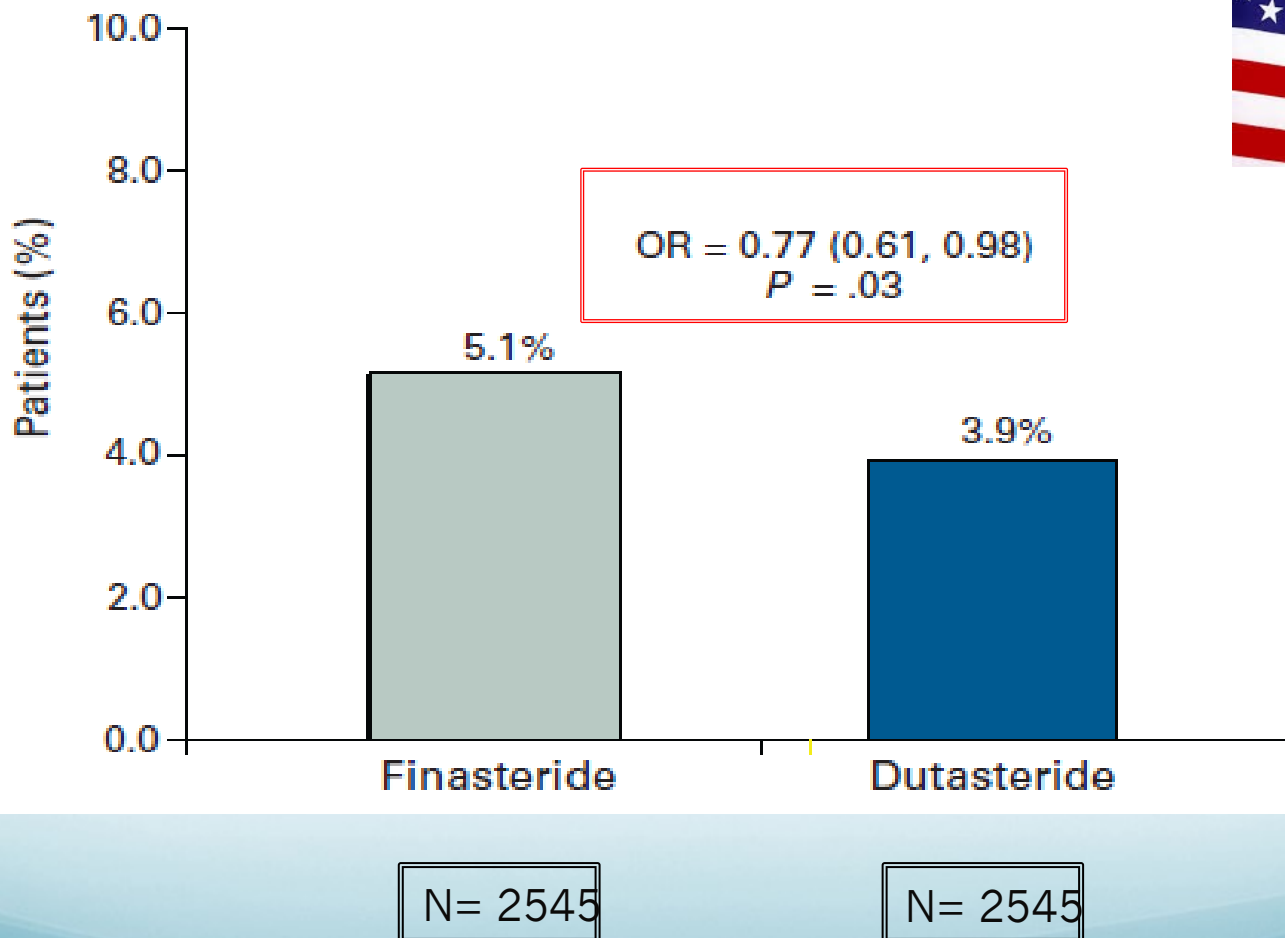


Incidenza di Ritenzione Urinaria Acuta Pazienti con IPB di età ≥ 65 anni



Incidenza di Chirurgia IPB-correlata

Pazienti con IPB di età ≥ 65 anni





Dutasteride vs Finasteride

