

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): un trial pilota randomizzato, in doppio cieco contro placebo**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/128307> since

*Terms of use:*

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



**Newsletter numero 28 del 15.01.2009**

---

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

---

**Sommario**

- **Benazepril in associazione ad amlodipina o idroclorotiazide nel trattamento dell'ipertensione in pazienti ad alto rischio: lo studio ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*)**
- ***Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): un trial pilota randomizzato, in doppio cieco contro placebo***
- **Usa a lungo termine di glitazoni e fratture in pazienti con diabete di tipo 2: una metanalisi**
- ***Reporting bias* degli studi clinici sottoposti alla Food and Drug Administration: una revisione dello stato di pubblicazione e presentazione dei risultati**
- **Vitamine E e C nella prevenzione del cancro alla prostata e del cancro di ogni tipo nell'uomo: il *Physicians' Health Study II (PHS II)***
- **Effetto del selenio e della vitamina E sul rischio di cancro alla prostata e di ogni tipo: lo studio *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)***
- **Fluorochinoloni per via respiratoria per il trattamento della polmonite acquisita in comunità: una metanalisi di trial randomizzati e controllati**
- **Decontaminazione del tratto digerente e orofaringeo di pazienti nelle Unità di Terapia Intensiva**
- **Desametasone e rischio di nausea, vomito e sanguinamento postoperatorio dopo tonsillectomia nei bambini**
- **Effetto delle fibre, degli antispastici e dell'olio di menta piperita nel trattamento della sindrome del colon irritabile: una revisione sistematica e una metanalisi**
- **Reazioni di ipersensibilità al vaccino contro il papilloma virus umano in studentesse australiane: uno studio retrospettivo di coorte**

**Benazepril in associazione ad amlodipina o idroclorotiazide nel trattamento dell'ipertensione in pazienti ad alto rischio: lo studio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Per il conseguimento degli obiettivi indicati nelle linee guida per la gestione dell'ipertensione è spesso necessario ricorrere a più farmaci antipertensivi. Nei trial disegnati per testare l'efficacia di singoli farmaci, spesso sono stati aggiunti altri principi attivi per ottenere un adeguato controllo pressorio, con possibile effetto di confondimento sull'interpretazione degli effetti del farmaco oggetto dello studio.

Le attuali linee guida statunitensi (seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [JNC 7]) raccomandano l'inserimento dei diuretici tiazidici nelle terapie di associazione. Tuttavia, dovrebbero essere prese in considerazione anche associazioni che non prevedano l'impiego di questi farmaci.

Uno studio sperimentale (*Mason RP. Am J Med 2005; 118: 54-61*) ha evidenziato come il calcio-antagonista amlodipina aumenti efficacemente la disponibilità di nitrossido a livello dell'endotelio vascolare, mentre altri studi hanno evidenziato che l'effetto combinato di amlodipina e un ACE-inibitore sia maggiore di quello esercitato dalle singole molecole. Questa associazione, rispetto ad altre terapie, ha anche dimostrato di rallentare la progressione delle lesioni aterosclerotiche in animali di laboratorio. Allo stesso modo, negli esseri umani, l'associazione amlodipina e benazepril sembra avere effetti additivi nel ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra e la resistenza arteriosa e potrebbe, quindi, avere un effetto protettivo sugli organi bersaglio, indipendentemente dalla riduzione della pressione arteriosa.

Lo studio ACCOMPLISH è stato disegnato per verificare l'ipotesi che associare un ACE-inibitore ad amlodipina, piuttosto che ad un diuretico tiazidico, permetta di ottenere migliori outcome cardiovascolari.

L'ACCOMPLISH è un trial multicentrico (realizzato in 548 centri distribuiti in 5 Stati) randomizzato in doppio cieco volto a valutare il tasso di morbilità e mortalità cardiovascolare quando vengono impiegate 2 diverse associazioni terapeutiche (benazepril + amlodipina o benazepril + idroclorotiazide) in pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare, compresi pazienti con anamnesi positiva per eventi coronarici, infarto miocardico, rivascolarizzazione o stroke, funzionalità renale alterata, arteriopatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra o diabete mellito.

Gli 11.506 pazienti selezionati (età media 68,4 anni, 39,5% donne, 49,6% con BMI >30, 60,4% con diagnosi di diabete) sono stati randomizzati a ricevere (rapporto 1:1) 20 mg di benazepril e 5 mg di amlodipina (n= 5744) o 20 mg di benazepril e 12,5 mg di idroclorotiazide (n= 5762), una volta al giorno.

Dopo un mese dalla randomizzazione, in entrambi i bracci il benazepril è stato aumentato a 40 mg/die. Inoltre, i ricercatori potevano aumentare l'amlodipina a 10 mg/die e l'idroclorotiazide a 25 mg/die, qualora lo avessero ritenuto necessario per raggiungere valori pressori <140/90 mmHg (130/80 mmHg per i pazienti diabetici o nefropatici). È stata concessa la possibilità di aggiungere altri antipertensivi come beta-bloccanti, alfa-bloccanti, clonidina e spironolattone (ma non calcio-antagonisti, ACE-inibitori, sartani e tiazidici). È stato anche permesso il ricorso ai diuretici dell'ansa, in un'unica somministrazione giornaliera, per la gestione della volemia.

Dopo un iniziale periodo di 3 mesi per l'aggiustamento della dose, i pazienti sono stati valutati a 6 mesi e poi ad intervalli di 6 mesi fino al termine del trial.

L'end point primario composito era costituito da eventi cardiovascolari (infarto miocardico non fatale, stroke, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica o rianimazione dopo

arresto cardiaco improvviso) e decesso per cause cardiovascolari (morte cardiaca improvvisa, infarto miocardico, stroke, intervento alle coronarie, scompenso cardiaco congestizio ecc). In ogni soggetto è stato considerato solo il primo evento occorso.

Gli end point secondari erano rappresentati dagli eventi cardiovascolari, definiti per l'end point primario ma ad eccezione degli eventi fatali, e dai decessi per cause cardiovascolari, stroke ed infarto miocardico non fatali. Sono stati riportati come end point anche i singoli componenti degli end point primari e secondari, il ricovero per scompenso cardiaco e il decesso per qualsiasi causa.

Il periodo di follow-up è stato in media di 35,7 mesi per il gruppo trattato con benazepril-amlodipina e 35,6 per il gruppo trattato con benazepril-idroclorotiazide. L'esposizione media al trattamento è stata rispettivamente di 30,0 e 29,3 mesi.

Al termine del periodo di aggiustamento della dose, la dose massima prevista per i farmaci in esame era stata raggiunta dal 60,9% dei trattati con benazepril-amlodipina e dal 60,3% dei trattati con benazepril-idroclorotiazide. In ogni gruppo, dopo un anno di studio, il 32,3% dei pazienti aveva dovuto ricorrere ad uno degli altri anti-ipertensivi permessi in aggiunta alla dose massima dei farmaci in esame.

Al momento dell'arruolamento, la maggior parte dei pazienti (97,2%) era già in trattamento per ipertensione ed il 74,7% stava assumendo farmaci di 2 o più classi, mentre solo il 37,3% aveva una pressione arteriosa <140/90 mmHg.

La pressione al basale era simile tra i 2 gruppi, così come simile è stata la riduzione rispetto al basale nel corso del trial. La pressione media dopo aggiustamento della dose è stata di 131,6/73,3 mmHg nel gruppo benazepril+amlodipina (5463 pazienti) e 132,5/74,4 mmHg nel gruppo benazepril+idroclorotiazide (5474 pazienti). La differenza media nella pressione arteriosa tra i 2 gruppi è stata di 0,9 mmHg per la sistolica e 1,1 mmHg per la diastolica ( $p < 0,001$ ).

Il controllo della pressione arteriosa, definito come il conseguimento di valori <140/90 mmHg, è stato ottenuto in media dal 75,4% dei pazienti del gruppo benazepril+amlodipina e dal 72,4% del gruppo benazepril+idroclorotiazide.

Dopo un periodo di trattamento medio di 30 mesi ed in base ai dati su 979 pazienti in cui si era verificato l'end point primario, il comitato di monitoraggio dei dati e della safety ha osservato una differenza tra i 2 gruppi in trattamento che eccedeva il limite prefisso per l'interruzione ed ha raccomandato la conclusione anticipata dello studio.

L'outcome primario è occorso in 552 pazienti (9,6%) nel gruppo benazepril+amlodipina rispetto ai 679 (11,8%) del gruppo benazepril+idroclorotiazide, indicativo di una riduzione del rischio assoluto (ARR) di 2,2 punti percentuali ed una riduzione del rischio relativo (RRR) del 19,6% (HR 0,80;  $p < 0,001$ ). Il tasso di eventi primari per 1000 anni-paziente è stato di 32,3 nel gruppo benazepril+amlodipina e 39,7 nel gruppo benazepril+idroclorotiazide.

Per quanto riguarda gli end point secondari (decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico e stroke non fatali) sono stati registrati 288 eventi (5,0%) nel gruppo benazepril+amlodipina e 364 (6,3%) nel gruppo benazepril+idroclorotiazide, indicativi di una ARR di 1,3 punti percentuali ed una RRR del 21,2% (HR 0,79;  $p = 0,002$ ).

Sempre nell'ambito degli end point secondari, sono stati registrati 494 eventi cardiovascolari (8,6%) nel gruppo benazepril+amlodipina rispetto ai 592 (10,3%) del gruppo benazepril+idroclorotiazide, indicativi di una ARR di 1,7 punti percentuali e di una RRR del 17,4% (HR 0,83;  $p = 0,002$ ).

Nel gruppo trattato con benazepril+amlodipina rispetto a benazepril+idroclorotiazide è stato inoltre segnalato un minor numero di infarti miocardici fatali e non (ARR di 0,6 punti percentuali; RRR del 21,5%;  $p = 0,04$ ) e di procedure di rivascolarizzazione coronarica (ARR di 0,9 punti percentuali; RRR del 13,9%;  $p = 0,04$ ), mentre la percentuale di ricovero per scompenso cardiaco non differiva tra i 2 gruppi (1,7% in entrambi i bracci; HR per il gruppo benazepril+amlodipina 1,04;  $p = 0,77$ ). Inoltre, se i casi di scompenso che avevano richiesto l'ospedalizzazione venivano aggiunti all'end point primario composito, la percentuale degli eventi era del 10,7% nel gruppo

benazepril+amlodipina verso il 12,8% dell'altro gruppo, indicando una ARR di 2,1 punti percentuali ed una RRR del 17,2% (HR 0,83;  $p < 0,001$ ). La rianimazione dopo arresto cardiaco improvviso è stata possibile solo in 2 pazienti (0,2% dei trattati con benazepril+amlodipina rispetto allo 0,1% dell'altro gruppo (HR per il gruppo benazepril+amlodipina 1,75;  $p = 0,20$ ).

La percentuale cumulativa di interruzione del trattamento (esclusi i casi di decesso) è stata simile tra i 2 gruppi (28,8% con benazepril+amlodipina e 31,2% nell'altro gruppo). Le principali cause di interruzione sono state gli eventi avversi o le alterazioni dei parametri di laboratorio.

L'ACCOMPLISH trial mostra come l'associazione benazepril+amlodipina sia superiore a quella benazepril+idrocortiazide nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e di decesso nei pazienti ipertesi ad alto rischio.

Rilevare che l'amlodipina sia superiore all'idrocortiazide nel prevenire eventi cardiovascolari in pazienti che assumono un ACE-inibitore potrebbe sorprendere, alla luce dei risultati dello studio ALLHAT (JAMA 2002; 288: 2981-97), secondo il quale amlodipina e clortalidone hanno effetti simili sulla mortalità e sulla percentuale di stroke e di infarto miocardico. Una possibile spiegazione delle discordanze tra l'ACCOMPLISH e l'ALLHAT è che il clortalidone potrebbe differire dall'idrocortiazide negli effetti esercitati sugli outcome, indipendentemente dall'effetto sulla pressione arteriosa. Si potrebbe anche ipotizzare che associare l'amlodipina ad un farmaco che inibisce il sistema renina-angiotensina (rispetto alla monoterapia con amlodipina) possa comportare un effetto benefico unico.

