

SCIENZA E PROFESSIONE

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

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

Versione ufficiale delle **"PILLOLE" DI MEDICINA TELEMATICA**

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

Redazione

Luca Puccetti
(webmaster)

Marco Venuti
(aggiornamento legale)

Renato Rossi
(coordinatore)

Giuseppe Ressa
(redattore)

Guido Zamperini
(redattore)

Per riceverla gratuitamente:
richiesta a
daniele.zamperini@fastwebnet.it

**Materiale precedentemente
pubblicato:**

Oltre 1700 articoli e varie risorse aggiuntive consultabili su <http://www.pillole.org/> il nuovo sito completo ed aggiornato, oppure su <http://zamperini.tripod.com>

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

Indice generale

- Avvisi Importanti (pag.2)
- News Prescrittive dalla G.U. (pag 2)
- Antidepressivi e rischio di suicidio (pag 3)
- Peptidi natriuretici nella valutazione del coronaropatico stabile (pag 3)
- Ximelagatran sostituirà il warfarin come antitrombotico? (pag 4)
- HCC: rischio influenzato da genotipo e carica virale (pag 4)
- Una nuova terapia per la cistite interstiziale (pag 5)
- ASA in intolleranti all'ASA: se necessario si può! (pag 5)
- I fattori di rischio della neuropatia nel diabete tipo 1 (pag 5)
- Nella dispepsia il "test and treat" e' preferibile all'endoscopia (pag 6)
- Disturbi del comportamento nella demenza: un rebus che aspetta ancora una soluzione (pag 6)
- Emicrania aumenterebbe rischio ictus (pag 6)
- Espressione genica predice metastasi in k mammella con linfonodi negativi (pag 7)
- L'infezione da Helicobacter Pylori (HP) può ridurre il rischio di cancro esofageo (pag 7)
- Pericoloso per il cardiopatico sospendere l'aspirinina anche per pochi giorni (pag 7)
- Infarto miocardico acuto: bene l'eparina a basso peso molecolare ma non la soluzione GIK (pag 8)
- Troppi miti sbagliati sulla stipsi cronica (pag 8)
- Modificata scheda tecnica dei farmaci contenenti etoricoxib (pag 9)
- Mammografia PET con FDG rileva piccoli tumori al seno (pag 10)
- Principali Novità in gazzetta ufficiale (pag 10)

MEDICINA LEGALE E NORMATIVA SANITARIA

Di Daniele Zamperini per ASMLUC: Associazione Specialisti in Medicina Legale Università Cattolica.

- Il contagio silente da HCV non dà diritto a rendita INAIL (pag 11)
- E' punibile il genitore che ometta la vaccinazione obbligatoria per il figlio (pag 11)
- Il medico e la legge, cap. 16: La responsabilità civile degli enti ospedalieri (pag 12)
- Il medico e la legge, cap. 17: Omeopatia e responsabilità professionale: un'ipotesi di studio (pag 13)

Avvisi Importanti

Novità assoluta in Italia e forse nel mondo. Distillato il meglio delle migliori liste di discussione.

Nasce la COMUNITA' MEDICA TELEMATICA (COMETE), federazione di liste di discussione di cui fanno attualmente parte:

Ippocrate (Argomenti esclusivamente clinici, di Enzo Brizio)

Med-Net (Informatica medica e argomenti collaterali, di Giorgio Lazzari)

Promed-Galileo (Collegata all'omonima Società Scientifica, Pres. Luca Puccetti)

Lexmedica (Med.legale e normativa professionale, moderata da Marco Venuti e D.Z.)

Medicina del Territorio (lista "generalista" di Daniele Zamperini).

I contributi più importanti o stimolanti di queste liste vengono raccolti su un apposito forum, AGORA' MEDICA, dove tutti possono consultare gli argomenti preferiti e partecipare direttamente alla discussione, senza "rumore di fondo" o sterili chiacchiere prive di utilità.

Il forum (www.pillole.org) è moderato da Renato Rossi e Giuseppe Ressa.

Provare per credere.

Sono graditi collaboratori per:

- Segnalazione di informazioni e recensioni, scrittura di articoli di interesse professionale.

- Collaborazione tecnico-informatica per la rivista mensile e/o per il sito web.

Non possiamo offrire denaro (le nostre sono opere amatoriali, per spirito di servizio) ma il giusto pubblico riconoscimento.

Continua la pubblicazione settimanale del "Manuale di clinica pratica"

sul sito <http://www.pillole.org/>, di R. Rossi, G. Ressa, e altri, di libero uso purché personale; per uso commerciale o altro occorre il consenso degli autori. Indice su <http://www.pillole.org/public/aspnuke/indicelibro.asp>

Il Medico e la Legge

Continua la pubblicazione a puntate del compendio legale sulla Responsabilità del Medico, dell'Avv. Nicola Todeschini. La versione integrale scaricabile e disponibile su <http://www.pillole.org/> e su <http://www.scienzaeprofessione.it/>

Associazione Scientifica Nazionale Promed-Galileo (affiliata FISM).