Analisi di Data Base Amministrativi Italiani



Confronto Dutasteride vs Finasteride Popolazione

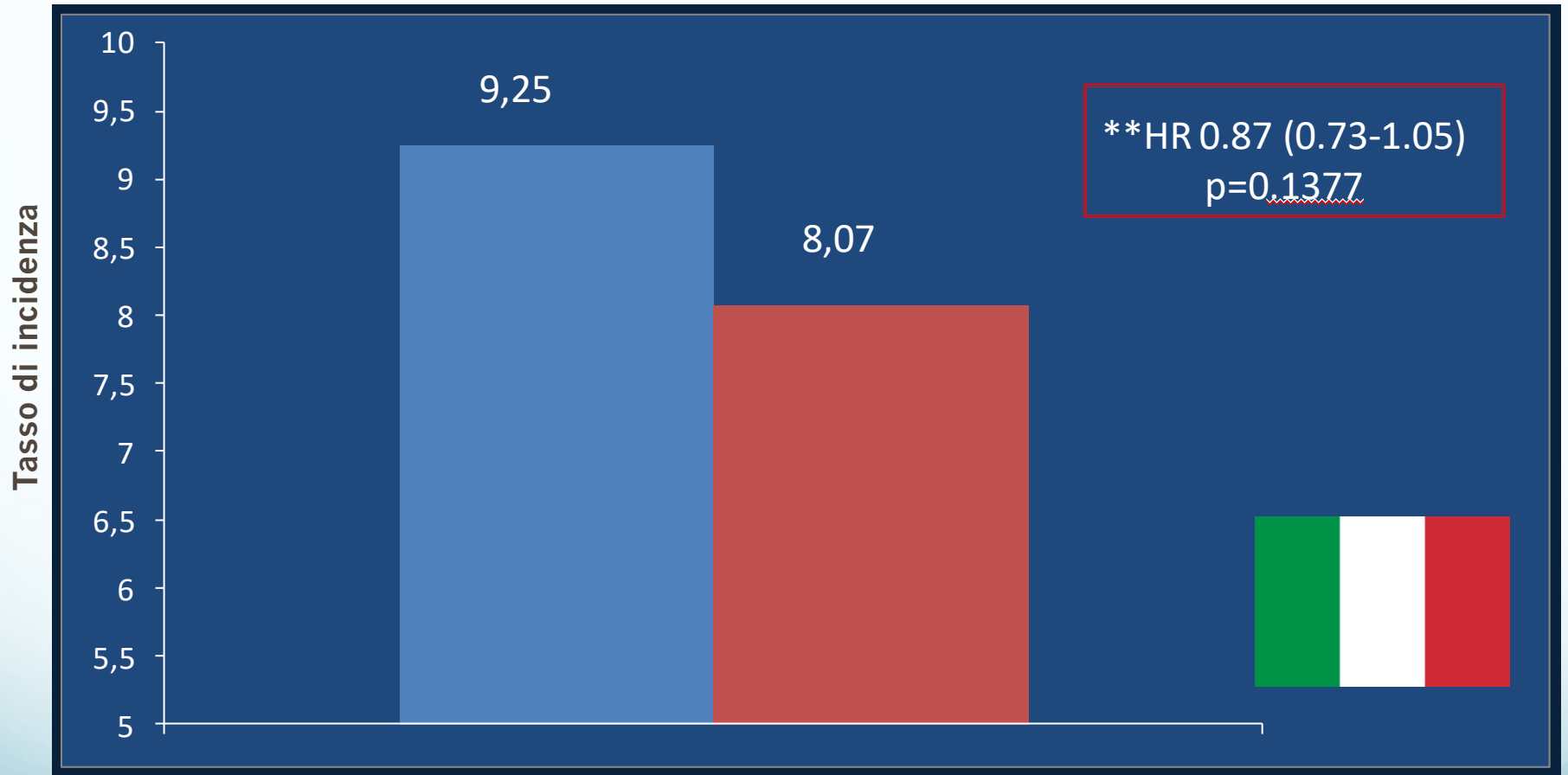
Table 2.

Patients' characteristics according to drug used (finasteride or dutasteride) after propensity score matching.