Alcune limitazioni mitigano le conclusioni dello studio ACCOMPLISH: 25 mg di idrocortiazide potrebbero non essere sufficienti a garantire un beneficio cardiovascolare ottimale (anche se la pressione sistolica nei 2 gruppi differiva per meno di 1 mmHg) ed un adeguato controllo nell'arco delle 24 ore; inoltre molti partecipanti non erano completamente rappresentativi della vasta popolazione degli ipertesi.

In effetti, per quanto riguarda l'estendibilità dei risultati dell'ACCOMPLISH alla popolazione generale degli ipertesi, i partecipanti allo studio erano più anziani, avevano un'ipertensione relativamente grave e un'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari e diabete. Sebbene questo gruppo di soggetti non rispecchi tutta la popolazione degli ipertesi, la stessa critica potrebbe essere mossa anche ad altri trial. Le raccomandazioni dovrebbero quindi basarsi sul totale delle evidenze disponibili piuttosto che sui risultati di un singolo trial.

Il JNC 7, pubblicato nel 2003, preferisce i diuretici tiazidici come terapia iniziale per la maggior parte dei pazienti ipertesi in assenza di forti indicazioni per determinati farmaci. Tuttavia, è giunto il momento di riesaminare queste raccomandazioni, senza nulla togliere all'importanza dei diuretici (la cui efficacia nel prevenire gli eventi cardiovascolari è stata evidenziata in metanalisi di trial clinici che hanno coinvolto pazienti ipertesi).

I risultati di studi recenti, compreso l'ACCOMPLISH, quando considerati nel loro insieme, suggeriscono che è opportuna una maggiore flessibilità nella scelta del farmaco con cui iniziare la terapia. Secondo l'editoriale di accompagnamento all'ACCOMPLISH, ogni principale classe di farmaci (diuretici, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, sartani e, in misura minore, beta-bloccanti) può essere ragionevolmente considerata come prima scelta. La scelta di un farmaco dovrebbe dipendere da una serie di fattori quali indicazioni, controindicazioni, condizioni concomitanti, effetti avversi, etnia ed esperienza del medico. I dati dell'ACCOMPLISH, inoltre, non ridimensionano il valore dell'associazione ACE-inibitore+diuretico, associazione che riduce efficacemente la pressione arteriosa e che ha recentemente dimostrato di produrre una maggiore riduzione di mortalità e morbilità nel grande anziano (*Beckett NS et al. N Engl J Med 2008; 358:1887-98*).

Molti sono i farmaci di cui ci si può avvalere per il controllo dell'ipertensione, tutti con un accettabile profilo rischio/beneficio e molti oggi disponibili come farmaci equivalenti.

Sfortunatamente, nonostante i notevoli progressi conseguiti, negli Stati Uniti la pressione arteriosa rimane non adeguatamente controllata in quasi i 2/3 dei pazienti ipertesi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è sponsorizzato dalla Novartis.

**Parole chiave:** benazepril, amlodipina, idroclorotiazide, ipertensione, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Jamerson KJ et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.

Chobanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? *N Engl J Med* 2008;359:2485-8.

### **Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): un trial pilota randomizzato, in doppio cieco contro placebo**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Il miglior trattamento per il controllo della pressione arteriosa dopo uno stroke acuto rimane da stabilire. Evidenze preliminari supportano l'uso del labetalolo in pazienti con stroke emorragico o ischemico acuto. Gli ACE inibitori possono ridurre la pressione arteriosa dopo uno stroke acuto e sono efficaci nella prevenzione secondaria dello stroke. Lo studio CHHIPS ha, valutato in pazienti con infarto o emorragia cerebrale, l'efficacia e la sicurezza di due regimi antipertensivi iniziati entro 36 h dalla comparsa dei sintomi.

Da gennaio 2005 a dicembre 2007 in 6 centri in Gran Bretagna sono stati reclutati pazienti (età >18 anni) con deficit neurologico stabile da almeno 60 min e con diagnosi di stroke. Criteri d'inclusione sono stati: infarto cerebrale o emorragia cerebrale; comparsa dei sintomi entro le 36 h; ipertensione (pressione sistolica: PS>160 mmHg). Criteri di esclusione sono stati: encefalopatia ipertensiva; coesistenza di emergenze cardiache o vascolari; PS>200 mmHg o pressione diastolica (PD)>120 mmHg in associazione ad emorragia cerebrale; preesistente terapia antipertensiva in pazienti non disfagici; compromissione della coscienza (punteggio *National Institute of Health stroke scale: NIHSS section 1a*  $\geq 2$  punti); controindicazione alle terapie previste dal trial; pregressa disabilità (*modified Rankin scale: mRS*>3 punti); condizioni che necessitano di un trattamento cronico e aspettativa di vita <6 mesi; diagnosi diversa dallo stroke in base ai dati radiologici. Le valutazioni neurologiche sono state effettuate al momento della randomizzazione, a 72 h e a 14 giorni, ed hanno compreso la valutazione dei punteggi NIHSS, mRS e la classificazione secondo l'*Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)*. Prima della randomizzazione è stata valutata la presenza di disfagia. A tutti i pazienti sono state praticate le cure standard compresa la terapia trombolitica entro le 72 h dalla randomizzazione e, dopo 2 settimane, la terapia di prevenzione secondaria dello stroke con ACE inibitori con o senza diuretici.

I pazienti non disfagici sono stati randomizzati a ricevere 50 mg di labetalolo per os, 5 mg di lisinopril per os o placebo. I pazienti disfagici hanno ricevuto 50 mg di labetalolo ev e placebo sublinguale, 5 mg di lisinopril sublinguale e placebo ev, oppure placebo ev e sublinguale. Nelle 8 h successive alla somministrazione la pressione arteriosa è stata misurata ad intervalli di 30 min. Il trattamento è stato interrotto nei pazienti con ipotensione (SP<140 mmHg). I pazienti che a 4 h non hanno raggiunto la PS desiderata (145-155 mmHg o una riduzione di 15 mmHg rispetto al valore alla randomizzazione) hanno ricevuto un'ulteriore dose dei farmaci; una dose addizionale è stata somministrata a quei pazienti che ad 8 h dalla randomizzazione non hanno raggiunto la PS desiderata. La somministrazione dei farmaci è stata protratta nelle 2 settimane successive alla randomizzazione secondo i seguenti regimi: i pazienti non disfagici hanno assunto 5, 10 o 15 mg/die di lisinopril per os al mattino e placebo alla sera, 50, 100 o 150 mg 2 volte al giorno di labetalolo per os, oppure placebo 2 volte al giorno; i pazienti disfagici hanno ricevuto nelle prime

72 h 5, 10 o 15 mg di lisinopril sublinguale al mattino e placebo ev alla sera, 50, 100, 150 mg di labetalolo ev 2 volte al giorno e placebo sublinguale, oppure placebo ev e sublinguale. Alle 72 h i pazienti ancora disfagici hanno ricevuto il lisinopril, il labetalolo o il corrispondente placebo come sospensione attraverso una sonda nasogastrica o una sonda gastrica posizionata tramite gastrotomia endoscopica percutanea. I pazienti che hanno recuperato la capacità di deglutire hanno ricevuto i farmaci o il placebo per os.

L'end point primario è stato la morte o la disabilità (mRS>3 punti) a 2 settimane. Gli obiettivi secondari sono stati la valutazione della sicurezza del regime terapeutico, definito come l'assenza di un precoce (entro 72 h) deterioramento neurologico (NIHSS $\geq$ 4 punti); il confronto tra i due trattamenti e le vie di somministrazione in termini di controllo della pressione arteriosa, eventi avversi gravi comparsi nei 14 giorni di trattamento; la valutazione delle potenziali differenze tra i gruppi nella mortalità a 3 mesi.

179 pazienti sono stati arruolati e 126 (73%) hanno completato il trattamento previsto dal protocollo. Alla randomizzazione i gruppi labetalolo (n=56), lisinopril (n=57) e placebo (n=59) erano omogenei per sesso (maschi 53-61%), età (media 74 anni), PS (181 mmHg), PD (96 mmHg), pregresso punteggio mRS, NIHSS e percentuale di disfagici.

A 2 settimane l'end point primario si è verificato nel 61% dei pazienti nei gruppi in trattamento attivo e nel 59% di quelli nel gruppo placebo (RR 1,03; CI 95% 0,80–1,33; p=0,82); percentuali simili sono state determinate nei tre gruppi. Un decesso si è verificato nel gruppo labetalolo, 5 in quello lisinopril e 6 in quello placebo. A 72 h deterioramento neurologico è stato osservato nel 6% dei pazienti in trattamento attivo e nel 5% di quelli nel gruppo placebo (RR 1,22; CI 95% 0,32–4,54; p=0,76). A 24 h è stata rilevata una diminuzione della PS significativamente maggiore nei gruppi in trattamento attivo rispetto al placebo (21 [17–25] mmHg vs 11 [5–17] mmHg; p=0,004). Anche a 2 settimane la riduzione della PS è risultata maggiore nei gruppi in trattamento attivo rispetto al placebo (differenza media 8 mmHg, 0,2–16,0; p=0,045), mentre è risultata simile la riduzione della PD (differenza media 4 mmHg, -0,8–9,0; p=0,10).

Il numero di eventi avversi gravi non è risultato diverso tra i tre gruppi: 28 nel gruppo labetalolo, 33 in quello lisinopril e 35 in quello placebo (trattamento attivo vs placebo, RR 0,91; 0,69–1,12; p=0,50). Un evento avverso fatale si è verificato nel gruppo labetalolo, 5 in quello lisinopril e 6 con placebo. In tutti i gruppi gli eventi avversi più gravi si sono verificati nei pazienti disfagici.

La mortalità a 90 giorni è risultata ridotta nei gruppi in trattamento attivo rispetto a quello placebo (11/113 [10%] vs 12/59 [20%]; HR 0,4, CI 95% 0,2–1,0; p=0,05). Le cause di morte nel gruppo labetalolo sono state cardiache (n=1) e stroke (n=3); quelle nel gruppo lisinopril sono state cardiache (n=1), respiratorie (n=1) e stroke (n=5); quelle nel gruppo placebo sono state stroke (n=6) e respiratorie (n=6).

Il labetalolo e il lisinopril somministrati entro le 36 h dall'inizio dei sintomi sono farmaci antipertensivi efficaci nello stroke acuto e non causano un aumento degli eventi avversi gravi o un precoce deterioramento neurologico. La riduzione della pressione arteriosa ottenibile con questi farmaci sembra essere un promettente approccio per ridurre la mortalità e la potenziale disabilità. Ciò nonostante, data la piccola dimensione del campione, deve essere posta attenzione nell'interpretazione di questi risultati; sono necessari ulteriori trial di maggiori dimensioni.

Nella discussione gli autori sottolineano alcuni punti: 1) la ridotte dimensioni del campione è da imputare alla non eleggibilità di gran parte di pazienti al momento del ricovero; 2) il maggior numero degli abbandoni in tutti e tre i bracci si è avuto nelle prime 72 h ed ha riguardato soprattutto i pazienti disfagici; 3) gli eventi avversi più severi sono stati osservati nei pazienti disfagici nel gruppo placebo; 4) i dati ottenuti mostrano che labetalolo ev è il regime che determina la maggiore diminuzione della PS a 4 h consentendo di evitare ulteriori somministrazioni.

**Parole chiave:** ipertensione e stroke, labetalolo e lisinopril, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Potter JF et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 48-56.

### Uso a lungo termine di glitazoni e fratture in pazienti con diabete di tipo 2: una metanalisi

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Recenti revisioni sistematiche hanno focalizzato l'attenzione sugli effetti avversi cardiovascolari dei glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone). Alla fine del 2006, nell'ambito dello studio ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial, Kahn SE et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43) era già stato sollevato il problema del rischio di fratture associato a rosiglitazone. A questo trial sono seguite alcune "warning letters" da parte delle ditte produttrici di rosiglitazone e di pioglitazone.

Questa metanalisi è stata condotta allo scopo di determinare il rischio relativo e assoluto di fratture associato all'uso a lungo termine di glitazoni in pazienti con diabete di tipo 2, oltre che rivedere criticamente l'effetto di questi farmaci sulla densità minerale ossea a supporto della plausibilità biologica di tale ipotesi.

