



RICCARDO MARMO

U.O.C. di Gastroenterologia, P.O. Polla, Salerno

Profilassi primaria dell'emorragia da varici esofagee: uno studio clinico randomizzato che confronta legatura elastica, beta bloccante e isosorbide 5 mononitrato

Hock F Lui, Adrian J Stanley, Wan H Forrest, Rajiv Jalan, W Stuart Hislop, Peter R Mills, Niall DC Finlayson, Alastair J Macgilchrist, Peter C Hayes

Corrispondenza: Peter C Hayes, Liver Unit, Department of Medicine, University of Edinburgh and Royal Infirmary of Edinburgh, 1 Lauriston Place, Edinburgh EH3 9YW, Scotland.

e-mail: mail to: p.hayes@ed.ac.uk; Fax (44) 0131229 2948

Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol and isosorbide mononitrate.

Gastroenterology 2002;123:735-744.

<i>Popolazione studiata</i>	pazienti con cirrosi e varici esofagee di grado II-III secondo lo score NIEC
<i>Terapia a confronto</i>	legatura elastica di varici vs beta bloccante vs isosorbide 5 mononitrato
<i>Outcomes misurati</i>	prima emorragia da varici, mortalità per ogni causa.

END POINT PRIMARIO:

Prima emorragia da varici

END POINT SECONDARIO:

Mortalità

DISEGNO DELLO STUDIO

Trial clinico randomizzato

CECITÀ

Non riportato

IPOTESI DI PARTENZA

Il sanguinamento da varici esofago gastriche, rappresenta una causa rilevante di mortalità nei pazienti con cirrosi epatica, circa il 20-30% dei pazienti con sanguinamento è a rischio di decesso (1). La profilassi primaria è un importante obiettivo terapeutico. Al momento il trattamento con beta bloccanti rappresenta il trattamento di scelta. Il ruolo di isorbide 5 mononitrato (ISMN) è stato dimostrato utile in combinazione con beta bloccante, ma il suo ruolo come singolo agente rimane non chiaro. La legatura elastica delle varici (LEV) è una procedura efficace nel trattamento in acuto e nella prevenzione del risanguinamento da varici. Inoltre la LEV ha minori effetti collaterali della scleroterapia, ed è più efficace nella riduzione del risanguinamento e della mortalità.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Presentare i risultati di uno studio prospettico, randomizzato, della efficacia di LEV, propranololo e ISMN nella prevenzione primaria del sanguinamento da varici esofagee in pazienti con cirrosi epatica.

MINIMA DIFFERENZA ATTESA

Riduzione del rischio di primo sanguinamento dal 28 al 10%.

DIMENSIONE DEL CAMPIONE

176 pazienti per errore alfa (a due code) del 5% e per potenza dell'80%.

DESCRIZIONE DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

172 pazienti con cirrosi epatica consecutivamente osservati dal 01.03.1993 al 28.02.1999, che avessero dato un consenso informato scritto. Lo studio ha coinvolto sei centri scozzesi: un centro randomizzava in tutti e tre i rami di trattamento, gli altri nei due tipi di trattamento medico. Il centro che randomizzava in un tutti e tre i rami, era quello dotato di maggiore esperienza in legatura elastica.

Numero di pazienti eleggibili	non riportato
Numero di pazienti inclusi	non riportato
Numero di pazienti esclusi	non riportato
Numero di pazienti arruolati	172

TIPO DI RANDOMIZZAZIONE

Stratificata per centro e per eziologia (alcolica e non alcolica) della cirrosi. La randomizzazione era centralizzata al centro coordinatore del trial, che era in contatto telefonico con i centri partecipanti; essi ricevevano in busta chiusa, il tipo di trattamento assegnato. La randomizzazione era preparata a blocchi di 18.



DESCRIZIONE DEL/I TRATTAMENTO/I

Legatura elastica

I pazienti randomizzati alla LEV entravano in un programma di eradicazione ogni due settimane sino all'eradicazione. Un laccio veniva applicato su ciascuna colonna varicosa nei 5 cm distali dell'esofago; inizialmente con e senza l'overtube, successivamente con l'introduzione dei legatori multipli. Quest'ultimo è diventato lo standard del trattamento. L'eradicazione era definita come la scomparsa completa delle varici o la presenza di grado I. Successivamente, i pazienti entravano in un programma di sorveglianza al 1°, 4° ed 11° mese dopo l'eradicazione e successivamente ogni anno. Se il paziente aveva una recidiva di varici di grado II o maggiore, le varici venivano nuovamente eradicare con un programma analogo. Tutti gli eventi avversi ed effetti collaterali venivano registrati.

