FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

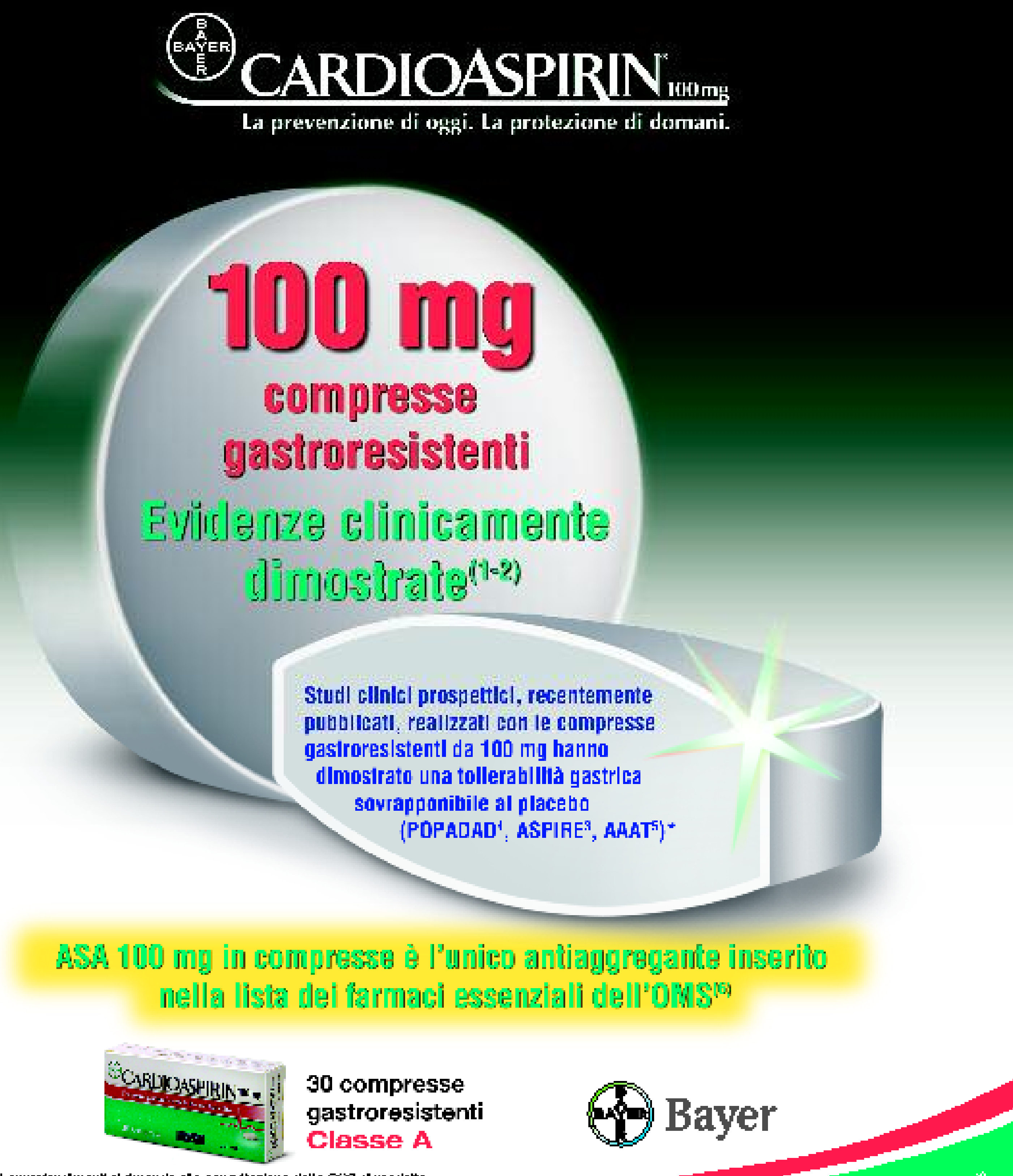
Direttore Scientifico: **Ercole Concia** - Direttore Editoriale: **Matteo Bassetti**

Volume 12 - n. 2/2013

Maggio - Agosto 2013

MEDIPRINT

Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/05/2002 - Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% c/Roma/Aut. 72/2010 - Periodicità quadrimestrale - ©2013 **MEDIPRINT** S.r.l. a socio unico



* Per ulteriori approfondimenti si rimanda alla consultazione della RCP di prodotto

CARDIOASPIRIN® 100 mg

grafo 4.5). L'acido acetilsalicilico può provocare broncospasmo e indurre attacchi d'asma o altre reazioni di ipersensibilità. Sono fattori di rischio l'asma pre-esistente, la febbre da fieno, la poliposi nasale o le malattie respiratorie croniche. Queste reazioni possono manifestarsi anche in pazienti che presentino reazioni allergiche (ad es. reazioni cutanee, prurito, orticaria) ad altre sostanze. A causa dell'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, che persiste per diversi giorni dopo la somministrazione, l'acido acetilsalicilico può aumentare la tendenza alle emorragie durante e dopo gli interventi chirurgici (inclusi gli interventi chirurgici minori, ad es. l'estrazione dentaria). • A basse dosi, l'acido acetilsalicilico riduce l'escrezione di acido urico. Questo può talvolta causare attacchi di gotta nei pazienti predisposti. • I prodotti contenenti acido acetilsalicilico vanno usati con cautela e sotto controllo medico nei bambini e negli adolescenti con infezioni virali, a prescindere dalla presenza o meno di febbre. In certe affezioni virali, specialmente influenza A, influenza B e varicella, esiste il rischio di Sindrome di Reye, una malattia molto rara, ma pericolosa per la vita, che richiede un immediato intervento medico. Il rischio può essere aumentato in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale. Il vomito persistente in pazienti affetti da queste malattie può essere un segno di Sindrome di Reye.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione - L'effetto del trattamento può essere modificato se Cardioaspirin è assunto in concomitanza con altri medicinali quali: • anticoagulanti (es. warfarin); • antidolorifici e antiinfiammatori (es. steroidi, FANS); • farmaci antirigetto (es. ciclosporina, tacrolimus); • farmaci per la gotta (probenecid); • antipertensivi (es. diuretici e ACE-inibitori); • farmaci anticancro e per l'artrite reumatoide (metotrexato). Associazioni controindicate: Metotrexato a dosi maggiori o uguali a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche) (vedere paragrafo 4.3). Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso: Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche). Ibuprofene: Dati sperimentali indicano che l'Ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'Ibuprofene (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Anticoagulanti, trombolitici/altri agenti antipiastrinici: Aumento del rischio di sanguinamento. Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati ad alte dosi: Aumento del rischio di ulcere ed emorragia gastrointestinale a causa dell'effetto sinergico. Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina: Aumento del rischio di sanguinamento dell'apparato gastrointestinale superiore a causa di un possibile effetto sinergico. Digossina: Aumento della concentrazione plasmatica di digossina per diminuzione dell'escrezione renale. Antidiabetici, ad es. insulina, sulfoniluree: Aumento dell'effetto ipoglicemico per alte dosi di acido acetilsalicilico, attraverso l'azione ipoglicemica dell'acido acetilsalicilico e lo spiazzamento delle sulfoniluree dai siti di legame proteico. Diuretici in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi: Riduzione della filtrazione glomerulare attraverso la riduzione della sintesi delle prostaglandine. Glucocorticoidi sistemici, ad eccezione dell'idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel Morbo di Addison: Riduzione dei livelli di salicilati nel sangue durante il trattamento con corticosteroidi e rischio di sovradosaggio di salicilati dopo la sua interruzione, per l'aumentata eliminazione dei salicilati dovuta ai corticosteroidi. Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE-inibitori) in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi: Ridotta filtrazione glomerulare attraverso l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. Inoltre, riduzione dell'effetto anti-ipertensivo. Acido valproico: Aumento della tossicità dell'acido valproico a causa dello spiazzamento dai siti di legame proteico. Uricosurici come benzbromarone, probenecid: Diminuzione dell'effetto uricosurico (competizione con l'eliminazione tubulare dell'acido urico). Alcool: Aumento del danno sulla mucosa gastrointestinale e prolungamento del tempo di sanguinamento a causa degli effetti additivi dell'acido acetilsalicilico e dell'alcool. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** - Gravidanza L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. I risultati di studi epidemiologici suggeriscono un possibile aumento del rischio di aborto e di malformazioni dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. I dati disponibili non dimostrano che ci sia correlazione tra l'assunzione di acido acetilsalicilico e l'aumento del rischio di aborto. I dati epidemiologici disponibili relativi alle malformazioni a seguito di assunzione di acido acetilsalicilico non sono coerenti, ma non si può escludere un aumentato rischio di gastroschisi. Uno studio prospettico con esposizione nelle fasi precoci della gravidanza (primo-quarto mese), eseguito su circa 14.800 coppie madre-figlio, non ha dimostrato un aumento nella frequenza di malformazioni. Gli studi condotti nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non dev'essere somministrato se non in caso di effettiva necessità. Qualora farmaci contenenti acido acetilsalicilico siano usati da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il trattamento dovrà essere il più breve possibile e la dose la più bassa possibile. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre *il feto a*: • tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare); • disfunzione renale, che può progredire ad insufficienza renale con oligo-idramnios; la *madre* e il *bambino, alla fine della gravidanza, a*: • possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse; • inibizione delle contrazioni uterine, risultante in ritardo o prolungamento del travaglio. Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. Allattamento I salicilati ed i loro metaboliti passano nel latte materno in piccole quantità. Dal momento che non sono stati osservati effetti indesiderati nel lattante in seguito ad un uso occasionale, l'interruzione dell'allattamento non è di norma necessaria. Tuttavia, in caso di uso regolare o di assunzione di dosaggi elevati, si deve prendere in considerazione la possibilità di uno svezzamento precoce. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** - Cardioaspirin non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** - Le reazioni avverse elencate sotto derivano da segnalazioni spontanee con tutte le formulazioni di acido acetilsalicilico, compresi trattamenti orali a breve e lungo termine, e non ne è pertanto possibile un'organizzazione per categorie di frequenza. Disturbi dell'apparato gastrointestinale superiore ed inferiore come dispepsia, dolore gastrointestinale e addominale; raramente infiammazione gastrointestinale, ulcera gastrointestinale, che potenzialmente, ma molto raramente, può dare luogo a emorragia e perforazione gastrointestinale, con le relative alterazioni dei parametri di laboratorio ed i relativi segni e sintomi clinici. Per il suo effetto inibitorio sulle piastrine, l'acido acetilsalicilico può aumentare il rischio di sanguinamenti. Sono state osservate emorragie peri-operatorie, ematomi, epistassi, sanguinamenti urogenitali, sanguinamenti gengivali. Sono state segnalate emorragie gravi, (da rare a molto rare), come le emorragie dell'apparato gastrointestinale e l'emorragia cerebrale (specialmente in pazienti con ipertensione non controllata e/o in trattamento concomitante con agenti antiemostatici), che in singoli casi possono essere potenzialmente pericolose per la vita. L'emorragia può causare anemia acuta e cronica post-emorragica/Sideropenica (dovuta, per esempio, a microemorragie occulte) con le relative alterazioni dei parametri di laboratorio ed i relativi segni e sintomi clinici come astenia, pallore e ipoperfusione. Sono state segnalate emolisi ed anemia emolitica in pazienti con gravi forme di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Sono state segnalate compromissione della funzionalità renale ed insufficienza renale. Le reazioni di ipersensibilità, con le relative manifestazioni cliniche e di laboratorio, comprendono la sindrome asmatica e le reazioni da lievi a moderate a carico della cute, delle vie respiratorie, dell'apparato gastrointestinale e cardiovascolare, con sintomi quali eruzioni cutanee, orticaria, edema, prurito, rinite, congestione nasale, distress cardio-respiratorio e, molto raramente, reazioni gravi compreso lo shock anafilattico. Molto raramente è stato osservato danno epatico transitorio con aumento delle transaminasi epatiche. Sono stati riportati capogiri e tinnito, che possono essere indice di sovradosaggio. **4.9 Sovradosaggio** - La tossicità da salicilati (un dosaggio superiore a 100 mg/kg/giorno per 2 giorni consecutivi può indurre tossicità) può essere la conseguenza di un'assunzione cronica di dosi eccessive, oppure di sovradosaggio acuto, potenzialmente pericoloso per la vita, che comprende anche l'ingestione accidentale nei bambini. L'avvelenamento **cronico** da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Una lieve intossicazione cronica da salicilati, o salicilismo, in genere si verifica unicamente in seguito a utilizzo ripetuto di dosi considerevoli. Tra i sintomi vi sono il capogiro, le vertigini, il tinnito, la sordità, la sudorazione, la nausea e il vomito, la cefalea e lo stato confusionale. Questi sintomi possono essere controllati riducendo il dosaggio. Il tinnito può manifestarsi a concentrazioni plasmatiche comprese tra i 150 e i 300 microgrammi/ml. A concentrazioni superiori ai 300 microgrammi/ml si palesano eventi avversi più gravi. La caratteristica principale dell'intossicazione **acuta** è una grave alterazione dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione; la presentazione più comune, nel bambino, è l'acidosi metabolica. Non è possibile stimare la gravità dell'avvelenamento dalla sola concentrazione plasmatica; l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico può essere ritardato a causa di uno svuotamento gastrico ridotto, dalla formazione di concrezioni nello stomaco o in conseguenza dell'ingestione di preparati gastroresistenti. La gestione di un'intossicazione da acido acetilsalicilico è determinata dall'entità, dallo stadio e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione del farmaco e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base. Per i complessi effetti fisiopatologici connessi con l'avvelenamento da salicilati, i segni e sintomi/risultati delle indagini biochimiche e strumentali possono comprendere:

Segni e sintomi	*Risultati delle indagini biochimiche e strumentali*	*Misure terapeutiche*
Intossicazione da lieve a moderata		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata
Tachipnea, iperventilazione, alcalosi respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Sudorazione		
Nausea, vomito		
Intossicazione da moderata a grave		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata, emodialisi nei casi gravi
Alcalosi respiratoria con acidosi metabolica compensatoria	Acidemia, aciduria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Iperpiressia		Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Respiratori: variabili dall'iperventilazione ed edema polmonare non cardiogeno fino all'arresto respiratorio e asfissia		
Cardiovascolari: variabili dalle aritmie e ipotensione fino all'arresto cardiocircolatorio	Ad es. alterazione della pressione arteriosa e dell'ECG.	
Perdita di liquidi e di elettroliti: disidratazione, dall'oliguria fino all'insufficienza renale	Ad es. ipokaliemia, ipernatremia, iponatremia, funzionalità renale alterata	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Alterazione del metabolismo glucidico, chetosi	Iperglicemia, ipoglicemia (specialmente nei bambini), incrementati livelli dei chetoni	
Tinnito, sordità		
Gastrointestinali: emorragia gastrointestinale		
Ematologici: coagulopatia	Per es: prolungamento del PT, ipoprotrombinemia	
Neurologici: encefalopatia tossica e depressione del SNC con manifestazioni dalla letargia e confusione fino al coma e alle convulsioni		

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - 5.1 Proprietà farmacodinamiche - Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici. Codice ATC: B01AC06. L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante blocco della sintesi del trombossano A_2 nelle piastrine. Il suo meccanismo di azione si basa sulla inibizione irreversibile della ciclo-ossigenasi ($COX-_1$). Questa inibizione è particolarmente pronunciata nelle piastrine perché non hanno la possibilità di risintetizzare l'enzima. Si pensa inoltre che l'acido acetilsalicilico possieda altri effetti inibitori sulle piastrine. Per questo motivo viene utilizzato per diverse indicazioni vascolari. L'acido acetilsalicilico appartiene al gruppo degli antinfiammatori non steroidei con proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie. Dosi orali più elevate sono utilizzate contro il dolore e nelle condizioni febbrili minori, come raffreddori o influenza, per abbassare la temperatura e alleviare i dolori articolari e muscolari, e nelle patologie infiammatorie acute e croniche, come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la spondilite anchilosante. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** - Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente e completamente dall'apparato gastrointestinale. Durante e dopo l'assorbimento l'acido acetilsalicilico viene convertito nel suo principale metabolita attivo, l'acido salicilico. I livelli plasmatici di picco vengono raggiunti rispettivamente dopo 10 – 20 minuti per l'acido acetilsalicilico e dopo 0,3-2 ore per l'acido salicilico. Per la presenza del rivestimento gastroresistente delle compresse di Cardioaspirin, il principio attivo non viene rilasciato nello stomaco ma nell'ambiente alcalino dell'intestino. Quindi, l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico è ritardato di 3-6 ore dopo la somministrazione delle compresse gastroresistenti, in confronto alle compresse non rivestite. Sia l'acido acetilsalicilico sia l'acido salicilico sono largamente legati alle proteine plasmatiche e si distribuiscono rapidamente nell'organismo. L'acido salicilico passa nel latte materno e attraversa la placenta. L'acido salicilico viene eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo epatico. I suoi metaboliti sono l'acido salicilurico, il salicil-fenol-glucuronide, il salicil-acil-glucuronide, l'acido gentisico e l'acido gentisurico. La cinetica di eliminazione dell'acido salicilico è dose-dipendente, poiché il metabolismo è limitato dalla capacità degli enzimi epatici. L'emivita di eliminazione quindi varia da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di basse dosi fino a circa 15 ore dopo alte dosi. L'acido salicilico ed i suoi metaboliti vengono escreti soprattutto attraverso i reni. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** - Il profilo pre-clinico di sicurezza dell'acido acetilsalicilico è ben documentato. Negli studi eseguiti nell'animale i salicilati hanno provocato danni renali ad alti dosaggi ma non hanno provocato altre lesioni organiche. La mutagenicità dell'acido acetilsalicilico è stata studiata largamente sia *in-vivo* che *in-vitro*; non è stato riscontrato alcun potere mutageno. Lo stesso vale per gli studi di cancerogenesi. I salicilati hanno mostrato effetti teratogeni negli studi in animali di specie differenti. Sono stati riportati disturbi dell'impianto, effetti embriotossici e fetotossici e compromissione della capacità di apprendimento nella prole dopo esposizione prenatale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1 Elenco degli eccipienti** - eccipienti: polvere di cellulosa, amido di mais, rivestimento: copolimeri dell'acido metacrilico, sodio laurilsolfato, polisorbato 80, talco, trietile citrato. **6.2 Incompatibilità** - Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** - 5 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** - Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** - 3 blister in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al - confezione da 30 compresse da 100 mg - 6 blister in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al - confezione da 60 compresse da 100 mg - 9 blister in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al - confezione da 90 compresse da 100 mg. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** - Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -** Bayer S.p.A. - Viale Certosa 130 - Milano. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -** 30 compresse AIC 024840074 - 60 compresse AIC 024840086 - 90 compresse AIC 024840098. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE -** Prima autorizzazione: 25/11/95 - Rinnovo dell'autorizzazione: 31/05/2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** - Febbraio 2013.