Variable	Finasteride (6362 pz) N (%)	Dutasteride (6362 pz) N (%)	Standardized difference (%)
Mean Age (mean ± SD)	71.68 (8.42)	71.62 (8.46)	0.71092
Age			
40-55	175 (2.75)	178 (2.80)	0.28712
56-65	2641 (41.51)	2647 (41.61)	0.19137
66-75	2589 (40.69)	2589 (40.69)	0.00000
76-85	957 (15.04)	948 (14.90)	-0.39649
Charlson score			
0	5294 (83.21)	5312 (83.50)	0.75957
1-2	695 (10.92)	686 (10.78)	-0.45479
>=3	373 (5.86)	364 (5.72)	-0.6056
Previous hospitalization for BPH (non surgical reasons)	528 (8.30)	533 (8.38)	0.28427
Previous hospitalization for BPH-related surgery	19 (0.30)	32 (0.50)	3.23449
Previous BPH complications (severity factors)	292 (4.59)	272 (4.28)	-1.52745
Previous alphablockers therapy	3890 (61.14)	3893 (61.19)	0.09675

* Standardized difference greater than 10% represents meaningful imbalance in explored variables between treatment groups.

Tasso di incidenza* di Ospedalizzazione per IPB



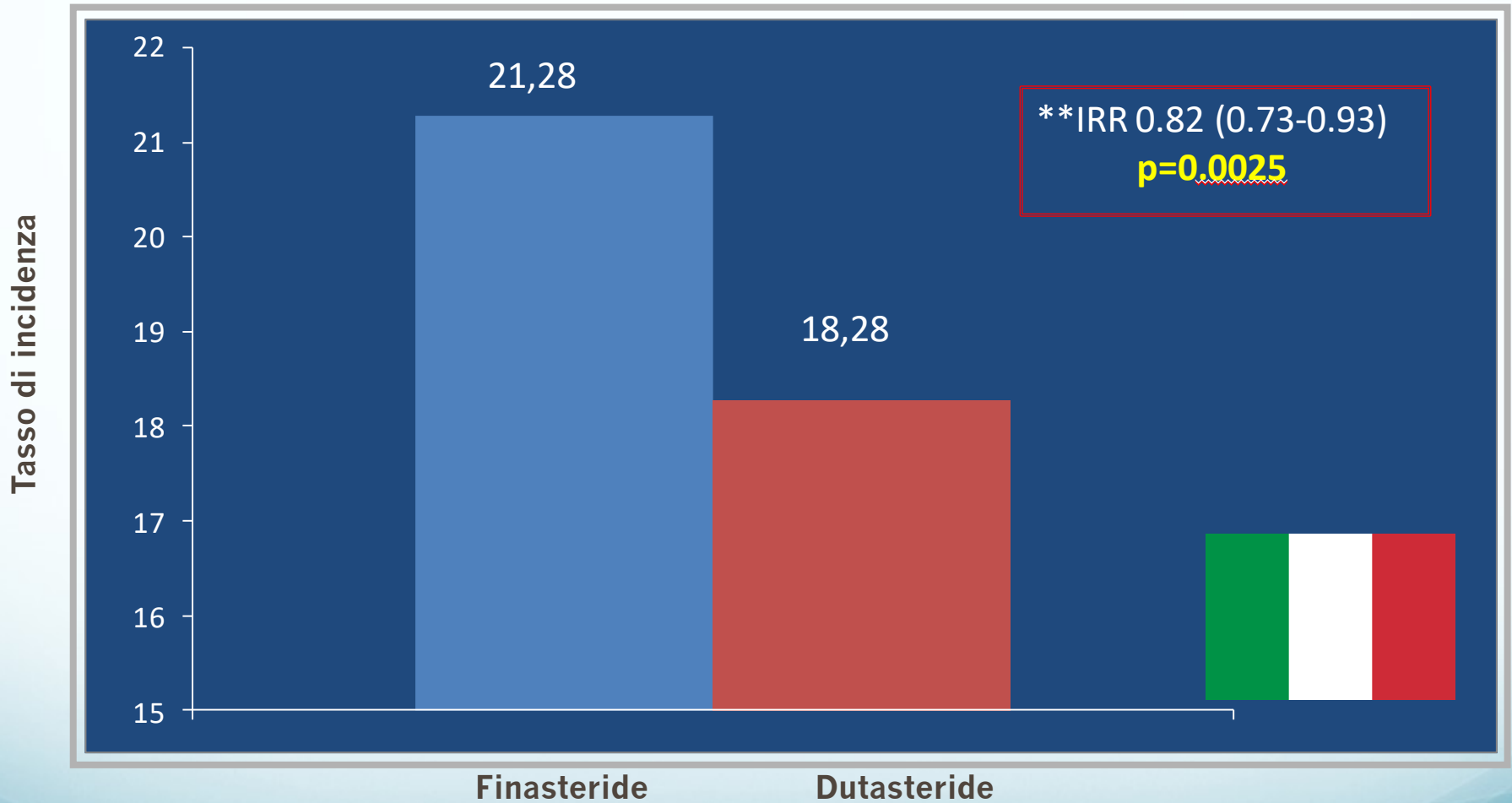
Finasteride

Dutasteride

* Nuovi casi per 1000 persone-anno

** HR = hazard ratio

Tasso di incidenza* di Ospedalizzazione per chirurgia IPB-correlata



* Nuovi casi per 1000 persone-anno

