

SCIENZA E PROFESSIONE

Anno 2 numero 15

Gennaio 2006

Indice

Profilassi antibatterica dopo chemioterapia: e' utile!	Pag. 2
Ancora controversie sullo screenig col PSA	Pag. 2
L' ASA a basse dosi e' un farmaco potenzialmente rischioso	Pag. 2
Non sottovalutare l' "ipertensione da camice bianco"	Pag. 3
Fallisce l' aspirina nella prevenzione dei tumori	Pag. 3
L' efficacia dell' omeopatia e' simile al placebo	Pag. 3
Anche il feto piange	Pag. 4
Troppi in Italia i parti cesarei	Pag. 4
Il cellulare, anche con vivavoce, aumenta il rischio di incidente stradale	Pag. 4
Lo stress protegge dal cancro? Discutibile...	Pag. 5
Dieci regole per la prevenzione del cancro	Pag. 5
Incerta utilita' di alcuni farmaci per l' Alzheimer	Pag. 5
Ipertensione e diuretici tiazidici	Pag. 6
L' HIV come possibile arma anticancro	Pag. 6
Attenzione ai beta2 agonisti, dice l' FDA!	Pag. 7
Agopuntura nella gonartrosi: funziona?	Pag. 7
Spiroglattone-ace: quando sperimentazione e pratica divergono	Pag. 8
Il vaccino anti-zoster previene anche la neurite	Pag. 8
Cortisone subito, nell' Artrite Reumatoide	Pag. 9
Le donne mancine sono a maggior rischio di cancro mammario!	Pag. 9
Principali novita' in Gazzetta Ufficiale (di Marco Venuti)	Pag. 10
Testosterone ed Alzheimer: poco utile	Pag. 10
L' esposizione alla luce artificiale favorisce la cancerogenesi?	Pag. 10
Cosa faccio se...? (ric. senza diagnosi, ripresa lavoro, INAIL studenti)	Pag. 11
Le tecniche yoga nella depressione da cancro	Pag. 12
Le novita' Prescrittive (di Marco Venuti)	Pag. 12

Mensile di informazione e varie attualita'
Reg. Trib. Roma n. 397/2004
del 7/10/2004

Dir. Resp.: **Daniele Zamperini**
O.M. Roma 19738 - O. d. G. Lazio e
Molise 073422

Versione registrata delle "PILLOLE" DI
MEDICINA TELEMATICA" attive dal
1998

<http://www.scienzaeprofessione.it>

Patrocinate da
O.M. della Provincia di Padova
SIMG-Roma
A. S. M. L. U. C.
Medico&Leggi

Redazione

Luca Puccetti (webmaster)
Marco Venuti (agg. legale)
Renato Rossi (caporedattore)
Giuseppe Ressa (redattore)
Guido Zamperini (redattore)

Per riceverla gratuitamente:
Scrivere a
d.zamperini@fastwebnet.it
Cell. 333/5961678

Archivio precedente:
Oltre 2500 articoli e varie risorse
su <http://www.pillole.org/>

*Il nostro materiale salvo diverse
indicazioni è liberamente
utilizzabile per uso privato,
riproducibile citando la fonte*

Il Calendario del Medico di Famiglia (e non solo...)

Inizia un nuovo anno e, come sempre, ci chiediamo cosa portera' di bello.

Be', noi vorremmo cominciare con qualcosa che sia utile ma anche divertente, che sia sempre presente e che... non sia troppo costoso. Abbiamo messo quindi a disposizione il Calendario del Medico di Famiglia 2006.

Illustrato da quel mago dei pennelli che e' Enzo Brizio con vignette tratte dalla mitica Piazzetta (<http://piazzetta.sfera.net>) raccoglie promemoria utili e amenita'. E' scaricabile gratuitamente da

www.scienzaeprofessione.it/calendario_MdF.zip **AUGURI A TUTTI!!!!**

Profilassi antibatterica dopo chemioterapia: e' utile

In un primo studio [1] sono stati arruolati 760 pazienti affetti da neoplasia, che si sottoponevano al trattamento chemioterapico, randomizzati a levofloxacina (500 mg/die) o placebo iniziati all'inizio della chemioterapia e protratti fino alla risoluzione della neutropenia farmaco-indotta.

I pazienti nel gruppo in trattamento attivo mostravano una più bassa incidenza di febbre (65% vs 85%) e di batteriemia documentata. Il beneficio della profilassi risultò simile sia nei pazienti con leucemie acute che in quelli con linfomi o tumori solidi.

In un secondo studio [2] sono stati arruolati 1565 pazienti che erano trattati con cicli di chemioterapia perchè affetti da tumori solidi o linfomi e che erano perciò a rischio di grave neutropenia

farmaco-indotta. I pazienti sono stati trattati con levofloxacina (500 mg/die) o placebo per sette giorni. Almeno un episodio febbrile si verificò nel 15,2% dei pazienti del gruppo placebo e nel 10,8% del gruppo levofloxacina ($p = 0.01$). Si rese necessaria l'ospedalizzazione nel 21,6% dei pazienti trattati con placebo e nel 15,7% dei trattati con levofloxacina ($p = 0,004$)

1. N Engl J Med 2005 Sept 8; 353:977-987

2. N Engl J Med 2005 Sept 8; 353: 988-998

Commento di Renato Rossi

E' noto che il trattamento chemioterapico può produrre gravi neutropenie con conseguente rischio infettivo. La profilassi antibiotica fino ad oggi era contro-

versa e in generale le linee guida non fornivano raccomandazioni stringenti in tal senso, anche se nella pratica un trattamento antibiotico profilattico viene spesso prescritto. I risultati di questi due studi avvalorano questa abitudine: il trattamento con levofloxacina alla dose di 500 mg/die riduce il numero di episodi febbrili, il rischio di batteriemia e le ospedalizzazioni.

Ora i medici hanno una base teorica che giustifica il trattamento antibiotico profilattico nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia e ad alto rischio di sviluppare neutropenie importanti e infezioni gravi. I benefici sono evidenti sia nelle leucemie che nei linfomi e nei tumori solidi e il costo è ragionevole: è necessario trattare circa 17 pazienti per evitare un ricovero.

Ancora controversie sullo screening col PSA

Due studi rianimano il dibattito sullo screening del cancro prostatico.

Nel primo [1] è stato calcolato che, negli USA, circa 1,5 milioni di uomini di età compresa tra 40 e 69 anni hanno valori di PSA > 4 ng/mL. Se, come viene proposto da alcuni, la soglia venisse ridotta a 2,5 ng/mL ci sarebbero altri 1,8 milioni di uomini con valori anormali. Se questi soggetti fossero sottoposti a biopsia prostatica si troverebbero circa 45-0.000 cancri della prostata. Se tutti costoro fossero sottoposti a prostatectomia radicale circa 180.000 diventerebbero impotenti, 40.000 soffrirebbero di incontinenza urinaria grave o moderata e circa 1.000 morirebbero per complicanze chirurgiche. Nella fascia d'età 50-59 anni circa l'11% degli uomini ha un PSA > 2,5 ng/mL ma solo lo 0,3% morirà di cancro della prostata nei prossimi 10 anni; nella fascia 60-69 anni circa il 17% ha un PSA > 2,5 ng/mL ma solo lo 0,9% morirà nel giro di 10 anni per tumore prostatico. Gli autori concludono quindi che ridurre la soglia di normalità

del PSA sarebbe un sbaglio.

Nel secondo studio [2] sono stati selezionati 236 casi di cancro prostatico metastatico paragonati a 462 controlli presi dalla popolazione di Toronto. L'analisi dei dati ha permesso di rilevare che la frequenza dello screening era più bassa nel gruppo affetto da cancro della prostata. Gli autori ritengono che il loro studio sia una dimostrazione che lo screening riduce la probabilità di cancro prostatico metastatico ma ammettono che si tratta di una dimostrazione indiretta e che lo studio ha valutato il cancro in fase metastatica e non i decessi.

Ref:

1. J Natl Cancer Inst 2005 Aug 3; 97:1132-7.

2. J Urol 2005;174:413-414,495-499.

Commento di Renato Rossi

Uno studio recente (JAMA. 2005 Jul 6;294:66-70) ha dimostrato gravi limitazioni del PSA che non avrebbe una soglia di "sicurezza" perchè anche per valori inferiori a quelli considerati tradi-

zionalmente "tranquilli" ci può essere un cancro della prostata. Ciò ha portato alcuni a suggerire di ridurre il valore di normalità a 2,5 ng/mL. Questo però porterebbe ad un aumento del numero di falsi positivi che dovrebbero essere sottoposti a biopsia prostatica.

Il primo studio recensito in questa pillola calcola che una riduzione del cut-off del PSA porterebbe probabilmente a danni maggiori dei benefici vista la bassa incidenza di decessi da cancro prostatico.

Il secondo studio lascia invece trapelare la possibilità che lo screening riduca la probabilità di andar incontro a un tumore metastatico. Bisogna però considerare che si tratta di uno studio caso-controllo, quindi soggetto a possibili bias confondenti, e che la casistica non è particolarmente corposa.

Per ora l'informazione e la scelta consapevole del paziente rimangono la strategia preferibile, in attesa che gli studi in corso facciano chiarezza sulla effettiva utilità dello screening con PSA.