La ricerca è stata effettuata su MEDLINE, EMBASE e Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL) fino a giugno 2008. Inoltre, per includere eventuali studi non pubblicati, sono stati esaminati i siti web delle autorità regolatorie, i foglietti illustrativi, i registri dei trial clinici delle ditte produttrici e il Clinical Study Results database. Inoltre, sono state valutate le revisioni sistematiche ed i riferimenti bibliografici degli studi. Infine, per identificare gli articoli più importanti, è stato utilizzato il Web del Science Citation Index.

Sono stati selezionati RCT e studi osservazionali che hanno valutato il rischio di fratture in pazienti con diabete di tipo 2, confrontando i soggetti trattati con glitazoni rispetto ai non esposti.

I criteri di inclusione comprendevano trial a disegno parallelo condotti su qualsiasi glitazone (rosiglitazone, pioglitazone o troglitazone) della durata di almeno 1 anno e su soggetti con ridotta tolleranza al glucosio o diabete di tipo 2 conclamato; studi che utilizzavano, come controllo, placebo oppure una terapia per via orale con un comparatore attivo; i gruppi di trattamento differivano soltanto nell'uso di glitazoni; studi che riportavano chiaramente gli outcome relativi alle fratture.

Per quanto riguarda l'outcome secondario sugli effetti dei glitazoni sulla densità minerale ossea, sono stati selezionati RCT e studi osservazionali, di qualsiasi durata, che confrontavano le modifiche della densità minerale ossea in pazienti con o senza esposizione a glitazoni.

Sono stati inclusi 10 RCT (n=13.715), in doppio cieco, della durata da 1 a 4 anni, in cui i partecipanti avevano una ridotta tolleranza al glucosio o diabete di tipo 2 conclamato. In 5 trial, i dati sulle fratture erano disponibili in base al sesso e i soggetti trattati erano simili ai controlli per quanto riguarda l'origine etnica, la durata della malattia, i valori di emoglobina glicosilata e l'indice di massa corporea.

Nei 10 RCT, rispetto ai controlli, i glitazoni sono stati associati ad un aumento statisticamente significativo del rischio di fratture totali (OR 1,45; 95% CI 1,18-1,79; p<0,001). In 5 RCT, rispetto ai controlli, è stato osservato un aumento statisticamente significativo del rischio di fratture tra le donne (OR 2,23; 1,65-3,01; p<0,001) ma non tra gli uomini (OR 1; 0,73-1,39; p=0,98).

I 2 studi osservazionali inclusi nella metanalisi hanno evidenziato un aumento del rischio di fratture associato all'uso dei glitazoni. Lo studio caso-controllo (Meier C et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820-5) ha mostrato un'associazione statisticamente significativa fra esposizione a glitazoni (utilizzatori correnti con >8 prescrizioni) e fratture nelle donne (OR 2,56; 1,43-4,58). Nello studio

di coorte (*Fracture diagnoses in patients receiving monotherapy with antidiabetic agents, including hand and foot fractures [study no WEUSRTP2181]. Brentford (UK): GlaxoSmithKline; 2008. Available: <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp>*), nelle donne il rosiglitazone è risultato associato in modo statisticamente significativo a fratture rispetto al trattamento con metformina (1,38; 1,03–1,82), mentre non è stato osservato un aumento del rischio di fratture confrontando il rosiglitazone con una sulfonilurea (OR 0,89; 0,69–1,14). In nessuno dei due studi è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra esposizioni a glitazoni e fratture negli uomini.

Per quanto riguarda le modifiche della densità minerale ossea, sono stati identificati 2 RCT (*Grey A et al. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1305-10; Glinborg D et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1696-701*) e 2 studi osservazionali (*Yaturu S et al. Diabetes Care 2007; 30: 1574-6; Schwartz AV et al. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3349-5*). Tutti e 4 gli studi hanno evidenziato che, rispetto ai controlli, i glitazoni erano associati ad una notevole riduzione della densità minerale ossea. Nei 2 RCT, nelle donne esposte a glitazoni, la densità minerale ossea è risultata ridotta in misura statisticamente significativa a livello della colonna lombare (differenza media pesata –1,11%; da –2,08% a –0,14%;  $p=0,02$ ) e dell'anca (–1,24%, da –2,34% a –0,67%;  $p<0,001$ ). Anche uno dei due studi osservazionali ha evidenziato risultati simili a livello della colonna lombare (differenza media pesata –1,36%; da –2,05% a –0,67%;  $p=0,001$ ) e dell'anca (–1,24%, da –1,78% a –0,70%;  $p<0,001$ ) nelle pazienti trattate con glitazoni, rispetto ai controlli.

La metanalisi evidenzia un aumento del rischio di fratture associato all'uso dei glitazoni; inoltre la densità minerale ossea è risultata notevolmente modificata a livello della colonna lombare e dell'anca.

Un'analisi post-hoc dello studio ADOPT (*Kahn SE et al; ADOPT Study Group. Diabetes Care 2008; 31: 845-51*) non ha evidenziato una chiara correlazione con l'origine etnica, l'ipoglicemia, l'aumento di peso o l'età. Tuttavia, sembra che questi farmaci possano determinare fratture aumentando l'adiposità del midollo osseo, riducendo l'attività degli osteoblasti o l'attività dell'aromatasi, che altera la produzione di estrogeni e aumenta il riassorbimento osseo. Inoltre, i glitazoni esercitano un effetto negativo sui marker di formazione ossea, come la fosfatasi alcalina e l'ormone paratiroideo.

La predominanza delle fratture a livello degli arti superiori e inferiori distali, rispetto all'anca, può essere attribuita all'età delle pazienti (età media 56 anni nello studio ADOPT). In uno dei due studi osservazionali (*Sanders KM et al. Osteoporos Int 1999; 10: 240-7*), nelle pazienti di età 55-64 anni, le fratture erano più frequenti a livello degli arti superiori e inferiori distali, mentre la maggior parte delle fratture dell'anca si è verificata nelle donne >75 anni.

Tuttavia, lo studio caso-controllo (*Meier C et al. Arch Intern Med 2008; 168: 820-5*) condotto prevalentemente su donne anziane (60% >60 anni) ha evidenziato che le fratture dell'anca e del femore erano associate in modo statisticamente significativo a terapia con glitazoni (OR 4,54; 1,28–16,10).

La metanalisi presenta diversi limiti, soprattutto correlati all'esiguità dei dati riportati. Nessuno dei trial inclusi era stato disegnato con l'obiettivo di misurare in modo prospettico il rischio di fratture. Nonostante ciò, l'incidenza di fratture nei gruppi di controllo era compatibile con quella riscontrata negli studi epidemiologici su larga scala. I dati disponibili non erano sufficienti a stabilire se il rischio variava in funzione di un particolare farmaco e delle diverse sedi della frattura. Dalla metanalisi, inoltre, sono stati esclusi 17 trial della durata di >12 mesi, in quanto non riportavano l'incidenza di fratture. Ciò potrebbe alterare la precisione della valutazione del rischio e degli intervalli di confidenza.

Inoltre, gli unici dati disponibili dagli RCT relativi alla riduzione della densità minerale ossea si riferivano a donne sane e a pazienti con sindrome dell'ovaio policistico, piuttosto che con diabete di

tipo 2. Tuttavia, è probabile che le donne diabetiche abbiano un rischio simile come evidenziato negli studi osservazionali.

La metanalisi evidenzia che, nei pazienti con diabete di tipo 2, l'uso prolungato di glitazoni raddoppia il rischio di fratture nelle donne, senza aumentare in modo statisticamente significativo il rischio di fratture tra gli uomini.

L'editoriale di accompagnamento allo studio ha focalizzato l'attenzione sul dibattito relativo ai rischi e ai benefici dell'uso di glitazoni. L'autorizzazione alla commercializzazione di questi farmaci è attribuibile alla loro capacità di migliorare il controllo della glicemia, senza determinare ipoglicemia, ma anche alla riduzione della resistenza all'insulina. Tale effetto faceva ben sperare che questi farmaci potessero ridurre il rischio cardiovascolare. Tuttavia, poco dopo l'introduzione in commercio, sono emerse preoccupazioni relative alla loro sicurezza nella terapia a lungo termine. Il troglitazone, il primo della famiglia dei glitazoni ad essere introdotto in commercio, fu ritirato a causa della sua epatotossicità; il rosiglitazone e il pioglitazone, pur essendo meno epatotossici, sono stati associati ad aumento di peso, edema ed aumento del rischio di insufficienza cardiaca.

Una metanalisi pubblicata nel 2007 (Nissen SE, Wolski K. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71), condotta su 42 RCT, ha suggerito una correlazione tra rosiglitazone ed aumento del rischio di infarto del miocardio e morte cardiovascolare. Altre due metanalisi (Singh S et al. *JAMA* 2007; 298: 1189-95; United States Food and Drug Administration. *FDA briefing document: joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Committee*. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-00-index.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-00-index.htm)) e un ampio studio osservazionale (Lipscombe LL et al. *JAMA* 2007; 298: 2634-43) hanno riportato risultati simili. Per tale motivo, l'FDA ha aggiunto un "black-box warning" nel foglietto illustrativo, mentre in Canada sono state disposte nuove restrizioni all'uso di glitazoni.

Inoltre, recenti evidenze suggeriscono anche un possibile aumento del rischio di fratture. La metanalisi qui riportata, su 10 RCT della durata di >12 mesi condotti su >13.000 pazienti, ha evidenziato un aumento del 45% delle fratture e una riduzione significativa della densità minerale ossea.

Poichè è difficile rilevare effetti avversi inattesi, soprattutto se si tratta di eventi rari, la mancata osservazione di un aumento del rischio negli uomini, così come per quanto attiene alle fratture dell'anca, potrebbe essere associato ad un potere statistico insufficiente.

Inoltre, poichè i pazienti inclusi nei trial di solito hanno uno stato di salute migliore rispetto ai pazienti osservati in ambito clinico, i partecipanti ai trial potevano avere un rischio di base inferiore di sviluppare eventi avversi.

Tuttavia, il quesito è se i benefici associati a questi farmaci superano i rischi. Pur migliorando la glicemia in pazienti con diabete mellito non controllato, esiste la possibilità di un aumento del rischio cardiovascolare e di fratture. Pertanto, poichè esistono alternative terapeutiche, con minori effetti avversi, di certo i glitazoni non possono essere considerati come farmaci di prima scelta.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori della metanalisi ha dichiarato di aver ricevuto un finanziamento dalla GlaxoSmithKline.

**Parole chiave:** glitazoni, fratture, metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Loke YK et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32-9.

Lorraine L, Lipscombe MD. Thiazolidinediones: Do harms outweigh benefits? *CMAJ* 2009; 180: 16-7.

**Reporting bias degli studi clinici sottoposti alla Food and Drug Administration: una revisione dello stato di pubblicazione e presentazione dei risultati**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La medicina basata sulle evidenze stabilisce gli standard di cura avvalendosi di dati pubblicati di elevata qualità. I bias di pubblicazione nascono quando alcuni tipi di risultati (ad esempio, quelli che sono statisticamente significativi) sono segnalati più frequentemente o più rapidamente rispetto ad altri. Questi bias favoriscono la diffusione delle informazioni sugli effetti benefici statisticamente significativi di interventi clinici, quindi, possono: portare alla prescrizione preferenziale di trattamenti più recenti e più costosi; sottostimare i danni dei farmaci testati solo per un periodo limitato; basare le decisioni cliniche su errate informazioni.

I bias di pubblicazione non solo limitano il numero e la portata degli studi disponibili per i medici, ma influiscono anche sui risultati presentati nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'entità e la natura dei bias di pubblicazione relativi ai nuovi farmaci approvati, determinando il tasso di pubblicazione dei trial sull'efficacia sottoposti alla Food and Drug Administration (FDA) e confrontando le caratteristiche degli studi riportate dalla FDA rispetto a quelle presentate nelle pubblicazioni.

Sono stati identificati tutti i dossier registrativi (NDA, New Drug Applications) per tutte le nuove entità molecolari (NME, New Molecular Entities) approvate dalla FDA tra gennaio 2001 e dicembre 2002. L'FDA definisce NME un principio attivo mai commercializzato in precedenza, in nessuna formulazione, negli Stati Uniti. È stato scelto questo intervallo temporale di 2 anni al fine di includere studi condotti di recente, con un margine sufficiente per la pubblicazione in letteratura. È stata quindi condotta una ricerca nei database PubMed e Cochrane Library dal luglio 2006 al giugno 2007 per identificare le pubblicazioni che corrispondevano ad ognuno degli studi rilevati nelle revisioni della FDA per ciascun NDA.