PREZZO AL PUBBLICO - Cardioaspirin 100 mg - 30 cpr gastroresistenti 100 mg - Classe A - Euro 2,40

Bibliografia

1) De Gaetano - Collaborative Group of PPP. Lancet 2001;357:89-95
2) Beccattini C - N Engl J of Med 2012;366:1959-67
3) Brighton T. - N Engl J of Med 2012;367:1979-87
4) Belch J - BMJ 2008;337
5) Gerald F Foukes R - JAMA, March 3, 2010-Vol 303 n.9
6) Essential Medicin World Health Org 2011 http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/

Bayer

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.
ALTAMURA C.
AMBROSIONI E.
BASSETTI M.
BELLIA V.
BIANCHI PORRO G.
CACCIAPUOTI F.
CAMANNI F.
CARRATÙ L.
CHIESARA E.
CONCIA E.
CRINÒ L.
DAL PALÙ C.
DE GRANDIS D.
DI BIAGIO A.
ESPOSITO S.
FERRARA P.
FRASCHINI F.
LUISETTI M.
MALERBA M.
MANCINI M.
OLIVIERI D.
PUDDU P.
SIRTORI C.
STERNIERI E.
TODESCO S.
VISCOLI C.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2013 **MEDIPRINT** S.r.l. a socio unico
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma
Tel. 06.8845351-2 - Fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Vol. 12 - n. 2/2013 - maggio-agosto
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Poste Italiane S.p.A - Spedizione in A.P. 70% c/Roma/Aut. 72/2010
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di ottobre 2013

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 12 - n. 2 - maggio-agosto 2013

Indice

Farmaci e integratori profondamente diversi ma spesso confusi 37
F. Scaglione

Report: Consensus Conference Italiana sulla Malattia Diverticolare 43
F. Pace

Una nuova proposta per la terapia delle infezioni vaginali: il dequalinio cloruro (Fluomizin®) 51
F. Romano, A. Calugi

Il moderno ruolo dell'aspirina nella prevenzione cardiovascolare e oncologica 65
A. Zaninelli

COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. CLAUDIO ALLEGRA
Primario Divisione Angiologia, Ospedale S. Giovanni Addolorata, Roma

Prof. ALFREDO CARLO ALTAMURA
Direttore Cattedra di Psichiatria, Università di Milano

Prof. ETTORE AMBROSIONI
Direttore Divisione e Cattedra di Medicina Interna, Policlinico S. Orsola, Bologna

Dott. MATTEO BASSETTI
Direttore Clinica Malattie Infettive, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine

Prof. VINCENZO BELLIA
Titolare della Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio nell'Università di Palermo

Prof. GABRIELE BIANCHI PORRO
Direttore Cattedra di Gastroenterologia, Polo Universitario "L. Sacco", Milano

Prof. FEDERICO CACCIAPUOTI
Cattedra di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, II Università, Napoli

Prof. FRANCO CAMANNI
Direttore Cattedra di Endocrinologia, Università, Torino

Prof. LUIGI CARRATÙ
Direttore I Cattedra Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università "Federico II", Napoli

Prof. ENZO CHIESARA
Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università di Milano

Prof. ERCOLE CONCIA
Unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Verona, Università degli Studi di Verona

Prof. LUCIO CRINÒ
Dipartimento Oncologia, Primario Unità Operativa di Oncologia Ospedale Bellaria, Bologna

Prof. CESARE DAL PALÙ
Dipartimento di Medicina e Clinica Sperimentale, Università di Padova

Prof. DOMENICO DE GRANDIS
Primario Divisione Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo

Prof. ANTONIO DI BIAGIO
Clinica Malattie Infettive Ospedale San Martino, Genova

Prof. SILVANO ESPOSITO
Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi di Napoli

Prof. PIETRO FERRARA
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del S. Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e Università Campus Bio-Medico, Roma

Prof. FRANCO FRASCHINI
Direttore Cattedra di Chemioterapia, Dipartimento di Tossicologia Medica, Università di Milano

Dott. MAURIZIO LUISETTI
Clinica Malattie dell'Apparato Respiratorio, IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia

Dott. MARIO MALERBA
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università, Brescia

Prof. MARIO MANCINI
Direttore Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università "Federico II", Napoli

Prof. DARIO OLIVIERI
Direttore Istituto di Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Parma

Prof. PAOLO PUDDU
Servizio di Medicina Interna, Policlinico S. Orsola, Bologna

Prof. CESARE SIRTORI
Direttore di Cattedra di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano.

Prof. EMILIO STERNIERI
Professore Ordinario di Tossicologia, Università di Modena e Reggio Emilia

Prof. SILVANO TODESCO
Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova

Prof. CLAUDIO VISCOLI
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Università di Genova, Genova

Farmaci e integratori profondamente diversi ma spesso confusi

Drugs and food supplements: very different but sometimes confused

F. Scaglione
Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università degli Studi di Milano

Abstract

Nutritional supplements have had in recent years a considerable commercial development. The same natural extract can be present on the market simultaneously as a food supplement and as a drug. This may generate doubts and confusions. A dietary supplement, by law, cannot claim to have therapeutic effects, whereas a drug, by definition, has to determine therapeutic effects. The reason for these differences is linked to the different development process. An integrator is notified to the authorities without the need of clinical studies that document its effectiveness. A drug is approved by a complex procedure that requires demonstration of its efficacy through clinical trials. When a natural extract is marketed as a drug, it must follow the same procedures as those approved for drugs. Finally, the integrator does not need to prove that its composition is standardized and repeatable in different batches whereas the extract-drug must prove that its composition is standardized and repeatable.

Riassunto

Gli integratori alimentari hanno avuto, negli ultimi anni, un notevole sviluppo commerciale. Uno stesso estratto naturale può essere presente sul mercato contemporaneamente come integratore alimentare e come farmaco. Questo può generare dubbi e confusioni. Un integratore alimentare, per legge, non può vantare effetti terapeutici, mentre il farmaco, per definizione deve determinare effetti terapeutici. La ragione di queste differenze è legata al differente processo di sviluppo. Un integratore viene notificato all'autorità senza la necessità di studi clinici che ne documentino l'efficacia. Un farmaco viene approvato con una procedura complessa che richiede la dimostrazione dell'efficacia attraverso studi clinici. Quando un estratto naturale viene commercializzato come farmaco deve rispettare le stesse procedure approvate per i farmaci. Infine l'integratore non deve dimostrare che la composizione sia standardizzata e ripetibile nei vari lotti, mentre l'estratto-farmaco deve dimostrare che la composizione sia standardizzata e ripetibile.

Gli integratori alimentari hanno avuto, negli ultimi anni, un notevole sviluppo commerciale. Vitamine, sali minerali, probiotici ed estratti vegetali sono ampiamente distribuiti nelle farmacie. L'utilizzo di questi prodotti ha sicuramente una buona utilità in caso di carenze dietetiche. Tuttavia, nonostante le normative in materia, viene spesso data, agli integratori, l'attribuzione di proprietà "curative", anche se in modo non esplicito creando, nella popolazione, confusione sulla differenza tra integratore alimentare e farmaco. Inoltre in giornali e riviste le pagine pubblicitarie e le informazioni sugli integratori si mescolano ad altre informazioni mediche o a quelle sui farmaci, aumentando così la confusione. Scopo di questo articolo è descrivere quali sono i percorsi per poter mettere in commercio un integratore alimentare o un farmaco, mettendo in evidenza le tante differenze in tempi, metodi e ruoli. La profonda differenza tra un integratore alimentare e un farmaco è la dimostrazione dell'efficacia. Per approvare l'immissione in commercio di un nuovo farmaco è richiesta la valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, mentre per immettere in commercio un nuovo integratore viene valutata solo la qualità del processo produttivo (assenza di inquinanti, pesticidi, ecc.) mentre non è richiesta la dimostrazione dell'efficacia. Inoltre va sottolineato che le garanzie, i controlli e il monitoraggio sono molto diversi per i farmaci e per gli integratori: i primi sono oggetto di valutazione da parte di commissioni di enti regolatori (p.es. EMA, FDA) mentre per i secondi deve solo essere notificata, al Ministero della Salute, la commercializzazione con una procedura di silenzio-assenso.

Integratori alimentari

Definizione

Gli integratori alimentari sono prodotti alimentari destinati a integrare la comune dieta e costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali vitamine e minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico: in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate (1). Gli integratori sono sottoposti alle regole per i prodotti alimentari a uso particolare, come quelli utilizzati nell'infanzia o in particolari patologie, come ad esempio la celiachia o l'insufficienza renale. Ogni prodotto deve essere fabbricato secondo precise specifiche concernenti tutte le tappe del processo, dalla definizione delle materie prime fino alla liberazione di ciascun lotto di produzione. La descrizione di ogni tappa deve essere sufficientemente dettagliata e deve essere accompagnata dalla descrizione dei controlli che saranno effettuati per ciascuna di esse, affinché si possa monitorare e valutare la qualità del prodotto.
Gli integratori possono essere messi in commercio dopo aver trasmesso, alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione (DGISAN) del Ministero della Salute, il modello dell'etichetta del prodotto, contenente la denominazione esatta e gli ingredienti, elencati in ordine decrescente per quantità, gli additivi presenti, il peso netto, la modalità di conservazione, di consumo e la data di scadenza, il nome del produttore o del distributore e il luogo di produzione e il codice identificativo del lotto del prodotto.

Etichettatura di un integratore alimentare

Secondo le norme di Legge l'etichetta deve recare la nomenclatura "integratore alimentare" o suoi sinonimi (1); in etichetta non devono essere attribuite al prodotto, né deve esserci alcun riferimento, proprietà terapeutiche e/o curative. È assolutamente vietato affermare che una dieta equilibrata e variata non è in grado di garantire, in quantità sufficienti, le sostanze nutrizionali. L'etichetta deve obbligatoriamente riportare: il nome delle varie sostanze che compongono l'integratore, la dose giornaliera raccomandata, le avvertenze riguardanti un suo uso eccessivo, le indicazioni riferite al prodotto che non deve essere considerato un sostitutivo della dieta, l'avvertenza di tenerlo fuori dalla portata dei bambini e gli effetti fisiologici e nutritivi attribuiti all'integratore stesso.

Immissione in commercio di un integratore alimentare

Le norme indicano che, prima della commercializzazione, l'impresa produttrice deve informare, mediante notifica, il DGISAN, indicando il modello del prodotto e la relativa etichettatura (2). Se entro 90 giorni il DGISAN non muove obiezioni, l'etichetta si intende approvata in base al principio del silenzio-assenso; in caso di contestazioni, la ditta produttrice deve rispondere (entro 30 giorni) inviando l'eventuale documentazione, altrimenti la notifica si intende decaduta. Il DGISAN deve poi riferire le decisioni prese, con le relative motivazioni, alla Commissione Europea. Gli integratori approvati vengono inseriti in un registro, che il DGISAN pubblica periodicamente.
Da quando detto sopra appare evidente che esiste una notevole attenzione alla qualità, in modo da garantire il consumatore, ma si tratta sempre di prodotti alimentari con nessuna proprietà terapeutica. Per gli integratori alimentari a base di estratti naturali bisogna comunque sottolineare che possono, invece, dare sia interazioni farmacologiche sia fenomeni di tossicità (3-5). Purtroppo la maggior parte delle persone percepisce i preparati a base di erbe " sempre sicuri e senza problemi", e due terzi dei pazienti non rivela l'uso di erbe al proprio medico (6).

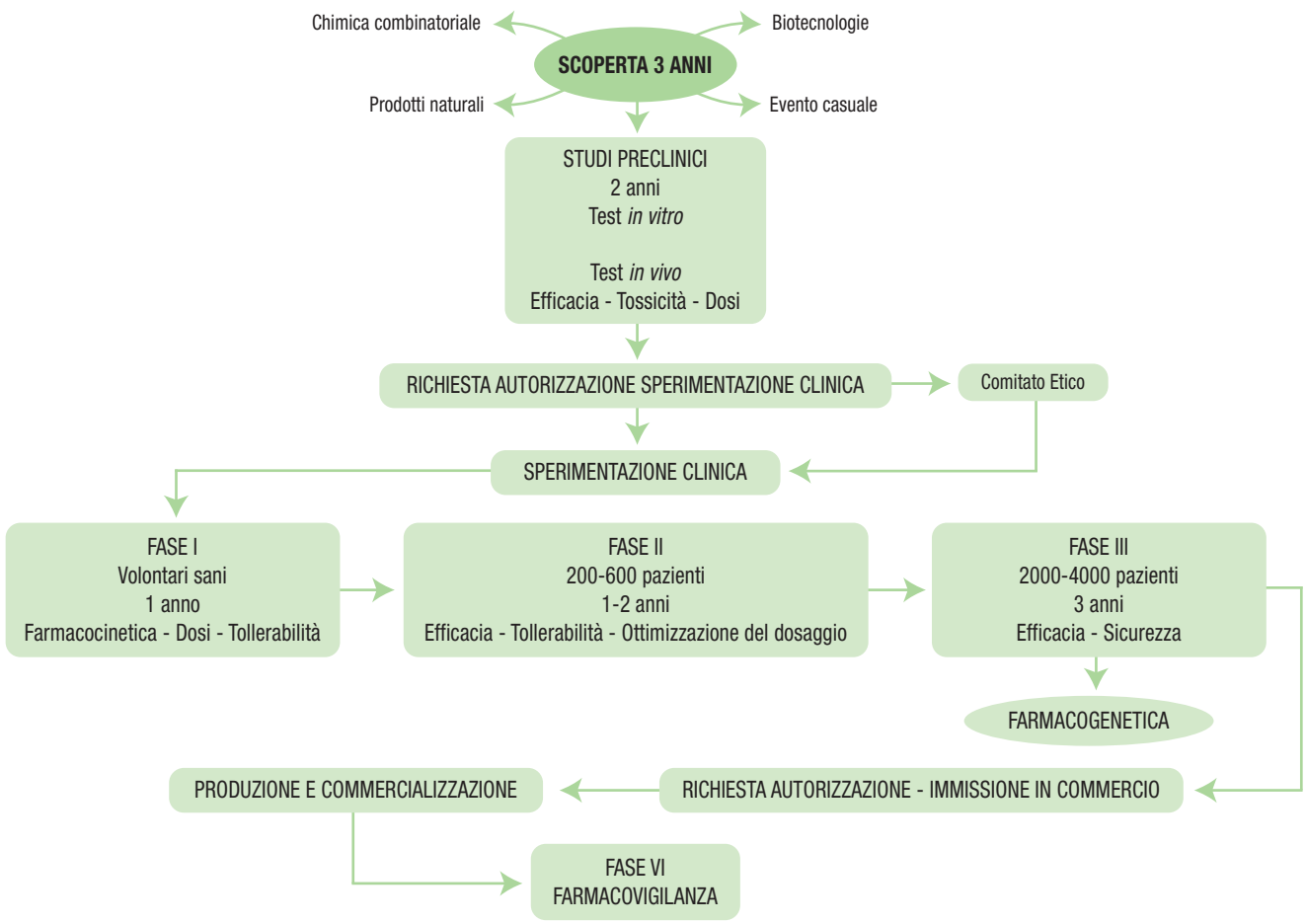
Farmaci

Secondo la Legge italiana un farmaco è: *"Ogni sostanza, o associazione di sostanze, presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane*. *Quindi il farmaco è ogni sostanza, o associazione di sostanze, che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica"*. Art. 1 del testo integrato D.Lgs. 219/06).
Come si vede l'obiettivo del farmaco è profondamente diverso da quello di un integratore alimentare.

Iter per mettere in commercio un farmaco

I farmaci possono essere messi in commercio solo dopo essere stati autorizzati da un'Agenzia per il Farmaco, nazionale o europea, seguendo una procedura complessa e costosa. L'immissione in commercio di un farmaco, ad uso umano, può avvenire dopo aver dimostrato, attraverso diverse fasi di studio, le sue caratteristiche di qualità, sicurezza ed efficacia (Fig. 1).

Figura 1. *Rappresentazione schematica dello sviluppo di un farmaco.*



Lo sviluppo di un farmaco è un processo a tappe successive che richiede una costante valutazione delle informazioni disponibili a quel momento del processo di sviluppo. La ricerca concettuale e l'identificazione di una nuova sostanza rappresentano il punto di partenza dello sviluppo di un farmaco, a cui segue la fase di ricerca preclinica, in cui vengono definiti i modelli sperimentali sia *in vitro* (colture cellulari-modelli molecolari) che *in vivo* (modelli animali). Sulla base dei risultati preclinici la sostanza attiva viene sintetizzata su scala pilota con la produzione dei campioni da impiegarsi nella sperimentazione clinica. L'autorizzazione alla sperimentazione clinica avviene previa richiesta agli organi competenti (Istituto Superiore di Sanità - Comitato Etico) e si attua attraverso 3 fasi principali di seguito illustrate.

- *Fase clinica I* condotta su volontari sani, in cui vengono definite la dose massima tollerata, la forma galenica, i tempi di somministrazione in rapporto agli studi di farmacocinetica.
- *Fase clinica II* condotta su un numero limitato di pazienti affetti dalla patologia in studio; consente di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine, di definire l'intervallo di dosi appropriato e/o gli schemi terapeutici e di identificare il rapporto dose-risposta. Inoltre l'attività farmacologica può essere confrontata con placebo o farmaco di confronto.
- *Fase clinica III* si valuta un ampio numero di pazienti e consente di definire l'efficacia-sicurezza del farmaco; vengono inoltre valutate eventuali interazioni farmacologiche di rilevanza clinica. In questa fase si possono effettuare anche sotto-

studi di farmacogenetica. Successivamente alla valutazione dei risultati clinici, viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.
- *Fase clinica IV* che comprende studi post-marketing per valutare eventuali effetti tossici a bassa frequenza, che possono non essere emersi nell'ambito degli studi clinici di Fase II e Fase III.

Ogni farmaco, ossia ogni principio attivo e ogni sua formulazione e dosaggio, prima di poter essere commercializzato deve ottenere un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Questa autorizzazione deve essere richiesta all'European Medicines Agency (EMA) o all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) (7-9).
La procedura per l'AIC, presso l'EMA, è detta centralizzata e permette di commercializzare il prodotto medicinale in tutta l'area economica europea (Unione Europea, Norvegia e Islanda).
Il produttore può richiedere l'AIC all'EMA se il principio attivo è ottenuto attraverso processi biotecnologici o è indicato per malattie rilevanti per la salute pubblica (ad es. cancro, malattie neurodegenerative e autoimmuni, diabete, malattie virali ecc.). Per altri farmaci si può chiedere la procedura di autorizzazione nazionale o decentralizzata; in questo caso la valutazione avviene a livello nazionale presso l'AIFA e il produttore può chiedere, contemporaneamente o in seguito, il mutuo riconoscimento dell'approvazione dell'AIC da parte di altri Stati membri della Comunità Europea per vendere il farmaco anche in queste nazioni.

EMA. Procedura centralizzata

Almeno 7 mesi prima della sottomissione, il richiedente deve notificare all'EMA la propria intenzione di presentare una richiesta e dare una stima realistica del mese di presentazione. La notifica deve contenere una bozza delle caratteristiche del prodotto, come dosaggi, forme farmaceutiche e confezionamento e classificazione prescrittiva (ricetta, OTC ecc.). Al momento della richiesta, il richiedente deve fornire all'EMA un dossier composto da 5 moduli: le informazioni amministrative relative al medicinale oggetto della domanda e del titolare dell'autorizzazione all'AIC (modulo 1); i dati chimici, farmaceutici e biologici, i dati non clinici e i dati clinici presentati in dettaglio nei moduli 3, 4 e 5 del dossier di domanda di AIC (modulo 2); le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche dei medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche (modulo 3); le relazioni non cliniche (modulo 4); le relazioni sugli studi clinici (modulo 5). Inoltre deve fornire il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo in lingua inglese.
Per ogni procedura attivata viene nominato un relatore e, se necessario un correlatore, scelto tra i membri del Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP). Il relatore ha il ruolo di eseguire la valutazione scientifica e di preparare un rapporto di valutazione da presentare al CHMP nei tempi stabiliti. Il correlatore deve preparare, a discrezione del CHMP, un rapporto di valutazione separato da quello del relatore o una critica al rapporto del relatore. Il relatore e il correlatore scelgono, tra gli esperti europei inclusi nel database EMA, chi farà parte del team di valutazione.
Il Product Leader (cioè il responsabile del team di valutazione), durante la fase di validazione può consultare il relatore e il correlatore in merito alla completezza dei dati e alla necessità di effettuare ispezioni sulla buona pratica clinica (GCP) e sulle norme di buona fabbricazione (GMP).