L' ASA a basse dosi e' un farmaco potenzialmente rischioso

La mortalità da effetti collaterali gastroenterici da FANS è intorno a 15 ogni 100.000 consumatori; per un terzo dei casi responsabile è l'ASA a basse dosi.

Due ampi studi su dati del 2001 sono stati realizzati in Spagna sulle complicanze gastroenteriche dei FANS. L'incidenza di ricovero per eventi G-I mag-

giori è risultata di 121,9 eventi/100.000/anno e quelli riguardanti il tratto G-I superiore sono stati 6 volte più frequenti rispetto a quelli del tratto inferiore. Il tasso di mortalità è risultato del 5,57% (95% CI = 4,9-6,7), e 5,62% (95% CI = 4,8-6,8), rispettivamente nel primo e secondo studio. Il tasso di mortalità attribuibile all'uso di FANS/ASA oscilla

tra 21 e 24,8 casi/milione, o 15,3 morti/100.000 trattati con FANS/ASA. Fino ad un terzo delle morti da FANS può essere attribuito all'utilizzo di basse dosi di aspirina.

Fonte: Am J Gastroenterol 2005;100:1685-1693

L'ipertensione da camice bianco: non sottovalutare!

Per determinare se l'ipertensione da camice bianco comporti un aumentato rischio di sviluppo di ipertensione stabile sono stati arruolati 128 soggetti che presentavano questa condizione, seguiti per 8 anni e paragonati a 649 soggetti con valori tensivi normali. Durante il follow-up il 46,9% dei soggetti con ipertensione da camice bianco e il 22,2% di quelli normotesi sviluppò un'ipertensione stabile. Il rischio espresso in odds ratio di sviluppare un'ipertensione persistente per chi ha un'ipertensione da camice bianco è risultato di 2.86 ($p < 0.001$) rispetto a chi era normoteso, dopo aver aggiustato i dati per

possibili fattori confondenti.

Gli autori concludono che l'ipertensione da camice bianco è una condizione transitoria che spesso evolve verso un'ipertensione stabile.

Ref: Arch Intern Med. 2005 Jul 11; 165:1541-1546.

Commento di Renato Rossi

Per ipertensione da camice bianco si intende una condizione in cui ad elevati valori pressori riscontrati "sistematicamente" (e non occasionalmente) dal medico nelle misurazioni ambulatoriali ($PA > 140/90$ mmHg) corrispondono valori pressori normali ($PA <$

135/85 mmHg) registrati tramite Holter pressorio oppure automisurati a domicilio dal paziente.

Questo studio dimostra che non si tratta di una condizione innocua perchè quasi la metà dei soggetti, con gli anni, sviluppa un'ipertensione stabile. Il paziente con ipertensione da camice bianco va quindi studiato alla ricerca di eventuali danni agli organi bersaglio e, se questi sono presenti, va trattato come un vero iperteso. In caso contrario va comunque seguito attentamente per il possibile sviluppo di ipertensione stabile.

Fallisce l'aspirina nella prevenzione tumori

Lo scopo di questo studio era valutare l'efficacia dell'aspirina a basse dosi nella prevenzione delle neoplasie in donne sane. A tal scopo sono state reclutate quasi 40.000 donne di almeno 45 anni, senza storia di cancro, malattie cardiovascolari o altre importanti malattie croniche, trattate con aspirina (100 mg a giorni alterni) oppure placebo.

Dopo un follow-up medio di 10,1 anni non si osservò alcun effetto dell'aspirina sul rischio oncologico globale, sul rischio di cancro mammario, colon-rettile o in altre sedi. Solo per il cancro del polmone vi era un trend, peraltro statisticamente non significativo, di riduzione del rischio. Non si osservò neppure una riduzione della mortalità totale o da neoplasie. Si ebbe però una riduzione, appena statisticamente significativa, della mortalità per cancro polmonare (RR 0.70; 95%CI 0.50-0.99; $P = 0.04$).

Gli autori concludono che l'aspirina a basse dosi non serve a ridurre il rischio di neoplasie in donne sane, anche se non si può escludere un effetto sul tumore polmonare o di dosi più elevate del farmaco.

Ref: Copk NR et al. Low-Dose Aspirin in

the Primary Prevention of Cancer. The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2005 Jul 6; 294:47-55.

Commento di Renato Rossi

Studi precedenti, soprattutto di tipo osservazionale, avevano portato all'ipotesi che aspirina o altri farmaci antinfiammatori potessero ridurre il rischio di sviluppo di neoplasie.

Recentemente sono stati interrotti, per la comparsa di eventi avversi di tipo cardiovascolare, alcuni studi randomizzati che testavano l'uso dei coxib nella prevenzione degli adenomi del colon [1,2].

Pr quanto riguarda l'aspirina uno studio di tipo caso-controllo aveva suggerito che l'uso regolare del farmaco potrebbe ridurre il rischio di cancro della mammella [3].

Altri studi avevano suggerito che l'asa potesse essere utile nella prevenzione del cancro del colon. Per esempio uno studio osservazionale di coorte evidenziava un effetto protettivo dell'aspirina sullo sviluppo di adenomi del colon [4]. Due RCT avevano dimostrato l'effetto preventivo dell'asa sullo sviluppo di adenomi in soggetti già operati per cancro colon-rettile [5] o con pregressa dia-

gnosi di adenoma [6].

Questi due studi erano però di piccole dimensioni rispetto al WHS, che ha una casistica imponente e una durata lunghissima, e comunque arruolavano pazienti diversi, cioè soggetti che avevano già avuto un cancro o un adenoma del colon.

I risultati pubblicati da JAMA sono invece del tutto negativi: in donne sane l'asa a basse dosi assunta a giorni alterni non riduce il rischio di sviluppo di neoplasie in qualsiasi sede o di mortalità totale od oncologica. Sembra fare eccezione il tumore del polmone, ma i dati sembrano troppo deboli dal punto di vista statistico per cui bisognerà attendere ulteriori studi, se mai ve ne saranno.

La conclusione per il momento è che l'asa non dovrebbe essere usato a scopo preventivo oncologico in soggetti sani.

Bibliografia:

1. N Engl J Med 2005 Mar 17; 352:1092-1102
2. N Engl J Med 2005 Mar 17; 352: 1071-1080
3. JAMA. 2004 May 26; 291:2433-2440.
4. Ann Intern Med 2004, Feb 3; 140:157-166
5. N Engl J Med 2003 Mar 6; 348: 883-890
6. N Engl J Med 2003 Mar 6; 348: 891-899

L'efficacia dell'omeopatia è simile al placebo

Per determinare l'efficacia dell'omeopatia è stata effettuata un'ampia ricerca su 19 databases elettronici, selezionando 110 trials in cui un rimedio omeopatico veniva confrontato con placebo. Nello stesso tempo sono stati selezionati 110 trials di medicina convenzionale come controlli paragonabili ai trials omeopatici per tipo di patologia trattata e outcomes considerati. I trials randomizzati e in doppio cieco sono stati considerati come quelli di miglior qualità metodologica: 21 di omeopatia e 9 di medicina convenzionale. L'analisi degli studi ha permesso di evidenziare che sia nel caso dell'omeopatia che della medicina tradizionale i trials con minor casistica e di qualità più scadente erano quelli che mostravano una maggior efficacia del trattamento rispetto ai trials di qualità più elevata. Se si restringe l'analisi solo agli studi di buona qualità si nota come l'omeopatia non differisca in efficacia dal placebo (OR 0.88; IC95% 0.65-1.19) mentre la terapia tradizionale si dimostra più efficace (OR 0.58; IC95% 0.39-0.85). Gli autori concludono che errori e sbilanciamenti sono presenti sia nei trials omeopatici che in quelli di medicina

tradizionale tuttavia, quando si tiene conto di essi, esiste poca evidenza che l'omeopatia funziona mentre vi sono buone prove che la terapia tradizionale sia efficace. Ref: Lancet 2005 Aug 27; 366:726-732

Commento di Renato Rossi

Dopo 150 anni di controversie l'omeopatia continua a godere della simpatia del pubblico più vasto. Numerosi studi effettuati secondo le metodiche previste dalla medicina basata sulle evidenze (EBM) ha suggerito che in realtà l'efficacia dei rimedi omeopatici non differisca sostanzialmente dal placebo. Una review sistematica che ha preso in considerazione varie revisioni (Br. J. of Cl. Pharm. 2002 54: 577-582) conclude che nessuna di esse ha fornito prove convincenti che l'omeopatia sia efficace per le condizioni esaminate (che andavano dall'ileo post-operatorio, alla debolezza muscolare, all'emicrania, all'influenza, all'asma, alle patologie reumatiche, all'osteoartrite). Un'altra revisione critica afferma che l'omeopatia non dovrebbe essere usata in sostituzione di terapie di provata efficacia (Annals of Int.Med. 2003 138:

393-399). I medici che praticano l'omeopatia hanno sempre ribattuto che i metodi dell'EBM non si possono applicare alla pratica omeopatica perchè ogni malato è un'entità a se stante e ogni terapeuta prescrive rimedi diversi e a diluizioni di diverse per la stessa patologia in quanto si cura il singolo malato e non la malattia. Si potrebbe ribattere che l'effetto dell'omeopatia, se mai esiste, potrebbe essere indipendente dalla sostanza somministrata quanto al particolare tipo di rapporto che si instaura tra medico e paziente, rapporto particolarmente personalizzato e spesso assente nella pratica professionale tradizionale. Molti pazienti spondono cifre ragguardevoli ogni anno per rimedi omeopatici. Si potrebbe dire che si tratta di soldi buttati. D'altra parte ci sarà sempre qualcuno che cerca risposte alternative, soprattutto dopo aver provato inutilmente i rimedi della medicina ufficiale. Ma, come suggerisce un commento del Lancet allo studio citato in questa pillola, in accordo con Kant, noi non vediamo le cose come sono ma le vediamo come siamo noi. Un dilemma che è insito nella natura umana.

