

Prescrizione off-label

tamsulosina nell'incontinenza urinaria della donna

M CORONGIU¹, G RIGON², A SARTI³, R ZIMOL^{4*}

Quesiti del medico di medicina generale

Un urologo invia al medico di medicina generale (MMG) una paziente (una donna di circa 70 anni affetta da incontinenza urinaria da urgenza e precedentemente trattata con duloxetina, ma senza giovamento) con una ricetta bianca per la prescrizione di tamsulosina a carico del SSN. La procedura "off-label" non è stata eseguita. Come si deve comportare il MMG in questi casi? Vi sono studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di tale farmaco per questa condizione?

Risposta

Nelle patologie urinarie delle donne, tamsulosina è stata testata solo in 2 studi: per il trattamento della **sindrome da vescica iperattiva**, sintomatologia che comprende urgenza minzionale associata o meno ad aumento della frequenza minzionale e/o ad incontinenza urinaria da urgenza, e per i sintomi del basso apparato urinario (LUTS)¹. **Il farmaco non ha fornito nessuna evidenza di efficacia.**

In uno dei 2 studi, di discutibile qualità scientifica, è stato utilizzato il questionario IPSS^a (*International Prostate Symptom Score*) originariamente **ideato per il sesso maschile, che non comprende alcuna domanda sull'incontinenza urinaria** e che include solo un quesito sull'urgenza minzionale.

L'utilizzo di tamsulosina, inoltre, può portare a fenomeni di ipotensione ortostatica e vertigini, eventi avversi particolarmente temibili per il rischio di cadute nelle donne anziane, quelle più frequentemente candidate al trattamento per tali disturbi.

In Italia tamsulosina non è indicata nella donna, ma è autorizzata solo per il trattamento dei sintomi della fase di svuotamento da ipertrofia prostatica ostruttiva. **La prescrizione nelle donne è un'indicazione "off-label"**.

La paziente aveva utilizzato precedentemente solo duloxetina, ma senza giovamento, infatti tale farmaco viene raccomandato (ed è autorizzato) solo per l'incontinenza urinaria da sforzo. La paziente invece, presenta un'incontinenza urinaria da urgenza, per cui sarebbe stata opportuna una terapia con un farmaco antimuscarinico, classe farmacologica raccomandata dalle linee guida²⁻⁴.

In base a queste considerazioni, il MMG deve rifiutarsi di prescrivere tamsulosina a carico del SSN e avvisare il soggetto che il farmaco prescritto dallo specialista non è autorizzato per l'incontinenza nelle donne e che lo specialista avrebbe dovuto acquisire il consenso informato della paziente.

L'incontinenza urinaria nelle donne

L'incontinenza urinaria è definita come "ogni perdita involontaria di urina".

Le donne con incontinenza urinaria (ad eccezione di quelle che presentano un'incontinenza urinaria complicata associata ad altri sintomi come dolore, ematuria, infezioni ricorrenti, incontinenza urinaria dopo pregressa radioterapia o chirurgia pelvica) possono essere identificate in 3 gruppi principali:

- **donne con incontinenza urinaria da sforzo** che si manifesta come una perdita involontaria di urina in seguito ad uno sforzo o all'esercizio fisico o a un colpo di tosse o allo starnuto¹;
- **donne con incontinenza urinaria da urgenza**, che presentano urgenza minzionale seguita da perdita involontaria di urina¹;
- **donne con incontinenza urinaria mista** ossia perdita di urina associata sia all'urgenza che allo sforzo¹.

Per l'incontinenza urinaria da urgenza e per la sindrome della vescica iperattiva, il trattamento iniziale prevede una modifica dello stile di vita come la diminuzione di peso corporeo, la riduzione dell'assunzione giornaliera di sostanze voluttuarie (the, caffè, fumo di sigaretta) e l'adozione di un programma di *bladder training*²⁻⁴ (rinvio volontario e programmato di ogni minzione).

Il trattamento farmacologico consiste nell'utilizzo di farmaci antimuscarinici il cui meccanismo d'azione è oggi attribuito principalmente ad un effetto sull'arco nervoso afferente (cioè sensibilità vescicale) senza compromissione della contrattilità detrusoriale.

Gli antimuscarinici riducono l'urgenza e la frequenza minzionale con un incremento dei volumi vuotati per minzione⁵.

In Italia gli antimuscarinici disponibili e indicati per l'incontinenza urinaria da urgenza sono: ossibutinina, tolterodina, solifenacina, fesoterodina, trospio cloruro e propiverina. La linea guida europea del 2009² e la linea guida della Società Italiana di Urologia del 2008³ non esplicitano quale farmaco di questa classe sia da preferire, mentre la linea guida del NICE del 2006 raccomanda l'utilizzo in prima battuta di ossibutinina⁴.