Procedura nazionale

Il richiedente deve presentare la domanda alle Autorità competenti dell'AIFA. Il dossier deve contenere i moduli da 1 a 5, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo in lingua italiana; la procedura di approvazione è molto simile a quella centralizzata.

Ispezioni post-autorizzazione

In fase post-autorizzazione possono essere effettuate le ispezioni di seguito illustrate.
- Ispezioni GMP: l'obiettivo delle ispezioni GMP è quello di verificare che la produzione continui ad avvenire nel rispetto delle GMP dell'UE e con i requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, come accertato dal CHMP e dall'autorità nazionale (questi controlli sono sistematici e ogni sito viene controllato almeno ogni 3 anni). Ulteriori ispezioni GMP possono essere richieste in qualsiasi sito di produzione a causa delle preoccupazioni derivanti dalle relazioni di difetti del prodotto o se è sospettata un'inadempienza delle GMP.
- Ispezioni di farmacovigilanza: possono essere di routine o attivate da fattori di rischio o per le preoccupazioni relative alla sicurezza dei prodotti, alla conformità ai requisiti normativi. Possono essere, inoltre, richiesti controlli di farmacovigilanza in seguito a problemi derivanti dal monitoraggio di prodotti specifici, o per essere rassicurati sul sistema di farmacovigilanza in atto in una società che è titolare dell'AIC di uno o più prodotti autorizzati a livello centrale (o come conseguenza di un differimento per altri prodotti).

Farmaci e integratori alimentari

Dalla comparazione delle procedure di immissione in commercio appare evidente che esiste una profonda differenza tra un integratore alimentare e un farmaco (Tab. I). L'efficacia e la tollerabilità di un farmaco si dimostrano attraverso studi clinici controllati e validati dall'autorità regolatoria. Questo rende possibile avere indicazioni cliniche da poter indicare in scheda tecnica. Inoltre quando un estratto naturale viene commercializzato come farmaco, deve mantenere attiva la farmacovigilanza per tutta la durata del suo ciclo di vita, come per tutti farmaci. Elementi di confusione possono nascere, tuttavia, quando un estratto vegetale è presente sul mercato sia come farmaco sia come integratore alimentare. Un esempio molto calzante, per questo caso, è la *Serenoa repens* (nota anche come Saw palmetto), una piccola palma originaria dell'America sud-orientale, il cui estratto, già 400 anni fa, era usato per contrastare l'enuresi e le infiammazioni della prostata. Oggi è noto che i principi attivi, in essa contenuti, sono gli acidi grassi liberi (FFA) e la beta-sitosterina (o beta-sitosterolo) ed è stato dimostrato che l'estratto di *Serenoa repens,* assunto per via sistemica, esercita effetti antiandrogeni, in quanto bloccherebbe l'enzima 5-alfa-reduttasi e il recettore citosolico del diidrotestosterone (DHT), nonché il recettore citosolico degli estrogeni (10). Possiede inoltre un'azione antinfiammatoria, ritenuta utile poiché l'infiammazione rappresenta un evento comune nei tessuti prostatici ipertrofici (11). La maggior parte di questi studi è stata effettuata con un estratto esanico standardizzato di *Serenoa repens* denominato Permixon©. Questo estratto è presente sul mercato come farmaco vendibile in farmacia dietro presentazione di ricetta medica. Nel corso degli ultimi anni sono comparsi numerosi integratori alimentari a base di *Serenoa repens* dichiarando in etichetta, molto spesso, la stessa dose di estratto dichiarata da quelli approvati come farmaci.

Anche se molto correttamente nessuno di questi integratori vanta in modo esplicito attività curative o preventive, queste ultime possono a volte essere sottintese ed è quindi possibile, vista l'apparente similitudine, che il paziente/consumatore possa fare confusione o possa semplicemente chiedersi quale sia la reale differenza. Vista la stessa composizione sembrerebbe legittimo pensare che possano essere equivalenti, ed è invece possibile che siano profondamente differenti.

Uno degli assunti più comuni, nei consumatori e che non sempre si rivela veritiero, è che vari estratti dello stesso prodotto in commercio abbiano la stessa attività: i processi di coltivazione delle piante e i processi di estrazione possono, infatti, far variare notevolmente la composizione dell'estratto stesso e, di conseguenza, la sua attività clinica.

Un processo di standardizzazione accurata di un estratto garantisce che la composizione è ripetibile da un lotto all'altro, ma quasi mai un estratto ottenuto in uno stabilimento è uguale a un altro ottenuto in uno stabilimento diverso: in una recente revisione critica del *NEJM*, sugli estratti di erbe medicinali, viene infatti messo in evidenza che gli estratti naturali ben standardizzati e caratterizzati dimostrano un'efficacia clinica ripetibile (12); tuttavia viene rimarcato che solo studi rigorosi dei singoli estratti possono dimostrare la loro efficacia clinica.

In un'altra recente revisione critica sugli estratti di *Serenoa repens*, effettuata dal gruppo Cochrane Collaboration (13), sono stati analizzati 3139 pazienti provenienti da 21 studi randomizzati con la considerazione finale che l'estratto ha una validità clinica comparabile alla finasteride; gli autori, inoltre, dichiarano che non esiste alcuna evidente equivalenza tra gli estratti provenienti da diverse aziende, perché i processi di estrazione possono essere differenti.

A questo proposito appare interessante un recente lavoro che compara l'attività antinfiammatoria di due estratti di *Serenoa repens* ottenuto con procedure differenti: l'estratto lipidosterolico esanico mostra una buona attività antinfiammatoria, mentre questa è assente con l'estratto ottenuto mediante CO_2 supercritica (14); pertanto ogni azienda ha l'obbligo di dimostrare la tollerabilità e l'efficacia del proprio estratto. Un altro dato interessante arriva da

Tabella I. *Principali differenze tra estratti medicinali ed integratori alimentari.*

	Medicinale	Integratore
Meccanismo	Bersagli specifici (recettori, enzimi, ecc.)	Quasi mai specifico
Obiettivo	Trattamento etiologico o sintomatologico	Integrazione alimentare
Azione	Valutabile	Spesso non valutabile
Indicazioni	Malattie acute e croniche	Ripristino di nutrienti
Studi pre-clinici e clinici	Richiesti	Non richiesti
Farmacovigilanza	Richiesta	Non richiesta

2 recenti metanalisi sempre del gruppo Cochrane Collaboration, che concludono che l'efficacia degli estratti di *Serenoa repens* non è superiore a placebo nel controllo dei sintomi dell'ipertrofia prostatica benigna (15,16). Tuttavia in entrambe le metanalisi e in un recente update degli stessi autori (17) viene messo in evidenza che le conclusioni sono basate su studi effettuati con estratti di *Serenoa* di diversa origine e che le conclusioni non sono applicabili al prodotto denominato Permixon©, del quale esistono varie evidenze di efficacia. Gli autori auspicano che future valutazioni prendano in esame questo prodotto in esclusiva. Queste conclusioni ben si adattano a questa trattazione tendente a differenziare gli estratti naturali standardizzati e immessi all'uso clinico con prescrizione medica da quelli commercializzati come integratori alimentari con libera vendita. Il Permixon©, infatti, per quanto riguarda la composizione (18-20) e l'attività enzimatica (21,22), ha dimostrato, in alcuni studi, una profonda differenza verso vari estratti.

Il fatto che abbiano lo stesso estratto nella stessa quantità non prova che l'integratore alimentare abbia la stessa composizione, stabile e standardizzata, che è alla base di una attività clinica ripetibile. Infine meritano una nota gli integratori alimentari pluricomposti, che includono la supplementazione di vitamine. Ulteriori risultati dello studio SELECT, apparso recentemente su *JAMA* mettono in evidenza che la supplementazione cronica di vitamina E aumenta significativamente il rischio di cancro prostatico in maschi adulti sani (23).

Bibliografia

1. Decreto Legislativo 21 maggio 2004, n. 169 Attuazione della direttiva 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari.

2. L'art. 10 del D.L n.169 del 2004 regolamenta l'immissione in commercio di un integratore alimentare.

3. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med* 2012;78(13):1458-1477.

4. Stedman C. Herbal Hepatotoxicity. *Seminars in Liver Disease* 2002;22(2): 196-206.

5. Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. *Public Health Nutr* 2000;3(2):113-124.

6. Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med* 2001;135(5):344–351.

7. European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General. Procedures for marketing authorization. Centralised procedure. Vol. 2a, chapter 4, 2006.

8. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006 - Serie generale.

9. European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General. Procedures for marketing authorization. Mutual recognition. Vol. 2a, chapter 2, 2007.

10. Plosker GL, Brogden RN. Serenoa repens (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging* 1996;9(5):379-395.

11. Silvestri I, Cattarino S, Aglianò A, Nicolazzo C, Scarpa S, Salciccia S, Frati L, Gentile V, Sciarra A. Effect of Serenoa repens (Permixon(R)) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma.*J Inflamm (Lond)* 2013;10(1):11.

12. De Smet PA. Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002;347(25):2046-2056.

13. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001423.

14. Latil A, Libon C, Templier M, Junquero D, Lantoine-Adam F, Nguyen T. Hexanic lipidosterolic extract of Serenoa repens inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, in vitro. *BJU Int* 2012; 110(6 Pt B):E301-E307.

15. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia.*Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001423.

16. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ.Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD001423.

17. MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2012;109(12):1756-1761.

18. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of Serenoa repens extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(3):195-200.

19. Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, Mencia-Huerta JM, Braquet P. Effect of the lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* 1998;33(3):340-347.

20. Raynaud JP, Cousse H, Martin PM. Inhibition of type 1 and type 2 5alpha-reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;82(2-3):233-239.

21. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Caronno A, Leone C. Comparison of the potency of different brands of Serenoa repens extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82(4):270-275.

22. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Dugnani S, Leone C. Comparison of the potency of 10 different brands of Serenoa repens extracts. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(5):569-574.

23. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306(14):1549-1556.

Report: Consensus Conference Italiana sulla Malattia Diverticolare

Report: Italian Consensus Conference on Diverticular Disease

F. Pace
UO di Gastroenterologia, Ospedale "Bolognini", Seriate (BG) e Università di Milano

Abstract

This article discusses some of the "statement" rated by experts in various fields (surgeons, pharmacologists, radiologists, endoscopists, gastroenterologists, general practitioners) gathered in the first Italian Consensus Conference on diverticular disease, held in Bologna on 19th-20th February this year in order to take stock of the available scientific evidence on diverticular disease.
The seven areas of interest were: definition, epidemiology, risk factors and natural history, pathophysiology, diagnostic aspects, drug therapy and surgical treatment of this pathology; they are illustrated both discursively within the text and more schematically in the tables.

Riassunto

In questo articolo vengono illustrati alcuni degli "statement" votati dagli esperti in diversi campi (chirurghi, farmacologi, radiologi, endoscopisti, gastroenterologi, medici di medicina generale) riuniti nella prima Consensus Conference italiana sulla malattia diverticolare, tenutasi a Bologna il 19-20 Febbraio di quest'anno allo scopo di fare il punto sulle evidenze scientifiche disponibili sulla malattia diverticolare.
Le sette aree di maggiore interesse sono state: la definizione, l'epidemiologia, i fattori di rischio e la storia naturale, la fisiopatologia, gli aspetti diagnostici, la terapia farmacologica e la terapia chirurgica di questo tipo di patologia; esse vengono illustrate sia a livello discorsivo all'interno del testo che più schematicamente nelle tabelle.

Si è tenuta a Bologna, il 19 e 20 Febbraio di quest'anno, la Prima Consensus Conference Italiana sulla Malattia Diverticolare, un'iniziativa voluta dal Gruppo Italiano Malattia Diverticolare (GrIMaD), un gruppo scientifico nato nell'anno 2010 con l'intenzione di realizzare studi, meeting, lavori da presentare a congressi e riviste, creare e divulgare newsletter e materiale Scientifico sulla malattia diverticolare (MD).

Lo scopo della Consensus, organizzata dai tre Fondatori (Bruno Annibale, Giovanni Barbara e Rosario Cuomo) insieme con l'estensore di questo Report, era quello di riunire un panel multidisciplinare di esperti in diversi campi (chirurghi, farmacologi, radiologi, endoscopisti, gastroenterologi, medici di medicina generale) per fare il punto sulle evidenze scientifiche disponibili sulla MD.
In questo breve articolo abbiamo deciso di selezionare una

Tabella I. *Livelli di evidenza secondo il CEBM (Center for Evidence Based Medicine) e grado di raccomandazione (da: Oxford CEBM, http://www.cebm.net/?o=1116; mod.).*

Livello		Grado di raccomandazione
1		A
1A	Meta-analisi o review sistematiche di RCT	
1B	RCT singolo di ampie dimensioni	
1C	RCT singolo non di ampie dimensioni	
2		B
2A	Studi di coorte	
2B	Studi retrospettivi	
2C	Studi di outcome, studi ecologici	
3		B
3A	Review sistematiche di studi caso-controllo	
3B	Studio caso-controllo individuale	
4	Serie di pazienti	C
5	Opinione di esperti	D

parte degli statement votati dal panel di esperti a Bologna, con l'intento di coprire le sette aree di maggiore interesse. Per ogni statement o sub-statement si riporta il grado di evidenza scientifica a supporto dell'affermazione, in base alla scala del CEBM di Oxford (Tab. I) (1). Per ognuna delle aree esaminate si rimanda agli specifici statement, considerati nella tabella II. Per il Report completo della Consensus si rimanda all'articolo *in extenso*, di prossima pubblicazione.

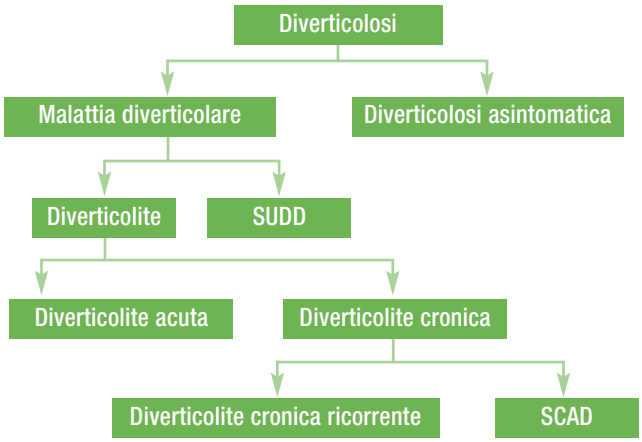
Definizione di malattia diverticolare

Le definizioni presenti in letteratura sono molte e in parte confondenti, in particolare perché il riscontro di diverticoli all'endoscopia (cioè la diverticolosi) non comporta la diagnosi di una malattia, potendo essere considerata una condizione para-fisiologica: ad esempio, anche nella recentissima classificazione proposta da esperti americani (Fig. 1) (2), la diverticolosi comprende sia la diverticolosi asintomatica che la MD (forme sintomatiche); questo dato, a nostro

Tabella II. *Lista degli statement su definizione ed epidemiologia di MD, con livelli di evidenza e grado di raccomandazione CEBM.*

Area	Statement	Livello di evidenza e grado di raccomandazione
Definizione di MD	*Diverticolosi* è il semplice riscontro di diverticoli del colon in un soggetto asintomatico che esegue un esame (radiologico o endoscopico) per altre indicazioni, ad es. lo screening del cancro colon-rettale.	1 C, B
	La *malattia diverticolare sintomatica non complicata* (SUDD - Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease) è una sindrome caratterizzata da sintomi addominali ricorrenti (dolore, meteorismo) che ricorda la sintomatologia della sindrome dell'intestino irritabile (IBS) attribuiti ai diverticoli colici in assenza di segni di diverticolite.	1 C, B
	Diverticolite acuta, episodio acuto di dolore addominale severo e prolungato ai quadranti addominali inferiori (in particolare a sinistra), con alterazioni dell'alvo, febbre o febbricola, e leucocitosi. Il quadro può limitarsi a un singolo episodio, o complicarsi per lo sviluppo di ascessi, perforazioni o peritonite.	1 C, B
	SCAD (Segmental Colitis Associated with Diverticula) costituisce una possibile complicanza, sviluppata da un piccolo sottogruppo di pazienti.	4, C
Epidemiologia della MD	La diagnosi di malattia diverticolare è in continuo aumento nel mondo occidentale, in parallelo con l'incremento dell'aspettativa di vita della popolazione.	2 C, B
	La rilevanza clinica ed economica della MD è elevata, sia in termini di mortalità/morbilità che di costi.	2 C, B

Figura 1. Schema delle possibili presentazioni cliniche del paziente con diverticoli (da: Strate L.L. 2012; mod.).



SUDD=Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease
SCAD=Segmental Colitis Associated with Diverticula

avviso, è poco appropriato sul piano classificatorio.
Alla Consensus, il dott. Annese di Firenze ha proposto le seguenti definizioni:

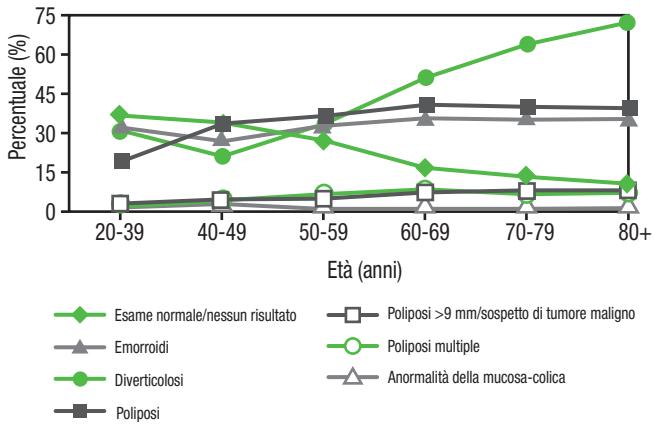
- diverticolosi è il semplice riscontro di diverticoli del colon in un soggetto asintomatico, che esegue un esame (radiologico o endoscopico) per altre indicazioni, ad esempio lo screening del cancro colon-rettale;
- la MD sintomatica non complicata (in inglese SUDD, ovvero "Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease") è una sindrome caratterizzata da sintomi addominali ricorrenti (dolore, meteorismo), che ricorda la sintomatologia della sindrome dell'intestino irritabile, attribuita ai diverticoli colici in assenza di segni clinici di diverticolite;
- la diverticolite acuta, episodio acuto di dolore addominale severo e prolungato ai quadranti addominali inferiori (in particolare a sinistra), con alterazioni dell'alvo, febbre o febbricola, e leucocitosi. Il quadro può limitarsi a un singolo episodio, ripetersi, o complicarsi per lo sviluppo di ascessi, perforazioni o peritonite;
- SCAD (Segmental Colitis Associated with Diverticula) costituisce una possibile complicanza, o una forma a sé stante, osservata in un piccolo sottogruppo di pazienti, che consiste in un quadro infiammatorio peculiare della mucosa sigmoidea nei tratti intervallari ai diverticoli, che non coinvolge mai l'ostio diverticolare e che è assente nel colon destro, privo di diverticoli (Tab. II).

Epidemiologia della malattia diverticolare

Nel mondo occidentale vi è un aumento della prevalenza della MD legato anche all'invecchiamento della popolazione.
Globalmente la MD rappresenta un'entità clinica significativa sul piano clinico (possibili complicanze con necessità di interventi chirurgici, ulteriori complicanze, possibile mortalità, in particolare in soggetti anziani/con polimorbidità), ma anche sul piano economico socio-sanitario (in particolare per l'impatto sui costi ospedalieri legati al ricovero e alla necessità di intervento chirurgico, ma anche riferiti alla diagnosi).
Gli statement di pertinenza epidemiologica sono stati presentati a Bologna da chi scrive questo Report, e riguardavano i seguenti temi e sono sintetizzati nella tabella II.