Anche il feto piange

Una risposta simile al pianto è stata osservata nel feto mediante ecografia eseguita alla ventottesima settimana di gestazione.

Il feto è capace di esprimere una mimica facciale simile al pianto alla 28 settimana di gestazione. La scoperta si deve alla pediatra americana Jeannie Gingras, del Carolinas Medical Center di Charlotte (NC). Lo scopo principale dello studio era quello di indagare gli effetti dell'assunzione di fumo e droghe e dell'esposizione a stimolazioni vibroacustiche durante il periodo della gravidanza. La reazione fetale simile al pianto è stata osservata in 10 donne. Il feto pare capa-

ce di reagire a seconda della tipologia dello stimolo. Durante lo studio, i ricercatori hanno prima osservato ecograficamente il feto per circa 20 minuti, dopodiché hanno inviato uno stimolo di tipo vibro-acustico elettronico con la frequenza di 100 Hz e 95 decibel per 0,5 secondi (pari a 85 decibel nell'utero materno). La reazione del feto, visibile ai medici grazie agli ultrasuoni, si è palesata con un'intensa inspirazione ed espirazione, il movimento della bocca e della lingua ed un tremolio delle guance. A queste reazioni si è poi aggiunta la chiusura degli occhi. Sino ad ora si conoscevano solo quattro stati comportamentali nel feto: il sonno tranquillo, la veglia

tranquilla, la veglia attiva ed il sonno attivo. Sempre per la dottoressa Gingras, inoltre, il "pianto" fetale è un comportamento che non sorprende i ricercatori, anzi, si crede che ciò possa avvenire anche prima delle 28 settimane. Nei bimbi nati prematuri, infatti, si è già riscontrata la capacità di piangere (singhiozzi e lacrime) dopo appena 24 settimane.

Fonte: Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 200-5;90:F415-F418;

Troppi in Italia i parti cesarei

Una donna su 3 partorisce con taglio cesareo nelle strutture pubbliche italiane, negli Istituti non accreditati più di 2 su 3.

L'Ufficio di Direzione Statistica della Direzione Generale del Sistema Informativo del Ministero della Salute ha realizzato, per il secondo anno, l'analisi dei dati rilevati attraverso il flusso informativo del Certificato di assistenza al parto (CEDAP).

Tale rilevazione, relativa all'anno 2003, colma il vuoto informativo, creatosi a seguito della nuova normativa sulla dichiarazione di nascita (L. 127/97 e DPR 493/98), riguardante essenzialmente le caratteristiche socio-demografiche dei genitori, i dati di natura sanitaria ed epidemiologica sui parti, sui neonati e la nati-mortalità.

In estrema sintesi i dati, pubblicati nel rapporto "Certificato di assistenza al parto (CEDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2003" mostrano i seguenti risultati:

Per il 2003, la maggioranza delle regioni ha inviato i propri dati. A livello nazio-

nale la copertura della rilevazione è di circa 84% e anche la qualità dei dati risulta buona per gran parte delle variabili, sia in termini di correttezza che di completezza.

L'87% dei parti è avvenuto in strutture di ricovero pubbliche, il 12% in case di cura private, accreditate e non, e solo lo 0,2% al domicilio della puerpera.

Si conferma il ricorso eccessivo all'espletamento del parto per via chirurgica. In media, il 35,8% dei parti avviene con taglio cesareo; tale percentuale è più alta per i parti che avvengono in case di cura private (55,9% nelle accreditate e 72,5% nelle non accreditate) mentre negli ospedali pubblici si ricorre al cesareo nel 32,9% dei casi. Circa un terzo dei parti in cui il feto si presenta di vertice avviene, comunque con il taglio cesareo.

In quasi l'80% delle gravidanze il numero di visite ostetriche effettuate è superiore a 4 mentre nel 73% delle gravidanze si effettuano più di 3 ecografie. In media, inoltre, sono state effettuate più di 16 amniocentesi ogni 100 parti. Circa la metà delle puerpere di età compresa

fra 40 e 49 anni esegue questa indagine diagnostica.

Per circa 7.200 parti si è fatto ricorso ad una tecnica di procreazione medicalmente assistita (PMA), in media 1,6 ogni 100 gravidanze. La tecnica più utilizzata, dopo il trattamento farmacologico per induzione dell'ovulazione, è stata la IUI (trasferimento di gameti maschili in cavità uterina).

L'1% dei nati ha un peso inferiore a 1.500 grammi ed il 5,8% tra 1.500 e 2.500 grammi. Il 99,3% dei nati ha riportato un punteggio Apgar a 5 minuti dalla nascita da 7 a 10

Sono stati rilevati 1.446 nati morti e 3.188 nati con malformazioni, ma l'indicazione della causa è presente rispettivamente solo nel 27% e nel 51,2% dei casi.

Fonte: Ufficio di Direzione Statistica Direzione Generale del Sistema Informativo - Ministero della Salute Ministerosalute.it 25 agosto 2005

Il cellulare, anche se con viva voce, aumenta il rischio di incidenti stradali

Il presente studio si proponeva di valutare se l'uso del telefono cellulare durante la guida sia associato ad un aumento del rischio di causare un incidente stradale. I partecipanti allo studio sono 456 autisti proprietari di un cellulare che sono stati coinvolti in un incidente stradale che aveva reso necessario il ricorso all'ospedale.

Il risultato dell'indagine ha permesso di dimostrare che l'uso del cellulare nei 10 minuti precedenti l'incidente era associato ad un aumento del rischio di quattro volte (OR 4,1; IC95% 2,2-7,7; p < 0,001). Il rischio aumentava indipendentemente dal fatto di usare un cellulare munito di viva voce o non, era simile sia negli uomini che nelle donne e indipen-

dente dall'età (maggiore o minore di 30 anni).

Gli autori concludono che l'uso del telefonino durante la guida aumenta il rischio di incidente stradale e che i dispositivi che permettono di avere le mani libere (per esempio un viva voce) non sono affatto sicuri.

BMJ 2005 Aug 20/27; 331.428

Lo stress protegge dal cancro? Discutibile...

Le 6689 donne partecipanti al Copenhagen City heart study sono state indagate in merito al livello di stress percepito all'entrata nello studio (nel 1981-3). Le donne sono state seguite fino al 1999 nel registro nazionale danese dei tumori. Il principale end point prestabilito dello studio era l'incidenza di cancro al seno primitivo. Durante il follow-up 251 donne hanno ricevuto la diagnosi di cancro al seno. Anche dopo la correzione per i fattori confondenti, le donne con alti livelli di stress presentavano un rischio di cancro mammario pari a 0,60 (95% IC 0,37 - 0,97) rispetto alle donne con bassi livelli di stress. Inoltre per ogni livello di incremento dello stress (valutato su una scala a sei livelli) è stato osservata una riduzione del rischio dell'8% (hazard ratio 0,92, 0,85 - 0,99). Questa associazione sembra stabile nel tempo e particolarmente pronunciata nelle donne che ricevevano terapia ormonale.

Fonte: BMJ 2005;331:548-552, doi:10.1136/bmj.38547.638183.06

Commento di Luca Puccetti

I ricercatori del National Institute of Public Health di Copenhagen suppongono che lo stress giornaliero sopprima la produzione di estrogeni, uno dei fattori di rischio nello sviluppo del cancro al seno. Dallo studio è emerso che le donne stressate non solo avevano un'incidenza minore di questa neoplasia, ma anche che lo stress era associato ad un minor rischio di ammalarsi. I ricercatori danesi hanno ricordato che il loro studio era in contraddizione con altre due ricerche condotte in Finlandia e in Svezia. La prima non aveva rilevato nessun legame tra stress e cancro al seno; la seconda, invece, aveva addirittura trovato un'associazione diretta tra lo stress e il rischio di ammalarsi di questa neoplasia. Secondo i ricercatori, l'apparente discrepanza potrebbe nascere dal fatto che nel loro studio l'incidenza della malattia è

stata valutata soltanto in un primo periodo, mentre gli altri studi avevano un follow-up più protratto. Un ulteriore elemento critico riguarda il fatto che un maggior numero di donne con alti livelli di stress sono decedute nel follow-up rispetto a quelle con livelli intermedi o bassi (rispettivamente: 39,3%, 30,4% e 35,1%) e questo può avere influito nell'analisi statistica. Insomma, dato che lo stress esercita un'azione negativa a livello cardiovascolare, è possibile che la riduzione del cancro al seno sia solo dovuta al fatto che più donne con alti livelli di stress siano decedute per cause cardiovascolari. Inoltre gli Autori non hanno aggiustato i risultati per fattori confondenti importantissimi come il fumo, il menarca l'età del primo nato e la familiarità per cancro al seno. Insomma davvero tanti problemi per questo studio che rischia di confondere le idee piuttosto che contribuire a chiarirle.