Propranololo e isosorbide 5 mononitrato

Il farmaco veniva somministrato alla randomizzazione. È stato utilizzato il principio di incrementare progressivamente la dose per raggiungere la dose stabilita di 160 mg/die per il beta bloccante e 80 mg/die per ISMN. Il beta bloccante partiva da una dose di 40 mg due volte al giorno ed aumentata a 80 mg due volte al giorno, dopo tre giorni, se il farmaco era ben tollerato e la pressione arteriosa > a 100 mm Hg. Se il farmaco provocava effetti collaterali, la pressione arteriosa era inferiore a 100 o la frequenza cardiaca < a 50 b/min, la dose veniva ridotta a tappe ed eventualmente il farmaco veniva sospeso. Per

ISMN il programma di trattamento era lo stesso, la dose di partenza era 20 mg due volte al giorno, aumentata a 40 mg due volte al giorno dopo tre giorni se tollerata.

Se si osservava un miglioramento degli effetti collaterali, veniva praticato un tentativo di reintrodurre il farmaco. Non compliance era definita la sospensione del farmaco per più di tre giorni. Ai pazienti intolleranti al ISMN veniva offerta la possibilità di ricevere il beta bloccante.

Follow up

I pazienti erano seguiti dallo stesso medico in tutti i centri ad intervalli di tre mesi. I pazienti erano seguiti sino al realizzarsi degli outcomes o sino al 1° giugno 1999 quando lo studio è terminato.

ANALISI STATISTICA

Intenzione al trattamento e come trattati.

VALUTAZIONE DEI RISULTATI

Quarantaquattro, sessantadue e sessantasei pazienti sono stati randomizzati a ricevere rispettivamente LEV, ISMN e beta bloccante (Tab. I).

Legatura elastica delle varici

Nei pazienti trattati con legatura elastica le varici sono state eradicare in 36 (82%) dopo 3.1 ± 2.5 sedute di endoscopia. La recidiva di varici è avvenuta in dieci pazienti (23%) in media dopo 9.2 ± 5.9 mesi l'eradicazione. La complicanza più seria è stata la perforazione dell'esofago superiore in un paziente trattato con inserzione di overtube. Non ci sono

Tabella I: Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con cirrosi epatica assegnati ai tre differenti trattamenti

	LEV Pazienti n. 44	ISMN Pazienti n. 62	PROPRANOLOLO Pazienti n. 66
Età	53.6 ± 10.2	56.4 ± 10.2	55.2 ± 10.5
Sesso (M/F)	27/17	35/27	35/31
EZIOLOGIA			
Alcool n. (%)	31 (70.5)	40 (64.5)	41 (62.1)
Non alcool n. (%)	13 (29.5)	22 (35.5)	25 (37.9)
CHILD-PUGH N. (%)			
A	13 (30.8)	19 (30.5)	18 (26.7)
B	16 (35.9)	25 (40.7)	25 (38.3)
C	15 (33.3)	18 (28.8)	23 (35.0)
Ascite (n.)	20	27	20
Encefalopatia (n.)	3	2	0
VARICI ESOFAGEE			
FI n. (%)	40 (90.9)	50 (80.6)	54 (81.8)
FII n. (%)	4 (9.1)	12 (19.4)	12 (18.2)
Segni Rossi n. (%)	0	4 (7.1)	4 (6.4)
Varici Gastriche n. (%)	2 (4.7)	5 (8.8)	3 (5.2)
Gastropatia Ipertensiva n. (%)	26 (60.4)	33 (57.9)	30 (51.7)
Score NIEC	29.7 ± 5.1	30.7 ± 5.9	30.7 ± 6.4
Follow up mesi			
Media	17.5 ± 16.4	20.2 ± 18.7	20.6 ± 17.3
Range	0.2-72.1	0.33-63.5	0.1-71.2



stati decessi correlati con la procedura, due pazienti sono stati perduti all'osservazione.

Nelle Tabelle II e III sono riportati i risultati della prevenzione del primo sanguinamento, della mortalità e degli eventi avversi.

Propranololo

La dose media di beta bloccante è stata di 120 mg/die, la riduzione della frequenza cardiaca è stata dell'8% mediamente (da 79.7 ± 8.9 a 73.3 ± 12.1). Non vi è stata una significativa riduzione della pressione arteriosa nel follow up: il 7.6% dei pazienti sono stati considerati non compliant; cinque sono stati perduti all'osservazione e 30 (45.5%) hanno sviluppato effetti collaterali, che in venti casi hanno comportato la sospensione del farmaco in media dopo 5.3 ± 5.8 mesi dalla randomizzazione. In 24 pazienti complessivamente, il trattamento è stato sospeso, in tre di essi (13%) si è avuto un sanguinamento.