Sono stati inclusi tutti i trial compresi nelle revisioni della FDA con le seguenti caratteristiche: studi che presentavano un gruppo di controllo (placebo o farmaco di confronto), condotti su pazienti affetti dalla patologia per la quale il dossier registrativo è stato approvato, utilizzati dalla FDA per la revisione dell'efficacia del farmaco, che riportavano separatamente i risultati all'interno della revisione medica o statistica (tranne nel caso di analisi aggregate di 2 o più studi), in cui venivano riportate informazioni sufficienti facilmente reperibili nell'ambito della letteratura pubblicata, con analisi complete o del/degli outcome primari se si trattava di trial a lungo termine.

La revisione ha incluso 164 studi di efficacia reperiti da 33 dossier registrativi. Il 77% (128/164) dei trial è stato pubblicato. In un'analisi multivariata è stato evidenziato che era più probabile che venissero pubblicati gli studi con esiti favorevoli (OR 4.7, 95% CI 1.33-17.1,  $p=0.018$ ) e con controlli attivi (OR 3.4, 95% CI 1.02-11.2,  $p=0.047$ ).

Nei dossier registrativi sono stati riportati 179 outcome primari in totale, 41 dei quali sono stati omessi dagli studi pubblicati mentre 155 (87%) erano presenti sia nelle NDA che negli studi pubblicati, in aggiunta a 15 outcome ulteriori a favore del farmaco e altri 2 neutri o con significato non noto.

Escludendo gli outcome con significato non noto, nei dossier registrativi erano presenti altri 43 outcome (35 non statisticamente significativi, 8 a favore del controllo) non a favore del farmaco. Di questi, 20 (47%) non sono stati inclusi negli studi pubblicati. Inoltre, la significatività statistica di 5 dei 23 outcome rimanenti (22%) non era la stessa confrontando il dossier registrativo e gli studi pubblicati, con 4 variazioni a favore del farmaco negli studi pubblicati stessi ( $p=0,38$ ).

Le variazioni relative agli esiti si sono verificate in 36 trial in totale rilevati in 19 diversi dossier registrativi.

Se si escludono le conclusioni di significato non noto, 99 erano presenti sia nei dossier regolativi che negli studi pubblicati, 9 variavano tra la revisione della FDA e gli studi pubblicati e non favorivano il farmaco in oggetto (100%, 95% CI 72-100%,  $p=0,0039$ ).

Includendo, invece, le conclusioni non note, 35 delle 36 che variavano, favorivano il farmaco ( $p<0,0001$ ).

Viene sottolineato come questi risultati dimostrano che i bias vengono riportati per varie categorie terapeutiche e che la significatività statistica degli outcome primari a volte cambia al fine di conferire presentazioni più favorevoli nel contesto delle pubblicazioni.

Queste modifiche vengono rilevate principalmente nelle pubblicazioni *peer-reviewed*, nelle riviste con un impact factor moderato che dichiarano fonti di finanziamento e altri legami finanziari.

Pertanto, i dati degli studi pubblicati sulle riviste *peer-reviewed* sembrano inadeguati, evidenziando la necessità di riportare i protocolli completi e le conclusioni nei registri dei trial. I registri dovrebbero contenere, al minimo, i risultati di tutti gli outcome primari riportati nei trial presentati per l'approvazione dei farmaci a livello regolatorio.

Non tutti i dati sottoposti alla FDA a supporto dell'autorizzazione di un nuovo farmaco sono stati pubblicati. Sono state rilevate delle discrepanze tra i dati degli studi originali presenti nelle revisioni della FDA e quelli pubblicati in letteratura. Pertanto, le informazioni presenti in letteratura disponibili per gli operatori sanitari sono incomplete e potenzialmente inficiate da bias.

**Parole chiave:** FDA, bias, revisione.

#### **Riferimento bibliografico**

Rising K et al. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. PLoS Medicine 2008; 217: 1561-70.

### **Vitamine E e C nella prevenzione del cancro alla prostata e del cancro di ogni tipo nell'uomo: il Physicians' Health Study II (PHS II)**

A cura della dott.ssa Paola Cutroneo

Alcuni studi osservazionali hanno generato l'ipotesi che l'assunzione di vitamine C ed E possa ridurre il rischio di insorgenza di cancro. Evidenze sperimentali hanno, inoltre, indicato meccanismi plausibili secondo i quali svariati micronutrienti di tipo antiossidante, incluse le vitamine E e C, potrebbero rallentare la carcinogenesi. I risultati dei numerosi studi clinici eseguiti al fine di indagare il ruolo potenziale delle vitamine E e C nella prevenzione dei tumori, non sono stati comunque conclusivi.

Un ampio trial randomizzato, denominato “*The Finnish ATBC ( $\alpha$ -Tocopherol, Beta-Carotene) Cancer Prevention Trial*”, ha dimostrato che la vitamina E riduce il rischio di cancro alla prostata (*The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med. 1994; 330: 1029-35*). Altri trial sull'impiego della vitamina E non sono stati disegnati appositamente per la valutazione degli eventi a lungo termine come il cancro e non avevano, quindi, il potere statistico per confermare questa relazione causale. Attualmente, nessuno studio ha esaminato il ruolo della vitamina C da sola nella prevenzione del cancro in uomini con livelli di rischio basale nella norma.

In considerazione della carenza di conoscenze e dell'attuale dibattito sul ruolo dei complessi vitaminici nella prevenzione del cancro, è stato disegnato il PHS II con l'obiettivo di stabilire se l'assunzione di supplementi di vitamina E e di vitamina C possa ridurre il rischio di cancro alla prostata e di cancro di ogni tipo in una popolazione costituita da medici americani di sesso maschile trattati e seguiti per un periodo di follow-up mediano di 8 anni.

Il PHS II, iniziato nel luglio 1997 e concluso il 31 agosto 2007, è un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multifattoriale che ha valutato il profilo rischio/beneficio dell'assunzione quotidiana di vitamina E (alfa-tocoferolo sintetico 400 UI/die a giorni alterni o suo placebo), vitamina C (acido ascorbico sintetico 500 mg/die o suo placebo) e di un complesso multivitaminico (Centrum Silver o suo placebo) nella prevenzione di cancro e malattie cardiovascolari. Un quarto componente introdotto alla randomizzazione era il beta-carotene (50 mg/a giorni alterni o suo placebo), la cui somministrazione è stata interrotta nel marzo 2003.

Sono stati arruolati 14.641 medici di sesso maschile di età  $\geq 50$  anni, inclusi 1307 soggetti con una storia precedente di cancro (escluso carcinoma cutaneo non melanoma). Sono stati esclusi dallo studio gli uomini con storia pregressa di cirrosi, epatopatie attive, in terapia con anticoagulanti o affetti da gravi patologie che precludessero la partecipazione al trial.

Le principali misure di esito per questa analisi sono state il cancro alla prostata e il cancro di ogni tipo con un periodo di follow-up e validazione attuato fino al settembre 2008. In particolare, l'end point primario per la vitamina E era costituito dal cancro alla prostata, mentre per la vitamina C dal totale dei casi di qualsiasi tipo di cancro (escluso carcinoma cutaneo non-melanoma). Per la vitamina E, il cancro totale ed i casi incidenti di carcinoma coloretale costituivano end point secondari. Sono stati inoltre misurati e validati i casi di neoplasia ad altri siti, la mortalità totale e la mortalità per cancro.

Dei 14641 partecipanti, 3656 sono stati randomizzati al trattamento con vitamina E attiva e vitamina C attiva, 3659 a vitamina E attiva e vitamina C placebo, 3673 a vitamina E placebo e vitamina C placebo, 3653 a vitamina E placebo e vitamina C placebo.

L'aderenza al trattamento con vitamina E e placebo a 4 anni è risultata pari, rispettivamente, al 78% e al 77% ( $p=0.12$ ) ed al 72% e 70% alla fine del follow-up mediano di 8 anni ( $p=0.004$ ). Per vitamina C e placebo, l'aderenza al trattamento a 4 anni è stata del 78 % in entrambi i gruppi ( $p=0.99$ ) e del 71% alla fine del follow-up ( $p=0.54$ ).

Dalla presente analisi, sono stati rilevati e confermati, complessivamente, 1008 casi incidenti di cancro alla prostata e 1943 di cancro di ogni tipo. Durante il follow-up sono stati registrati 1661 decessi.

Rispetto a placebo, la vitamina E non ha avuto alcun effetto sull'incidenza del cancro alla prostata (9,1 eventi/1000 anni-persona nel gruppo vitamina E vs 9,5 con placebo; HR 0,97; IC 95% 0,85-1,09,  $p=0,58$ ) o del cancro di ogni tipo (17,8 eventi/1000 anni-persona nel gruppo vitamina E vs 17,3 con placebo; HR 1,04; IC 95% 0,95-1,13,  $p=0,41$ ). Non sono emerse differenze significative tra i soggetti trattati con vitamina E e quelli trattati con placebo su mortalità da tutte le cause (HR 1,08; IC 95% 0,98-1,19,  $p=0,13$ ) e mortalità dovuta a neoplasie (HR 1,13; IC 95% 0,95-1,34,  $p=0,16$ ). La stratificazione in funzione delle caratteristiche basali dei partecipanti (storia pregressa di cancro, fattori di rischio riconosciuti, altre strategie di intervento adottate nel PHS II che avrebbero potuto influire sull'incidenza delle neoplasie) non ha dimostrato alcuna variazione significativa dell'effetto della vitamina E sul rischio di cancro alla prostata o di altri agenti sul rischio cancerogeno totale.

Anche la vitamina C non ha determinato effetti significativi sulle incidenze di cancro di ogni tipo (17,6 eventi/1000 anni-persona nel gruppo vitamina C vs 17,5 con placebo; HR 1,01; IC 95% 0,92-1,10,  $p=0,86$ ) e cancro alla prostata (9,4 eventi/1000 anni-persona nel gruppo vitamina C vs 9,2 con placebo; HR 1,02; IC 95% 0,90-1,15,  $p=0,80$ ). Non sono emerse differenze significative tra i soggetti trattati con vitamina C rispetto al gruppo placebo su mortalità da tutte le cause (HR 1,07; IC 95% 0,97-1,18,  $p=0,17$ ) e mortalità per cancro (HR 1,06; IC 95% 0,89-1,25,  $p=0,53$ ).

Con nessuna delle due vitamine è stato rilevato un effetto rilevante da un punto di vista statistico sulle incidenze di cancro al colon-retto, polmone o di altro tipo. L'aggiustamento dei risultati in funzione dell'aderenza o meno nei primi 4-6 anni di follow-up non ha modificato gli esiti.

Rispetto al placebo, nel gruppo dei trattati con i supplementi vitaminici non è stato osservato un aumento del rischio di eventi avversi, quali emorragie minori (ematuria, ecchimosi ed epistassi), disturbi gastrointestinali (ulcera peptica, stipsi, diarrea, gastrite, nausea), astenia, sonnolenza, emicrania, decolorazione cutanea, eruzioni cutanee. La vitamina E è stata però correlata ad una maggiore frequenza di casi di rischio di stroke emorragico (HR 1.74; 95% CI 1.04-2.91).

Le principali limitazioni dello studio PHS II sono relative alla sua durata, probabilmente non sufficiente a coprire la finestra critica eziologica delle patologie neoplastiche, ed all'impiego di un singolo dosaggio per ciascuna vitamina che non ha permesso di valutare l'effetto di dosi multiple sulla eventuale riduzione del rischio di cancro.

Un ulteriore fattore di confondimento consiste nell'aver utilizzato una formulazione sintetica di vitamina E che non includeva il costituente naturale  $\gamma$ -tocoferolo. Da quanto riportato in letteratura, questo componente sembra, infatti, ricoprire un ruolo più importante rispetto all' $\alpha$ -tocoferolo nella prevenzione del carcinoma della prostata.

In questo ampio studio a lungo termine su medici statunitensi, né i supplementi di vitamina E né di vitamina C hanno ridotto il rischio di cancro alla prostata o di altro tipo, né la mortalità da tutte le cause o la mortalità per neoplasie.

Questi dati non forniscono alcun supporto per l'uso di questi supplementi nella prevenzione del cancro in uomini di mezza età o più anziani.