Dieci regole per la prevenzione del cancro

Il BMJ dedica una sua rubrica, intitolata "10-minute consultation" al problema della prevenzione del cancro e stila un elenco di raccomandazioni.

1. Ridurre il consumo di alcol può aiutare a prevenire soprattutto tumori dell'esofago e della vescica
2. Un BMI ottimale aiuta a prevenire molti tipi di tumori solidi
3. Il fumo di sigaretta (anche passivo) è associato ad un aumento del rischio di tumori della vescica, del polmone, della testa e del collo, dell'esofago e dell'orofaringe
4. Una dieta ricca in grassi animali aumenta il rischio di vari tumori solidi
5. Attività fisica moderata (> 30 minuti al giorno) è associata ad un diminuito rischio di tumori solidi
6. Una storia familiare di cancro (almeno un parente di primo grado e almeno 3 parenti in 2 o più generazioni) comporta un aumento del rischio di sindromi tumorali ereditarie come il cancro mammario, colorettole, gastrico, ovarico, prostatico e uterino
7. Comportamenti sessuali a rischio di infezioni veneree comportano un aumento del rischio di sviluppo di cancro della cervice

uterina

8. Alcuni farmaci possono ridurre il rischio di sviluppo di tumori: per esempio l'aspirina in soggetti che sono stati trattati per adenomi del colon potrebbe ridurre il rischio di cancro colorettole; altri farmaci possono aumentare il rischio di tumori: per esempio la terapia ormonale sostitutiva è associata ad un aumento di cancro mammario
 9. L'esposizione eccessiva al sole può aumentare il rischio di melanoma
 10. L'esposizione ad alcune sostanze lavorative può essere legata ad un aumento del rischio oncologico: per esempio asbesto e particolati (cancro polmonare), arsenico (cancro della pelle)
 11. Alcune malattie sono associate ad un aumento del rischio di tumore: per esempio gli adenomi del colon, la colite ulcerosa e la celiachia possono predisporre al cancro colorettole.
- BMJ 2005 Sept 17; 331:618
 Commento di Renato Rossi
 E' possibile una prevenzione primaria del cancro (da non confondere con la diagnosi precoce, possibile con vari tipi di screening in soggetti asintomatici)? Anche se è prudente non farsi illusioni esagerate, gli indici

punti del BMJ sono interessanti perchè riassumono le attuali conoscenze sull'argomento. Alcuni di essi sono consigli su un corretto stile di vita (abolizione del fumo, uso moderato dell'alcol, dieta povera di grassi animali, attività fisica) che possono portare a benefici anche su altre malattie (per esempio di tipo cardiovascolare).

Su altri punti non è ovviamente possibile agire (per esempio familiarità, presenza di condizioni predisponenti come gli adenomi del colon) ma la loro conoscenza permette di stratificare il rischio del paziente così da poter consigliare in maniera personalizzata, a determinati soggetti predisposti, alcune pratiche di screening. Per la terapia ormonale sostitutiva conviene consigliare trattamenti molto brevi e solo in presenza di sintomi importanti. Per la chemioprevenzione dei tumori del colon con aspirina in pazienti con pregressi adenomi non vi è ancora consenso unanime e bisogna pesare i pro e i contro della terapia. Infine consigli su una sana vita sessuale, evitando rapporti multipli con partners occasionali senza adeguata protezione, possono ridurre il rischio di sviluppare un cancro della cervice uterina.

Incerta utilità di alcuni farmaci per l'Alzheimer

In questa revisione sistematica degli studi randomizzati in doppio cieco pubblicati fino a novembre 2004 è stata valutata l'efficacia degli inibitori della colinesterasi (donepezil, rivastigmina o galantamina) nel trattamento del morbo di Alzheimer in confronto col placebo. Sono stati ritenuti idonei per la revisione 22 RCT. Ogni studio è stato valutato indipendentemente secondo criteri prestabiliti di qualità metodologica. Il follow-up andava da 6 mesi a 3 anni. La valutazione

metodologica ha trovato che tutti gli studi erano gravati da debolezze considerevoli (come per esempio l'esclusione di pazienti dopo la randomizzazione) mentre il beneficio della terapia rispetto al placebo era trascurabile. Per esempio in 12 studi gli outcomes cognitivi venivano valutati con un sistema a punteggio di 70 punti e la terapia mostrava un miglioramento che andava da 1.5 a 3.9 punti. Gli autori concludono che le basi scientifiche per raccomandare il trattamento con

inibitori della colinesterasi sono opinabili.

BMJ 2005 Aug 6; 331:321-327

Commento di Renato Rossi : Altri studi hanno presentato risultati incerti o interpretati in modo diverso: un effetto modesto [1]; utilità in pochi casi ma con effetti collaterali abbastanza intensi [2]; rari miglioramenti [3]

1. JAMA. 2003; 289:210-216
2. CMAJ 2003;169: 557-64
3. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2004, 5-6:183-188

Ipertensione e diuretici tiazidici

Lo studio recensito in questa pillola è una analisi post-hoc dello studio ALLHAT nel quale erano stati reclutati oltre 31.000 pazienti ipertesi (età ≥ 55 anni) con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare associato, randomizzati ad un trattamento antipertensivo a base di clortalidone, lisinopril o amlodipina.

Nell'analisi i partecipanti sono stati stratificati in tre sottogruppi: soggetti con diabete mellito, alterata glicemia a digiuno (IFG = impaired fasting glucose), non diabetici.

Gli end-point considerati in questa analisi (effettuata secondo l'intenzione a trattare) sono stati la coronaropatia fatale, l'infarto miocardico non fatale, la mortalità totale e altre complicanze cliniche. L'analisi mostra che non ci sono differenze per gli end-point considerati per i diabetici rispetto ai non diabetici per amlodipina o lisinopril versus clortalidone e fra IFG e non diabetici per lisinopril versus clortalidone. Emerge invece un aumento dell'infarto non fatale negli IFG trattati con amlodipina rispetto a clortalidone (RR 1.73; 95%CI 1.10-2.72). Per quanto riguarda i non diabetici lo stroke era più frequente nel gruppo lisinopril versus clortalidone (RR 1.31; 95%CI 1.10-1.57) mentre lo scompenso cardiaco, sia nei diabetici che nei non diabetici, era più frequente nel gruppo amlodipina (RR 1.39 con 95%CI 1.22-1.59 per i diabetici e 1.30 con 95%CI 1.12-1.51 per i non diabetici) e nel gruppo lisinopril (RR 1.15 con 95%CI 1.00-1.32 per i diabetici e 1.19 con 95%CI 1.02-1.39) rispetto al tiazidico.

Ref:

Whelton PK et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical Outcomes in Antihypertensive Treatment of Type 2 Diabetes, Impaired Fasting Glucose Concentration, and Normoglycemia. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Arch Intern Med. 2005 Jun 27;165:1401-1409.

Commento di Renato Rossi

Lo studio ALLHAT, il più grosso studio sulla terapia antipertensiva, continua a produrre dati. In questo caso l'analisi a posteriori voleva considerare i vari outcomes dei diversi trattamenti rispetto alla presenza di diabete mellito, alterata glicemia a digiuno e normoglicemia.

Non è emersa nessuna superiorità dei trattamenti più nuovi (calcioantagonista e aceinibitore) sul clortalidone in tutte e tre le categorie di soggetti esaminati.

Lo studio ALLHAT ha ricevuto molte critiche, soprattutto in ambito europeo, ma è indiscutibile che si tratta dello studio più importante attualmente disponibile, sia per numerosità del campione che per durata, sulla terapia antipertensiva. Ancora una volta il diuretico tiazidico si dimostra insuperato e anzi migliore degli altri regimi per quanto riguarda alcune delle complicanze dell'ipertensione come lo stroke e lo scompenso cardiaco. E questo è tanto più importante se si considera che queste virtù valgono non solo negli ipertesi normoglicemici

ma anche nei diabetici o in chi ha una alterata glicemia a digiuno. Troppo spesso invece si assiste ad un sottoutilizzo dei tiazidici proprio in queste categorie di pazienti, per il timore di poter peggiorare l'equilibrio metabolico. Al contrario, i tiazidici si sono dimostrati farmaci sicuri ed efficaci anche nei pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico.

In effetti le ultime linee guida americane (JNC VII) :

- li considerano farmaci di prima scelta nell'ipertensione non complicata in tutti i tipi di pazienti, qualora non vi siano controindicazioni o intolleranze
- li prevedono come farmaci essenziali in qualsiasi cocktail antipertensivo nei casi non controllati o complicati
- non contemplano il diabete tra le controindicazioni al loro uso.

Una maggior incidenza, peraltro marginale, di nuovi casi di diabete nei pazienti trattati con tiazidici rispetto ad altri trattamenti riscontrata in vari studi (compreso l'ALLHAT) non sembra portare ad outcomes peggiori, anche se i critici sostengono che questo dipende dalla durata troppo breve degli studi stessi che non permetterebbe alle complicanze dei nuovi casi di diabete di manifestarsi. Come norma prudenziale conviene comunque, nei diabetici in cui si usa il tiazidico, monitorare l'equilibrio metabolico con una certa attenzione.