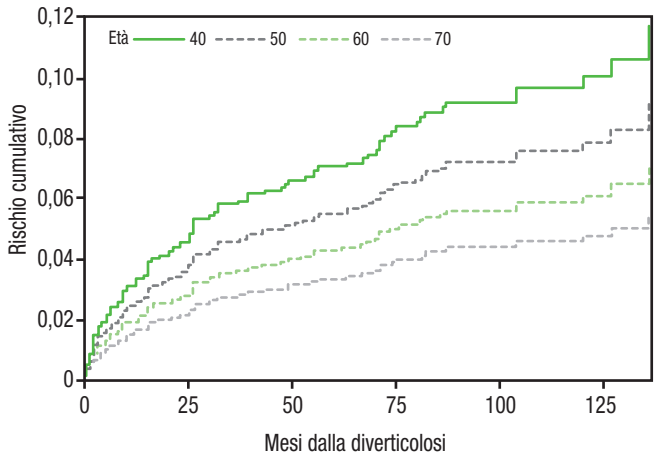
1) La frequenza del riscontro di diverticoli all'endoscopia e più in generale, la diagnosi di MD, sono in continuo aumento nel mondo occidentale, in parallelo con l'incremento dell'aspettativa di vita della popolazione. Nella figura 2 viene ad esempio riportato il dato relativo alla frequenza

Figura 2. Reperti colonscopici più frequenti in base all'età nella popolazione USA (da: Everhart J.E. 2009; mod.).



di reperti colonscopici in base all'età nella popolazione negli USA (3): è possibile osservare come la prevalenza cominci ad aumentare in modo costante dalla 5ª decade in poi, raddoppiando all'8ª decade. Ancora più interessante è il dato che mostra come la possibilità che una precedente diverticolosi asintomatica si trasformi in diverticolite è fondamentalmente in rapporto con l'età del soggetto al momento della diagnosi: se il soggetto è quarantenne, le probabilità che la malattia si complichi nel corso dei successivi 10 anni è doppia rispetto alle probabilità di un settantenne (Fig. 3) (4).

Figura 3. Probabilità che una precedente diverticolosi asintomatica nell'arco di 10 anni si trasformi in diverticolite in soggetti appartenenti a fasce di età diversa (da: Cohen E. 2012; mod.).



2) La rilevanza clinica ed economica della MD è elevata, sia in termini di mortalità/morbilità sia di costi. Dati provenienti ancora dagli USA indicano come la mortalità globale legata alla MD non sia insignificante, ponendosi intorno all'1% dei malati, mentre la mortalità nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico risulta intorno al 4% dei soggetti. Molti indicatori segnalano peraltro un aumento del numero percentuale dei ricoveri, dei ricoveri in urgenza, delle complicanze perforative, tutti dati interpretabili con l'aumento dell'età media della popolazione. Per quanto riguarda i costi, lo studio più completo al momento disponibile riguarda il Regno Unito, dove è stato valutato il costo per la MD in un Dipartimento chirurgico: in questo setting, la MD si colloca al 5° posto dopo la patologia oncologica colorettale, la patologia vascolare, la patologia della mammella, e la patologia gastroenterica superiore (5).

Tabella III. Lista degli statement su fattori di rischio e storia naturale, fisiopatologia e aspetti diagnostici della MD, con livelli di evidenza e gradi di raccomandazione CEBM.

Area	Statement	Livello di evidenza e grado di raccomandazione
Fattori di rischio e storia naturale	Un livello vigoroso di attività fisica è protettivo rispetto allo sviluppo di MD; il consumo di semi, noci, pop-corn e il fumo non aumentano il rischio di sviluppare una malattia sintomatica o complicanze; un BMI indicativo di sovrappeso od obesità comportano un rischio maggiore di MD severa o complicata.	4 C
	La MD non comporta un aumento del rischio di tumore del colon.	4 C
Fisiopatologia	Una dieta povera di fibre vegetali esercita un ruolo patogenetico che favorisce lo sviluppo di MD.	2 C, B
Aspetti diagnostici	La diagnosi ecografica rappresenta un'indagine morfologica di primo livello sensibile e specifica nel sospetto di diverticolite acuta e/o complicanze settiche addominali.	1 B, A
	La TAC addominale con contrasto va considerata l'indagine di prima scelta nel sospetto clinico di diverticolite.	1 B, A
	Un follow-up endoscopico, dopo una terapia farmacologica della diverticolite acuta, è necessario solo in presenza di segni clinici d'allarme per escludere un'eventuale malattia infiammatoria cronica intestinale o un cancro colon-rettale.	3 B, A

Fattori di rischio e storia naturale

Sui fattori di rischio per la MD, la letteratura esistente è piuttosto confusa e di bassa qualità; è possibile riassumere tale letteratura dicendo che un livello vigoroso di attività fisica risulta protettivo rispetto allo sviluppo di MD, che il consumo di semi, noci, pop-corn e il fumo non aumentano il rischio di sviluppare una malattia sintomatica o complicanze e che, viceversa, un aumento del BMI, o uno stato di obesità, comportano un rischio maggiore di MD severa o complicata come indicato anche in tabella III (6).
Molto controverso, al momento attuale, è il ruolo delle fibre nella dieta: se, infatti, appare epidemiologicamente e biologicamente plausibile che una dieta povera di fibre predisponga allo sviluppo di diverticoli, non appare certo un ruolo protettivo di diete ricche di fibre (vedi oltre); è importante menzionare, infine, la storia naturale della MD e, in particolare, l'eventuale aumentato rischio di cancro colon-rettale.
Si stima che, a livello mondiale, almeno il 5% della popolazione presenti diverticoli colici; è invece totalmente sconosciuta la percentuale di coloro che svilupperanno, nel tempo, complicanze o complicanze ripetute a causa di tali diverticoli. Tuttavia un dato ormai assodato è che la MD non comporta un aumento dei rischio di tumore del colon. Le segnalazioni di rischio, presenti in letteratura, si riferiscono immancabilmente solo al 1° anno successivo alla diagnosi di cancro e sono verosimilmente legate a errori sistematici (o bias), in particolare il cosiddetto "confounding by indication", ossia il fatto che i sintomi di un cancro non ancora diagnosticato vengano attribuiti a una MD, creando un falso legame patogenetico con il tumore (7).

Fisiopatologia

Quest'area, sviluppata dai relatori Bassotti di Perugia e Festi di Bologna, rimane complessivamente grigia, con l'unica eccezione rappresentata dal verosimile effetto benefico di una dieta ricca di fibre vegetali. L'ipotesi protettiva delle fibre nasce già oltre 40 anni fa, con le pionieristiche osservazioni di Burkitt (1971), il primo a notare che in Africa i diverticoli erano pressoché sconosciuti e che attribuì il dato alla dieta locale, ad alto contenuto in fibre vegetali (Tab. III) (8). Studi successivi hanno confermato che, nei vegetariani, la prevalenza di MD è circa 3 volte inferiore a quella dei non vegetariani (12% vs 33%) (9) e che anche in soggetti portatori di MD seguire una dieta ad alto contenuto di fibre previene le complicanze (2). Va peraltro ricordato che uno studio osservazionale di lungo termine recentemente pubblicato (10) non sembra confermare l'ipotesi protettiva. Atri possibili fattori patogenetici, come le alterazioni della motilità intestinale, della struttura connettiva parietale o della sensibilità del viscerale, non hanno trovato sicure conferme. L'attenzione della ricerca contemporanea è peraltro molto focalizzata sul possibile ruolo del microbiota intestinale.

Aspetti diagnostici

Vari aspetti diagnostici sono stati presi in considerazione nella Consensus di Bologna, e presentati dal dott. Casetti di Ravenna, dal dott. Colecchia di Bologna e dal dott. Laghi di Roma.
Uno statement in particolare riguardava il ruolo della diagnosi ecografica come test di immagine di primo livello nel sospetto di diverticolite acuta e/o di complicanze settiche addominali. Il dott. Colecchia ha esaminato la letteratura relativa, che consta tra l'altro di una revisione sistematica (11) e di una meta-analisi (12): la conclusione è che l'ecografia può essere considerata una tecnica di primo livello in particolare se eseguita da un operatore esperto; tuttavia, se il paziente è obeso o meteorico e la diagnosi rimane incerta, la TAC va presa in considerazione.
Un secondo aspetto è se sia più utile l'ecografia o la TAC, come indagine di prima scelta, nel sospetto clinico di diverticolite; il dott. Laghi ha rivisto la letteratura e ha concluso che la prima è equivalente alla TAC, ma solo nel caso non siano presenti complicanze. Pertanto, anche sulla base di alcuni recenti studi (in particolare quello di Lameris del 2010) (13), la TAC costituisce la prima opzione.
Infine, dopo un trattamento medico di un episodio diverticolitico, nella pratica clinica ci si pone spesso il problema se eseguire o meno una colonscopia: la Consensus ha stabilito che un follow-up endoscopico è giustificato unicamente dalla necessità di

escludere un'eventuale malattia infiammatoria cronica intestinale o un cancro colon-rettale, in presenza di segni clinici d'allarme persistenti (Tab. III).

Terapia farmacologica

Vari sono stati i quesiti di interesse terapeutico presi in esame dalla Consensus e qui ne riportiamo solo alcuni; il primo è se esista un razionale vantaggioso del trattamento farmacologico del paziente con diverticolosi e, se sì, con quali farmaci. Il prof. Maconi di Milano ha rivisto i dati della letteratura riguardanti l'uso di aspirina, FANS, oppioidi e steroidi nella diverticolosi e ha concluso che il loro uso è più svantaggioso che utile, e va pertanto scoraggiato, poichè aumenta il rischio di complicanze (14-16).
Il panel di esperti ha peraltro concluso che nessun trattamento medico della diverticolosi ha, ad oggi, una sua razionalità, con la possibile eccezione di un aumento della quantità di fibre nella dieta.
Il quesito successivo riguarda l'utilità di un trattamento nelle forme di cosiddetta SUDD, cioè nella MD sintomatica non complicata. Le opzioni sono molteplici, a cominciare dalle fibre, dai probiotici, dall'associazione di rifaximina + fibre, dalla mesalazina. Per ognuna di queste opzioni è stato fatto il punto della situazione esistente in letteratura; il prof. Festi di Bologna ha esaminato le prime due. Sulle fibre, utilizzando anche una recente revisione sistematica (17) è stato concluso che esse, da sole, consentono solo uno scarso beneficio sui sintomi. Per quanto riguarda i probiotici, sia per l'esiguità dei dati disponibili sia per la modesta qualità degli studi, non esistono evidenze certe di una loro utilità. Il razionale all'uso di rifaximina e i dati di letteratura sono stati rivisti dal prof. Scarpignato di Parma; una recente meta-analisi ha dimostrato che la somministrazione ciclica di rifaximina, in associazione a una supplementazione con fibre, consente di ottenere la completa scomparsa dei sintomi al termine del follow-up di un anno in una percentuale significativamente superiore rispetto alle sole fibre (Fig. 4) (18). Tali dati sono stati peraltro confermati da un recente studio clinico randomizzato condotto in Spagna su 165 pazienti (Fig. 5) (19). L'ultima opzione riguarda la mesalazina; i dati, rivisti da Maconi, non permettono, al momento attuale, di considerare tale terapia utile nel ridurre la sintomatologia del paziente.
Infine l'ultima situazione terapeutica da considerare è quella della diverticolite acuta. Qui le novità presentate dalla Con-

Figura 4. *Meta-analisi dell'effetto della rifaximina (associata a fibre) rispetto alle fibre da sole nel determinare una completa scomparsa dei sintomi al termine del follow-up di un anno, nel vari trial della letteratura (da: Bianchi M. 2011; mod.).*

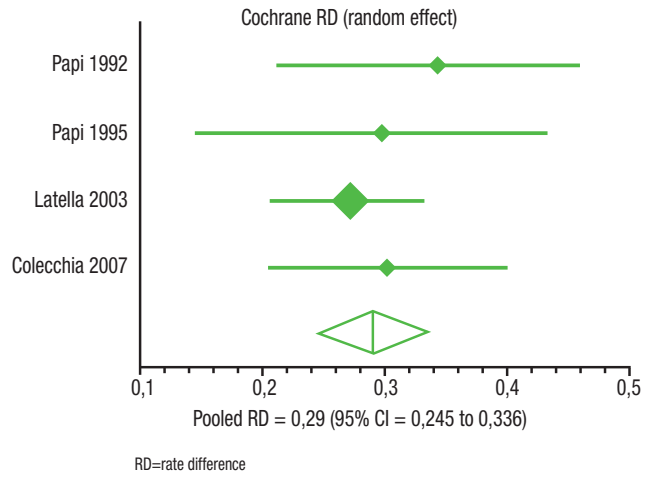


Figura 5. *Rischio di recidiva sintomatica in pazienti trattati con rifaximina associata a fibre (linea continua) rispetto ai pazienti trattati solo con fibre (linea tratteggiata) durante un follow-up di un anno (da: Lanas A. 2013; mod.).*

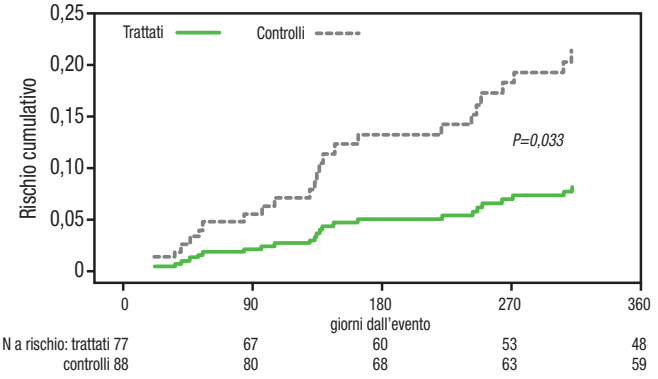


Tabella IV. *Lista degli statement su terapia farmacologica e chirurgica della MD, con livelli di evidenza e grado di raccomandazione CEBM.*

Area	Statement	Livello di evidenza e grado di raccomandazione
Terapia farmacologica	L'uso di aspirina, FANS, antalgici di tipo oppiaceo e corticosteroidi nella *diverticolosi* è più svantaggioso che utile, e va pertanto scoraggiato, poiché aumenta il rischio di complicanze.	2 B, B
	Nessun trattamento medico della *diverticolosi* presenta oggi una sua razionalità, con la possibile eccezione di un aumento della quantità di fibre nella dieta.	2 B, B
	Nella terapia della *SUDD* l'uso di una supplementazione di fibre ha benefici limitati e controversi sui sintomi.	2 B, B
	Nella terapia della *SUDD* l'uso di probiotici non presenta sufficienti evidenze favorevoli.	4, C
	Nella terapia della *SUDD* l'uso di rifaximina, in associazione alle fibre, consente di ottenere la completa scomparsa dei sintomi in una percentuale di pazienti significativamente superiore rispetto all'uso di sole fibre.	2 B, B
	Nella terapia della *SUDD* non ci sono chiare evidenze che l'uso di mesalazina consenta di prevenire efficacemente la diverticolite.	2 B, B
	Nella *diverticolite acuta* le strategie terapeutiche dipendono dalla severità del quadro clinico (malattia complicata vs non complicata) e dalla sua complessità (ad es. presenza di ascesso o fistola).	3 B, C
Terapia chirurgica	La decisione di eseguire una resezione elettiva dopo uno o più episodi di *diverticolite acuta* va presa caso per caso.	2 B, B
	La resezione elettiva in un paziente con *diverticolite acuta* è più sicura se eseguita durante un intervallo "inflammation-free".	3 A, B
	Nel paziente con *MD complicata* da fistola o stenosi, la chirurgia in elezione va proposta dopo una attenta valutazione della specifica situazione clinica (età del paziente, grado di diverticolite, eventuale immunodeficienza, sintomi e segni clinici persistenti).	3 A, B
	La resezione elettiva in laparoscopia (eseguita da un chirurgo esperto) è sicura e consente un recupero più veloce *in casi non complicati*.	2 A, B

sensus sono legate al fatto che la scelta degli antibiotici va calibrata sulla severità del caso, e che almeno nelle forme non complicate, non è dimostrato che gli antibiotici sistemici siano indispensabili, così come lo stesso ricovero ospedaliero può risultare non necessario. Viceversa, nelle forme severe e complicate è sempre necessaria la terapia antibiotica parenterale (Tab. IV).

Terapia chirurgica

Molti degli statement presentati a Bologna costituiscono materia iperspecialistica. Tuttavia conoscere le coordinate generali delle varie tipologie di intervento chirurgico e delle relative indicazioni può essere prezioso anche per il medico di medicina generale. I punti "caldi" nella Consensus, rivisti dal dott. Binda di Genova (chirurgia elettiva) e dal dott. Nascimbeni di Brescia (chirurgia in urgenza) sono stati quelli di seguito indicati.

a) Dopo quanti episodi di diverticolite acuta va consigliata la resezione?
b) La chirurgia consente di abolire le recidive e la necessità di eventuali ulteriori interventi?
c) Quando è consigliabile in generale l'intervento in elezione?
d) Dopo quanto tempo dall'episodio acuto è più vantaggioso programmare l'intervento?
e) Vi sono differenze di efficacia tra le procedure condotte in laparoscopia o in aperto?

Rimandiamo agli statement presentati in tabella IV per le risposte date ai rispettivi quesiti in sede di Consensus dagli esperti.

Bibliografia

1. Oxford CEBM, *http://www.cebm.net/?o=1116.*

2. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012;107 (10):1486-1493.

3. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009;136(3):741-754.

4. Cohen E, Fuller G, Bolus R et al. Evidence for post-diverticulitis irritable bowel syndrome (PDV-IBS): longitudinal analysis reveals higher incidence of IBS in DV cases vs. controls. Digestive Disease Week, San Diego, California, 2012.

5. Papagrigoriadis S, Debrah S, Koreli A, Husain A. Impact of diverticular disease on hospital costs and activity. *Colorect Dis* 2004;6(2):81-84.

6. Humes DJ. Changing epidemiology: does it increase our understanding? *Dig Dis* 2012;30(1):6-11.

7. Ekbom A. Is diverticular disease associated with colonic malignancy? *Dig Dis* 2012;30(1):46-50.

8. Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet* 1972;2(7792):1408-1412.

9. Gear JS, Ware A, Fursdon P, Mann JI, Nolan DJ, Brodribb AJ, Vessey MP. Symptomless diverticular disease and intake of dietary fibre. *Lancet* 1979;1 (8115):511-514.

10. Peery AF, Barrett PR, Park D et al. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology* 2012;142(2):266-272.

11. Liljegren G, Chabok A, Wickbom M, Smedh K, Nilsson K. Acute colonic diverticulitis: a systematic review of diagnostic accuracy. *Colorectal Dis* 2007;9(6):480-488.

12. Laméris W, van Randen A, Bipat S et al. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy. *Eur Radiol* 2008;18(11):2498-2511.

13. Laméris W, van Randen A, van Gulik TM et al. A clinical decision rule to establish the diagnosis of acute diverticulitis at the emergency department. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(6):896-904.

14. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois RW. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):751-767.

15. Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL, Chan AT. Use of aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology* 2011;140(5):1427-1433.

16. Piekarek K, Israelsson LA. Perforated colonic diverticular disease: the importance of NSAIDs, opioids, corticosteroids, and calcium channel blockers. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(12):1193-1197.