**Conflitto di interesse:** diversi autori hanno ricevuto finanziamenti da varie ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** vitamina C, vitamina E, cancro, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Gaziano JM et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men. The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. JAMA 2009; 301: 52-62.

### Effetto del selenio e della vitamina E sul rischio di cancro alla prostata e di ogni tipo: lo studio *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*

A cura della dott.ssa Paola Cutroneo

Sebbene la mortalità per cancro alla prostata si sia significativamente ridotta negli ultimi anni, tale patologia ha costituito nel 2008 la seconda causa di morte per neoplasia negli Stati Uniti. Importanti analisi secondarie di 2 trial clinici randomizzati, il *Nutritional Prevention of Cancer (NBC)* e l'*Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC)*, hanno indicato una riduzione del rischio di carcinoma prostatico pari al 63% per i soggetti trattati con fermenti di selenio ed al 32% per quelli che assumevano alfa-tocoferolo (o vitamina E). Inoltre, da un RCT su larga scala è stato osservato che l'uso di una combinazione di selenio, vitamina E e betacarotene ha ridotto la mortalità per patologie neoplastiche (*Blot WJ et al. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1483-92*).

Sulla base dei risultati dei sopracitati RCT, supportati da ulteriori dati epidemiologici e preclinici, è stato disegnato lo studio SELECT.

Lo studio SELECT è un trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, con un follow-up pianificato da un minimo di 7 anni a un massimo di 12 anni, che ha valutato il potenziale ruolo di selenio (200 mcg/die da *L-selenometionina*) e vitamina E (DL alfa-tocoferolo acetato sintetico 400 UI/die), assunti singolarmente o in associazione, nella prevenzione del cancro alla prostata.

I criteri di inclusione dei partecipanti erano rappresentati da età  $\geq 50$  anni per gli afro-americani e  $\geq 55$  anni per tutti gli altri, livelli di PSA  $\leq 4$  ng/ml ed esame rettale non predittivo di cancro alla

prostata. Sono stati esclusi i soggetti che assumevano terapia anticoagulante (eccetto acido acetilsalicilico a dosi  $\leq 175$  mg/die o acido acetilsalicilico a dosi  $\leq 81$  mg/die associato a clopidogrel), con storia pregressa di stroke emorragico e affetti da ipertensione.

Lo studio, iniziato nel luglio 2001 e concluso il 23 ottobre 2008, è stato condotto su 35.533 uomini sani reclutati in 427 centri dislocati in USA, Canada e Porto Rico. I partecipanti sono stati randomizzati in 4 gruppi; selenio vs placebo (n=8910); vitamina E vs placebo (n=8904); selenio + vitamina E vs placebo (n=8863); placebo vs placebo (n=8856). Le analisi statistiche sono state eseguite su 5 confronti predefiniti: selenio vs placebo; vitamina E vs placebo; selenio + vitamina E vs placebo; selenio + vitamina E vs selenio; selenio + vitamina E vs vitamina E. L'aderenza al trattamento e gli eventi avversi sono stati monitorati ogni 6 mesi.

La misura di esito primaria era l'incidenza di cancro alla prostata, mentre gli end point secondari comprendevano le incidenze di cancro polmonare, coloretale e cancro in generale (cancri primari). Sono stati registrati i dati relativi ad eventi cardiaci (a partire dal 2001), uso di glitazoni (dal 2003) e diabete (dal 2005).

Dei 35533 partecipanti allo studio, 621 sono stati esclusi dall'analisi a causa di differenze sostanziali rispetto alla popolazione complessiva in termini di livello d'istruzione, provenienza, livelli di PSA e abitudine al fumo. Al 23 ottobre 2008, il follow-up mediano totale era di 5,46 anni. Dopo 24 mesi, il 5,1% dei partecipanti non è stato rintracciato al follow-up. L'aderenza al trattamento con selenio o vitamina E a 1 anno ed a 5 anni è risultata pari, rispettivamente, al 83% e al 65%.

Nel gruppo randomizzato alla vitamina E l'HR per il cancro alla prostata è stato di 1,13 (CI 99% 0,95-1,35, n=473), in quello trattato con selenio di 1,04 (CI 99% 0,87-1,24, n=432), nel braccio selenio+vitamina E di 1,05 (CI 99% 0,88-1,25, n=437) vs 1,00 con placebo (n=416).

Per gli altri tipi di cancro non è stata rilevata alcuna differenza significativa ( $p > 0,15$ ). Rispetto al placebo, sono stati osservati aumenti non significativi del rischio di cancro alla prostata nel gruppo randomizzato a vitamina E ( $p = 0,06$ ) e di diabete di tipo 2 nel gruppo trattato con selenio (RR 1,07; CI 99% 0,94-1,22,  $p = 0,16$ ), ma non nel braccio selenio+vitamina E.

Per quanto riguarda gli end point secondari, non sono emerse differenze significative nelle incidenze di altri tipi di cancro. La mortalità a 5 anni nel gruppo placebo era sovrapponibile a quella dei trattati con gli integratori. L'incidenza di eventi cardiovascolari non variava nei 4 gruppi.

Tra gli eventi avversi minori (alopecia, dermatite, alitosi, nausea, affaticamento, cambiamenti delle unghie), sono emersi aumenti significativi dei casi di alopecia e dermatite nel gruppo randomizzato a selenio vs placebo.

Potenziali limiti del trial SELECT includono la mancanza di dati relativi a differenti dosaggi di selenio e vitamina E e di analisi su sottogruppi di pazienti che potrebbero aver risposto al trattamento in maniera differente rispetto alla popolazione generale. Considerata la diagnosi precoce eseguita tramite screening annuale, il SELECT potrebbe non essere in grado di stabilire gli effetti nella riduzione del rischio del carcinoma prostatico in fase avanzata o fatale. L'analisi, inoltre, non permette di valutare l'efficacia dell'intervento in sottogruppi di pazienti a rischio per carenze nutrizionali o nei forti fumatori.

Il selenio o la vitamina E, impiegati singolarmente o in associazione, non hanno alcun effetto sulla prevenzione del cancro alla prostata in uomini relativamente sani. Questi dati non forniscono alcun supporto per l'uso di questi supplementi nella chemoprevenzione, indicando la necessità di focalizzare la ricerca medica sulla scoperta di nuove molecole di comprovata efficacia per la prevenzione del carcinoma prostatico.

**Conflitto di interesse:** diversi autori hanno ricevuto finanziamenti da varie ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** vitamina E, selenio, cancro, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Lippman SM et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2009; 301: 39-51.

L'editoriale di accompagnamento indica alcuni aspetti degni di nota relativamente ai risultati dei due trial clinici di fase III riportati che discutono il ruolo di vitamine C, E e selenio sulla prevenzione del carcinoma prostatico.

La prima argomentazione si riferisce al fatto che mediante l'uso del PSA come strumento di screening viene effettuata una diagnosi precoce del carcinoma prostatico, limitando in tal modo l'osservazione di casi di cancro avanzato o fatale. In tal modo, potranno essere valutati gli effetti degli agenti in studio su lesioni a stadio iniziale, ma non sulla progressione della malattia. Inoltre, poiché i livelli di PSA possono essere alterati da farmaci, quali finasteride e statine, oppure da fattori metabolici come l'obesità, i risultati sull'incidenza del carcinoma alla prostata potrebbero talvolta essere sottostimati.

Il secondo punto riguarda la possibilità che gli interventi con singoli integratori dietetici rappresentino un approccio inefficace in prevenzione primaria nelle popolazioni a medio rischio. In realtà, bisognerebbe chiarire i meccanismi con i quali la dieta ed i singoli costituenti di estratti o cibi complessi influenzino l'attività androgenica intraprostatica. Infine, la stratificazione dei pazienti a rischio mediante l'uso di test di polimorfismo genetico potrebbe in futuro favorire l'attuazione di studi clinici ad hoc di maggiore efficienza statistica.

#### Riferimento bibliografico

Gann PH. Randomized trials of antioxidant supplementation for cancer prevention. First Bias, Now Chance—Next, Cause. JAMA. 2009; 301: 102-103.

### Fluorochinoloni per via respiratoria per il trattamento della polmonite acquisita in comunità: una metanalisi di trial randomizzati e controllati

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nella polmonite acquisita in comunità dovrebbe essere scelto un regime terapeutico ottimale che debelli completamente l'infezione, minimizzi il rischio di sviluppo di resistenze e non comprometta la sicurezza del paziente. L'associazione di  $\beta$ -lattamici e macrolidi agisce sui più comuni agenti patogeni coinvolti nella patogenesi della polmonite. Più recentemente, sono stati introdotti nella pratica clinica i fluorochinoloni con una maggiore attività verso lo *Streptococcus Pneumoniae*. Il loro favorevole profilo farmacocinetico consente la monosomministrazione giornaliera; spesso il trattamento per via parenterale non è necessario.

Le linee guida delle Infectious Diseases Society of America e American Thoracic Society del 2007 (Mandell LA et al. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27-72) indicavano un'efficacia sovrapponibile tra levofloxacina, gemifloxacina e moxifloxacina e l'associazione  $\beta$ -lattamici + macrolidi; tali principi attivi o l'associazione sono stati proposti come trattamento di prima scelta per i pazienti da ospedalizzare così come per i pazienti ambulatoriali con comorbidità.

L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di esaminare se l'uso di fluorochinoloni risultasse associato ad un migliore profilo beneficio/rischio rispetto all'impiego di macrolidi o  $\beta$ -lattamici in termini di mortalità, risoluzione della polmonite ed eventi avversi.

È stata condotta una ricerca su PubMed (1980-2008), Current Contents, Scopus, EMBASE, ClinicalTrials.gov e il Cochrane Central Register, senza restrizioni di lingua. Due revisori hanno selezionato indipendentemente i dati provenienti da studi pubblicati che confrontavano i fluorochinoloni (levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina) con macrolidi o  $\beta$ -lattamici o

entrambi. È stata effettuata una metanalisi sui risultati clinici di mortalità, successo del trattamento e risultati negativi. Sono stati esclusi abstract dei congressi, trial che utilizzavano altri fluorochinoloni non indicati nelle linee guida, mentre sono stati inclusi gli studi clinici su altri agenti antimicrobici. La polmonite veniva definita secondo i seguenti criteri: radiografia basale del torace che metteva in evidenza infiltrati nuovi o progressivi o l'addensamento, con o senza effusione, e 4 dei seguenti segni e sintomi: tosse, produzione di catarro purulento nuova o peggiorata, rantoli o segni di l'addensamento polmonare o entrambe, dispnea o ipossiemia o entrambe, febbre ( $\geq 38$  °C), frequenza respiratoria  $>20$  respiri/min, ipotensione sistolica ( $<90$  mmHg), frequenza cardiaca  $>120$  battiti/min; stato mentale alterato, necessità di ventilazione meccanica, conta leucocitaria  $\geq 10000$  cellule/mm<sup>3</sup> con  $\geq 15\%$  di neutrofili immaturi o leucopenia (conta leucocitaria  $\leq 4500$  cellule/mm<sup>3</sup>). L'outcome principale era la mortalità da tutte le cause nella popolazione intention-to-treat durante il periodo in studio (es. durante il trattamento e il follow-up). È stata valutata la mortalità anche nei sottogruppi di pazienti con polmonite severa e batteriemia.

Nella metanalisi sono stati inclusi 23 studi su un totale di 7885 pazienti. Per quanto attiene alla mortalità, su 18 studi in totale, non è stata riscontrata alcuna differenza tra i pazienti trattati con fluorochinoloni vs gli antibiotici di confronto (OR 0,85; CI 95% 0,65-1,12). I tassi di mortalità non sono stati modificati quando si includevano i pazienti ambulatoriali.

Relativamente al successo del trattamento i dati provengono da 15 studi nei quali il tasso di successo è stato dell'84,2% con i fluorochinoloni rispetto all'82,2% con gli antibiotici di confronto (OR 1,17; 1,00-1,36). Nella popolazione clinicamente valutabile per entrambi i regimi l'efficacia è stata elevata (91,9% con i fluorochinoloni rispetto a 89,7% con i comparator). La metanalisi tuttavia ha evidenziato un'efficacia maggiore dei fluorochinoloni rispetto ai comparator sia nel trattamento della polmonite (OR 1,26; 1,06-1,50) sia vs il trattamento combinato (OR 1,39; 1,02-1,90).