L' HIV come possibile arma anticancro

Un gruppo di ricercatori del San Raffaele di Milano ha identificato nei monociti TEM, una rara popolazione di cellule del sangue che esprimono il recettore Tie2 uno dei fattori della neoangiogenesi tumorale. Per molto tempo si è ritenuto che le cellule sistema immunitario richiamate nei foci tumorali avessero solo la funzione di contrastarne la crescita. L'equipe del San Raffaele ha invece dimostrato che una parte di queste cellule (le TEM, tramite il recettore Tie-2, promuove la formazione dei nuovi vasi sanguigni tumorali.

I monociti TEM posseggono in maniera innata la capacità di promuovere la neo-

angiogenesi che viene sfruttata dai tessuti che richiedono la formazione di nuovi vasi, come avviene anche nel caso dei tessuti tumorali. Già nelle primissime fasi di crescita il cancro richiama dal circolo sanguigno queste cellule che promuovono la formazione dei nuovi vasi tumorali. Eliminandole si può arrestare la formazione di nuovi vasi sanguigni e bloccare la crescita del tumore.

La sperimentazione è stata condotta su topi con tumori spontanei pancreatici e cerebrali. E' stato messo a punto un sistema di trasferimento genico basato su una versione inattivata del virus HIV. L'inattivazione delle cellule TEM me-

diate il virus HIV modificato ha indotto una regressione dei gliomi nei topi. Oltre che nei monociti il recettore Tie2 è espresso anche da cellule endoteliali e da progenitori di cellule stromali tumorali che rappresentano la fonte principale dei periciti tumorali.

Le cellule TEM, modificate geneticamente mediante un vettore, potrebbero rappresentare un veicolo ideale per la somministrazione selettiva di geni terapeutici contro i tumori, col vantaggio della selettività di azione e della capacità di colpire le cellule tumorali anche se ancora occulte.

Fonte: Cancer Cell, 2005; 8: 211-226.

Attenzione a Beta2 agonisti, dice l' FDA!

FDA inserisce un box-warning nella scheda tecnica di 3 beta2 agonisti long acting di largo impiego il cui uso sarebbe associato con un incremento di decessi od emergenze correlate all'asma.

Il Pulmonary and Allergy Drugs Advisory Committee della FDA ha recentemente esaminato il profilo di sicurezza di 3 farmaci ampiamente prescritti per la terapia di mantenimento dell'asma, tutti beta-agonisti broncodilatatori a lunga durata d'azione: salmeterolo xinafoato, salmeterolo + fluticasone e formoterolo. Dopo il 1994, anno dell'approvazione del salmeterolo cominciarono a pervenire segnalazioni di reazioni avverse gravi e di decessi correlati al suo impiego, portando ad una revisione del foglietto illustrativo nel 1995. Nel 1996, la ditta produttrice del salmeterolo, diede inizio al Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART), uno studio di 28 settimane sulla sicurezza in cui il Serevent veniva paragonato al placebo in pazienti che assumevano anche la terapia usuale per l'asma. L'endpoint primario era il numero combinato di decessi per asma e di eventi respiratori che avevano messo in pericolo la vita dei pazienti (richiedendo intubazione e ventilazione meccanica). Nel 2002, un'analisi preliminare non evidenziò differenze significative tra i 2 gruppi per l'endpoint

primario. Tuttavia, si registravano "piccoli, ma statisticamente significativi aumenti nell'endpoint secondario (associazione di morti o emergenze correlate all'asma)" e nei soli decessi da asma nel gruppo trattato con salmeterolo rispetto al placebo". Questi rischi risultarono più marcati negli Afro-Americani rispetto ai Caucasici. Il Data and Safety Monitoring Board raccomandò di proseguire lo studio a meno che difficoltà nel reclutamento ne precludessero il compimento.

La ditta ha sospeso il trial nel gennaio 2003. I risultati preliminari hanno portato la FDA a modificare il foglietto illustrativo, inserendo una speciale avvertenza.

Dopo la revisione di questi dati e simili, ma molto più piccoli, studi sul formoterolo, è stato deciso all'unanimità di mantenere tutti i farmaci sul mercato e di aggiungere un box warning anche a questo farmaco.

Lancet 2005; 366: 266
segnalato da www.farmacovigilanza.org

Commento di Luca Puccetti
Laumentamento della mortalità è risultato significativo solo nei pazienti che non assumevano steroidi. Quando il salmeterolo è stato commercializzato, era già presente la raccomandazione, valida per

tutti i broncodilatatori ad attività prolungata come il salmeterolo, di utilizzarli soltanto in aggiunta alla profilassi giornaliera con uno steroide (o un prodotto cromoglicato-simile) [2].

Nel 1995 la rivista Prescrivere ha pubblicato un editoriale ricordando ai pazienti che l'uso di un beta 2-stimolante ad azione prolungata come il salmeterolo non doveva portarli a sospendere l'uso degli steroidi (per via inalatoria o orale), poiché ciò avrebbe potuto peggiorare seriamente il loro asma [2]. L'elevata mortalità osservata negli studi sopra menzionati ha confermato queste raccomandazioni, che restano completamente validi oggi.

Non è raro nella pratica clinica assistere alla autosospensione da parte del paziente dello steroide inalatorio prescritto dal medico assieme al beta 2 long acting. Questo si verifica nelle formulazioni in cui i due presidi non sono associati nello stesso device e la ragione risiede principalmente nel fatto che il paziente avverte l'effetto del beta2 e non quello dello steroide, finendo per ritenerlo superfluo.

- 1) Food and Administration "Study of asthma-drug halted" 23 January 2003.
- 2) Prescrivere Editorial Staff "Salmeterol" Prescr Int 1995; 4 (19): 130-134.

Agopuntura nella gonartrosi: funziona?

Forse utile, ma temporaneamente

Sono stati considerati, dal marzo 2002 al gennaio 2003, 294 pazienti con artrosi del ginocchio (grado radiologico di Kellgren ≤ 2) che sono stati assegnati in modo randomizzato ad un trattamento con agopuntura (n=150), agopuntura minima (posizionamento superficiale di aghi in punti non tipici di agopuntura; n=76), o ad una lista di attesa (n=74, controlli). Il trattamento è stato effettuato da medici esperti di agopuntura in 12 sessioni durante 8 settimane. I pazienti hanno compilato il questionario di autovalutazione WOMAC basamente e dopo 8, 26 e 52 settimane. L'end point primario era costituito dall'andamento a 8 settimane dell'indice Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) index (aggiustato per il punteggio basale). L'analisi è stata compiuta nella modalità intention to treat. A 8 settimane l'indice WOMAC aggiustato per i valori basali è risultato di 26,9 (SE 1,4) nel gruppo agopuntura, 35,8 (1,9) in quello ago-

puntura minima e 49,6 (2,0) nel gruppo lista di attesa (agopuntura vs agopuntura minima -8 [95% CI -13, -4], p=0,002; agopuntura vs lista di attesa -22,7 [da -27,5 a -17,9], p<0,0001. Dopo 52 settimane la differenza tra agopuntura e agopuntura minima non è risultata più significativa.

Fonte: Lancet 2005; 366:136-143

Commento di Luca Puccetti
Lo studio appare gravato da possibili bias. Il gruppo lista di attesa avrebbe dovuto rappresentare una modalità per osservare l'andamento spontaneo senza trattamenti ma è del tutto ovvio che un paziente che ha un'artrosi in fase attiva e che sta aspettando una terapia presenterà una sintomatologia influenzata proprio dal desiderio di iniziare una qualche terapia, visto che si è rivolto ad un centro specialitico. Inoltre la necessità di correggere per i valori basali del WOMAC indica che verosimilmente tra i gruppi sussistevano, già basamente, differenze tali da rendere necessaria una correzione statistica e questo getta

ombre su tutto lo studio e sulla randomizzazione. Inoltre se si voleva avere un gruppo di controllo attivo più affidabile l'agopuntura avrebbe dovuto essere effettuata non in punti di agopuntura, ma non superficialmente in quanto si è introdotta una variabile ulteriore ossia la profondità di inserzione dell'ago oltre a quella relativa al punto di inserzione. Sembra anche che gli autori per evitare il problema della mancata cecità dello studio da parte del medico abbiano optato per un'autovalutazione da parte del paziente, almeno limitatamente all'end point principale predefinito, ossia la variazione ad 8 settimane dell'indice WOMAC (questionario artrite-specifico che valuta il dolore, la rigidità articolare, la funzione fisica. Il punteggio totale è ottenuto sommando i 24 punteggi dei singoli items. Il questionario è autosomministrato e dunque manca la valutazione del medico, almeno per quanto riguarda l'end point principale. Insomma uno studio con molti problemi e di piccole dimensioni, poco autorevole.