** HR = hazard ratio

Confronto Dutasteride vs Finasteride

Conclusioni degli autori

- I pazienti trattati con dutasteride hanno una **minore probabilità** di andare incontro a **ricoveri per IPB** e a **chirurgia IPB-correlata**
- Grazie alla duplice inibizione degli isoenzimi 5AR e alla più lunga emivita, **dutasteride sembra essere più efficace di finasteride**

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Rates of prostate surgery and acute urinary retention for benign prostatic hyperplasia in men treated with dutasteride or finasteride



Josephina G. Kuiper^{1*}, Irene D. Bezemer¹, Maurice T. Driessen², Averyan Vasylyev³, Claus G. Roehrborn⁴, Femie J. A. Penning-van Beest¹ and Ron M. C. Herings¹

17.600 pazienti

Conclusions

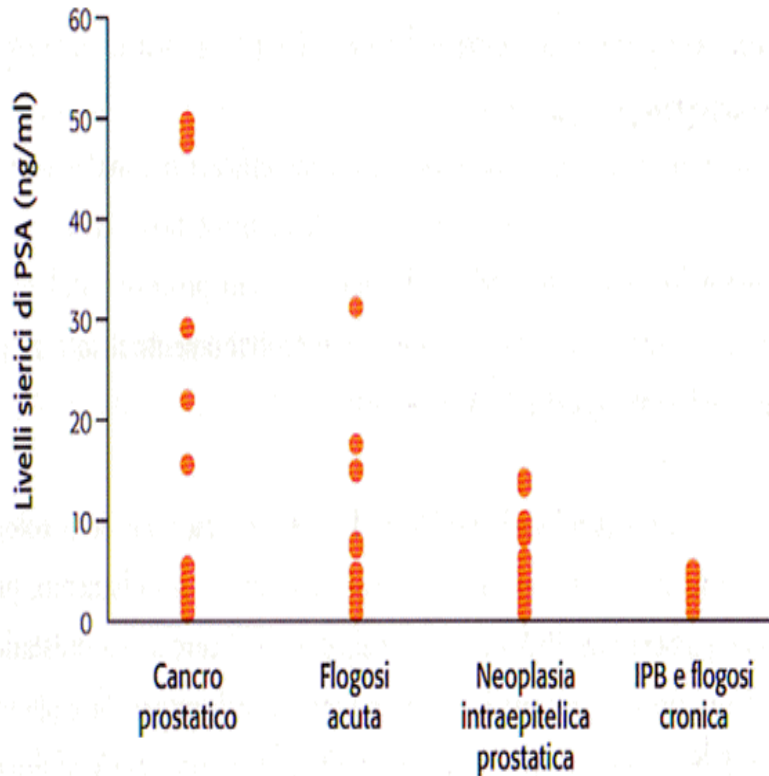
In conclusion, the risk of BPH-related prostate surgery was lower among men using dutasteride than among men using finasteride. This association was present among men treated with 5-ARI monotherapy as well as men treated with 5-ARI combination therapy. The difference in surgery rates was limited to BPH patients treated in secondary care.