Duloxetina, farmaco utilizzato dalla signora del caso clinico, non va utilizzata per l'incontinenza urinaria da urgenza, ma solo per l'incontinenza urinaria da sforzo²⁻⁴, sintomo spesso causato da incompetenza sfinteriale⁶. Infatti, duloxetina inibisce a livello centrale il riassorbimento di serotonina e noradrenalina, determinando un aumento della stimolazione a livello del midollo sacrale e quindi del nervo pudendo, che innerva il muscolo sfintere dell'uretra. La contrazione del muscolo determina il restringimento dell'uretra stessa, impedendo la perdita di urine sotto sforzo⁶.

Per nessuna delle tipologie di incontinenza urinaria è raccomandato nelle donne l'uso degli antagonisti degli adrenorecettori $\alpha 1$, come tamsulosina.

L'incontinenza urinaria fa parte dei sintomi del basso apparato urinario (*Lower Urinary Tract Symptoms* denominati LUTS)¹. Questi si dividono in sintomi della fase di riempimento, sintomi della fase di svuotamento e sintomi della fase post-minzionale. **L'incontinenza urinaria si classifica tra i sintomi della fase di riempimento¹.**

a. International Prostate Symptom Score (IPSS): questionario che si compone di 7 domande che comprendono lo svuotamento incompleto, la frequenza, il mitto intermittente, l'urgenza, l'indebolimento del mitto, la stranguria e la nicturia. A ciascuna domanda è associato un punteggio da 0 a 5 secondo la frequenza, per un punteggio max di 35³.

1. MMG, Vice Segretario FIMMG Roma; 2. MMG, Verona; 3. Specialista Urologo A.O.U. I Verona; 4. Farmacista, Dialogo sui Farmaci.

*In collaborazione con la rete "Netaudit".

Negli uomini, i LUTS sono più spesso attribuiti all'ostruzione prostatica; nelle donne, le cause sono attribuite alle anomalie ormonali, al parto, all'invecchiamento, ad eventuali prolapsi urogenitali o a interventi chirurgici precedenti, ma la fisiopatologia multifattoriale di fondo è simile a quella osservata negli uomini, ad eccezione di una incidenza molto più bassa di ostruzione uretrale e ad una più alta incidenza di incontinenza sfinterica⁷.

Negli uomini per il trattamento dei LUTS da ipertrofia prostatica ostruttiva vengono utilizzati i farmaci alfa-bloccanti (esempio alfuzosina, doxazosina, terazosina, tamsulosina e più recentemente silosodina, *cfr pagg. 180-1*). L'utilizzo di queste molecole nelle donne si basa sulla nozione fisiologica della presenza di recettori alfa in sedi extraprostatiche, in particolare nella muscolatura del trigono vescicale, che sarebbero responsabili dell'ipoattività del detrusore e dello svuotamento incompleto della vescica⁸.

Efficacia clinica di tamsulosina nelle patologie urinarie delle donne

In letteratura sono presenti 2 RCT che hanno valutato l'utilizzo di tamsulosina nella **sindrome della vescica iperattiva**⁹ e nel trattamento dei LUTS¹⁰.

Il primo RCT su 364 donne, condotto in 12 Paesi europei e della durata di 6 settimane⁹, ha valutato l'efficacia di tamsulosina (ai dosaggi di 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg e 1,5 mg) rispetto a placebo nella sindrome della vescica iperattiva. Le pazienti presentavano un numero di minzioni giornaliere compreso tra 11 e 13. Dallo studio è emerso che il farmaco a qualsiasi dosaggio non è stato più efficace del placebo nel trattamento della vescica iperattiva: vi è stata una riduzione di circa 1 minzione al giorno. L'efficacia non si è ottenuta nemmeno ad un dosaggio quadruplo rispetto a quello commercializzato in Italia, che è di 0,4 mg in formulazioni di capsule a rilascio modificato e che rappresenta il dosaggio massimo autorizzato. Inoltre non vi è stata una riduzione rispetto a placebo, degli episodi di incontinenza nelle 24 ore (end point II).

Il secondo studio, condotto in Thailandia, ha confrontato tamsulosina 0,2 mg (dosaggio non disponibile in Italia) con placebo in 140 donne con LUTS¹⁰.