Spironolattone ed ACE: quando sperimentazione e pratica non coincidono

Lo studio RALES pubblicato nel '99 ha rappresentato una pietra miliare nel trattamento dello scompenso. Nello studio pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III e IV furono randomizzati a spironolattone o placebo. Oltre il 95% dei pazienti era in trattamento anche con un ACE inibitore che fu continuato durante lo studio. La posologia iniziale dello spironolattone era di 25 mg/die, ma tale dose poteva essere aumentata a 50 mg/die se non compariva iperkaliemia. I controlli ematici erano effettuati ogni 4 settimane per le prime 12 settimane dello studio e successivamente ogni 3 mesi fino al primo anno e poi ogni sei mesi. Un controllo aggiuntivo della kaliemia è stato effettuato a 9 mesi nei pazienti in cui lo spironolattone era stato aumentato all'ottava settimana di trattamento. L'end point principale era la riduzione della mortalità generale con analisi intention-to-treat. Dopo 24 mesi il gruppo trattato con spironolattone mostrava una diminuzione del rischio relativo di mortalità del 30% e del 11% di quello assoluto, con un NNT di 9. La riduzione della mortalità è stata pertanto attribuita allo spironolattone che determina una riduzione della progressione dello scompenso e delle morti improvvise. I pazienti con livelli elevati di creatinina erano stati esclusi all'arruolamento e durante lo studio la kaliemia era regolarmente monitorata. Al termine dello studio nel gruppo spironolattone era stato osservato un incremento medio di 0.3 mmol/l della potassiemia e di 0.1 mg/dl della creatinina. Un numero molto elevato di pazienti interruppero lo studio per inefficacia, reazioni avverse o ragioni amministrative imprecise. Le interruzioni per eventi avversi furono pari al 5% nel gruppo placebo ed all'8% in quello spironolattone. In particolare ci furono 10 interruzioni per iperkaliemia nel gruppo placebo e 14 in quello spironolattone (differenza non significativa). L'unica reazione avversa significativamente più frequente fu la ginecomastia rilevata nel 10% del gruppo spironolattone e nell'1% di quello placebo. Nel 2004 Uno studio Canadese metteva in guardia sulle conseguenze di un'applicazione incontrollata dei risultati del

RALES nella pratica clinica. Una revisione dei ricoveri per scompenso ed iperkaliemia e delle prescrizioni di ACE inibitori e spironolattone è stata condotta dal 1994 al 2001 tra gli anziani dell'Ontario. Tra i pazienti ricoverati per scompenso e trattati con ACE inibitore il tasso di prescrizioni di spironolattone era passato da 34 per 1000 pazienti nel 1994, a 149/1000 pazienti alla fine del 2001. Il tasso di ospedalizzazioni per iperkaliemia era salito da 2.4/1000 pazienti nel 1994 a 11/1000 pazienti nel 2001, e la mortalità associata da 0.3/1000 a 2/1000 pazienti. Rispetto a quanto ci si poteva attendere in base all'andamento degli anni precedenti, nel 2001 ci sono furono 560 (95% CI: 285 - 754) ospedalizzazioni in più per iperkaliemia e 73 (95% CI: 27 - 120) tra i pazienti con scompenso trattati con ACE inibitori in Ontario. Contemporaneamente non fu registrata alcuna riduzione nelle riammissioni per scompenso o nella mortalità generale. Due ulteriori studi (3,4) avevano sollevato dubbi sulle applicazioni del RALES ed uno di questi aveva segnalato che ben il 21% dei tentativi di trattare gli scompensati con ACE e spironolattone era stato interrotto per comparsa di iperkaliemia e aumento della creatinemia. In Australia il Dipartimento della Salute informa sul bollettino delle reazioni avverse, ADRAC, (5) che 19 delle 27 segnalazioni di iperkaliemia in pazienti trattati con spironolattone ed ACE inibitori sono pervenute dopo la pubblicazione del RALES.

- 1) NEJM 1999; 341:709-17.
- 2) NEJM 2004; 351:543-551.
- 3) Brit J Clin Pharmacol 2004;58:554-7.
- 4) Amer Heart J 2004;148:971-8
- 5) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2005;24, Number 2, April 2005.

Commento di Luca Puccetti
Molte volte abbiamo messo in guardia contro la pedissequa, acritica, incontrollata applicazione dei risultati dei trials ed in generale della medicina basata sulle evidenze nella pratica clinica. Oltre alle ben note problematiche relative al publication bias, alla selezione dei pazienti e degli end points, questa vicenda mette in guardia contro i rischi di

una sottovalutazione degli eventi avversi per una sorta di trance entusiastica per i risultati su un end point assoluto come la mortalità generale. Soprattutto mette in guardia su come sia difficile riprodurre nella pratica clinica le condizioni di monitoraggio ideali dei trials che possono evitare di incorrere in reazioni avverse gravi, ma che sono difficilmente riproducibili nella pratica clinica. Pertanto la valutazione complessiva di un intervento deve essere sempre fatta sul campo essendo il clinical trial solo una base da cui partire.

Commento di Renato Rossi
Quanto discusso in questa pillola non implica ovviamente che si debba negare validità ai risultati dello studio RALES e più in generale ai risultati degli RCT, ma non fa altro che confermare quanto già molti hanno più volte segnalato: gli RCT non vanno confusi con il mondo reale. Anzitutto i pazienti arruolati negli RCT vengono attentamente selezionati con rigidi criteri di inclusione ed esclusione. Per esempio in quasi tutti i trials sullo scompenso cardiaco i pazienti arruolati erano più giovani di quelli visti nella pratica, venivano esclusi i soggetti con scompenso da disfunzione diastolica (che invece sono molti nella medicina reale), con insufficienza renale o con patologie gravi concomitanti. Bisogna considerare poi che la compliance ai trattamenti, nei pazienti arruolati negli RCT, è molto più elevata di quella comunemente riscontrata ogni giorno nei nostri pazienti e che il follow-up e l'esecuzione di esami di laboratorio e strumentali per il monitoraggio della terapia somministrata è molto più intensivo. L'esempio della trasposizione acritica dei risultati del RALES nella pratica reale mostra che talora non solo non si ottengono gli stessi risultati degli RCT ma, al contrario, si corre il rischio di provocare danni. In linea generale si può dire che lo spironolattone andrebbe prescritto solo dopo attenta selezione dei pazienti, limitando l'indicazione alle classi III e IV NYHA, escludendo i casi di insufficienza renale e monitorando strettamente il profilo elettrolitico.

Il vaccino anti-zoster previene anche la neurite (del 66%)

La vaccinazione con un ceppo vivo attenuato del virus della varicella zoster riduce l'insorgenza sia dello zoster che delle complicanze.

Con l'età diminuisce l'immunità cellulo-mediata e quindi aumenta sia il rischio di insorgenza di herpes zoster (HZ) che della neurite post erpetica. Pertanto la somministrazione di un vaccino contro il virus della varicella zoster (VZV) può ripristinare una valida reazione immunitaria e diminuire pertanto l'incidenza sia dello HZ che della neurite post erpetica. A

tal fine sono stati 38546 adulti di almeno 60 anni di età in un RCT per valutare l'efficacia di un vaccino Oka/Merck VZV ("vaccino zoster"). Herpes zoster è stato diagnosticato in base sia a criteri clinici che di laboratorio. La valutazione longitudinale dopo la fase acuta di HZ è stata protratta per 6 mesi. L'end point principale era rappresentato da un indice complesso comprendente l'incidenza, severità, e durata del dolore e dei sintomi dello HZ. L'end point secondario era costituito dall'incidenza della neuropatia post erpetica. La durata media dello studio è stata superiore a 3 anni. Sono stati osservati 957

casi confermati di HZ (315 tra i vaccinati e 642 nel gruppo placebo) e 107 casi di neuropatia post erpetica (27 nel gruppo vaccino e 80 in quello placebo). Nel gruppo vaccinato l'indice combinato è risultato diminuito del 61.1 per cento (P<0.001), la neuropatia post erpetica del 66.5 per cento (P<0.001), e l'incidenza dello HZ del 51.3 per cento (P<0.001). Le reazioni locali nella sede di inoculo sono risultate più frequenti nel gruppo vaccinato, ma si è tratto di reazioni lievi.

Fonte: NEJM 2005; 352:2271-2284

Cortisone subito, nell' Artrite Reumatoide

Per valutare quale fosse il miglior trattamento per l'artrite reumatoide iniziale 508 pazienti, con età media di 54 anni, prevalentemente di sesso femminile, con sintomi esorditi mediamente da 23 settimane sono stati randomizzati a ricevere uno dei 4 possibili trattamenti:

- 1) solo farmaci di fondo (DMARDs), cominciando con il metotressato (n=126)
- 2) farmaci di fondo cominciando con metotressato ed aggiungendo a scalini altri DMARDs e prednisone in base alla risposta (n=121)
- 3) associazione di metotressato, prednisone e salazopirina (n=133)
- 4) metotressato più infliximab (n=128).

I risultati ad un anno indicano che i pazienti dei gruppi 3 e 4 hanno mostrato una minore progressione radiologica delle erosioni e sono stati osservati meno pazienti con erosioni rispetto ai pazienti dei gruppi 1 e 2. Anche per quanto riguarda la clinica e la qualità di vita i risultati migliori sono stati osservati nei pazienti dei gruppi 3 e 4 senza un aumento degli effetti collaterali.

Gli Autori concludono che nell'artrite reumatoide iniziale una terapia di combinazione con prednisone o infliximab garantisce un miglioramento clinico più veloce e pronunciato ed una minore progressione delle erosioni rispetto a regimi terapeutici con DMARDs sequenziali o a scalini.

Fonte: *Arthritis & Rheumatism* 2005; 5-2:3381-3390.