5ARI e PSA



PSA: marker organo - specifico

FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE IL PSA



Attività fisica

Nessuno

Infezione urinaria

Aumento

Volume ghiandola

Aumento

CaP

Aumento

Eta'

Aumento

Eiaculazione

Aumento

Esplorazione rettale

Aumento

Massaggio prostatico

Aumento

TRUS

Aumento

Cistoscopia

Aumento

Biopsia

Aumento

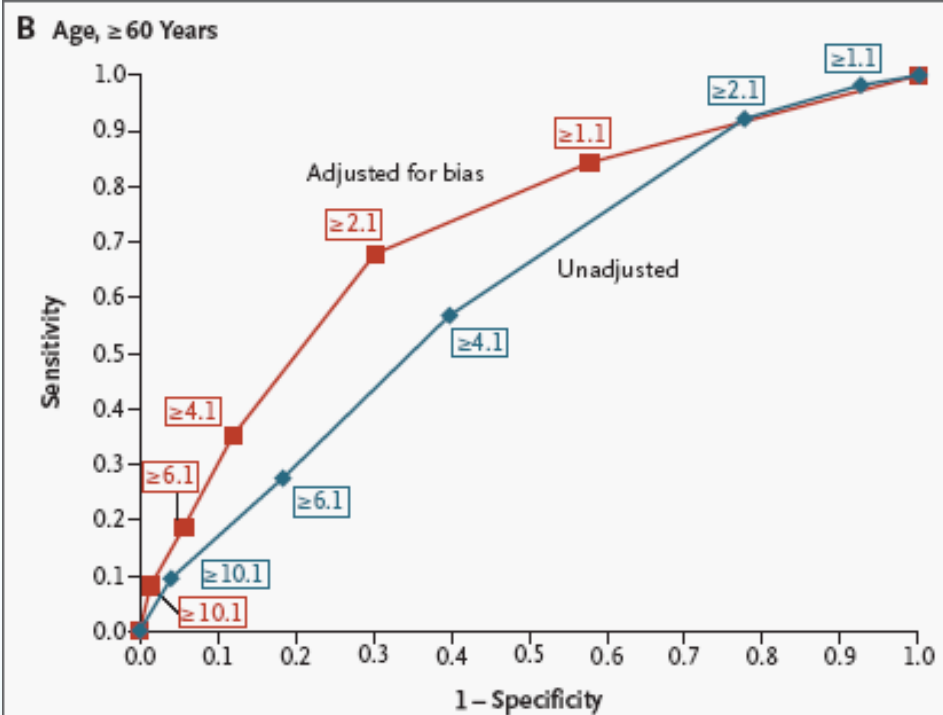
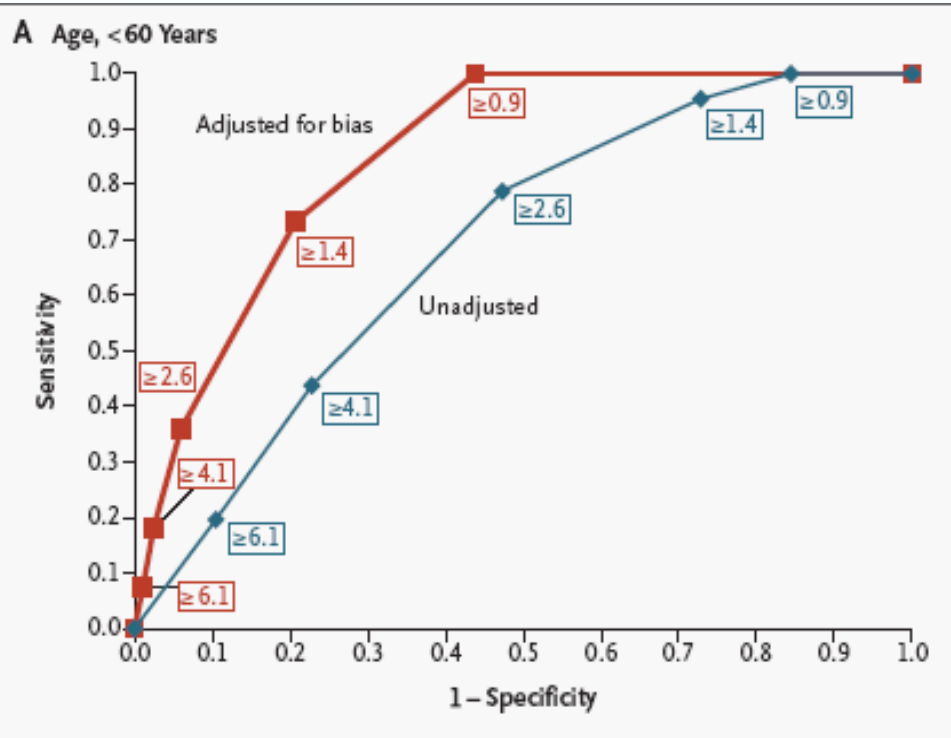
Catetere a permanenza