Nell'analisi che ha incluso i dati provenienti esclusivamente dagli studi non sponsorizzati dalle ditte farmaceutiche i fluorochinoloni sono risultati più efficaci dei comparator (OR 1,86; 1,26-2,75). Tuttavia, non sono stati più efficaci nell'analisi che ha incluso i trial finanziati dalle ditte farmaceutiche (OR 1,13; 0,93-1,38).

Nella polmonite severa, su 7 studi, i fluorochinoloni sono risultati più efficaci rispetto ai comparator (OR 1,84; 1,02-3,29) ma non nella polmonite lieve-moderata (OR 1,22; 0,98-1,51) né in quella moderata-severa (OR 1,43; 1,01-2,04). Quando è stata considerata l'efficacia dei singoli fluorochinoloni, non è stata riportata alcuna differenza tra levofloxacina o mofifloxacina rispetto alle terapie di confronto.

La maggior parte degli eventi avversi è stata a livello gastrointestinale di grado da lieve a moderato-severo. Le reazioni avverse più comuni sono state fotosensibilità, diarrea, vomito e nausea, anomalie a livello epatico, insonnia, mal di testa e rash. I fluorochinoloni sono stati associati ad un numero significativamente minore di eventi avversi rispetto ai comparator; il tasso di pazienti che hanno abbandonato gli studi a causa degli eventi avversi non è stato differente tra i gruppi.

I risultati di questa metanalisi non hanno rilevato differenze, in termini di mortalità, tra i pazienti affetti da polmonite acquisita in comunità trattati con i fluorochinoloni rispetto a quelli che ricevevano antibiotici beta-lattamici o macrolidi o entrambi in associazione.

Di contro, il successo del trattamento, sia nella popolazione clinicamente valutabile che in quella intention-to-treat, è risultato significativamente più elevato con i fluorochinoloni. Tale effetto è risultato maggiormente evidente tra i pazienti affetti da polmonite di grado più severo.

Tra i limiti attribuibili alla metanalisi sono da annoverare la bassa qualità dei trial inclusi (solo 8 erano in doppio-cieco), l'esclusiva inclusione dei trial che valutavano i fluorochinoloni considerati dalle linee guida delle Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.

Inoltre, non sono stati raccolti i dati sulle terapie aggiuntive che possono migliorare i risultati in pazienti con polmonite grave (ad esempio, idrocortisone, statine, ACE-inibitori) e quelli relativi alla durata totale del trattamento o della terapia endovenosa. Inoltre, negli studi che arruolavano pazienti con polmonite da lieve a moderatamente grave, la durata del trattamento è stata predefinita. In terzo luogo, una recente metanalisi ha dimostrato che la durata del trattamento non è associata a esiti clinici in pazienti con polmonite lieve-moderatamente grave (*Li JZ et al. Am J Med 2007;120:783-90*).

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** fluorochinoloni per via respiratoria, polmonite acquisita in comunità, metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Konstantinos Z et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*, 2008, 179: 1269-77.

### Decontaminazione del tratto digerente e orofaringeo di pazienti nelle Unità di Terapia Intensiva

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'uso di regimi profilattici a base di antibiotici quali la decontaminazione selettiva del tratto digerente (*Selective decontamination of the digestive tract – SDD*) o orofaringeo (*Selective oropharyngeal decontamination – SOD*) riduce l'incidenza di infezioni del tratto respiratorio acquisite nelle Unità di Terapia Intensiva. L'approccio SDD consiste nella prevenzione della colonizzazione secondaria da batteri gram-negativi, *Staphylococcus aureus* e lieviti attraverso l'applicazione nel tratto orofaringeo e gastrointestinale di agenti antimicrobici non assorbibili, il preventivo trattamento di infezioni da batteri commensali del tratto respiratorio con la somministrazione di cefalosporine per via sistemica durante i primi 4 giorni di ricovero, e il mantenimento di una flora intestinale anaerobica con l'uso di antibiotici selettivi, sia topici che sistemici, privi di attività antianaerobica. In confronto, una strategia SOD realizzata con la sola applicazione topica di antibiotici a livello dell'orofaringe sembrerebbe essere una valida alternativa per la prevenzione di polmoniti associate all'uso del ventilatore, ma ad oggi mancano studi di confronto testa-a-testa tra i due approcci.

Al fine di confrontare tra loro il regime SDD, quello SOD e la terapia standard, è stato condotto tra Maggio 2004 e Luglio 2006 uno studio controllato, in crossover, con randomizzazione a cluster che ha coinvolto 13 Unità di Terapia Intensiva, per un totale di 5939 pazienti, nei Paesi Bassi. Sono stati ammessi allo studio pazienti ricoverati nell'Unità di Terapia Intensiva con una presunta durata di ventilazione meccanica >48h o la necessità di un tempo di ricovero >72 h. Criteri di esclusione sono stati: gravidanza e la documentata o presunta allergia ad uno degli antimicrobici in studio. L'ordine di applicazione del regime terapeutico (SDD, SOD e standard) è stato stabilito con modalità random durante i 6 mesi dello studio. Ogni periodo è stato preceduto da un wash-out e un wash-in.

Il regime SDD (n=2045) ha previsto 4 giorni di cefotaxima ev e applicazione topica di tobramicina, colistina e amfotericina B in faringe e stomaco; in questo periodo l'uso di antibiotici con attività antianaerobica (amoxicillina, penicillina, amoxicillina-acido clavulanico, carbapenemi) è stato sospeso. Colture di sorveglianza dell'aspirato endotracheale e orofaringeo e del tampone rettale sono state effettuate al ricovero e quindi 2 volte/settimana. La SOD (n=1904) è consistita nell'applicazione orofaringeo degli stessi antibiotici usati per l'SDD, nessuna restrizione della scelta del medico per quanto attiene la terapia antibiotica sistemica e colture di sorveglianza effettuate al ricovero e quindi 2 volte/settimana. Nel caso della terapia standard (n=1990) non è

stata imposta alcuna restrizione sulla scelta della terapia antibiotica sistemica e non è stata effettuata nessuna coltura di sorveglianza.

L'antibiotico resistenza è stata monitorata mensilmente con studi di *point-prevalence* effettuati su tutti i pazienti ricoverati nell'Unità di Terapia Intensiva indipendentemente dell'inclusione nello studio.

L'end point primario è stato la mortalità all'interno dell'ospedale al giorno 28. Gli end point secondari sono stati: la mortalità nell'ospedale, la prevalenza dell'antibiotico resistenza, la durata della ventilazione meccanica, la degenza nell'Unità di Terapia Intensiva e in ospedale.

I tre gruppi non erano omogenei per caratteristiche di base; in particolare, i pazienti che hanno ricevuto la terapia standard avevano un punteggio APACHE II leggermente più basso, richiedevano meno frequentemente una ventilazione meccanica ed erano più facilmente ricoverati per motivi chirurgici.

La mortalità a 28 giorni è stata rispettivamente del 27,5%, 26,9% e 26,6% per i gruppi terapia standard, SDD e SOD. Dall'analisi con il modello di regressione logistica, aggiustato per età, sesso, punteggio APACHE II, stato di intubazione, specialità utilizzata e periodo di studio, è risultato che gli Odds Ratio per la mortalità durante i primi 28 giorni per SDD e SOD rispetto alla terapia standard erano 0,83 (95% CI, 0,72-0,97; p=0,02) e 0,86 (95% CI, 0,74-0,99; p=0,045), rispettivamente.

Con una percentuale di morte al basale pari al 27,5% durante i primi 28 giorni, la riduzione della mortalità assoluta e relativa è stata del 3,5% e 13 % per il gruppo SDD e del 2,9% e 11% per quello SOD; questi dati corrispondono ad un numero di pazienti da trattare per prevenire 1 caso pari a 29 e 34 rispettivamente per SDD e SOD.

Nei tre gruppi l'incidenza di batteriemia acquisita nell'Unità di Terapia Intensiva è stata significativamente ridotta per *S. aureus*, gram-negativi glucosio non fermentanti (principalmente *Pseudomonas aeruginosa*) e enterobatteriacee; in particolare è stata rilevata una tendenza di minor incidenza di enterobatteriacee e candidemie nel gruppo SDD. La tossina del *Clostridium difficile* è stata ritrovata in 15, 5 e 9 pazienti (0,8%, 0,4% e 0,3%) dei trattati con terapia standard, SDD e SOD. In nessun paziente è stata riscontrata la presenza di *S. aureus* meticillino-resistente, 8 pazienti (6 nel gruppo terapia standard e 2 in quello SOD) hanno presentato enterococchi vancomicina-resistenti nel tampone rettale.

Gli autori sottolineano che se lo studio ha come punti di forza il disegno pragmatico, multicentrico e crossover, la durata non è stata sufficiente a valutare l'effetto della profilassi sulla flora microbica. A questo limite si aggiunge il tipo di analisi utilizzata che non è appropriata per il disegno dello studio. Gli autori però affermano che, di fronte alla scelta tra analisi già utilizzate per valutare dati provenienti da trial con randomizzazione a cluster e che hanno già dimostrato di aumentare la probabilità di inferenze sbagliate, e mettere a punto un nuovo piano di analisi, hanno preferito la seconda soluzione.

In conclusione, i regimi SDD e SOD hanno dimostrato effetti simili sulla sopravvivenza mettendo in luce la questione della rilevanza di una terapia sistemica con cefotaxima nei primi 4 giorni di decontaminazione gastrica e intestinale. Considerando l'importanza della antibiotico-resistenza nelle Unità di Terapia Intensiva, il regime SOD sembra essere preferibile a quello SDD perché non include un ampio ricorso alla profilassi sistemica con cefalosporine minimizzando il rischio di sviluppo di antibiotico-resistenza. Inoltre, gli autori sostengono che la decontaminazione dell'orofaringe con antisettici come la clorexidina potrebbe essere un'alternativa negli ambienti ad alto livello di antibiotico-resistenza.

**Parole chiave:** decontaminazione del tratto digerente (SDD); decontaminazione del tratto orofaringeo (SOD); terapia intensiva.

**Riferimento bibliografico**

De Smet AMGA et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in IUC patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 20-31.

**Desametasone e rischio di nausea, vomito e sanguinamento postoperatorio dopo tonsillectomia nei bambini**

A cura della Dott.sse Laura Franceschini e Francesca Parini

La tonsillectomia è una delle procedure chirurgiche più frequentemente eseguite nei bambini. Le complicazioni comuni sono la nausea ed il vomito postoperatorio (PostOperative Nausea and Vomiting: PONV), il dolore ed il sanguinamento. Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono farmaci largamente utilizzati per la loro efficacia antidolorifica e l'assenza di effetti emetici, presenti invece in caso di uso di oppioidi. Tuttavia, i FANS, a causa dell'effetto antiaggregante piastrinico, possono aumentare il rischio di sanguinamento.

Il desametasone viene comunemente utilizzato come antiemetico in ambito chirurgico. A questo proposito, un gruppo di esperti ha raccomandato l'uso di desametasone, da solo o in associazione, nella prevenzione del PONV in bambini ed adulti (*Gan TJ et al; Society for Ambulatory Anesthesia. Anesth Analg* 2007; 105: 1615-1628). È stato suggerito che, soprattutto nei bambini sottoposti a tonsillectomia, l'uso di desametasone è utile per il suo effetto antiemetico ma anche analgesico, unitamente a scarsi effetti collaterali ed a un basso costo.

Alla luce di queste osservazioni, l'uso di desametasone dopo tonsillectomia è diventato una pratica routinaria in molte strutture ospedaliere. Tuttavia, nella prevenzione dei sintomi da PONV da tonsillectomia nei bambini, il profilo dose-risposta e di tossicità nei bambini non sono stati ancora chiariti.

Al fine di valutare questi aspetti è stato condotto questo studio clinico randomizzato, controllato versus placebo, dose-finding che, tuttavia, è stato precocemente interrotto per ragioni di sicurezza.

I partecipanti allo studio sono stati reclutati presso la Clinica Universitaria di Ginevra. Sono stati considerati arruolabili pazienti fra i 2 ed i 17 anni, con l'indicazione alla tonsillectomia per tonsilliti ricorrenti o per apnea notturna. Criteri di esclusione sono stati: allergia o ipersensibilità al desametasone, recente (<1 mese) terapia con steroidi o immunoterapia, ritardo mentale, terapia antiemetica 24 ore prima l'intervento, presenza di diabete, vaccinazioni o varicella nel mese precedente. In accordo con le linee guida, non sono stati eseguiti test per valutare l'eventuale presenza di disordini della coagulazione. Non sono stati considerati eleggibili pazienti con un'anamnesi familiare positiva per coagulopatie o in trattamento con aspirina, FANS o altri farmaci che interferiscono con la coagulazione.