Commento di Luca Puccetti

Il tempo è galantuomo! La scuola italiana ha nei fatti frequentemente disapplicato il modello a scalini proposto dagli anglosassoni e molti pazienti sono messi subito in trattamento con cortisone, DMARDs e FANS. L'esperienza ormai pluridecennale di chi scrive è che la malattia vada subito aggredita senza aspettare che si "incattivisca". Per anni il cortisone è stato demonizzato a vantaggio dei DMARDs, ora si è finalmente capito che questo atteggiamento è poco lungimirante e che in molti pazienti la strategia migliore è quella di associare subito i DMARDs ed il

cortisone. Tutto sommato il cortisone è un farmaco ben conosciuto di cui sappiamo pregi e difetti e che per molti versi ha effetti collaterali, pur importanti, che possono essere controllati o comunque ridotti usando dosi appropriate, schemi di trattamento in dose unica mattutina e associando farmaci con effetti antagonisti (diuretici, calcio, vitamina D, bisfosfonati, antidiabetici). Se si pensa poi che un trattamento con prednisolone costa pochi euro l'anno contro le migliaia necessarie per l'infliximab i risultati dello studio appaiono ancor più importanti per un'applicazione su vasta scala. Nello stesso numero di *Arthritis and Rheumatism* altri due lavori confermano il ruolo del cortisone nell'artrite reumatoide iniziale.

Nel primo studio (1) sono stati considerati 250 pazienti con AR esordita da meno di un anno che sono stati randomizzati a ricevere 7,5 mg/die di prednisolone o a non riceverlo. A due anni l'indice di Sharp, che valuta le erosioni, era significativamente inferiore nel gruppo prednisolone rispetto a gruppo che non lo assumeva ($P = 0.019$). Il 55,5% dei pazienti del gruppo prednisolone aveva raggiunto la remissione, rispetto al 32,8% di coloro che non lo assumevano ($P = 0.0005$). La perdita di massa ossea è risultata simile nei due gruppi. Anche questo studio indica che il cortisone, pur dato ad una dose non proprio bassa, riduce non solo i sintomi, ma anche la progressione della malattia, senza causare una sostanziale perdita di massa ossea. A tal riguardo c'è da osservare che l'artrite stessa genera perdita di massa ossea, non solo iuxtaarticolare, ma generalizzata per l'attivazione citochinica, e che controllare l'attività di malattia significa anche diminuire la perdita di massa ossea. Tuttavia non possiamo non ricordare che il dato densitometrico in corso di trattamento steroideo è molto più inaffidabile al fine di valutare la resistenza ossea, rispetto ai valori riscontrati in soggetti non sottoposti ad un trattamento steroideo. Questo significa che anche valori densitometrici non molto ridotti possono tradursi ugualmente in un'aumentata fragilità ossea in quanto il trattamento corticosteroidico deter-

mina un'alterazione strutturale e non solo densitometrica dell'osso, che predispone maggiormente alle fratture.

Nel secondo studio (2) 192 pazienti con AR esordita da meno di 2 anni sono stati randomizzati a ricevere, oltre alla terapia standard con DMARDs, 5 mg/die di prednisolone o placebo. A 24 mesi anche in questo studio la progressione radiologica era significativamente inferiore nel gruppo prednisolone che mostrava anche un miglior controllo clinico dell'attività di malattia ed un numero maggiore di soggetti in remissione. In questo studio gli effetti collaterali sono stati più frequenti nel gruppo prednisolone: aumento di peso 4 casi vs 0, ipertensione 6 casi vs 2, glaucoma 3 vs 0, sindrome di Cushing 5 vs 0, ulcera gastrica (solo in utilizzatori anche di FANS) 3 vs 0.

Nessuna nuova frattura vertebrale è stata osservata nei due gruppi. In questo studio randomizzato e controllato con placebo la riduzione della progressione del danno radiologico è stata ottenuta a caro prezzo. Probabilmente molti di tali effetti collaterali avrebbero potuto essere evitati o ridotti adottando strategie di follow-up stretto ed usando farmaci, quali diuretici e PPI, per controbilanciare gli effetti negativi degli steroidi. Inoltre non è detto che mantenere una dose fissa di steroidi, indipendentemente dalla clinica, sia una strategia ottimale. Nella pratica clinica è spesso opportuno adattare la dose sia in base all'attività di malattia, che al pattern di effetti collaterali. E' esperienza comune che l'azione cushingogena e sodio ritenitiva dei corticosteroidi sia molto variabile da soggetto a soggetto.

Bibliografia:

- 1) *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52:3360-3370.
- 2) *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52:3371-3380.

Le mancine a maggior rischio di cancro mammario

Ricercatori dell'Università di Utrecht, in Olanda, sono arrivati a questa ipotesi studiando oltre 12.000 donne in buona salute nate tra il 1932 ed il 1941 e rilevando l'incidenza di tumori del seno tra di loro. Le donne sono state reclutate tra il 1982 e il 1985 nell'ambito di un programma di screening del cancro della mammella (tasso di partecipazione 40%). Il follow-up di tutte le donne sarebbe stato troppo oneroso e così sono state scelte a random 1500 donne di cui si è

accertata la sopravvivenza o meno rispetto all'anno 2000. Il campione studiato comprendeva 165 mancine (11,6%) che non differivano rispetto alle destre per i vari fattori confondenti noti, fatta eccezione per la nulliparità sensibilmente più elevata nelle mancine (21,8% vs 10,9%). Il rischio non aggiustato totale di cancro al seno nelle mancine è risultato pari a 1,39 (95% IC= 1,09-1,81) tuttavia se si apportava la correzione per i vari fattori confondenti, tra cui la parità

il dato sfiorava la significatività senza raggiungerla: 1,32 95% IC: 0,99-1,76). Se si consideravano i cancri insorti in epoca premenopausale le mancine presentavano un rischio molto più elevato rispetto alle destrimane che rimaneva altamente significativo anche dopo la correzione per i noti confounding factors (status economico e sociale, fumo, indice di massa corporea, storia di cancro al seno in famiglia, numero di gravidanze, parità etc.). Questo dato, appare davvero

PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE

Il testo integrale dei documenti citati è fornita da "Medico & Leggi" di Marco Venuti, liberamente consultabili fino al giorno 23/1/2006 Per consultarli, cliccare <http://www.medicoeleggi.it/pillole/mensili/pillolegennaio06.htm>

Decreto del Ministero della Salute del 15 novembre 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 274 del 24 novembre 2005) APPROVAZIONE DEI MODELLI DI SCHEDE DI SEGNALAZIONI DI INCIDENTI O MANCATI INCIDENTI, CHE COINVOLGONO DISPOSITIVI MEDICI E DISPOSITIVI MEDICO-DIAGNOSTICI IN VITRO— Tali evenienze devono essere comunicate al Ministero secondo le modalità definite da questo provvedimento, che interessa sia gli operatori sanitari che i fabbricanti o i mandatari. Viene definito con precisione cosa debba intendersi per incidente e per mancato incidente.

Decreto del Ministero della Salute del 7 ottobre 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 282 del 3 dicembre 2005) ISTITUZIONE DEL REGISTRO NAZIONALE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DEGLI EMBRIONI FORMATI E DEI NATI A SEGUITO DELL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE MEDESIME— Viene istituito il registro nazionale, che persegue il fine di censire le strutture operanti sul territorio nazionale e consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche adottate e dei risultati conseguiti. Nel registro sono raccolti: a) i dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali ed organizzativi delle strutture pubbliche e private che applicano tali tecniche; b) i dati relativi alle autorizzazioni, alle sospensioni e alle revoche; c) i dati anonimi anche aggregati, relativi alle coppie che accedono a tali tecniche, agli embrioni formati ed ai nati a seguito delle medesime tecniche, ecc, trattati per finalità statistiche o scientifiche.

Decreto del Ministero della Salute del 21 novembre 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 283 del 5 dicembre 2005) AGGIORNAMENTO DEI SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE ADOTTATI PER LA CODIFICA DELLE INFORMAZIONI CLINICHE, CONTENUTE NELLA SCHEDA DI DIMISSIONE OSPEDALIERA, E PER LA REMUNERAZIONE DELLE PRESTAZIONI OSPEDALIERE.— Le informazioni di carattere clinico contenute nella scheda di dimissione ospedaliera, quali la diagnosi principale, le diagnosi secondarie, l'intervento chirurgico principale o parto, gli interventi chirurgici secondari o le procedure diagnostiche e terapeutiche secondarie devono essere codificate utilizzando la versione italiana 2002 della International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modification (ICD9CM), e le successive modificazioni ed integrazioni, o le eventuali revisioni. Per la remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera, è adottata la versione 19 del sistema di classificazione delle prestazioni ospedaliere Diagnosis Related Groups (DRG), e modificazioni o integrazioni.

Decreto-legge n. 250 del 5 dicembre 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 284 del 6 dicembre 2005) (Pag. 11)

Testosterone ed Alzheimer: poco utile

Può il testosterone aiutare i pazienti con l'Alzheimer? Questa è la domanda che ha portato un gruppo di ricercatori (1) a sperimentare quanto il testosterone influenzi le capacità cognitive e la qualità della vita in pazienti con il disturbo di Alzheimer.

Lo studio è stato condotto su sedici uomini, maschi, malati di Alzheimer, e 22 uomini, maschi, sani, utilizzati come gruppo di controllo.