17. Ünlü C, Daniels L, Vrouenraets BC, Boermeester MA. A systematic review of high-fibre dietary therapy in diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(4): 419-427.

18. Bianchi M, Festa V, Moretti A et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8):902-910.

19. Lanas A, Ponce J, Bignamini A, Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liv Dis* 2013;45(2):104-109.

Una nuova proposta per la terapia delle infezioni vaginali: il dequalinio cloruro (Fluomizin®)

Dequalinium chloride (Fluomizin®): a new approach for the treatment of vaginal infections

F. Romano[1,2], **A. Calugi**[2]
[1]*Division of Obstetrics and Gynaecology, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, Rome*
[2]*Division of Gynaecology, Department of Surgery, Tor Vergata University Hospital, Rome, Italy*

Abstract

The antibiotic treatment represents the first-line therapy for bacterial vaginosis, although causing many recurrences, side effects, and increasing the risk of antibiotic-resistance. Polymicrobial etiology, obstetric and gynaecological complications and the high rate of recurrences led us to the formulation of an anti-infective topic drug, composed by dequalinium chloride, with broad-spectrum antibacterial activity. In this review it has been demonstrated the equivalence in the efficacy of Fluomizin® (dequalinium chloride) compared to the antibiotic treatment, with a better tolerability, a quick recovery of vaginal pH and lactobacilli, and reduction in post-antibiotic treatment mycosis. Moreover, it can be used to treat recurrences and, thanks to its poor systemic absorption, during pregnancy and breastfeeding.

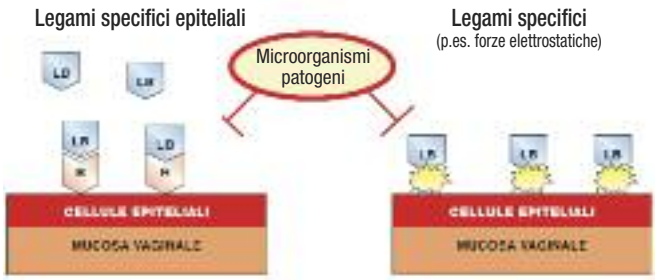
Riassunto

La terapia antibiotica è il trattamento di scelta nelle vaginosi batteriche, pur causando spesso recidive ed eventi avversi e aumentando il rischio di antibiotico-resistenza. L'eziologia polimicrobica, le complicanze ostetrico-ginecologiche e l'alto tasso di ricorrenza hanno condotto alla formulazione di un farmaco antinfettivo topico, a base di dequalinio cloruro, ad ampio spettro antibatterico. In questa review si dimostra l'efficacia di Fluomizin® (dequalinio cloruro), equivalente alla terapia antibiotica, con i vantaggi di una maggiore tollerabilità, di un rapido ripristino del pH vaginale e dei lattobacilli e la riduzione delle micosi post-terapia; esso può essere inoltre somministrato nelle recidive e, grazie al ridotto assorbimento sistemico, in gravidanza e in allattamento.

Cenni di fisiologia

Il benessere vaginale dipende da molteplici fattori, che concorrono al delicato equilibrio fisiologico tra i vari microorganismi al livello della mucosa vaginale; in condizioni fisiologiche la mucosa vaginale ospita microorganismi innocui, commensali o solo potenzialmente patogeni.
I germi che colonizzano la mucosa vaginale costituiscono la "flora microbica fisiologica" e appartengono alle seguenti specie, che possono prevenire l'eccessiva crescita di germi patogeni (*Staphylococcus epidermidis*, streptococchi di varie specie, *Escherichia coli*, batteri anaerobi [*Atopobium*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* ecc.], *Candida spp.*) (Fig. 1).
I lattobacilli presenti nella vagina variano da 1 a 1000 milioni per grammo di secreto vaginale e sono costituiti principalmente da circa 250 specie, identificate mediante sequenza genomica (in particolare *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* e *Lactobacillus iners* sono le dominanti in donne in buona salute) (1). La maggior parte dei lattobacilli è in grado di produrre acido lattico e perossido d'idrogeno, tossico per la maggior parte delle altre specie batteriche vaginali, prive dell'enzima detossificante catalasi; tali sostanze contribuiscono, inoltre, a mantenere acido il pH vaginale, impedendo la crescita di microorganismi potenzialmente patogeni (2); i lattobacilli producono anche sostanze chimiche (batteriocine), che difendono ulteriormente l'ecosistema vaginale da germi invasori, di provenienza soprattutto intestinale, quali *Escherichia coli* o *Enterococcus faecalis* (3).
Oltre alla microflora vaginale, tra i fattori di protezione è da men-

Figura 1. I lattobacilli (LB) si legano in modo sia specifico che aspecifico ai recettori (R) delle cellule epiteliali della mucosa vaginale impedendo ai microrganismi patogeni di trovare liberi i siti di legame e quindi di aderire alla mucosa stessa.

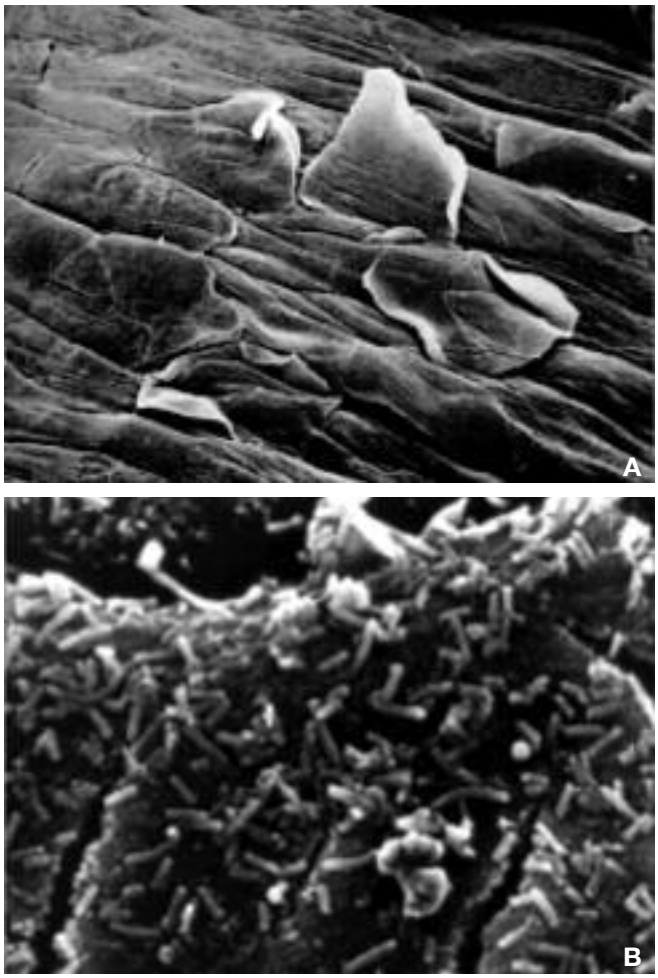


zionare l'epitelio della vagina che, sotto stimolazione estrogenica sintetizza glicogeno, trasformato dai lattobacilli in glucosio, e poi in acido lattico, responsabile del pH acido vaginale (Fig. 2); inoltre l'epitelio concorre a stimolare una risposta immunitaria specifica umorale e cellulare. La cellula epiteliale della mucosa vaginale si comporta come cellula APC (cellula presentante l'antigene) e presenta, sulla propria membrana citoplasmatica, recettori di riconoscimento, i toll-like: essi sono deputati al riconoscimento di elementi estranei per l'organismo, in particolare specifiche componenti batteriche identificate dal sistema immunitario come elementi "non self". A seguito dell'avvenuto riconoscimento la cellula epiteliale secerne citochine (interleuchina [IL]-1β; Tumor Necrosis Factor [TNF-α]; IL-6; IL-8) che le permettono di interagire con i linfociti T e B al fine di provvedere alla secrezione di anticorpi specifici ai danni del batterio. Un'infezione locale può insorgere in caso di elevata concentrazione di germi patogeni in vagina, o in caso di malattie immunodebilitanti (diabete, sindromi immunodepressive), terapie (antibiotici, citostatici) o/e modificazioni ormonali che alterano l'equilibrio dell'ambiente vaginale favorendo infezioni di tipo opportunistico da parte di microorganismi autoctoni e alloctoni.

Definizione e classificazione

Le infezioni vaginali sono patologie a carico della vagina, a volte estese anche alla cervice uterina e/o alle strutture adiacenti, causate da uno o più agenti infettivi; esse sono classificate in base alla sede di insorgenza in infezioni della mucosa vaginale (primarie) e infezioni sistemiche, che possono poi coinvolgere altri organi e con successivo interessamento della vagina (secondarie). Spesso l'infiammazione si estende anche alla vulva e, in questo caso, si parla più propriamente di vulvo-vaginite. La maggior parte delle infezioni sessualmente trasmesse *(Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*, *Herpes simplex* e HIV - Human Immunodeficiency Virus) appartiene a questa seconda classe. In base all'eziologia le infezioni vaginali si possono dividere in vaginiti,

Figura 2. L'epitelio vaginale (A) e i lattobacilli (B) al microscopio elettronico (da: Lamont RF 2011; mod.).

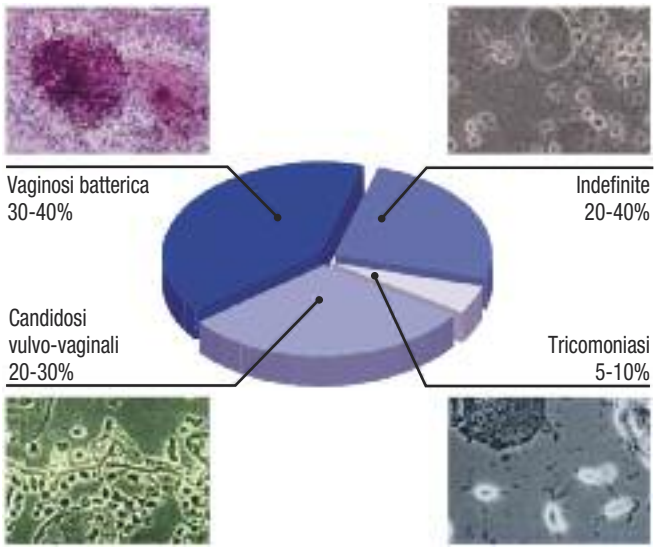


con una chiara componente infiammatoria, e in vaginosi, in cui non si riscontrano segni di infiammazione.
Tra i patogeni responsabili si trovano essenzialmente batteri, miceti e protozoi, con netta predominanza delle forme batteriche e micotiche. A oggi sono state riconosciute principalmente le seguenti infezioni vaginali: la vaginosi batterica (VB), la vulvovaginite da *Candida*, la vaginite da *Trichomonas*, la vaginite aerobica, l'infezione vaginale mista e da streptococco gruppo A (GAS) (4).

Epidemiologia

Fra le infezioni vaginali, la VB, prima causa di consulenza ginecologica, rappresenta la patologia più diffusa, non solo in gravidanza ma anche in età fertile, interessando il 20-40% delle donne (5). La vulvo-vaginite da *Candida* è la seconda infezione per frequenza; essa interessa mediamente il 20-30% delle donne: la VB e la vaginite da *Candida* rappresentano quasi il 90% delle infezioni vaginali (6). Le tricomoniasi hanno un'incidenza inferiore al 10%, mentre una percentuale più ridotta di pazienti è affetta forme miste o indefinite (Fig. 3) (7).

Figura 3. *Epidemiologia delle infezioni vaginali (da: Mylonas I 2011; mod.).*



Fattori di rischio

Molte condizioni possono favorire un'alterazione dell'ecosistema vaginale, rappresentando quindi un fattore di rischio per l'insorgenza di infezioni vaginali. L'utilizzo di terapie antibiotiche, gli alterati livelli di estrogeni e progesterone, dovuti all'assunzione di contraccettivi orali o secondari alla gravidanza, un'igiene intima inappropriata e lo stress sono fattori di rischio che possono favorire un'alterazione dell'ambiente vaginale e le conseguenti infezioni vaginali (8). La VB risulta significativamente più frequente in donne di etnia africana, stato socio-economico disagiato, terapia antibiotica prolungata, con anamnesi di più partner sessuali, pratiche sessuali inappropriate, uso di docce e bagni pubblici, basso livello di istruzione, fumatrici, BMI (Body Mass Index) >25, stress cronico e con precedenti gravidanze (3,8); sembra invece controverso il ruolo della pillola estroprogestinica e protettivo l'uso del condom (3,8,11). Questi dati sono stati confermati da una revisione sistematica, che ha valutato l'associazione tra infezioni vaginali e attività sessuale, con rischio relativo (RR) pari a 1,6 (I.C. al 95% 1,5-1,8) relativamente all'associazione con multipli partner maschili, RR 2,0 (I.C. 95%, 1,7-2,3) riguardo all'associazione con multipli partner femminili, e RR 0,8 (I.C. al 95% 0,8-0,9) relativamente all'uso di condom (Tab. I) (12).

Qualità della vita

Le infezioni vaginali in generale si verificano nel 90% dei casi in età fertile e rappresentano la prima causa di richiesta di visita ginecologica della donna in ogni sua età, determinata dal notevole discomfort e dall'alterazione della qualità della vita causata (13). Ad eccezione della VB, a volte asintomatica, la sintomatologia che le caratterizza è di tipo irritativo: prurito, bruciore, calore, fastidio, senso di secchezza e talvolta dolore, dispareunia, sono i sintomi clinici più comuni. L'odore, in caso di VB, è descritto come maleodorante, "fishy", ovvero di pesce, determinato dalla volatilizzazione delle ammine prodotte dal metabolismo dei batteri anerobi, che caratterizzano tale disturbo. Il riscontro di secrezioni vaginali anormali, a volte abbondanti, eterogenee in qualità e quantità, maleodoranti, di colore variabile, unitamente a eritema ed edema dei tessuti vulvo-vaginali e cervicali completano il qua-

Tabella I. *Fattori di rischio per le VB.*

Età
Periodo prepuberale
Età fertile
Periodo postmenopausale
Stato ormonale
Uso di contraccettivi ormonali
Variazioni ormonali cicliche
Gravidanza
Fattori locali
Mestruazioni
Puerperio
Neoplasie
Liquido seminale
Abitudini e igiene personali
Altri fattori predisponenti
Utilizzo prolungato di preservativi o tamponi igienici
Irritazione chimica (deodoranti, detergenti ecc.)
Ectropion vaginale
Utilizzo di contraccettivi intrauterini

dro clinico, che altera quindi la qualità della vita delle pazienti e giustifica la richiesta di cure immediate (4,7). In uno studio prospettico recente sono stati dimostrati, in donne affette da VB, il notevole grado di stress, i sintomi interferenti con la condotta di vita sociale, professionale e sessuale (14,15).

Le complicanze ginecologiche e ostetriche

Le infezioni vaginali, se tempestivamente diagnosticate e opportunamente trattate, sono risolvibili di solito in tempi brevi; si tratta dunque di una patologia non grave, ma che richiede cure appropriate sia per la frequenza di forme recidivanti, sia per le possibili complicanze, alcune delle quali, come la PID (Pelvic Inflammatory Disease), l'aborto ricorrente, la rottura prematura delle membrane (PROM) e il parto prematuro, di particolare rilevanza per le implicazioni ginecologiche e ostetriche.
Tra le complicanze ginecologiche sono da menzionare la cervicite, l'endometrite e l'insorgenza di malattie sessualmente trasmesse (*Herpes simplex*, *Chlamydia*, *Trichomonas*, *Neisseria gonorrhoeae* e HIV), favorite dalle alterazioni della flora vaginale fisiologica e del sistema immunitario locale; è stato dimostrato, in 3 studi, un rischio aumentato di circa 6 volte di trasmissione del virus HIV in presenza di VB (8,9). Un'altra complicanza ginecologica nota è costituita dallo sviluppo della PID, con conseguente impatto sulla salute e, in particolare, sulla fertilità a causa di molteplici fattori (danno tubarico meccanico, alterazione dell'ecosistema vaginale, dell'epitelio vaginale e cervicale dovuto alla glicosidasi prodotta dagli anaerobi, alterazione del sistema immunitario locale e induzione di un ambiente cervicale pro-infiammatorio) (8,9).
Anche se asintomatica la VB può portare a numerose sequele ostetriche, quali aborti spontanei del 2° e 3° trimestre, PROM, parto pretermine, basso peso alla nascita e sepsi neonatale, che spesso autorizzano il medico a intervenire con un trattamento antibiotico.
Le infezioni vaginali sono caratterizzate da una reazione infiammatoria locale e dall'attivazione di una risposta immunitaria sistemica, con notevole produzione di IL-1, Il-6 e IL-8 potenzialmente responsabili di numerose sequele ostetriche quali aborto ricorrente, corioamniotite, PROM e parto pretermine con conseguente basso peso alla nascita (16). Tali eventi, assieme alla meningite e alla sepsi neonatale da infezione vaginale peripartum di streptococco beta-emolitico di gruppo B, rappresentano uno dei principali determinanti della mortalità e morbilità neonatale (17,18).
Una recente revisione sistematica, circa il trattamento in gravidanza delle infezioni vaginali e il tasso di parto pretermine, ha dimostrato una netta riduzione di questi ultimi eventi ostetrici, con un'epoca gestazionale media superiore in caso di terapia (19).

Diagnosi differenziale

La visita ginecologica è la *conditio sine qua non* per impostare una diagnosi differenziale in caso di sospetta infezione vaginale; essa permette di confermare il sospetto diagnostico mediante l'anamnesi accurata, l'osservazione diretta della mucosa vaginale e del collo dell'utero mediante lo *speculum* ed eventualmente l'osservazione a forte ingrandimento tramite un micro-

scopio (colposcopia). La diagnosi differenziale delle infezioni vaginali (Tab. II) prevede lo studio dei segni e dei sintomi riferiti dalla paziente, ovvero leucorrea variabile per odore, colore e quantità, eritema ed edema dei fornici vaginali, prurito, bruciore, calore, fastidio, senso di secchezza, dispareunia e dolore vulvare. Per una diagnosi più accurata, quando la sintomatologia o il quadro clinico non permettono una precisa caratterizzazione della patologia, il sospetto diagnostico può essere confermato mediante un tampone vaginale che, a oggi, rappresenta il "gold standard" nelle diagnosi di infezioni vulvo-vaginali, per identificare con certezza i germi responsabili dell'infezione (20). Il tampone vaginale è strisciato su un vetrino e osservato al microscopio per valutare la presenza di batteri, lo stato dell'epitelio della mucosa, la presenza di leucociti e lo stato di salute della mucosa vaginale. Possiamo altresì eseguire valutazioni chimiche e test di laboratorio più immediati.

Il test più comunemente utilizzato è la misurazione del pH vaginale, di fondamentale importanza per valutare lo stato di salute dell'ambiente vaginale: fisiologicamente l'ambiente vaginale è acido, con un pH che può oscillare tra 3,5 e 4,5 (Fig. 4). Esso è effettuato tramite una semplice cartina al tornasole, applicata direttamente sul fornice della vagina o immerso in un recipiente che contenga la secrezione vaginale.