Aumento

Ciclismo

Aumento

Cut off del PSA



Età < 60 anni migliore accuratezza per valori di 2,5 ng/ml

Età > 60 anni migliore accuratezza per valori di 4 ng/ml

Rapporto tra il PSA libero e il PSA totale

- **La concentrazione sierica totale di PSA comprende il PSA libero e il PSA legato all'inibitore delle proteasi α -1-antichimotripsina**
 - Test diagnostici specifici per il PSA libero consentono di stabilire il rapporto tra il PSA libero e il PSA totale
- **La percentuale di PSA libero è solitamente inferiore negli uomini con carcinoma prostatico, rispetto a quella rilevata nei soggetti con ingrossamento benigno della prostata**
- **Pertanto, il rapporto libero/totale fornisce un algoritmo clinico utile per aumentare il valore predittivo per la rilevazione dei tumori maligni.**
- **Un livello di PSA libero pari al 10% viene utilizzato attualmente come cut-off per la biopsia nelle linee-guida dell'NCCN negli Stati Uniti**

De Angelis G, et al. Rev Urol 2007; 9:113–123

Linee-guida dell'NCCN per la pratica clinica in oncologia: Rilevazione precoce del carcinoma prostatico V2 2010;

www.nccn.org

Linee-guida 2009 dell'EAU sul carcinoma prostatico; www.uroweb.org

Velocità del PSA

- **Velocità del PSA (PSAV) = Tasso di variazione del PSA nel corso del tempo**
 - **Il valore di PSAV è più alto negli uomini affetti da carcinoma prostatico, rispetto a quanto rilevato nei soggetti con IPB**
 - **Razionale per l'utilizzo nell'aumentare la specificità del PSA per il carcinoma prostatico**
 - **Le linee-guida formulate dall'ente statunitense National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raccomandano un cut-off della PSAV per la biopsia pari a 0,35 ng/mL/anno negli uomini con PSA < 4 ng/mL e pari a 0,75 ng/mL/anno negli uomini con PSA di 4–10 ng/mL ***

** La misurazione dovrebbe essere effettuata su almeno tre campioni consecutivi prelevati in un intervallo di tempo pari almeno a 18-24 mesi*

PSA: "Quanto aspettare prima di ripetere PSA alterato per fattori "estranei"?

- l'emivita del PSA è 2,3-3,2 giorni (PSA libero ha emivita più breve, < 2 ore)
- dopo eiaculazione il ritorno a valori base avviene in 48 ore

(Tchetgen 1996)

- dopo ritenzione urinaria, il PSA si riduce del 50% a 24-48 ore dalla risoluzione
(Semjonow 1995)
- dopo biopsia prostatica, il ritorno a valori basali avviene dopo 14-30 gg
(Oesterling 1993, Deliveliotis 1994)
- effettuare il prelievo di PSA prima di manipolazioni.

Monitoraggio del PSA: dalla “regola del raddoppio” alla “regola del Nadir”

Lo studio Reduce ha **dimostrato i limiti della “regola del raddoppio”** in quanto i livelli di PSA nei pazienti trattati con dutasteride continuano a diminuire nel tempo¹

Finasteride RCP



I livelli di PSA si riducono con l'impiego dei 5ARI di circa il 50%

Nei pazienti trattati con finasteride per sei mesi o più, (come dimostrato nello studio Pless) i **valori del PSA devono essere raddoppiati** se confrontati con il range normale degli uomini non trattati²



Dutasteride RCP



I pazienti in trattamento con Avodart devono avere una **nuova valutazione del PSA basale stabilita dopo 6 mesi di trattamento con Avodart**. In seguito si raccomanda di controllare i valori di PSA regolarmente. **Qualsiasi aumento confermato rispetto al livello più basso di PSA (Nadir) durante il trattamento con Avodart può segnalare la presenza di cancro alla prostata³**

Tutte le analisi condotte sono concordi nell'affermare che la regola del nadir sia più affidabile rispetto ai criteri precedenti e quindi come l'accuratezza diagnostica del PSA in corso di terapia con dutasteride non sia solo mantenuta ma migliorata⁴