Ad entrambi i gruppi sono stati somministrati, in modo randomizzato, testosterone sotto forma di gel idroalcolico applicato sulla pelle oppure placebo.

I risultati sono stati poi raccolti mediante una batteria di test finalizzati ad evidenziare le capacità cognitive:

-Alzheimer's Disease Assessment Scale—Cognitive Subscale

-California Verbal Learning Test
-Block Design Subtest
-Judgment of Line Orientation,
-Developmental Test of Visual-Motor Integration
-Neuropsychiatric Inventory
-Clinician's Interview-Based Impression of Change
-Quality of Life—Alzheimer Disease Scale
Sono stati quindi analizzati gli eventuali miglioramenti nelle aree principali di funzionamento: le capacità cognitive, la qualità della vita, il funzionamento globale e i sintomi neuropsichiatrici.

I risultati sono stati in parte positivi: si è osservato un significativo miglioramento della qualità della vita (registrato mediante la scala di qualità della vita nella versione per i parenti), ma non è stato notato miglio-

ramento per quanto riguarda le funzioni cognitive.

Concludendo, è possibile affermare che la somministrazione del testosterone nei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer può essere utile per migliorare la loro qualità della vita, ma non per recuperare le funzioni cognitive ormai compromesse.

Guido Zamperini

Fonte: Arch Neurol. 2006;63

(1)

Po H. Lu, PsyD; Donna A. Masterman, MD; Ruth Mulnard, PhD; Carl Cotman, PhD; Bruce Miller, MD; Kristine Yaffe, MD; Erin Reback, BS; Verna Porter, MD; Ronald Swerdlow, MD; Jeffrey L. Cummings, MD

L' esposizione alla luce artificiale favorisce la cancerogenesi?

Lavorare di notte fa male?

Probabilmente più di quanto si potrebbe pensare.

In una ricerca condotta su cavie, un gruppo di ricercatori (1) ha notato che l'esposizione alla luce artificiale notturna provoca una soppressione della produzione della melatonina ed un relativo incremento di alcuni acidi (linoleic acid, 13-hydroxyoctadecadienoic acid) nel sangue, indicatori di una possibile insorgenza tumorale.

Gli stessi ricercatori hanno analizzato anche il sangue di alcune donne, in età fertile, in tre

differenti momenti della giornata: di giorno, di notte (al buio) e di notte ma durante una stimolazione mediante luce artificiale.

Anche nell'essere umano si è visto lo stesso fenomeno già osservato nelle cavie.

E' possibile dire, quindi, seppure con molta prudenza e in attesa dell' indispensabile conferma mediante studi più approfonditi, che la luce artificiale, modificando i ritmi circadiani normali e la fisiologica iniezione di alcune sostanze endogene, può contribuire in modo concreto all' insorgenza di alcune forme tumorali.

Guido Zamperini

Fonte: *Cancer Research* 65, 11174-11184, December 1, 2005

(1)

David E. Blask, George C. Brainard, Robert T. Dauchy, John P. Hanifin, Leslie K. Davidson, Jean A. Krause, Leonard A. Sauer, Moises A. Rivera-Bermudez, Margarita L. Dubocovich, Samar A. Jasser, Darin T. Lynch, Mark D. Rollag, Frederick Zalatan

COSA FARE SE...? (Pronto Soccorso Normativo per Medici di Famiglia, a cura di DZ)

D.: Cosa faccio se un paziente mi chiede di non indicare la diagnosi nel suo certificato?

R.: La prassi migliore, quella che non può dare origine a nessuna contestazione, è la seguente: stilare il certificato in doppia copia; sulla prima copia scrivere "omessa diagnosi per espressa volontà del paziente", la seconda copia invece sarà completa di diagnosi. Entrambe le copie andranno consegnate al paziente il quale potrà inoltrare al datore di lavoro quella senza diagnosi e mantenere quella con diagnosi per eventuali visite di controllo o per verifiche fiscali.

Sono possibili altre procedure: scrivere nel certificato (e far sottoscrivere dal paziente "omessa diagnosi per volontà dell'interessato". In alcuni casi particolari, poi, la legge prevede espressamente che il medico non debba indicare la diagnosi, come nel caso di interruzione volontaria di gravidanza. In alcuni casi possono però riscontrarsi conflitti tra diverse normative.

D.: Cosa faccio se un paziente che ha avuto un infortunio riprende il lavoro ma continua a chiedermi certificati di malattia per la propria Assicurazione?

R.: Posso farli senz'altro qualora ne riscontrassi l'effettiva rispondenza al vero.

Infatti l'inabilità lavorativa, che riguarda la ripresa del lavoro, non corrisponde necessariamente alla "durata della malattia" che invece interessa le eventuali società assicurative. In altre parole il paziente, pur essendo ancora "malato" (e cioè affetto da un processo patologico ancora in fase evolutiva) potrebbe tuttavia aver recuperato la sua idoneità lavorativa e quindi aver ripreso la propria attività.

Quindi i certificati di malattia per infortunio o per postumi di sinistro non devono corrispondere necessariamente al periodo di riposo dal lavoro ma possono essere stilati, ovviamente se corrispondenti al vero, anche per soggetti che abbiano ripreso il lavoro.

D.: Come mi regolo se mi viene richiesto di compilare un certificato INAIL per uno studente che si sia fatto male a scuola?

R.: Lo posso compilare tranquillamente.

Infatti la tutela INAIL non è riservata solo ai soggetti in attività lavorativa ma comprende anche altre categorie tra cui gli studenti di scuole tecniche o professionali che sono protetti in caso di infortunio nello svolgimento di attività di laboratorio o simili. Nessun problema quindi

Cancro al seno: lo yoga aiuta a superare il trauma

Uno studio condotto da Nicole Culos-Reed S, della facoltà di Kinesiology dell'università di Calgary, in Canada, cerca di verificare gli eventuali effetti positivi delle pratiche di yoga nei sopravvissuti di cancro al seno, e vedere se lo yoga era più efficace della normale attività fisica nel diminuire gli effetti secondari del trattamento antitumorale (affaticamento, nausea).

Lo studio è stato condotto in doppio cieco: sono stati costituiti due gruppi (somministrazione (T=20) e controllo (T=18)), e i partecipanti sono stati assegnati

casualmente a uno dei due. A tutti i partecipanti è stato somministrato un test prima e dopo il periodo di trattamento (7 settimane). Le differenze significative fra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo sono state viste fondamentalmente nella qualità della vita e nella sfera emotiva.

E' inoltre presente un trend di differenze fra i due gruppi, nella direzione prevista, per quanto riguarda l'irritabilità, i sintomi gastrointestinali, la disorganizzazione cognitiva, il disturbo dell'umore, la tensione nervosa, la depressione e la confusione.

Concludendo possiamo affermare che lo

yoga aiuta in senso positivo i sopravvissuti del tumore al seno più che la semplice attività fisica indifferenziata.

E' chiaro che lo studio porta alcuni limiti: la numerosità del campione, la particolarità del tumore, il fatto che il campione sia stato per forza di cose femminile, e la durata del trattamento limitato a 7 settimane. E' comunque indubbio il contributo dato al trattamento dei pazienti oncologici.

Guido Zamperini

Fonte: Psychooncology. 2005 Dec 23

News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale) a cura di Marco Venuti

Quixil - Estensione delle indicazioni terapeutiche:

"E' utilizzato come trattamento di sostegno in chirurgia, per facilitare l'emostasi laddove le tecniche chirurgiche standard risultino non sufficienti. L'efficacia è stata dimostrata in interventi di chirurgia epatica ed ortopedica."

Transtec, Triquisic - Modifica dello schema posologico:

estensione del periodo di applicazione del cerotto da 72 ore a 96 ore

Thymoglobuline - Modifica delle indicazioni terapeutiche, della posologia e delle modalità di somministrazione. Le nuove indicazioni terapeutiche sono: "trapianti d'organo per la profilassi e il trattamento delle crisi di rigetto dopo trapianto di rene, cuore, fegato, pancreas; trattamento dell'anemia aplastica quando le altre terapie sono inefficaci e per la profilassi, nell'adulto, della malattia acuta e cronica da trapianto verso ospite (Graft versus Host Disease, GvHD)".

Non vengono riportate le modifiche a carico della posologia e delle modalità di somministrazione.

Folina - Modificate le indicazioni per quanto all'uso in gravidanza e durante l'allattamento:

"L'uso del farmaco non è controindicato in gravidanza e in corso di allattamento. Non vi sono dati di sicurezza per un impiego a dosi superiori a 4-5 mg/die; pertanto in tali situazioni la dose giornaliera non deve superare i 5 mg"

(da pag. 10) MISURE URGENTI IN MATERIA DI UNIVERSITA', BENI CULTURALI ED IN FAVORE DI SOGGETTI AFFETTI DA GRAVI PATOLOGIE, NONCHE' IN TEMA DI RINEGOZIAZIONE DI MUTUI— Deve essere emanato entro 60 giorni dall'entrata in vigore della legge di conversione di questo decreto-legge, un DM che inserisca la sindrome da talidomide (nelle forme dell'amelia, emimelia, focomelia e macromelia) tra le patologie che danno diritto all'esenzione dalla partecipazione alla spesa per le correlate prestazioni sanitarie.