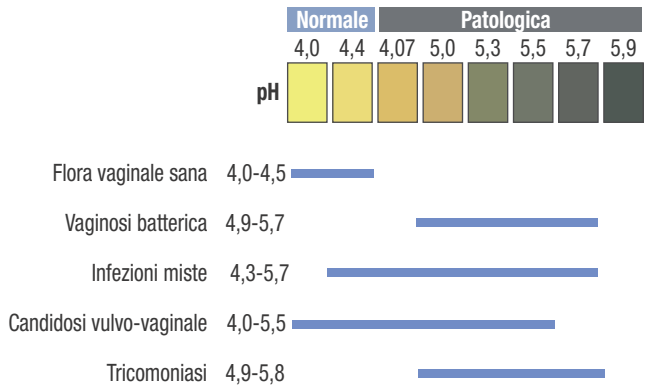
Il "fishy odor test" (o "whiffy test" o "amine-test") è uno degli esami di laboratorio più importanti. Al secreto vaginale, posto su un vetrino, si aggiungono due gocce di una preparazione al 10% di idrossido di potassio (KOH), per alcalinizzare il secreto. Il test risulta positivo quando si sviluppa un caratteristico odore di pe-

Tabella II. *Diagnosi differenziale delle VB.*

	Vaginosi batterica	Vaginite aerobica	Infezioni vaginali miste	Candidosi	Tricomoniasi
Patogeni coinvolti	*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Mobiluncus*	Batteri aerobi: *Staphylococci*, *Streptococci*	Anaerobi, aerobi, *Candida*	*Candida spp.*	*Trichomonas vaginalis*
Sintomi	Abbondante leucorrea, maleodorante	Prurito, dispareunia, perdite vaginali non maleodoranti	Non vi è una sintomatologia specifica	Prurito, bruciore dopo la minzione, dolore ai rapporti sessuali	Perdite vaginali giallastre, bruciore, disuria, dolore ai rapporti sessuali
Segni clinici	No arrossamento, no infiammazione	Arrossamento, infiammazione	Possibile arrossamento e infiammazione	Arrossamento, infiammazione	Arrossamento a macchie, sanguinamento locale
pH	>4,5	>4,5	>4,5	<4,5	≥5
Test delle amine	Positive	Negative	Positivo / Negativo	Negativo	Negativo
Lattobacilli	Ridotti o assenti	Ridotti o assenti	Ridotti o assenti	Normali o ridotti	Normali o ridotti
Clue cells	Presenti	Assenti	Assenti	Assenti	Assenti
Leucociti	Normali	Molto aumentati	Facilmente aumentati	Normali	Aumentati
Colture	Bassa specificità	Utilità limitata	Utilità limitata	Utile, specie per VVC ricorrente	Necessarie
Diagnosi	3 di 4 criteri di Amsel o Nugent 7-10	Sintomi e segni AV score	Segni e sintomi	Evidenza di *Candida*	Evidenza di *Trichomonas*
Terapia	Metronidazolo, clindamicina, **dequalinio cloruro**	Antinfettivi ad ampio spettro, **dequalinio cloruro**	Antinfettivi ad ampio spettro, **dequalinio cloruro**	Uso degli "azoli" Va trattato anche il partner	Metronidazolo, tinidazolo Uguale trattamento per il partner

VVC=vulvo-vaginite da *Candida*.

Figura 4. *pH in relazione all'infezione vaginale.*



sce avariato, che è dovuto al rilascio di ammine volatili in seguito all'alcalinizzazione del campione ed è tipico della VB.

Focus sulla vaginosi batterica

Durante il meeting Anaerobe 2010 è stata definitivamente rivalutata l'importanza dell'ecosistema vaginale nell'eziopatogenesi della VB (8). La *Gardnerella vaginalis* sembra giocare un ruolo fondamentale nella VB, attraverso due forme genomicamente differenti: una forma commensale (adesa alle cellule epiteliali vaginali) e una forma patologica (tenacemente adesa alle cellule epiteliali vaginali) (3,21). Nel 1999 è stato riconosciuto anche il ruolo dell'*Atopobium vaginae* nella VB (presente nel 50% di tali infezioni), un cocco batterio Gram-positivo anaerobio (2,9,13,22). La VB è attualmente definita come una condizione di polimicrobismo nella quale la microflora vaginale, composta da lattobacilli, è sopraffatta dalla crescita di anaerobi quali *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.* e *Mycoplasma hominis*, con un aumento del pH vaginale, determinato dalla diminuzione dei lattobacilli produttori di perossido di idrogeno, e senza segni di infiammazione vaginale (5,23).
Ad oggi essa è considerata una sindrome, piuttosto che una singola patologia; ciò fa riferimento ai dati più attuali pubblicati in letteratura sulla variabilità inter- e intraindividuale delle citochine proinfiammatorie identificate nelle secrezioni vaginali, ma soprattutto ai numerosi patogeni identificati nelle VB, che comunque risultano popolare anche il tratto genitale delle donne non affette (19). Alcuni Autori hanno focalizzato l'attenzione sul sistema immunitario locale dell'ospite come fattore decisivo nello sviluppo della VB (3). L'ipotesi eziopatogenetica più accreditata è quella dell'alterato ecosistema vaginale con crollo del numero dei lattobacilli, che potrebbe consentire lo sviluppo abnorme di germi patogeni normalmente commensali e non patogeni nella flora vaginale.
Due sono le ipotesi più accreditate per spiegare lo "shift" che avviene fra le varie popolazioni batteriche vaginali: i lattobacilli diminuiscono per cause ambientali (quali un'igiene intima aggressiva, l'alterazione del pH vaginale per frequenti rapporti sessuali o l'utilizzo di terapie antibiotiche), o sono resi inattivi da altri patogeni (9); secondo altri Autori la VB può essere dovuta non solo all'eccessiva crescita batterica, ma anche alla formazione di un biofilm denso tenacemente adeso al tessuto epiteliale della vagina, in cui i batteri, moltiplicandosi, raggiungono elevate concentrazioni, resistendo al sistema immunitario ospite (9). Ciò potrebbe spiegare il fallimento della terapia medica e l'alto tasso di recidive locali. La VB a volte si risolve spontaneamente, ma spesso assume le caratteristiche di una patologia cronica e ricorrente.
La prevalenza della VB, nella donna in età fertile, varia dal 5% al 30% a seconda della razza. Circa il 50% delle donne sviluppa una VB in gravidanza: in tale stato infatti meccanismi immunomediati, variazioni nella flora lattobacillare e nei livelli ormonali fisiologici condizionano l'ambiente vaginale e favoriscono l'insorgenza di patologie infettive. Nella maggior parte dei casi la VB è asintomatica, per cui spesso l'infezione, nella donna in gravidanza, è rilevata in occasione di ricerche preventive quali il pap test, consigliato nel 1° trimestre di gravidanza, e i tamponi vaginali di routine intorno alla 37ª settimana di gestazione.
I sintomi più frequenti della VB sono: perdite vaginali bianco-grigie abbondanti e di odore sgradevole (di pesce o muffa) senza segni di infiammazione; pH vaginale >4,7; talvolta prurito, in genere dopo i rapporti sessuali o durante il ciclo mestruale. Quasi la metà delle donne che soffrono di VB, tuttavia, non percepisce alcun sintomo e l'infezione viene scoperta durante un esame di routine. Il "gold standard" diagnostico si avvale di una diagnosi clinica secondo i criteri di Amsel e di una diagnosi istologica basata sulla valutazione del "Nugent score". La diagnosi di VB è clinicamente basata sulla presenza di almeno 3 su 4 criteri descrit-

ti da Amsel che includono: pH vaginale >4,5; presenza di leucorrea biancastra adesa ai fornici vaginali senza segni di infiammazione vulvo-vaginale; >20% di cellule epiteliali esfoliate con batteri adesi alle loro membrane cellulari (clue cells); presenza di "fish odor", in particolare dopo esecuzione del "whiffy test" (3). Nonostante questi criteri la VB può essere asintomatica nel 50% delle pazienti, per cui si utilizza nella comunità scientifica il Nugent's scoring system. Quest'ultimo test prevede la colorazione di Gram del secreto vaginale posto in un vetrino. Si procede alla determinazione del punteggio (da 0 a 10) contando il numero di tre morfotipi batterici scelti fra lattobacilli, Gram- a forma di bastoncello (tipo bacteroidi), Gram- a forma ricurva (tipo *Mobiluncus spp.*) o Gram-variabile (*Gardnerella*); viene attribuito un punteggio a seconda del numero di morfotipi conteggiati in un settore: da 0 a 3 suggerisce la presenza di una flora vaginale normale; da 4 a 6 suggerisce un'iniziale alterazione dell'ecosistema vaginale; da 7 a 10 testimonia la presenza di una VB (3) (Tab. III).

Stile di vita o farmaci per le recidive

Sebbene non sia una patologia a trasmissione sessuale, la VB è comunque correlata all'attività sessuale, frequente in donne in età fertile, con anamnesi di frequenti rapporti con partner diversi; sono stati inoltre isolati, nel maschio partner, gli stessi ceppi batterici delle secrezioni vaginali.
I fattori di rischio che ne possono condizionare l'incidenza sono: endogeni (alterazioni ormonali, mestruazioni, diabete mellito, immunosoppressione, policistosi, malattie sistemiche, stress, fattori psicologici), legati allo stile di vita (contraccettivi, quali spermicidi o altri non ormonali, rapporti non protetti, promiscuità sessuale, uso di piscine, biancheria intima sintetica), infettivi (sifilide, herpes, gonorrea, tricomoniasi) e iatrogeni (antibiotici, antisettici, antimicotici, corticoidi, citostatici, immunosoppressori, radioterapia, interventi chirurgici locali).
Sono numerosi gli studi pubblicati in letteratura circa lo stile di vita come fattore di rischio per l'insorgenza di recidive nelle infezioni vaginali, in particolare lo Studio SOPHY (Study on pH and Hygiene), in cui sono state evidenziate, su un totale di 2641 donne italiane, alcune interessanti correlazioni tra abbigliamento, pH vaginale, stile di vita, attività sessuale e frequenza delle infezioni vaginali in considerazione delle condizioni fisiopatologiche delle donne con età differenti. A un pH vaginale acido corrispondevano una più soddisfacente attività sessuale e un notevole benessere a livello genitale. L'abbigliamento stretto e sintetico mostrava una correlazione evidente con una frequenza aumentata di infezioni vaginali (24). Nella seconda parte di tale studio è stato invece indagato l'effetto di un'appropriata igiene intima, in differenti età delle pazienti, sul pH vaginale, sulla frequenza di infezioni vaginali e sull'attività sessuale. È stato dimostrato che alcuni detergenti intimi erano raccomandati in considerazione dell'età: estratto di salvia per le adolescenti e in premenopausa, l'estratto di *Chamomilla recutita* in postmenopausa, l'estratto di *Timo vulgaris* in gravidanza, in allattamento e in presenza di rischi di infezioni vaginali. Tali prodotti mostravano un effetto clinico positivo in caso di applicazione di 1-2 volte al giorno per 4 settimane, riducendo il pH vaginale, migliorando il benessere genitale e la qualità dell'attività sessuale in ogni età della donna (25).

Tabella III. *Nugent score relativo ai morfotipi cellulari presenti.*

Punteggio	Lattobacilli	*Gardnerella*	*Mobiluncus*
0	4+	0	0
1	3+	1+	1-2+
2	2+	2+	3-4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Terapia delle infezioni vaginali

La terapia farmacologica

Le opzioni terapeutiche delle infezioni vaginali, e in particolare delle VB, sono limitate e con esito spesso insoddisfacente, soprattutto per quanto riguarda le recidive; l'uso indiscriminato degli antimicrobici sta inoltre sempre più aumentando la resistenza dei microorganismi verso tali componenti. Gli obiettivi primari della terapia sono: la risoluzione dei sintomi, l'eradicazione del microorganismo coinvolto, con riduzione, al minimo dei fenomeni di recidive e farmaco-resistenza, e l'agevolazione del ripristino dell'ecosistema vaginale.

Il ruolo dell'antibiotico

La terapia delle VB, in donne non in gravidanza (Tab. IV), prevede l'utilizzo di antibiotici e/o antisettici-disinfettanti locali e supplemento con lattobacilli in modo da favorire il ripristino della flora batterica vaginale fisiologica in tempi brevi.

In particolare le Linee Guida internazionali del Center for Disease Control and Prevention (CDC) suggeriscono due antibiotici: la clindamicina e il metronidazolo, utilizzati sia per uso topico che sistemico, secondo i seguenti schemi posologici: metronidazolo compresse: 3 x 250 mg/die per os per almeno 5-7 giorni; metronidazolo compresse: 2 g per os in un'unica somministrazione; metronidazolo ovuli vaginali 500 mg: 1 ovulo/die per 10 giorni. La clindamicina, invece, è utilizzata maggiormente per via topica, mediante ovuli vaginali da 100 mg e la posologia suggerita è di un ovulo/die in vagina per 3 giorni; esiste anche la formulazione in crema vaginale al 2%: la posologia media suggerita è di un'applicazione di crema da 5 g/die per 5-7 giorni consecutivi (5). In ambito ginecologico-ostetrico l'intervento terapeutico delle VB in gravidanza (Tab. V) pone due problemi: la necessità di una terapia finalizzata al controllo e, possibilmente, all'eradicazione dell'infezione (in particolare in prossimità del parto, per prevenire alcune complicanze gravi neonatali) e l'obbligo di una scelta terapeutica priva di rischi per il feto. La tossicità fetale, accertata o presunta, di alcuni farmaci utilizzati nella terapia delle infezioni vaginali, ne impedisce l'utilizzo nella cura delle medesime affezioni in ambito ostetrico.

Attualmente il metronidazolo è controindicato in gravidanza "sia accertata che presunta" e durante l'allattamento; la clindamicina non è invece raccomandata durante il primo trimestre di gravidanza, ma può essere somministrata nel 2° e 3° trimestre o durante l'allattamento, dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio, essendo secreta nel latte materno (19,26).

Problematiche relative all'uso degli antibiotici

Attualmente gli antibiotici a largo spettro per os, contro i batteri anaerobi (metronidazolo e clindamicina), sono molto efficaci ai fini della riduzione della sintomatologia, con una percentuale di guarigione del 71%-89%, nel mese successivo la terapia: i trattamenti intravaginali hanno invece un'efficacia simile, con minimi effetti collaterali (9). Una Cochrane ha confermato tali dati, mostrando tassi di fallimento ridotti e simili in VB trattate con metronidazolo e con clindamicina (*versus* placebo), in particolare in associazione con lattobacilli, rispetto all'uso delle lavande con perossido d'idrogeno e creme alla sulfonamide (sulfamidici) (27). L'antibioticoterapia (metronidazolo e clindamicina) nelle VB può però causare alcune problematiche:

- frequenti recidive;
- pazienti "non responder" alla terapia;
- antibiotico-resistenza;
- candidiasi post-trattamento ed effetti avversi legati all'uso dei farmaci.

Esiste infatti un alto tasso di recidive nei mesi successivi, ovvero circa il 30-50% delle donne entro 2-3 mesi, e un 50-70% entro 6-12 mesi dal termine della terapia (9). Le cause di recidive possono essere dovute alla persistenza, o alla riesposizione, a un indefinito fattore di rischio, al fallimento nell'eradicazione batterica (a causa della resistenza all'antibiotico, a un inadeguato dosaggio o durata della terapia), al fallimento del tentativo di ripopolare la flora vaginale con lattobacilli produttori di perossido d'idrogeno e/o alla reinfezione della vagina con batteri associati alla vaginosi da parte del partner.

Tabella IV. *Terapia delle VB in donne non in gravidanza (da: Verstraelen H 2012; mod.).*

- Metronidazolo compresse: 3 x 250 mg/die x 7 giorni
- Metronidazolo compresse: 2 g in un'unica somministrazione
- Metronidazolo ovuli vaginali 500 mg: 1 ovulo/die x 10 giorni
- Clindamicina 2% crema vaginale: 5 g/die x 3-7 giorni
- Clindamicina ovulo vaginale 100 mg: 1 ovulo/die x 3 giorni

Tabella V. *Terapia delle VB in donne in gravidanza (da: Lamont RF 2011, Manns-James L 2009; mod.).*

- Metronidazolo: controindicato in gravidanza e durante l'allattamento
- Clindamicina crema e ovuli: può essere somministrato nel 2° e 3° trimestre di gravidanza
- Clindamicina può essere somministrata durante l'allattamento dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio

Le cause suddette possono riflettere l'incompleta conoscenza dell'eziologia delle VB. Il batterio *Atopobium vaginae*, presente nel 50% delle VB, è costituzionalmente resistente al metronidazolo e potrebbe essere coinvolto nei fallimenti terapeutici a causa del biofilm prodotto, resistente agli antibiotici (9). Inoltre è stata evidenziata una percentuale di pazienti "non responder" alla terapia per VB a base di metronidazolo (1%) e clindamicina (17%), mentre è stata riportata un'alta percentuale (80%) di batteri anaerobi nel tampone vaginale resistenti alla clindamicina dopo un ciclo terapeutico, a circa 70-90 giorni dalla fine del trattamento (9). L'antibioticoterapia (metronidazolo e clindamicina) nelle VB può causare altre problematiche, oltre alle suddette, in particolare il rischio di candidiasi post-trattamento (fino a un 20% di superinfezioni dopo un trattamento con clindamicina). Il metronidazolo, in particolare, è caratterizzato da una discreta incidenza di effetti collaterali (gusto metallico dopo assunzione della compressa, mal di stomaco, vomito) e rischio di neuropatia periferica (27).

Il ruolo dell'antinfettivo

In considerazione delle problematiche suddette degli antibiotici, quando la vaginosi non crea complicanze o in caso di eziopatogenesi non ben definita, sono utilizzati prodotti con attività antinfettiva/disinfettante.

Essi sono stati usati per anni nel trattamento dei disturbi vaginali, facilitando l'eradicazione dei batteri anaerobi e la ricolonizzazione dei lattobacilli commensali: hanno un ampio spettro d'azione, non agendo con meccanismi batterio-specifici, e di solito sono somministrati assieme a terapie antibiotiche. Gli studi ad oggi sono limitati, con pochi casi di resistenza riportati, che hanno dimostrato un'efficacia simile se confrontati con l'uso di terapie antibiotiche convenzionali (5). I più utilizzati sono a base di clorexidina (ovuli), povidone ioduro (lavande), perossido d'idrogeno, octenidine e il biguanide poliesametilene.

Una review recente ha confrontato il trattamento della VB con questi agenti, analizzando solo RCT (trial randomizzati controllati) (5). Riguardo alla clorexidina è stato riportato, nelle VB, un tasso di successo del 52% (con ovulo vaginale 150 mg rilasciante clorexidina, 1 alla sera per 2 sere), del 94% (con clorexidina gel vaginale 2,5 g, 1 alla sera per 7 sere), rispetto a un tasso di successo del 60% con metronidazolo 2 g per os (unica dose) e del 74% (metronidazolo 500 mg al giorno per 7 giorni). Una parte delle pazienti (20%) ha però riferito bruciore vaginale dopo applicazione di clorexidina gel.

Attualmente gli antisettici sembrano essere efficaci in termini di cura della VB, anche in sostituzione degli antibiotici, soprattutto in caso di trattamenti cronici ripetuti o in caso di batterio-resistenza; sono da indagare, però, la sicurezza e gli effetti collaterali, in particolare bruciore e irritazione vaginale, riportati con l'uso di alcuni antisettici (perossido d'idrogeno, clorexidina).

Il ruolo dell'automedicazione: farmaci alternativi e probiotici

L'alterazione della microflora vaginale sembra giocare un ruolo fondamentale nell'eziopatogenesi della VB, soprattutto in caso di ricorrenza, attraverso tre meccanismi: aderenza all'epitelio vaginale e conseguente competizione con i patogeni; produzione di sostanze antimicrobiche; co-aggregazione con i patogeni e blocco del loro effetto nocivo (28). Un trattamento probiotico potrebbe migliorare il benessere vaginale, ripristinando l'ecosistema locale e trattare la VB, attraverso l'inibizione dei patogeni anaerobi e lo stimolo della risposta immunitaria innata, compromessa dai ligandi dei recettori toll-like prodotti dai patogeni (29).