Nelle Tabelle II e III sono riportati i risultati della prevenzione del primo sanguinamento, della mortalità e degli eventi avversi.

Isosorbide 5 mononitrato

La dose media somministrata è stata di 55.1 ± 23.8 mg/die (dose mediana 40 mg/die), 26 pazienti (41.9%) hanno

sospeso il trattamento per effetti collaterali dopo 2.9 ± 2.9 mesi dalla randomizzazione.

Nelle Tabelle II e III sono riportati i risultati della prevenzione del primo sanguinamento, della mortalità e degli eventi avversi.

CONCLUSIONI

Dei sette lavori che valutano l'efficacia della LEV nella profilassi primaria del sanguinamento da varici, pubblicati in letteratura, questo è il terzo che confronta il trattamento standard con beta bloccante, versus il trattamento innovativo con legatura elastica. In presenza di un trattamento di provata efficacia i lavori che confrontano un trattamento innovativo versus placebo non hanno rilevanza clinica. Questo lavoro conferma la maggiore efficacia di LEV vs beta bloccante nella prevenzione del primo sanguinamento anche se, con una differenza di gran lunga inferiore a quella riportata da *Sarin et al.* (2). Il terzo lavoro pubblicato (3) è di piccole dimensioni, trenta pazienti, e non avrebbe potuto trovare differenza fra i due trattamenti. Il lavoro dimostra che LEV è efficace quanto il beta bloccante nella prevenzione primaria del sanguinamento da varici nei pazienti con cirrosi epatica e varici medio rischio e che entrambi sono superiori a ISMN. Hanno

Tabella II: Efficacia di legatura elastica delle varici esofagee, trattamento con beta bloccante, isosorbide 5 mononitrato, per la prevenzione primaria del sanguinamento da varici e mortalità in pazienti con cirrosi epatica e varici a rischio medio-alto

	Legatura Elastica Varici n. pazienti 44	Propranololo n. pazienti 66	Isosorbide 5 mononitrato n. pazienti 62
OUTCOME			
Primo sanguinamento	n.eventi 3 6.8%	n.eventi 9 13.6%	n.eventi 14 22.6%
	.8-18.8	5.6-24.6	12.6-35.6
	n.eventi 11 25%	n.eventi 18 27.3%	n.eventi 14 22.6%
Decesso	13-41	16.3-40.3	12.6-35.6
	n.eventi 1 2.3%	n.eventi 24 36.3%	n.eventi 13 20.9%
	0.02-12.3	24.3-49.3	10.9-33.9

Tabella III: Efficacia di legatura elastica delle varici esofagee, trattamento con beta bloccante, isosorbide 5 mononitrato, per la prevenzione primaria del sanguinamento da varici e mortalità in pazienti con cirrosi epatica e varici a rischio medio-alto

	Legatura Elastica Varici	Propranololo	A.R.R. Limiti confidenza 95%	R.R.R. Limiti confidenza 95%	N.N.T. Limiti confidenza 95%	N.N.H. Limiti confidenza 95%
OUTCOME						
Primo sanguinamento	6.8%	13.6%	6.8%	50%	15	
	.8-18.8	5.6-24.6	-4.3 to 17.9	-32 to 100	6-∞	
Decesso	25%	27.3%	2.3%	8%	44%	
	13-41	16.3-40.3	-14.4 to 19	-53 to 70	6-∞	
Evento avverso/ Sospensione trattamento	2.3 %	36.3%				3
	0.02-12.3	24.3-49.3				2-5

A.R.R. = ABSOLUTE RISK REDUCTION R.R.R. = RELATIVE RISK REDUCTION
N.N.T. = NUMBER NEED TO TREAT N.N.H. = NUMBER NEED TO HARM

completato il trattamento un numero maggiore di pazienti trattati con LEV per il più alto numero di effetti collaterali registrati nei pazienti che hanno ricevuto terapia con beta bloccante o ISMN. Il trattamento con legatura elastica è da considerare a fianco di quello con beta bloccante come il trattamento di scelta nella prevenzione primaria del sanguinamento da varici esofagee.