**Studio
REDUCE**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

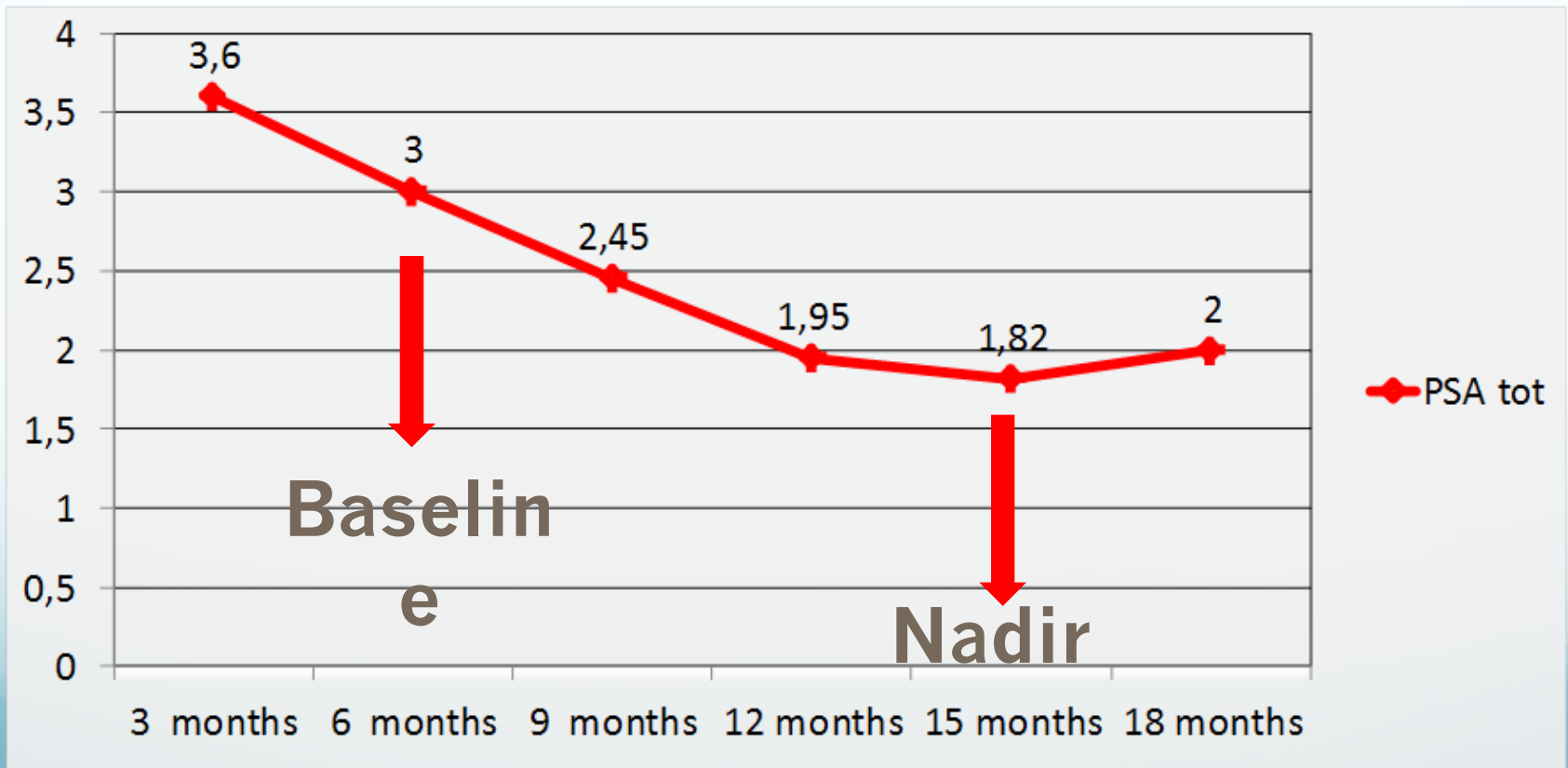
ORIGINAL ARTICLE

**Effect of Dutasteride on the Risk
of Prostate Cancer**

Gerald L. Andriole, M.D., David G. Bostwick, M.D., Otis W. Brawley, M.D.,
Leonard G. Gomella, M.D., Michael Marberger, M.D., Francesco Montorsi, M.D.,
Curtis A. Pettaway, M.D., Teuvo L. Tammela, M.D., Claudio Teloken, M.D., Ph.D.,
Donald J. Tindall, Ph.D., Matthew C. Somerville, M.S., Timothy H. Wilson, M.S.,
Ivy L. Fowler, B.S.N., and Roger S. Rittmaster, M.D.,
for the REDUCE Study Group*