È stato eseguito uno studio su 481 donne affette da VB, in cui è stato completato un questionario circa il trattamento più usato come automedicazione: al primo posto risultavano i fermenti lattici e gli yogurt (64,9%), in particolare tra le donne giovani (83,4%), non africane, con ricorrenza di VB (14). Uno studio interessante ha proposto l'uso del *Lattobacillus rhamnosus* e *reuteri* per la prevenzione e la terapia della VB con risultati promettenti (30). Secondo una Cochrane recente attualmente i dati non mostrano evidenze certe per la raccomandazione dei probiotici nel trattamento delle VB, anche se appare promettente la loro associazione con metronidazolo o preparati estrogenici (31).

Una nuova proposta terapeutica: Fluomizin®

Ad oggi la terapia antibiotica rappresenta il trattamento più utilizzato nelle VB, pur determinando frequenti recidive, antibiotico-resistenza, candidosi ed eventi avversi, oltre a casi di mancata risposta al trattamento. Gli antisettici sembrano essere efficaci in termini di cura della VB, ma necessitano di studi sulla sicurezza e sugli effetti collaterali, mentre l'uso di probiotici sembra promettente, pur in presenza, ad oggi, di risultati contrastanti. L'eziologia polimicrobica, l'epidemiologia della patologia, le complicanze ostetriche e ginecologiche e l'elevato tasso di ricorrenza dopo trattamento rendono la VB target assoluto per i ricercatori (32). Il nostro interesse si è rivolto così alla formulazione del Fluomizin®, un farmaco antinfettivo indicato per il trattamento topico delle VB. Il principio attivo è il dequalinio cloruro, un sale dell'ammonio quaternario che contiene 2 cationi quaternari (Fig. 5). Esso possiede un ampio spettro antimicrobico che va dai Gram+ aerobi, ai Gram-aerobi, a molti batteri anaerobi, a funghi *(Candida spp.)* e ad alcuni protozoi *(Trichomonas)* (Tab VI). Come meccanismo d'azione esso determina un aumento della permeabilità della parete cellulare del batterio, con perdita di enzimi cellulari e conseguente morte cellulare; esso agisce anche penetrando all'interno dei patogeni, interagendo al livello citoplasmatico con le proteine batteriche, denaturandole e inibendo le reazioni metaboliche (metabolismo del glucosio, sintesi dell'ATP mitocondriale, sintesi proteica a livello ribosomiale, legame col DNA) (Fig. 6). Questo molteplice punto d'attacco ha finora impedito la creazione di ceppi batterici resistenti e, grazie a questo meccanismo d'azione, il farmaco possiede uno spettro d'azione antibatterica più ampio di molti antibiotici ed esplica una rapida attività battericida.

Fluomizin® è commercializzato in compresse vaginali e la posologia consigliata è di 1 cpr/die per 6 giorni. Anche se la remissione della sintomatologia avviene generalmente tra le 24 e le 72 ore dopo la prima applicazione, è consigliabile completare lo schema terapeutico per evitare ricadute. Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che l'azione del dequalinio si esplica in un arco di tempo che va da 30 a 60 minuti dopo l'esposizione del patogeno al principio attivo. Dopo l'applicazione di una compressa vaginale, da 10 mg di dequalinio cloruro, si calcola che, in una teorica quantità di 2,5-5 ml di secreto vaginale, ci sia una concentrazione di principio attivo da 2000 a 4000 µg/ml, attiva anche verso quei microorganismi che hanno una MIC che va fino a 1000-2000 µg/ml (un valore di MIC che, teoricamente, renderebbe questi microorganismi resistenti alla maggior parte degli antibiotici) (Tab. VII); questo aspetto si è rivelato fondamentale nell'eradicazione dell'*Atopobium vaginae*, che è stato riscontrato in alte concentrazioni nelle VB, insieme alla *Gardnerella vaginalis* nel biofilm batterico con cui essi si proteggono dall'ambiente esterno resistendo al metronidazolo.

In uno studio recente è stata valutata la sensibilità dell'*Atopobium vaginae* al dequalinio cloruro, al metronidazolo e alla clin-

Figura 5. *Formula chimica del dequalinio cloruro.*

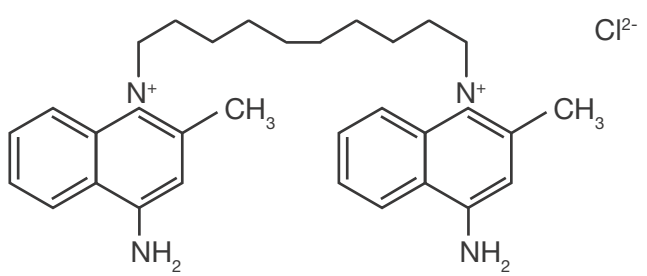
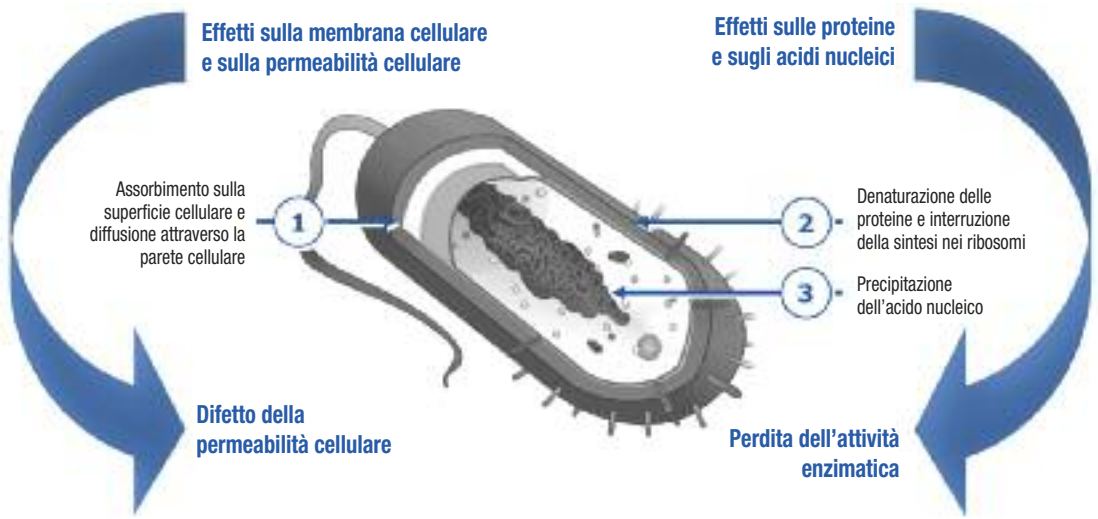


Tabella VI. *Spettro d'azione del Fluomizin®.*

Anaerobi
Gardnerella vaginalis
Bacteroides spp.
Peptostreptococcus spp.
Prevotella spp.
Fusobacteria
Atopobium spp.
Aerobi Gram-negativi
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas spp.
Serratia spp.
Aerobi Gram-positivi
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus
Streptococcus pyogenes (Gruppo A)
Streptococcus agalactiae (Gruppo B)
Funghi
Candida spp. (albicans, glabrata, krusei, tropic)

Figura 6. *Meccanismi d'azione del dequalinio cloruro.*



damicina. Alcuni ceppi di *Atopobium vaginae* si sono dimostrati resistenti al metronidazolo, variando la MIC da 2 µg/ml (ceppo sensibile) a 256 µg/ml (ceppo resistente). L'autore ha determinato la MIC e la MBC (concentrazione minima battericida) di 28 ceppi, appartenenti a 4 specie del genere *Atopobium* (*Atopobium vaginae*, *Atopobium minutum*, *Atopobium rimae*, *Atopobium parvulum*), con valori di MIC e MBC sovrapponibili e variabili da 0,0625 µg/ml a 2 µg/ml, simili (ceppo sensibile) per clindamicina e dequalinio cloruro (Tab. VIII) (33).

In conclusione le concentrazioni nel secreto vaginale, dopo la somministrazione di una compressa di Fluomizin®, sono in grado non solo di inibire la crescita batterica, ma anche di esercitare un'azione battericida verso il patogeno del genere *Atopobium*, così come la clindamicina (33). In uno studio randomizzato, in singolo cieco, multicentrico, internazionale, che ha coinvolto 15 centri specialistici per un totale di 321 donne arruolate con diagnosi accertata di VB (4 criteri di Amsel positivi) è stato confrontato l'uso del Fluomizin® (1 compressa vaginale di Fluomizin® 10 mg/die x 6 giorni, 164 donne) e di clindamicina (5 g crema vaginale al 2%/die x 7 giorni, 157 donne). I 2 trattamenti si sono rivelati ugualmente efficaci (rispettivamente 81,5% *vs* 78,4% a 1 settimana, 79,5% *vs* 77,6% a 1 mese), con una leggera superiorità del dequalinio cloruro in termini di pazienti clinicamente guarite (Fig. 7). Anche nella valutazione degli eventi avversi non vi è stata una differenza statisticamente significativa fra i due trattamenti, con il ripristino dell'ambiente vaginale fisiologico (pH vaginale ad un valore fisiologico) in un tempo più breve nel gruppo trattato con Fluomizin® (Fig. 8) (34).

La popolazione di lattobacilli (lattobacilli di Grado 1 (LBG1), ossia una popolazione considerata come qualità e quantità fisiologica), al termine delle 4 settimane di terapia, era normale in una percentuale di pazienti superiore nel gruppo Fluomizin® confrontato al gruppo clindamicina, ovvero 67% *vs* 58% (Fig. 9) (34); l'incidenza della candidosi era inoltre più alta nel gruppo trattato con clindamicina, con un trend che andava verso la significatività statistica (p=0,06) (Fig. 10) (34). La tollerabilità è stata quasi uguale per i due trattamenti: il gruppo Fluomizin® ha avuto effetti collaterali minori (17,8% *vs* 20,3%) rispetto al gruppo clindamicina. Esso è risultato quindi efficace quanto la clindamicina, ma con un rapido ripristino della normale flora batterica vaginale, minore incidenza di resistenze, un'alta concentrazione nel sito d'infezione con una trascurabile esposizione a livello sistemico (34). Un altro lavoro randomizzato, in doppio cieco, multicentrico ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di Fluomizin® 10 mg (1 compressa vaginale/die x 6 giorni, 121 pazienti) con povidone ioduro 200 mg (1 ovulo vaginale da 200 mg x 6 giorni, 59 pazienti) in 180 donne affette da infezioni vaginali di varia eziologia: VB (73 pa-

Tabella VII. *Spettro d'azione di Fluomizin® e relative MIC dei microrganismi sensibili (in vitro, µg/ml).*

Microorganismo	Gram	MIC
Batteri aerobi/aerobi facoltativi		
Staphylococcus aureus	+	0,2-10
Streptococci Gruppo A	+	0,25-20
Streptococci Gruppo B	+	2-8
Streptococci Gruppo C	+	0,2-64
Listeria spp.	+	4-32
Escherichia coli	-	1-400
Klebsiella spp.	-	3,1-400
Pseudomonas spp.	-	5-400
Serratia spp.	-	3,1-400
Proteus spp.	-	20->1024
Gardnerella vaginalis	-/+	2-256
Batteri anaerobi		
Bacteroides /Prevotella / Porphyromonas spp.	-	64-152
Atopobium vaginae	+	0,06-0,25
Peptostreptococcus spp.	+	1-32
Funghi		
Candida albicans		0,2-200
Candida glabrata		0,2-256
Candida krusei		128
Candida tropicalis		0,2-50
Protozoi		
Trichomonas vaginalis		28,2-400

Tabella VIII. *Risultati della sensibilità dell'Atopobium vaginae al metronidazolo, clindamicina e dequalinio cloruro (da: Lopes dos Santos Santiago G 2012; mod.).*

Antinfettivo	*Atopobium vaginae* MIC (µg/ml)
Metronidazolo	32–128
Clindamicina	<0,0625
Dequalinio cloruro	<0,0625–0,25

zienti); infezione vaginale mista (65 pazienti); vulvo-vaginite da *Candida* (35 pazienti); tricomoniasi (7 pazienti). L'endpoint primario è stato la valutazione della sintomatologia tramite il calcolo di un punteggio legato alla severità del sintomo (perdite vaginali, prurito, rossore, infiammazione); gli endpoint secondari sono stati la valutazione al microscopio dello striscio vaginale e il

Figura 7. *I due trattamenti si sono rivelati ugualmente efficaci, con una leggera superiorità del dequalinio cloruro nella percentuale di pazienti clinicamente guariti (da: Weissenbacher ER 2012; mod.).*

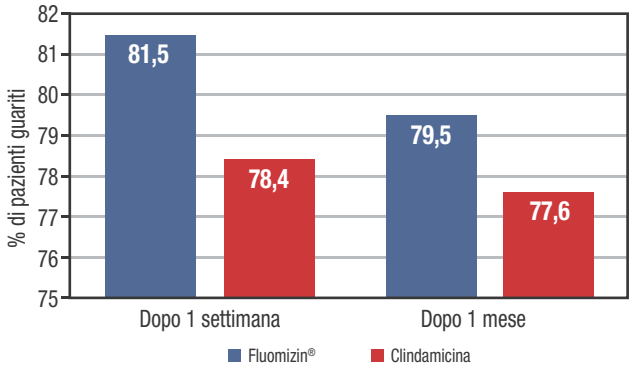
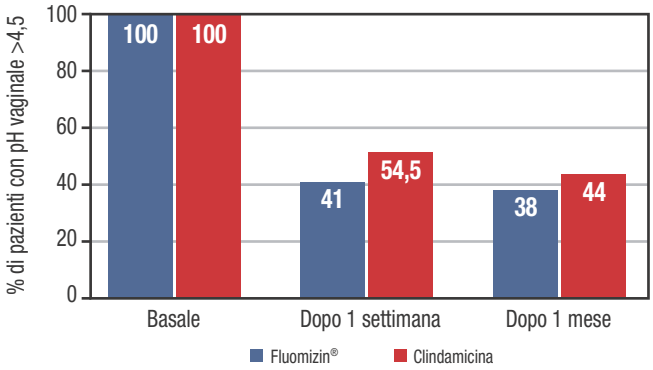


Figura 8. *Ripristino del pH vaginale (da: Weissenbacher ER 2012; mod.).*



grado di purezza della popolazione lattobacillare (Fig. 11) (35). I due trattamenti si sono dimostrati parimenti efficaci nel ridurre la sintomatologia e nel combattere le infezioni vaginali di diversa eziologia. Fluomizin® ha confermato l'ampio spettro d'azione efficace sia verso funghi *(Candida)*, sia verso batteri aerobi e anaerobi. Inoltre nel gruppo Fluomizin® il pH vaginale basale era 5,3 e calava a 4,5 al 1° e 2° controllo a 7 e 30 giorni, mentre nel gruppo povidone il pH vaginale basale era 5,3 e passava a 4,7 ed infine a 4,5. Nell'intera popolazione dello studio (121 pazienti per Fluomizin®), l'incidenza di effetti collaterali è stata pari al 5,8%, mentre nel gruppo di controllo (povidone ioduro) la percentuale di effetti collaterali è stata del 20,3% (35).

Figura 9. *Ripristino dei lattobacilli vaginali di Grado 1 (da: Weissenbacher ER 2012; mod.).*

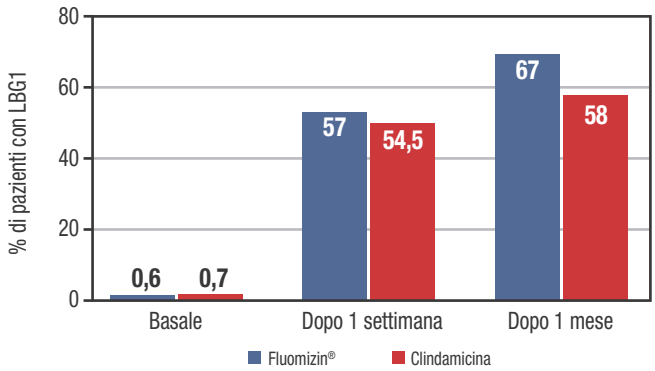


Figura 10. *Incidenza della candidosi dopo terapia (da: Weissenbacher ER 2012; mod.).*

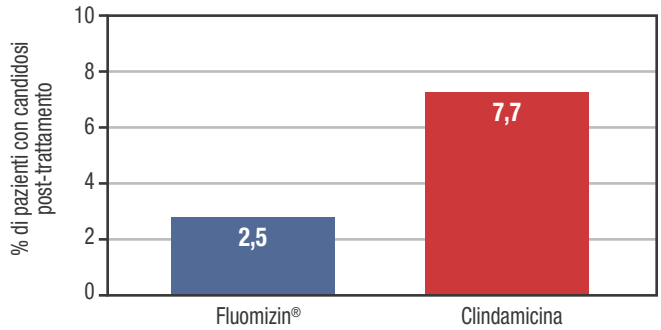
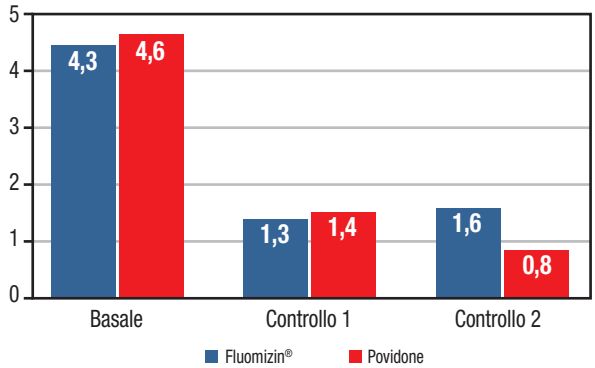


Figura 11. *Valutazione della sintomatologia dopo somministrazione di Fluomizin® e povidone nelle VB (da: Petersen EE 2002; mod.).*



Gli studi clinici hanno sottolineato una buona tollerabilità del prodotto. Gli effetti collaterali si sono verificati nel 9,7% delle pazienti trattate (reazioni locali di lieve e media entità: ulcerazioni vaginali, perdite vaginali, prurito ed eritema). Dalla prima commercializzazione di Fluomizin®, sono state trattate quasi 7,5 milioni di donne, con 83 casi riportati di reazioni avverse: la maggior parte delle quali locali e giudicate di lieve o media intensità (Tab. IX) (34).

Se ritenuto necessario, Fluomizin® può essere utilizzato in donne in gravidanza. Sia gli studi clinici (181 donne gravide trattate) sia la sorveglianza post-marketing (circa 1,5-1,7 milioni di donne in gravidanza e trattate con Fluomizin®) non hanno segnalato problemi di malformazioni e tossicità per il feto e il neonato, testimoniando la sicurezza dell'uso di Fluomizin® nelle donne in gravidanza e/o allattamento; è stato segnalato solo un caso di reazione avversa seria (aborto spontaneo), peraltro non ritenuto dal medico correlato al trattamento. Studi condotti sull'uomo hanno dimostrato che gli ammonio quaternari assunti per os raggiungono concentrazioni ematiche molto basse. Uno studio sperimentale

Tabella IX. *Effetti indesiderati del Fluomizin®.*

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Secrezione vaginale, prurito vulvo-vaginale, sensazione di bruciore vulvo-vaginale	Emorragia vaginale, dolore vaginale
Infezioni e infestazioni	Candidiasi vaginale	Vaginite batterica, infezione fungina della cute vulvite, vulvo-vaginite
Patologie del sistema nervoso		Cefalea
Patologie gastrointestinali		Nausea

su topi, utilizzando dosaggi di Fluomizin® (applicato localmente in vagina) superiori a quelli utilizzati in clinica, ha dimostrato un assorbimento sistemico ridotto (<0,625% del dosaggio applicato): quindi, se necessario, il prodotto può essere suggerito anche durante il periodo dell'allattamento.