L'end point primario era definire la relazione dose-effetto del desametasone nel prevenire il PONV a 24 ore. L'end point secondario era la valutazione della potenziale efficacia analgesica del desametasone. Le scale di valutazione del dolore utilizzate (in accordo con la capacità di comprensione e con l'età del bambino) erano: la VAS (Visual Analogic Scale: da 0 a 10 punti), la rFP (revised Faces Pain scale: da 0 a 10) e la CHEOPS (Children of Eastern Ontario Pain Scale: da 4 a 13).

Gli episodi di sanguinamento sono stati suddivisi in 3 categorie: 1) sanguinamento che provocava un nuovo ricovero, ma senza segni di sanguinamento in atto al momento della visita medica; 2) nuovo ricovero, con evidenza di sanguinamento alla visita medica, ma senza bisogno di un nuovo intervento chirurgico; 3) intervento chirurgico di emergenza dovuto al sanguinamento.

I bambini sono stati randomizzati in 4 gruppi: placebo, 0.05, 0.15, 0.5 mg/kg di desametasone endovena, dopo induzione dell'anestesia. Dopo l'intervento chirurgico, tutti i bambini hanno

ricevuto come analgesico 0.03 mg/kg di morfina; nel periodo post-operatorio, l'analgesia è stata mantenuta con l'associazione paracetamolo (dose massima giornaliera 50 mg/kg)-codeina per via orale o rettale. In caso di analgesia inadeguata, poteva essere somministrato ibuprofene (dose massima giornaliera 30 mg/kg). I pazienti sono stati dimessi il giorno successivo all'intervento con una terapia analgesica domiciliare uguale a quella effettuata durante il ricovero ospedaliero.

In seguito all'arruolamento di 200 pazienti, è stata condotta un'analisi ad interim i cui risultati hanno rilevato un sorprendente aumento del numero di emorragie postoperatorie, con conseguente trasferimento dei pazienti dall'Unità di otorinolaringoiatria a quella di chirurgia testa-collo.

L'analisi ha dimostrato un effetto antiemetico del desametasone, dose-dipendente e statisticamente significativo a 24 ore. In seguito a queste osservazioni, lo studio è stato terminato anticipatamente. La decisione è stata presa basandosi su diversi aspetti: l'età dei partecipanti, il fatto che l'emorragia post-tonsillectomia è un potenziale evento avverso grave, l'analisi ad interim ha permesso di osservare dei risultati già statisticamente significativi e che sono disponibili farmaci alternativi al desametasone, che non è quindi classificabile come farmaco fondamentale.

Nel periodo febbraio 2005-dicembre 2007 sono stati arruolati e randomizzati 215 bambini a placebo (n=54) o desametasone, rispettivamente 0.05 mg/kg (n=54), 0.15 mg/kg (n=54) e 0.5 mg/kg (n=53). Due bambini sono usciti dallo studio per problemi relativi all'intervento chirurgico, mentre 6 sono stati persi al follow-up. Nelle 24 ore successive all'intervento chirurgico, 24 bambini dei 54 del gruppo placebo hanno avuto almeno un episodio di PONV (44; CI 95% 31-59%), così come 20 bambini dei 53 del gruppo desametasone 0.05 mg/kg (38%; 25-52%), 13 bambini dei 54 del gruppo desametasone 0.15 mg/kg (24%; 13-38%) e 6 bambini dei 52 del gruppo desametasone 0.5 mg/kg (12%; 4-23%).

La riduzione dell'incidenza di PONV è stata statisticamente significativa nei gruppi di pazienti che hanno ricevuto desametasone, in modo dose-dipendente ( $p < 0.001$ ). Per quanto riguarda l'analgesia, nelle prime 24 ore post-operatorie, i pazienti dei gruppi che hanno ricevuto desametasone hanno richiesto meno ibuprofene rispetto al gruppo placebo, in modo statisticamente significativo e non dipendente dal dosaggio di desametasone, mentre non si sono osservate differenze per quanto riguarda la somministrazione di morfina.

Altri parametri clinici, quali la glicemia al termine dell'intervento chirurgico, la qualità del sonno nella prima notte post-intervento, la richiesta assistenziale nel decorso post-operatorio, il tempo necessario prima di riprendere ad alimentarsi e il numero dei bambini che ha richiesto terapia antibiotica sono stati sovrapponibili nei diversi gruppi. Gli episodi di sanguinamento sono stati monitorati per i 10 giorni successivi alla tonsillectomia ed è stato osservato almeno un episodio di sanguinamento post-operatorio in 2 bambini del gruppo placebo (4%), in 6 bambini del gruppo desametasone 0.05 mg/kg (11%), in 2 bambini del gruppo desametasone 0.15 mg/kg (4%) e 6 bambini del gruppo desametasone 0.5 mg/kg (24%). L'analisi statistica ha dimostrato che la dose più elevata di desametasone era associata ad un più elevato rischio di sanguinamento post-operatorio in modo statisticamente significativo. Gli otto bambini che hanno richiesto un nuovo intervento chirurgico a causa dell'emorragia erano stati tutti trattati con desametasone (3 con la dose da 0.05 mg/kg, 1 con 0.15 mg/kg, 4 con 0.5 mg/kg).

Contrariamente alle linee guida dell'Associazione degli Anestesisti Pediatrici inglesi, che indicano che il desametasone 0.15 mg/kg induce una buona riduzione del PONV senza effetti collaterali, le conclusioni degli autori sono che, a fronte della riduzione dose-dipendente di episodi di PONV dopo tonsillectomia e dell'uso di ibuprofene nell'analgesia post-operatoria, l'uso di desametasone è associato ad un significativo aumento del rischio di sanguinamento post-operatorio.

Questa osservazione è stata inaspettata, anche se altri studi avevano suggerito un'associazione tra esposizione a steroidi e aumento del rischio di sanguinamento dopo tonsillectomia. Altri studi avevano tuttavia dimostrato che l'uso di desametasone dopo tonsillectomia non aumentava il rischio

di sanguinamento, limitando però il follow-up alle 24 ore successive all'intervento e non per 10 giorni come nello studio qui presentato.

Pur prendendo in considerazione fattori confondenti quali, per esempio, le condizioni basali (peraltro sovrapponibili nei diversi gruppi), le diverse tecniche chirurgiche utilizzate, gli autori hanno confermato i risultati ottenuti. Infine, non si può escludere che i bambini che hanno avuto sanguinamento avessero delle coagulopatie non diagnosticate, poiché non sono stati eseguiti test ematochimici di questo genere.

Gli autori ipotizzano diverse spiegazioni sulla causa dell'aumento di sanguinamento, la più convincente delle quali prende in considerazione il fatto che i glucocorticoidi rallentano i processi di riparazione delle ferite. L'escissione delle tonsille crea una ferita che si ripara spontaneamente; il desametasone potrebbe quindi provocare sanguinamento, rallentando proprio questo processo di riparazione, favorito anche dalla notevole vascolarizzazione dell'area in oggetto.

In conclusione, in bambini sottoposti a tonsillectomia, il desametasone diminuisce in modo statisticamente significativo e dose-dipendente l'incidenza di PONV. Il desametasone riduce anche l'uso di ibuprofene nell'analgesia post-operatoria, tuttavia i dati presentati in questo studio dimostrano che questo steroide è associato ad un significativo aumento del rischio di sanguinamento post-operatorio.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** desametasone, tonsillectomia pediatrica, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Czarnetzki C et al. Dexametasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children. JAMA 2008; 300: 2621-30.

### Effetto delle fibre, degli antispastici e dell'olio di menta piperita nel trattamento della sindrome del colon irritabile: una revisione sistematica e una metanalisi

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La sindrome del colon irritabile è un disturbo della funzionalità gastrointestinale caratterizzato da dolore addominale e situazione di disagio accompagnati da alterazione della motilità e conseguente cambio delle abitudini intestinali. Le cause del disturbo, che colpisce dal 5 al 20% della popolazione (Agreus L et al. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 142-51; Hungin APS et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643-50), rimangono ancora sconosciute.

In generale il paziente affetto da tale sindrome, caratterizzata da un cronico alternarsi di situazioni di malessere e stadi asintomatici, si rivolge al proprio medico solo in presenza di sintomi. Il trattamento tradizionale prevede, inizialmente, l'incremento del consumo giornaliero di fibre con la dieta, grazie ai loro potenziali benefici sul transito intestinale. In caso di fallimento, si ricorre a farmaci miorilassanti e antispastici, in grado di migliorare sintomi quali gonfiore e dolore e, più recentemente, ha guadagnato un posto tra i farmaci da banco anche l'olio di menta piperita per le sue proprietà antispastiche.

Alla luce dell'enorme confusione sul ruolo di questi agenti, emersa da risultati controversi di trial clinici e revisioni sistematiche, è stata condotta una revisione sistematica e una metanalisi per determinare gli effetti delle fibre, degli antispastici e dell'olio di menta piperita nel trattamento della sindrome del colon irritabile.

Attraverso una ricerca nell'ambito delle banche dati Medline (dal 1950 ad Aprile 2008), EMBASE (dal 1980 ad Aprile 2008) e Cochrane (del 2007), sono stati selezionati vari trial controllati randomizzati condotti sulla popolazione adulta (>16 anni) affetta da sindrome di colon irritabile,

con una diagnosi basata sul parere clinico o su specifici criteri diagnostici (Manning, Kruis score, Rome I, II o III). Nella revisione sono stati inclusi studi che avevano messo a confronto trattamenti a base di fibre o agenti antispastici o olio di menta piperita con placebo o con nessun trattamento; gli studi avevano considerato trattamenti minimi di una settimana e avevano valutato, complessivamente, o guarigione o miglioramento dei sintomi, o guarigione o miglioramento del dolore addominale, dopo il trattamento. Sono stati esclusi i trial condotti su pazienti con altri disturbi gastrointestinali funzionali, i cui dati non erano estraibili dagli studi stessi.

L'outcome primario della metanalisi era l'efficacia dei singoli trattamenti rispetto al placebo o a nessun trattamento, sul totale dei sintomi caratteristici del colon irritabile o soltanto sul dolore addominale. Gli outcome secondari includevano l'efficacia di uno specifico tipo di fibra o di agente antispastico e gli eventi avversi. I dati estrapolati dagli studi selezionati sono stati raggruppati utilizzando un modello a effetti random per ottenere una stima più conservativa dell'effetto di un singolo trattamento e l'effetto terapeutico rispetto al placebo o a nessun trattamento è stato calcolato come rischio relativo (95% CI) dei sintomi persistenti.

Su un totale di 615 studi selezionati, solo 35 sono stati inclusi nella revisione: 9 studi hanno confrontato le fibre con il placebo o con nessun trattamento, 19 gli antispastici con il placebo, 4 l'olio di menta piperita con il placebo e 3 studi hanno analizzato entrambi i trattamenti, fibre e antispastici, con il placebo.

### **Fibre**

Complessivamente, 155 pazienti su 300 (52%) che avevano assunto fibre non hanno mostrato un miglioramento dei sintomi dopo il trattamento rispetto a 168 pazienti su 291 (57%) nel gruppo placebo o con una dieta povera di fibre (RR dei sintomi persistenti 0,87; 95% CI 0,76-1,00,  $p=0,05$ ), senza un'eterogeneità statisticamente significativa tra i vari studi. Il number needed to treat (NNT) era pari a 11 (95% CI 5-100). In particolare, mentre la crusca non ha mostrato un'efficacia significativa nel trattamento del colon irritabile (RR di persistenza o peggioramento dei sintomi 1,02; 95% CI 0,82-1,27), l'assunzione di ispagula tegumento è risultata efficace (RR 0,78; 95% CI 0,63-0,96), nonostante sia emersa eterogeneità tra gli studi. Il NNT era pari a 6 (95% CI 3-50). Il numero di eventi avversi in seguito al consumo di fibre, valutato in 251 pazienti, era esiguo per poter essere raggruppato.