COMMENTO

Il sanguinamento da varici esofagee è una importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti con cirrosi: circa il 30% del sanguinamento è fatale e circa il 70% dei pazienti ha una recidiva. Il rischio di emorragia è correlato con lo stadio Child, con la dimensione delle varici e con la presenza di segni rossi (4). Il trattamento con beta bloccanti rappresenta, al momento, lo standard della profilassi primaria del primo sanguinamento (5), ma la recente dimostrazione di maggiore efficacia e sicurezza del trattamento delle varici con legatura elastica versus il trattamento scleroterapico, ha fatto di questa metodica endoscopica una possibile alternativa al trattamento farmacologico. All'interno dei possibili trattamenti con farmaci l'ISMN è stato utilizzato sia in monoterapia che in associazione con beta bloccante (nadololo). Il suo utilizzo in monoterapia sembra ormai abbandonato sia per la dimostrazione di minor efficacia nei confronti del beta bloccante, sia per un aumentato rischio di mortalità nei pazienti oltre i 50 anni (6). Altri due studi di confronto di efficacia tra LEV e beta bloccante hanno dimostrato: il primo una superiorità del trattamento con legatura, il secondo nessuna differenza (2-3). Nello studio di *Lui et al.*, durato circa sei anni, nell'analisi intention-to-treat il primo sanguinamento è occorso nel 7% dei pazienti trattati con LEV, nel 14% di quelli trattati con propranololo e nel 23% con ISMN. Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa nel confronto di efficacia fra LEV e beta bloccante e l'Odds ratio è di 0.62 (ci 95%.14-2.41). Per dimostrare che la differenza è statisticamente significativa, occorrerebbe arruolare circa 900 pazienti per alfa 5% e potenza di 80%. La riduzione del rischio di primo sanguinamento di circa il 40% per i pazienti trattati con LEV potrebbe, probabilmente, avere un significato soprattutto su grandi numeri se i risultati dovessero essere ancora confermati, così come sembra dalla lettura di più lavori pubblicati solo come abstracts. Il limite, probabilmente più rilevante, è la non generalizzabilità dei risultati nei pazienti trattati con LEV: nello studio presentato, uno solo dei sei centri, infatti aveva esperienza consolidata per il trattamento con legatura; la competenza ha permesso un notevole contenimento degli eventi avversi (uno solo in epoca in cui veniva utilizzato l'overtube, oramai abbandonato e nessuno successivamente) e probabilmente, proprio la considerazione che occorre aver maturato esperienza nell'utilizzo della metodica, rappresenta anche un limite rispetto al trattamento con beta bloccante che è certamente di maggiore generalizzabilità. L'utilizzo del propranololo è però non universalmente prescrivibile per:

- un numero di eventi avversi rilevante (36%) riportati anche da altri autori *Sarin et al.* (36%), *Pascal et al.* (30%) (7), *IMPP* (27%) (8)
- controindicazioni al trattamento (diabete mellito, broncopneumoptia cronica ostruttiva, asma, cardiopatia congestizia, arteriopatia ostruttiva)
- un rilevante numero di pazienti che non raggiungono la riduzione della frequenza cardiaca al di sotto del 25%, tale risultato è simile a quello di altri studi: *Pascal et al.* (64%) (7), Progetto Italiano Multicentrico per Propranololo (IMPP) (11%) (8) e *Poynard et al.* (31%) (9).

Tali limiti rendono il farmaco utilizzabile in poco più della metà dei pazienti potenzialmente trattabili. La disponibilità della procedura endoscopica con la legatura elastica delle varici a rischio medio-alto, rappresenta una valida alternativa al trattamento con beta bloccante e probabilmente rappresenta la prima scelta nei centri di riferimento.

Corrispondenza:

Riccardo Marmo,
U.O.C. di Gastroenterologia,
A.S.L. SA/3 Regione Campania,
Via L. Curto - 84035 Polla (SA)
Tel. 0975373242
Fax 0975373240
e-mail: ricmarmo@tiscalinet.it

BIBLIOGRAFIA

1. **GRAHAM DY, SMITH JL.** The course of patients after variceal haemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80:800-809.
2. **SARIN SK, LAMBA GS, KUMAR M, MISRA A, MURTHY NS.** Comparison of endoscopy ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding *N Engl J Med* 1999; 326:1527-1532.
3. **DE BK, GHOSHAL UC, DAS T, SANTRA A, BISWAS PK.** Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:220-224.
4. **N.I.E.C.** The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.
5. **PAGLIARO L, D'AMICO G, SORENSEN TI, LEBREC D, BURGESS AK, MORABITO A, TINE F ET AL.** Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117:59-70.
6. **ANGELICO M, CARLI L, PIAT C, GENTILE S, CAPOCACCIA L.** Effects of isorbide 5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1632-1639.
7. **PASCAL JP, CALES P.** and the multicentre Study Group. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract haemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and oesophageal varices. *N Engl J Med* 1987;317:856-861.
8. **ITALIAN MULTICENTER PROJECT FOR PROPRANOLOL IN PREVENTION OF BLEEDING.** Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non ascitic cirrhotic patients. Final report of a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1989;9:75-83.
9. **POLYNARD T, CALES P, PASTA L, IDEO G, PASCAL JP, PAGLIARO L, LEBREC D.** Beta-adrenergic antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1532-1538.