In conclusione appare evidente, da studi clinici recenti, l'efficacia clinica di Fluomizin® nella terapia della VB , con buona tollerabilità del prodotto; esso presenta un tasso di successo clinico pari alla clindamicina, crema vaginale al 2%, «gold standard» nel trattamento delle VB, con ripristino più rapido del pH vaginale e del numero di lattobacilli, riducendo così drasticamente la superinfezione da *Candida* al termine della terapia. Esso può essere somministrato anche nelle recidive locali di VB, determinate dall'*Atopobium vaginae* per l'elevata e rapida concentrazione locale ottenuta in corso di terapia. Di contro, per il ridotto assorbimento sistemico e le conseguenti concentrazioni ematiche minime, esso può essere somministrato in gravidanza e/o in allattamento. È sconsigliato invece l'uso concomitante intravaginale di saponi, spermicidi o di irrigazioni vaginali (lavande), in quanto potrebbero ridurre l'attività antimicrobica del dequalinio cloruro.

Bibliografia

1. Li J, McCormick J, Bocking A, Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. *Reprod Sci* 2012;19(3):235-242.
2. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011;118(5):533-549.
3. Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The aetiology of bacterial vaginosis. *J Appl Microbiol* 2011;110(5):1105-1128.
4. Verstraelen H, Verhelst R, Vaneechoutte M, Temmerman M. Group A streptococcal vaginitis: an unrecognized cause of vaginal symptoms in adult women. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(1):95-98.
5. Verstraelen H, Verhelst R, Roelens K, Temmerman M. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2012;12:148.
6. Ilkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiol* 2011;37(3):250-261.
7. Mylonas I, Bergauer F. Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(6):359-368.
8. Marrazzo JM. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: are we still confused? *Anaerobe* 2011;17(4):186-190.
9. Polatti F. Bacterial vaginosis, Atopobium vaginae and nifuratel. *Curr Clin Pharmacol* 2012;7(1):36-40.
10. Cristiano L, Rampello S, Noris C, Valota V. Bacterial vaginosis: prevalence in an Italian population of asymptomatic pregnant women and diagnostic aspects. *Eur J Epidemiol* 1996;12(4):383-390.
11. Koumans E, Sternberg M, Bruce C et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004. *Sex Transm Dis* 2007;34(11):864-869.
12. Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Bradshaw CS. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47(11):1426-1435.
13. Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjödén B, Falsen E. Characterization of a novel Atopobium isolate from the human vagina: description of Atopobium vaginae sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999;49(pt4):1573-1576.
14. Nyirjesy P, Robinson J, Mathew L, Lev-Sagie A, Reyes I, Culhane JF. Alternative therapies in women with chronic vaginitis. *Obstet Gynecol* 2011;117:856-861.
15. Payne SC, Cromer PR, Stanek MK, Palmer AA. Evidence of African-American women's frustrations with chronic recurrent bacterial vaginosis. *J Am Acad Nurse Pract* 2010;22(2):101-108.
16. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG* 2011;118(10):1163-1170.
17. Di Vico A, Donati L, Labianca A et al. Role of vaginal infection in fetal and neonatal mortality. *Minerva Ginecol* 2011;63(1):25-29.
18. Denney JM, Culhane JF. Bacterial vaginosis: a problematic infection from both a perinatal and neonatal perspective. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:200-203.
19. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):177-190.
20. Masata J, Jedlicková A, Poislová M, Masatová D, Martan A. Current possibilities for diagnosis of vulvovaginal infection. *Ceska Gynekol* 2010;75(2):111-117.
21. Bohbot JM, Lepargneur JP. Bacterial vaginosis in 2011: a lot of questions remain. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;40(1):31-36.
22. Burton JP, Devillard E, Cadieux PA, Hammond JA, Reid G. Detection of Atopobium vaginae in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation. *J Clin Microbiol* 2004;42(4):1829-1831.
23. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011;118(5):533-549.
24. Guaschino S, Benvenuti C; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part I. *Minerva Ginecol* 2008;60(2):105-114.
25. Guaschino S, Benvenuti C; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH, lifestyle and correct intimate hygiene in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part II. *Minerva Ginecol* 2008;60(5):353-562.
26. Manns-James L. Bacterial vaginosis and preterm birth. *J Midwifery Womens Health* 2011;56(6):575-583.
27. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT.The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006055.
28. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. Vaginal microbiota: composition, protective role, associated pathologies, and therapeutic perspectives. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(3):160-167.
29. Mirmonsef P, Gilbert D, Zariffard MR et al. The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. *Am J Reprod Immunol* 2011;65(3):190-195.
30. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections-a systematic review. *J Chemother* 2009;21(3):243-252.
31. Josey WE, Schwebke JR. The polymicrobial hypothesis of bacterial vaginosis causation: a reassessment. *Int J STD AIDS* 2008;19(3):152-154.
32. Jesus De La Calle I, Jesus De La Calle MA. Bacterial vaginosis. *Med Clin (Barc)* 2009; 133(20):789-797.
33. Lopes dos Santos Santiago G, Grob P, Verstraelen H, Waser F, Vaneechoutte M. Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinium chloride. *BMC Res Notes* 2012;5:151.
34. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V et al. Fluomizin Study Group. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73(1):8-15.
35. Petersen EE, Weissenbacher ER, Hengst P et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. *Arzneimittelforschung* 2002;52(9):706-715.

Il moderno ruolo dell'aspirina nella prevenzione cardiovascolare e oncologica

The aspirin modern role in cardiovascular and oncological prevention

A. Zaninelli
Medicina Generale, Università di Firenze

Abstract

This article is highlighting, with the support of numerous studies and of meta-analysis at international level, the role of the use of acetylsalicylic acid at low doses in the prevention of cardio-and cerebrovascular diseases (in particular in patients with a high risk profile and with a history of previous cardiovascular disease or of overt atherosclerotic disease) and in the prevention of cancer, thanks to the aspirin antiplatelet effect (inhibition of thromboxane-mediated platelet activation). In these studies, later confirmed by cohort analysis, the ASA reduced, after 6 years of treatment, the risk of all cancers with metastases, of adenocarcinoma, of solid tumors and of glandular, esophageal, gastric, colorectal, bilious and breast cancers, as well as decreasing the percentage of fatal extracranial bleeding.

Riassunto

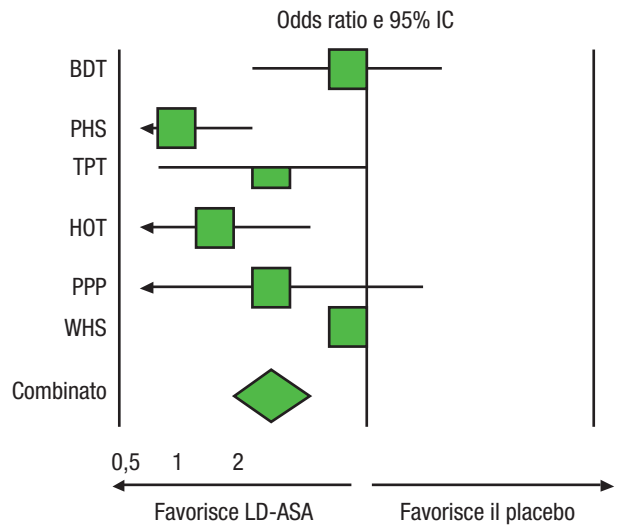
In questo articolo viene evidenziato, con il supporto di numerosi studi e meta-analisi a livello internazionale, il ruolo dell'impiego dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sia nella prevenzione delle malattie cardio- e cerebrovascolari (in particolare per pazienti con elevato profilo di rischio e con una storia di pregressa patologia cardiovascolare o con malattia aterosclerotica conclamata), sia nella prevenzione del cancro, grazie all'effetto antipiastrinico dell'aspirina (inibizione dell'attivazione piastrinica trombossano-mediata). In questi studi, confermati successivamente da analisi di coorte, l'ASA ha ridotto, dopo circa 6 anni di trattamento, il rischio di tutti i tumori con metastasi, adenocarcinoma, tumori solidi, ghiandolari, esofagei, gastrici, del colon-retto, biliari e della mammella, oltre alla percentuale di emorragie extracraniche fatali.

I dati a supporto dell'impiego dell'acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi, nella prevenzione delle malattie cardio- e cerebrovascolari, hanno dimostrato un notevole impatto nel migliorare la prognosi dei pazienti con elevato profilo di rischio, in particolare di quelli con una storia di pregressa patologia cardiovascolare o con malattia aterosclerotica conclamata (malattia vascolare sistemica), quella che generalmente si definisce "prevenzione secondaria".

Pietra miliare nella prevenzione secondaria è la meta-analisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaborative Group (ATC) del 2002, che ha eliminato qualsiasi tipo di dubbio riguardo al beneficio clinico di ASA in questi pazienti (1). Molto più complicata e controversa è la valutazione dell'efficacia preventiva di ASA a bassa dose nel paziente senza pregresso evento, ossia in prevenzione primaria. Numerosi trial clinici, su questi pazienti, avevano arruolato solo o soprattutto popolazioni maschili, altri solo femminili. Le popolazioni studiate in questi trial erano molto eterogenee, anche in termini di rischio cardiovascolare di base: in generale il livello di rischio medio era inferiore a quello considerato, oggi, come riferimento per l'utilizzo di ASA a bassa dose, dalla maggior parte delle linee guida.

La meta-analisi di Bartolucci nel 2006 (analisi basata sui primi 6 trial di prevenzione primaria) ha diradato qualche dubbio, confermando un diverso effetto di ASA in base al genere, con una sostanziale efficacia nell'uomo nei confronti della prevenzione della cardiopatia ischemica e nella donna nella prevenzione dell'ictus cerebrale ischemico (Fig. 1) (2).

Figura 1. *Risultato dei primi 6 trial di prevenzione primaria sull'effetto di ASA versus placebo nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (da: Bartolucci AA 2006; mod.).*



BDT= british doctors' trial; PHS=physicians' health study; TPT= thrombosis prevention trial
HOT=hypertension optimal treatment; PPP=primary prevention project;
WHS=women's health study; LD-ASA= low-dose acetylsalicylic acid

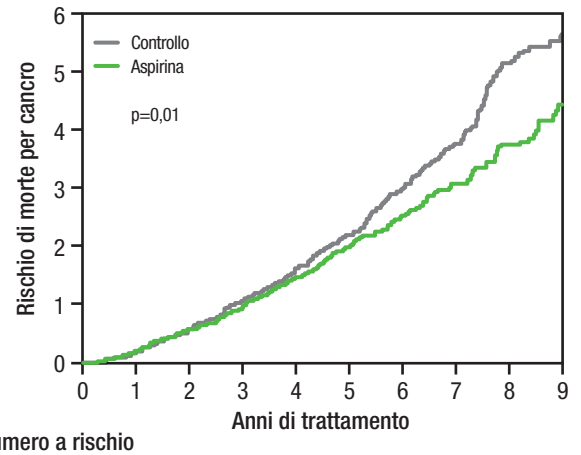
L'ATC, dopo una valutazione su base individuale, nel 2009 ha registrato un'efficacia praticamente sovrapponibile a quella registrata in prevenzione secondaria (3). Successivamente sono stati pubblicati i risultati di 3 trial: AAAT in pazienti con arteriopatia obliterante periferica, POPADAD e J-PAD nei diabetici. Questi trial avevano arruolato pazienti a rischio decisamente sovrastimato (soprattutto POPADAD e AAAT), che ha portato a un successivamente riconosciuto errore di dimensionamento del campione (4-6); per queste ragioni i trial sono stati definiti inconcludenti.

Le successive 4 nuove meta-analisi, nonostante si basassero sugli stessi grandi 9 trial, hanno portato a conclusioni non univoche, soprattutto analizzando il beneficio clinico netto, anche a fronte di valutazioni statistiche assolutamente sovrapponibili (7). Recentemente uno degli autori di queste meta-analisi ha pubblicato una review nella quale ha confrontato i dati della sua meta-analisi con quelli di Bartolucci (2) e Seshasai (8) (sempre basate sui 9 suddetti trial) e quella storica dell'ATC (che considerava i primi 6 trial). I risultati hanno confermato comunque un'efficacia di ASA a bassa dose nella riduzione del rischio di primo infarto miocardico non fatale dal 19 al 23% e una riduzione significativa dell'endpoint composito IMA (infarto miocardico acuto)+ stroke+ morte cardiovascolare (CV) tra il 10 e il 13%; inoltre si è registrata una riduzione significativa del primo ictus cerebrale ischemico del 14%, mentre la riduzione del primo stroke, includendo quello emorragico, è stata tendenzialmente favorevole senza raggiungere la significatività. L'esame comparato delle meta-analisi ha dato indicazioni favorevoli, anche se non statisticamente significative, sulla mortalità CV, mentre significativa è stata la riduzione del 6% della mortalità per tutte le cause (8); quest'ultimo dato, apparentemente non clamoroso, va però considerato e notevolmente rivalutato per l'impatto che può generare su popolazioni ampie, quali quelle dei pazienti in prevenzione primaria, quindi sulla salute pubblica. Questo effetto diventa rilevante anche in chiave farmaco-economica e sociale (9).

L'effetto protettivo di ASA a bassa dose viene pagato a prezzo di un incremento dei sanguinamenti, soprattutto a livello del tratto gastroenetrico superiore. Questi sanguinamenti costituiscono il freno alla prescrizione di ASA a bassa dose nel paziente in prevenzione primaria, laddove il beneficio clinico è meno evidente e le motivazioni del paziente inferiori. Diventa per questo importante l'individuazione del livello di rischio per il quale il bilancio rischio-beneficio diventa vantaggioso, anche grazie a una valutazione accurata nel singolo paziente, così come attualmente consigliato dalle principali linee guida.

In Italia l'AIFA ha recentemente confermato l'indicazione di ASA in prevenzione primaria, solo alla dose di 100 mg/die, nel paziente a rischio elevato (10); probabilmente questa scelta di dosaggio, per la prevenzione primaria, è stata condizionata dalla riduzione della mortalità cardiovascolare registrata nello studio italiano PPP, realizzato con le compresse gastroresistenti di ASA da 100 mg (11). La riduzione della mortalità per tutte le cause, poi, ha stimolato la ricerca e l'attenzione sulla mortalità e morbilità per i tumori; infatti tutto ciò ha portato, negli ultimi 10 anni, alla produzione di lavori retrospettivi, pubblicati sulle più prestigiose e autorevoli riviste, con nuovi dati sull'effetto di ASA nella prevenzione e nella riduzione della mortalità per cancro.

Figura 2. Riduzione della mortalità per tumori sulla totalità dei pazienti nei 6 trial in prevenzione primaria (da: Rothwell PM 2012; mod.).



Numero a rischio

Aspirina	13026	12849	12371	11919	10964	9264	7385	3384	1676	977
Controllo	10509	10351	10026	9720	8881	7339	5933	3438	1671	969

In 6 studi in pazienti in prevenzione primaria, dopo un periodo di osservazione medio di 6,5 anni, ASA ha ridotto il rischio di tutti i tumori con metastasi del 36%, adenocarcinoma del 46% e tumori solidi del 18% (12). L'effetto preventivo è stato più marcato nei tumori ghiandolari (Fig. 2). Questo risultato, registrato in studi randomizzati, è stato poi confermato in analisi di coorte: in 51 studi clinici randomizzati (circa 77.000 pazienti coinvolti) (13), è stata evidenziata:

- riduzione complessiva del rischio della mortalità non vascolare del 12% e della mortalità per cancro del 15% nei soggetti trattati con ASA a bassa dose rispetto ai controlli;
- riduzione della mortalità per cancro del 37% dopo 5 anni e del 31% dopo 3 anni con dosi più alte di aspirina (≥300 mg):
- in 6 studi in cui sono state utilizzate basse dosi di aspirina, per la prevenzione primaria, l'incidenza del cancro è stata ridotta del 24% a partire dal terzo anno, con risultati sovrapponibili tra uomini e donne (23% vs 24%, rispettivamente);
- nei soggetti trattati da più di 3 anni l'aspirina ha ridotto il rischio dell'endpoint composito di eventi vascolari maggiori, cancro e sanguinamenti fatali extracranici del 12%;
- la percentuale di emorragie extracraniche fatali è stata inferiore nei pazienti con aspirina rispetto al placebo (aspirina 8/203 vs placebo 15/132);
- dopo un follow-up medio di 6,5 anni, l'aspirina ha ridotto il rischio di tutti i tumori con metastasi del 36%, adenocarcinoma del 46% e tumori solidi del 18%;
- l'aspirina ha anche ridotto, del 50%, la mortalità nei pazienti con adenocarcinoma con metastasi alla diagnosi e il rischio di adenocarcinoma fatale del 35%;
- l'uso regolare di aspirina ha ridotto il rischio di cancro del colon-retto del 38%, simile al 42% registrato nel corso degli studi randomizzati;
- altri tipi di tumore (esofageo, gastrico, biliare e della mammella) hanno mostrato risultati comparabili.

Una recente review di Thun, Jacobs e Patrono, pubblicata su *Nature Rev Clinical Oncology*, sostiene che, addizionando l'effetto cardiovascolare a quello antitumorale, cambia drasticamente il rapporto beneficio-rischio nel paziente in prevenzione primaria (14), rendendo il beneficio clinico netto vantaggioso in una coorte di pazienti molto più ampia di quella oggi considerata.

In questo articolo si affrontano anche i meccanismi che sarebbero alla base di questo effetto, meccanismi che vanno ancora ricercati nell'effetto antipiastrinico dell'aspirina e non in quello antinfiammatorio: attraverso, infatti, l'inibizione dell'attivazione piastrinica trombossano-mediata, si verificherebbe una netta riduzione dei fenomeni di proliferazione cellulare e di angiogenesi legati alle cellule neoplastiche e una riduzione dell'apoptosi delle cellule sane.

In conclusione si può affermare che le recenti osservazioni sulla prevenzione del cancro, indotta dall'aspirina, suggeriscono un possibile beneficio clinico netto per una popolazione a più basso rischio cardio- e cerebrovascolare, nella quale, sino a poco tempo fa, il beneficio preventivo era, probabilmente, simile al rischio di sviluppare un sanguinamento o una qualsiasi forma di intolleranza gastro-intestinale. Pur nella consapevolezza dell'importanza strategica della medicina personalizzata, per un moderno approccio alle cure, la valutazione delle recenti acquisizioni sulla prevenzione oncologica, unite a quelle più datate, ma sempre valide, della prevenzione cardio- e cerebrovascolare, impongono una maggiore attenzione prima di negare una terapia preventiva come quella con ASA a bassa dose al paziente in prevenzione primaria.

Bibliografia

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.

2. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98(6):746-750.

3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-1860.

4. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. Prevention of progression of arterial disease and diabetes study group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.

5. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes (JPAD) trial investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2134-2141.

6. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2134-2141.

7. Raju NC, Eikelboom JW. The aspirin controversy in primary prevention. *Curr Opin Cardiol* 2012;27(5):499-507.

8. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(3):209-216.

9. Annemans L, Wittrup-Jensen K, Bueno H. A review of international pharmacoeconomic models assessing the use of aspirin in primary prevention. *J Med Econ* 2010;13(3):418-427.

10. RCP Cardioaspirin (acido acetilsalicilico a 100 mg).

11. de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357(9250):89-95.

12. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379 (9826):1602-1612.

13. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012;13(5):518-527.

14. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(5):259-267.