### **Antispastici**

Complessivamente, su 905 pazienti trattati con agenti antispastici, 350 (39%) avevano mostrato sintomi persistenti dopo il trattamento rispetto a 485 pazienti su 873 (56%) nel gruppo placebo (RR 0,68; 95% CI 0,57-0,81), con significativa eterogeneità tra gli studi. Il NNT era 5 (95% CI 4-9). L'analisi per ogni singolo farmaco ha evidenziato:

- otilonio: RR 0,55; 95% CI 0,31-0,97. NNT 4,5 (95% CI 3-10);
- cimetropio: RR 0,38, 95% CI 0,20-0,71. NNT 3 (95% CI 2-12,5);
- ioscina: RR 0,63; 95% CI 0,51-0,78. NNT 3,5 (95% CI 2-25);
- pinaverio: RR 0,47; 95% CI 0,33-0,67. NNT 3 (95% CI 2-5);
- trimebutina: RR 1,08; 95% CI 0,72-1,61.

Complessivamente, i più comuni eventi avversi, manifestatisi sul 14% dei pazienti in trattamento con antispastici rispetto al 9% dei pazienti nel gruppo placebo, sono stati secchezza delle fauci, vertigini e visione offuscata.

### **Olio di menta piperita**

Il 26% dei pazienti trattati con olio di menta piperita ha presentato sintomi persistenti rispetto al 65% del gruppo placebo (RR 0,43; 95% CI 0,32-0,59), con significativa eterogeneità tra gli studi. Il NNT era 2,5 (95% CI 2,0-3,0). Il numero di eventi avversi era esiguo per poter essere raggruppato.

La presente revisione e metanalisi ha evidenziato che il consumo di fibre, il trattamento con agenti antispastici e con olio di menta piperita sono tutti più efficaci del placebo nella sindrome del colon irritabile. Gli eventi avversi, nessuno dei quali grave, sono stati più frequenti nei pazienti in trattamento con antispastici rispetto al placebo.

Per quanto riguarda le fibre, gli effetti benefici sembrano limitati all'ispagula, sebbene sia emersa una significativa eterogeneità tra i trial.

Gli antispastici hanno mostrato le loro proprietà benefiche ma, come per le fibre, l'eterogeneità tra i vari studi è un dato significativo. I dati sono limitati per molti farmaci in commercio in Gran Bretagna, come mebeverina, dicycloverina e alverina. È, pertanto, difficile capire se si tratta di un effetto di classe degli antispastici. Dall'analisi dei dati disponibili per otilonio, trimebutina, cimetropio, ioscina e pinaverio, non sono emersi effetti benefici della trimebutina rispetto al placebo, mentre gli altri quattro farmaci sembrano ridurre significativamente il rischio di persistenza dei sintomi dopo il trattamento. Il risultato migliore è emerso per la ioscina, la cui efficacia è stata studiata su 400 pazienti e non è emersa una significativa eterogeneità tra i vari studi; dovrebbero essere trattati 3,5 pazienti per prevenire il persistere dei sintomi in 1 paziente. Inoltre, la metanalisi ha evidenziato la superiorità dell'olio di menta piperita rispetto al placebo, nonostante l'eterogeneità tra gli studi e il limitato numero di pazienti trattati (solo 4 studi che includevano meno di 400 pazienti).

I limiti della presente revisione sono strettamente legati alla qualità degli studi inclusi che, secondo la scala Jadad, nella maggior parte dei casi, oscillava da moderato a buono. Inoltre, solo 9 trial sono stati pubblicati dopo la prima proposta della classificazione Rome (1990), che stabiliva i criteri per condurre studi sul trattamento dei disordini gastrointestinali. Tuttavia, gli autori hanno sottolineato anche i limiti di molte revisioni sistematiche realizzate precedentemente con lo stesso obiettivo: la mancanza della sintesi dei dati in alcune e la presenza di numerosi errori metodologici in altre avrebbe condotto ad una sovrastima o sottostima dei dati.

Le raccomandazioni emerse dai trial clinici pubblicati sono in conflitto con le attuali linee guida sulla gestione della sindrome del colon irritabile. In Gran Bretagna, le linee guida del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), in accordo con quelle stabilite dalla British Society of Gastroenterology, raccomandano come trattamento di prima linea l'uso degli agenti antispastici, in particolare quando dolore e gonfiore addominale sono sintomi predominanti. L'uso di fibre insolubili è invece controindicato perché potrebbe esacerbare la sintomatologia. Infine, nessun ruolo è stato stabilito per l'olio di menta piperita.

Dalla revisione sistematica sul trattamento della sindrome del colon irritabile, è emersa l'efficacia terapeutica dell'ispagula tegumento, degli antispastici (in particolare della ioscina) e dell'olio di menta piperita. Molti di questi agenti presentano un buon profilo di tollerabilità e sono disponibili come prodotti di automedicazione, ma spesso non considerati come possibili trattamenti efficaci. Pertanto, nell'attesa di ulteriori studi realizzati con i criteri "Rome", le attuali linee guida per la gestione della sindrome del colon irritabile dovrebbero essere aggiornate con questi dati.

**Conflitto di interesse:** diversi autori hanno ricevuto onorari per consulenze da varie ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** fibre/antispastici/olio di menta, sindrome colon irritabile, metanalisi/revisione sistematica.

#### **Riferimento bibliografico**

Ford AC et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337; a2313, doi:10.1136/bmj.a2313.

**Reazioni di ipersensibilità al vaccino contro il papilloma virus umano in studentesse australiane: uno studio retrospettivo di coorte**

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Il vaccino quadrivalente contro il papilloma virus umano (HPV) è stato introdotto nel programma nazionale australiano di immunizzazione nell'aprile 2007 per le giovani donne di età compresa tra i 12 e i 26 anni.

Studentesse adolescenti che avevano ricevuto il vaccino nell'ambito del programma di vaccinazione per la scuola secondaria avevano segnalato precocemente gli eventi avversi correlati all'uso del vaccino (*Tanne JH. BMJ 2007; 334: 1182-3*). Alcuni costituenti del vaccino quadrivalente, quali sali di alluminio, polisorbato 80 e lieviti, sono stati associati a reazioni di ipersensibilità. Il vaccino bivalente contro l'HPV manca di tali costituenti e potrebbe essere utilizzato come alternativa nelle pazienti con ipersensibilità al vaccino quadrivalente.

L'obiettivo dello studio è stato descrivere gli esiti delle valutazioni cliniche, dei test cutanei e della somministrazione del vaccino a studentesse adolescenti con sospetta ipersensibilità al vaccino quadrivalente anti HPV.

Questo studio retrospettivo di coorte è stato condotto in due centri terziari di allergologia pediatrica situati negli Stati australiani Victoria e South Australia. Sono state arruolate studentesse adolescenti che hanno manifestato sospette reazioni di ipersensibilità all'HPV quadrivalente quali orticaria, rash generalizzato, angioedema o anafilassi e che, successivamente, sono state indirizzate ai centri terziari di allergologia pediatrica per ulteriori valutazioni. Nello studio sono state incluse solo ragazze che erano state vaccinate a scuola.

Ogni paziente ha fornito dati relativi alla storia di ogni singola reazione, alla dose di vaccino quadrivalente precedentemente somministrata, ad altri vaccini somministrati in concomitanza e al tempo di insorgenza ed alla gravità della reazione. Inoltre, sono stati registrati tutti i casi di malattia atopica, orticaria ricorrente e di reazioni avverse a farmaci o vaccini.

I prick test e i test intradermici sono stati condotti con una diluizione 1:10 di vaccino HPV quadrivalente e bivalente e con 100 mg/ml di polisorbato 80 (Tween 80); come controlli positivi e negativi sono stati utilizzati istamina e una normale soluzione salina. In base alla storia clinica delle pazienti è stato effettuato un prick test cutaneo aggiuntivo verso altri potenziali allergeni. È stata valutata la formazione di pomfi cutanei 15 e 20 minuti dopo il prick test e il test intradermico rispettivamente e sono stati considerati come positivi i pomfi di diametro  $\geq 3$  mm rispetto al controllo salino. La somministrazione del vaccino è avvenuta per via intramuscolare e sotto controllo medico. A tutte le ragazze è stata offerta la possibilità di utilizzare il vaccino quadrivalente a meno che non vi fossero state una precedente anafilassi o un risultato positivo a un test cutaneo.

Inizialmente è stata somministrata una prima dose di vaccino da 0.1 ml, seguita 30 minuti più tardi, da una dose da 0.4 ml. Il vaccino bivalente (0.5 ml) è stato somministrato solo se richiesto dalle pazienti. Le studentesse sono state seguite telefonicamente per una settimana dopo la vaccinazione ed è stata registrata la comparsa di ogni evento avverso. Ulteriori vaccinazioni sono state previste per le pazienti che hanno tollerato la prima somministrazione, al fine di completare il programma a tre dosi.

Le principali misure di esito utilizzate sono stati gli esami clinici, i prick test e i test intradermici associati all'uso di vaccino quadrivalente.

Dopo la somministrazione di 380.000 dosi di vaccino nelle scuole di Victoria e del Sud Australia, nel corso del 2007, sono state segnalate al servizio specializzato di immunizzazione 35 studentesse con sospetta ipersensibilità al vaccino quadrivalente anti HPV. Delle 35 studentesse, 25 hanno accettato di sottoporsi ad un'ulteriore valutazione e sono state esaminate tra agosto 2007 e febbraio 2008, per un periodo medio di 5.7 mesi dopo la comparsa della reazione.

Dopo la somministrazione della prima dose, 23 pazienti (92%) hanno manifestato delle reazioni avverse; 13 (52%) hanno segnalato orticaria o angioedema tra cui, 2 segnalazioni di anafilassi; 13 pazienti hanno accusato rash generalizzato e 1 angioedema. Il tempo medio di reazione è stato 90 minuti. 19 pazienti (76%) sono state sottoposte a test cutanei con il vaccino quadrivalente: tutte le pazienti sono risultate negative al prick test mentre una è risultata positiva al test intradermico. In seguito, 18 pazienti (72%) sono state trattate con il vaccino quadrivalente e 3 (12%) sono state selezionate per ricevere il vaccino bivalente. 17 pazienti hanno tollerato la somministrazione di vaccino e 1 ha riportato un'orticaria limitata 4 ore dopo il trattamento. Solo in 3 studentesse su 25 è stata riscontrata una probabile ipersensibilità al vaccino quadrivalente.

Alcune caratteristiche cliniche, quali il numero di dosi di vaccino quadrivalente, somministrazione di vaccini concomitanti, casi di recidive di reazioni da vaccino, malattia atopica o orticaria ricorrente non si sono dimostrati fattori predittivi per il manifestarsi di reazioni di ipersensibilità al vaccino.

I dati ricavati da questo studio suggeriscono che le reazioni di ipersensibilità al vaccino quadrivalente sono poco comuni e che le reazioni sospette quali l'orticaria, sono spesso idiosincrasiche e solitamente non rappresentano delle controindicazioni ad ulteriori vaccinazioni.

La compilazione di un registro australiano, istituito nell'agosto 2008, relativo al programma di vaccinazione anti HPV potrà facilitare una valutazione più accurata del tasso di reazioni di ipersensibilità che non può essere realizzata utilizzando le attuali fonti di dati.

La determinazione di reazioni di sospetta ipersensibilità al vaccino quadrivalente HPV richiede ulteriori indagini in modo da escludere il coinvolgimento delle IgE. La maggior parte delle ragazze con sospetta ipersensibilità a questo vaccino hanno ben tollerato un'ulteriore somministrazione. Alle ragazze con sospetta ipersensibilità al vaccino quadrivalente viene comunque raccomandato di sottoporsi ad esami specifici prima di ricevere ulteriori dosi dello stesso vaccino e qualsiasi altro trattamento dovrebbe essere condotto sotto stretta sorveglianza.

Sono necessari ulteriori studi che approfondiscano il meccanismo di ipersensibilizzazione da vaccino quadrivalente anti HPV.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno dichiarato di avere ricevuto finanziamenti dalla GlaxoSmithKline.

**Parole chiave:** reazioni ipersensibilità, vaccino quadrivalente anti HPV, studio retrospettivo di coorte.

#### **Riferimento bibliografico**

Woei Kang L et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2642, doi:10.1136/bmj.a2642.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO  
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

**RICEZIONE NEWSLETTER**

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!**

La SIF è un'associazione senza scopo di lucro, sostienila con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.