La severità dei sintomi è stata valutata attraverso l'IPSS^a. Al basale le pazienti presentavano un punteggio medio di 18,2 (gruppo tamsulosina) e 21,3 (gruppo placebo). Dopo un mese di trattamento, vi è stata una differenza statisticamente significativa di 3 punti nel punteggio IPSS (end point I); tuttavia gli autori concludono che una differenza di punteggio di 3 punti potrebbe non essere clinicamente significativa. Inoltre tra i sintomi valutati in tale questionario a 7 domande, l'unico che può essere riconducibile all'incontinenza è l'urgenza minzionale, ma il punteggio ottenuto in questa singola domanda non viene esplicitato. Nello studio non sono stati valutati gli episodi di incontinenza, per cui l'efficacia del farmaco per l'incontinenza urinaria è sconosciuta.

Effetti indesiderati

Nello studio in donne con LUTS, trattate con tamsulosina si sono riscontrate come reazioni avverse vertigini e astenia nel 2% dei casi rispetto a nessun caso nel gruppo placebo¹⁰. Nello studio che ha valutato l'efficacia del farmaco nella vescica iperattiva⁹, non viene riportata la frequenza degli effetti avversi, i più comuni dei quali sono stati quelli a livello gastrointestinale come secchezza delle fauci, costipazione, nausea, dolore addominale e dispepsia. A livello del SNC, le più comuni reazioni avverse sono state cefalea e vertigini⁹, dose-dipendenti¹¹. Inoltre il farmaco può portare a ipotensione ortostatica⁵. Ad agosto 2006 l'AIFA ha pubblicato una Nota Informativa Importante riguardo ad una complicanza chirurgica, definita "sindrome dell'iride a bandiera" che è stata osservata durante l'intervento chirurgico di cataratta in alcuni pazienti in corso di trattamento o trattati in precedenza con tamsulosina¹².

rattiva⁹, non viene riportata la frequenza degli effetti avversi, i più comuni dei quali sono stati quelli a livello gastrointestinale come secchezza delle fauci, costipazione, nausea, dolore addominale e dispepsia. A livello del SNC, le più comuni reazioni avverse sono state cefalea e vertigini⁹, dose-dipendenti¹¹. Inoltre il farmaco può portare a ipotensione ortostatica⁵. Ad agosto 2006 l'AIFA ha pubblicato una Nota Informativa Importante riguardo ad una complicanza chirurgica, definita "sindrome dell'iride a bandiera" che è stata osservata durante l'intervento chirurgico di cataratta in alcuni pazienti in corso di trattamento o trattati in precedenza con tamsulosina¹².

Prescrizioni «off label»

Tamsulosina è indicata solo per i sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) associati a iperplasia prostatica benigna, quindi dal punto di vista normativo la prescrizione di questo farmaco nelle donne è di tipo *off-label*. Oltre alle implicazioni cliniche sono da tenere presente anche quelle di tipo medico legale (tra cui la responsabilità di natura disciplinare/amministrativa, che riguarda i costi fatti sostenere al SSN impropriamente dal medico prescrittore nel caso in cui il MMG prescriva il farmaco a carico SSN per un'indicazione non autorizzata¹³).

La norma che regola l'utilizzo di un farmaco al di fuori delle indicazioni terapeutiche, come in questo caso (Legge 94/1998) consente la prescrizione di medicinali al di fuori delle indicazioni terapeutiche solo nel caso in cui il medico sotto la propria e diretta responsabilità ritenga, su basi documentabili, che un paziente non possa essere trattato in maniera utile con medicinali già approvati per quella indicazione terapeutica (art. 3). Secondo la Legge finanziaria del 2008 possono essere prescritti medicinali per i quali sono presenti in letteratura **dati favorevoli** derivanti da sperimentazione clinica almeno di fase seconda¹⁴. Prima della prescrizione il medico deve acquisire il consenso informato scritto del paziente, nel quale deve **risultare che il soggetto è consapevole che sta ricevendo un medicinale autorizzato in Italia per un'indicazione diversa e che i dati riguardanti la sicurezza e l'efficacia per l'indicazione terapeutica in oggetto sono incompleti**¹⁴. **Questo tipo di prescrizione è a totale carico del cittadino**¹⁴.

Quello che la paziente deve sapere

- Nell'incontinenza urinaria da urgenza il primo approccio terapeutico consiste nel modificare lo stile di vita (riduzione del peso corporeo, diminuzione dell'assunzione di sostanze voluttuarie) e nell'eseguire un programma di *bladder training* ossia il rinvio volontario e programmato di ogni minzione, sotto la supervisione di un esperto.
- Non ci sono evidenze scientifiche sulla efficacia e sicurezza della tamsulosina nel trattamento dell'incontinenza urinaria da urgenza. Esistono invece, altre alternative farmacologiche disponibili.

Bibliografia

Disponibile in www.dialogosulfarmaci.it.