Un importante sbocco culturale. Presidente: Dott. Luca Puccetti (Pisa) Informazioni generali e collegamenti al sito Per informazioni o iscrizioni scrivere a lucpucce@promedgalileo.org

News prescrittive (dalla G. U.)

di Marco Venuti

Singular, Lukair, Montegen - Modificate le indicazioni terapeutiche: "«nome specialità» può essere utilizzato anche per il trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti in cui «nome specialità» è indicato nell'asma".

Fludara - Modifica delle indicazioni terapeutiche: "trattamento della leucemia linfatica cronica (LCC) della linea B in pazienti con sufficiente riserva midollare. Il trattamento di prima linea con Fludara deve essere iniziato solo in pazienti con patologia avanzata, stadio Rai III/IV (stadio Binet C), o stadio RAI I/II (stadio Binet A/B), dove il paziente mostri sintomi relativi alla malattia o è evidente la progressione della malattia".

Simetrans - Modificate le indicazioni

terapeutiche: le nuove indicazioni sono:

"meteorismo gastro-enterico e aerofagia dell'adulto".

Tolta l'indicazione nel lattante e nel bambino

Totalip, Torvast, Lipitor, Xarator - Sono stati aggiunti due effetti indesiderati: ipoestesia e tinnito

Nopar - Modificate le indicazioni terapeutiche. Le nuove indicazioni sono:

"Quando si ritiene opportuno un trattamento con un farmaco dopamino agonista, la pergolide è indicata come terapia di seconda linea in pazienti intolleranti alla terapia con farmaci non derivati dall'ergotamina o che non abbiano risposto a tale terapia, sia in monoterapia che in associazione alla levodopa (in associazione con un inibitore periferico della decarbossilasi) nel trattamento dei segni e sintomi della malattia di Parkinson.

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico

specialista. Il beneficio derivante da un trattamento continuato deve essere controllato periodicamente tenendo conto del rischio di reazioni fibrotiche e di valvulopatia".

Modificato il paragrafo posologia e modo di somministrazione:

"viene raccomandato di evitare la somministrazione di dosaggi superiori a 5 mg/die (5000 mcg/die), sia in monoterapia che in associazione e levodopa, con una cross-reference al 4.4 (Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso), nella quale si precisa il possibile ruolo di dosaggi superiori a quelli raccomandati (o di un'aumentata esposizione cumulativa al farmaco) nell'incrementare il rischio di valvulopatia fibrotica".

Modificati anche i paragrafi controindicazioni (storia di disturbi fibrotici e evidenza anatomica di valvulopatia cardiaca a qualsiasi livello valvolare) e speciali avvertenze e precauzioni per l'uso per quanto all'inserimento (fibrosi e valvulopatia cardiaca).

Antidepressivi e rischio di suicidio

Tre studi pubblicati nello stesso numero del BMJ hanno esaminato la questione della terapia antidepressiva e del rischio di suicidio.

In un primo studio [1] è stata effettuata una revisione sistematica di RCT in cui gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono stati paragonati a placebo o ad altre terapie (702 RCT per oltre 87.000 pazienti). Gli autori hanno trovato che l'uso degli SSRI era associato ad un rischio doppio di suicidio o di tentativi non riusciti di suicidio rispetto al placebo o ad altri trattamenti diversi dai triciclici ma non c'erano differenze tra SSRI e triciclici. Gli autori avvertono che gli studi esaminati possono avere numerosi limitazioni e portare ad una sottostima del rischio. Il secondo studio [2] è una meta-analisi che ha considerato anche trias non pubblicati (477 trials per un totale di 40.000 pazienti). Gli autori sono giunti alla conclusione che non possono essere esclusi né importanti benefici degli SSRI rispetto al placebo né importanti pericoli di aumento del rischio di suicidio: vi è una certa evidenza di aumento del rischio di autolesionismo non fatale ma nessuna prova di un aumento dei suicidi; comunque la durata degli studi è troppo breve per poter arrivare a

conclusioni sicure circa gli effetti a lungo termine. Nel terzo studio [3], di tipo caso-controllo, con una coorte di oltre 146.000 pazienti, è stato trovato che chi usa SSRI non ha un rischio suicidario superiore a chi usa triciclici, ma risulta una evidenza debole che questo rischio possa essere aumentato nei pazienti più giovani (età < 18 anni).