Dutasteride e PSA – studio REDUCE

Dutasteride migliora la performance diagnostica del PSA nell'identificazione del carcinoma prostatico



available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology



Platinum Priority – Editorial

Referring to the article published on pp. 183–190 of this issue

Making an Imperfect Marker Better

Stephen J. Freedland^a, Gerald L. Andriole^{b,*}

^a Durham VA and Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA

^b Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

If men in the placebo arm of REDUCE had been biopsied only according to the National Comprehensive Cancer Network guidelines for using PSA changes (ie, PSA rise >0.35/yr or 0.75/yr depending on baseline PSA level), 36% of the high-grade cancers would have been missed in the placebo arm (unpubl. data, M. Emberton, London, UK). This suggests that **in clinical practice, the use of PSA rises may lead to fewer “missed” high-grade cancers in men on dutasteride.**

L’uso della “regola del nadir” può portare a **meno tumori di alto grado “persi”** nei soggetti trattati con dutasteride

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology



Platinum Priority – Editorial

Referring to the article published on pp. 183–190 of this issue

Making an Imperfect Marker Better

Stephen J. Freedland^a, Gerald L. Andriole^{b,*}

^aDurham VA and Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA

^bWashington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

4. Does 5 α -reductase inhibitor therapy in men with a prior negative biopsy help avoid future unnecessary biopsies?

As noted, even with very low-risk men (ie, PSA <0.5 ng/ml), we have some chance of finding high-grade cancer on biopsy. If we do not biopsy them, we will miss some high-grade cancers, although 99% of these men will not have high-grade cancer. Thus avoiding “unnecessary” biopsies necessarily comes at the price of missing some cancers and even some high-grade cancer. Importantly, given that 5-ARIs improve the ability of PSA to detect cancer, it is clear that whatever risk threshold one considers “low-enough risk” not to biopsy, it will include more men when treated with a 5-ARI. Thus we are of the opinion that 5-ARI therapy can reduce the number of men undergoing “unnecessary” biopsies in clinical practice.

Siamo dell'opinione che la terapia con 5ARI possa **ridurre il numero di soggetti sottoposti a biopsie non necessarie** nella pratica clinica

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology



Platinum Priority – Editorial

Referring to the article published on pp. 183–190 of this issue

Making an Imperfect Marker Better

Stephen J. Freedland^a, Gerald L. Andriole^{b,*}

^aDurham VA and Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA

^bWashington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

5. Conclusions

By suppressing PSA from benign prostate tissue and indolent prostate cancers, dutasteride enhances the ability of a rising PSA to define a group of men at increased risk of clinically significant prostate cancers. At the same time, fewer high-grade cancers are missed, most likely because biopsy is more accurate in smaller prostates and the noise of BPH-related PSA changes is minimized. Finally, dutasteride

- Dutasteride **migliora la capacità di riconoscere soggetti ad aumentato rischio di CaP clinicamente significativi**
- Meno CaP di alto grado sono persi

Follow-up- Linee guida EAU

α 1-blockers, muscarinic receptor antagonists, PDE5Is or the combination of α 1-blockers + 5-ARIs :

- Evaluation 4-6 weeks after drug initiation to determine the treatment response
- US, IPSS, uroflowmetry and PVR volume
- at 6 months and then annually, provided there is no deterioration of symptoms or development of absolute indications for surgical treatment

5-ARIs:

- after 12 weeks and 6 months to determine their response and adverse events
- A new baseline PSA should be determined at 6 months, and any confirmed increase in PSA while on 5-ARIs should be evaluated.



Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy?

Luca Cindolo^{1*}, Luigella Prozzi², Petros Sountoulides³, Caterina Fanizzi², Marilena Romero², Pietro Castellan⁴, Alessandro Antonelli⁵, Claudio Simeone⁵, Andrea Tubaro⁶, Cosimo de Nunzio⁶ and Luigi Schips¹

Patient adherence to pharmacotherapy for BPH is low.

The need for combining two drugs to treat BPH represents a serious obstacle to better adherence.

Persistence on pharmacological treatment is associated with a lower rate of hospitalization for BPH-related reasons

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