Fonte:

1. Fergusson D et al. *BMJ* 2005 Feb 19; 330:396

2. Gunnell D et al. *BMJ* 2005 Feb 19; 330:385

3. Martinez C et al. *BMJ* 2005 Feb 19; 330:389

Commento di Renato Rossi

Gli SSRI sono farmaci largamente prescritti nei pazienti depressi e in questi ultimi anni hanno quasi del tutto sostituito i triciclici per la loro maggior maneggevolezza posologica, anche se l'efficacia è probabilmente sovrapponibile ai farmaci più datati. Recenti studi hanno però messo in dubbio l'opportunità dell'uso degli SSRI nei bambini e negli adolescenti perché vi sarebbe un aumento del rischio di suicidio in questa particolare popolazione di depressi.

Questi tre nuovi studi pubblicati dal BMJ permettono di osservare il problema considerando dati derivanti da fonti diverse, RCT pubblicati e non pubblicati e uno studio osservazionale. I dati derivanti dagli RCT possono però

essere incompleti perché in genere questi studi hanno avuto una durata troppo breve per poter valutare appieno i benefici e i rischi nel lungo termine. Gli studi osservazionali invece possono essere gravati da bias di selezione nonostante tutti gli sforzi che gli autori hanno fatto per eliminare fattori di confondimento. In ogni caso alcune conclusioni possono essere tratte:

- 1) per gli SSRI, almeno negli adulti, non è possibile emettere per ora un giudizio di colpevolezza ma neppure di assoluzione (diciamo che per il momento il giudizio è sospeso in attesa di nuovi dati)
- 2) nei bambini e negli adolescenti un certo rischio sembra esserci per cui in questi pazienti è necessaria estrema cautela prima di prescrivere un trattamento antidepressivo
- 3) l'utilità dei farmaci antidepressivi è stata dimostrata nelle forme moderate e gravi di depressione, mentre non è noto se essi debbano essere usati nelle forme più lievi, che sono quelle viste più frequentemente in Medicina Generale e che possono spesso essere trattate con counselling e attento follow-up.

Peptidi natriuretici nella valutazione del coronaropatico stabile

Per stabilire se vi è una relazione tra le concentrazioni del peptide natriuretico di tipo B N-terminale (NT-pro-BNP) e la mortalità in soggetti con coronaropatia stabile sono stati esaminati 1034 pazienti ricoverati per eseguire una coronaropatia a causa di sintomi o segni suggestivi di cardiopatia ischemica. È stata poi determinata la mortalità da tutte le cause in media dopo un follow-up di 9 anni. Al termine del follow-up erano morti 228 pazienti. I livelli di NT-pro-BNP erano significativamente più bassi nei soggetti sopravvissuti rispetto a quelli che erano deceduti (120 pg/ml vs 368 pg/ml in media). I pazienti che mostravano i valori più elevati di BNP erano più anziani, avevano una frazione di eiezione più bassa, spesso un pregresso infarto miocardico,

diabete o segni clinici di malattia coronarica più grave, una clearance della creatinina più compromessa.

Fonte:

Kragelund C et al. *N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease. N Engl J Med* 2005 Feb 17;

352:666-675

Commento di Renato Rossi

I peptidi natriuretici sono entrati in questi ultimi anni nell'uso clinico. All'inizio vennero proposti per discriminare pazienti con dispnea acuta di origine cardiaca, poi sono stati proposti come mezzo per la diagnosi di scompenso cardiaco. Tuttavia recentemente è stato dimostrato che valori ematici elevati di BNP sono un fattore prognostico sfavorevole nei soggetti con infarto miocardico o con angina instabile. Questo studio dimostra che la cosa vale anche per i pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica stabile. Se ulteriori studi confermeranno questi dati è probabile che in futuro, per stratificare la prognosi di

questi pazienti, oltre ai classici fattori di rischio già noti come l'età avanzata, la presenza di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, diabete, insufficienza renale, gravità del quadro clinico sintomatologico, fumo, presenza o meno di diabete ecc., si userà anche la determinazione del peptide natriuretico di tipo B: valori elevati sono associati ad un aumento della mortalità a lungo termine in maniera indipendente dagli altri fattori di rischio.

Ximelagatran sostituirà il warfarin come antitrombotico?

Ximelagatran è un inibitore diretto della trombina che in futuro potrebbe essere usato in alternativa al warfarin nella fibrillazione atriale non valvolare e nella trombosi venosa profonda.

In un primo studio [1], denominato THRIVE (Thrombin Inhibitor in Venous Thromboembolism) sono stati arruolati 2489 pazienti affetti da trombosi venosa profonda, randomizzati al trattamento standard (enoxaparina seguita da warfarin con target INR tra 2 e 3) oppure ximelagatran 36 mg due volte al giorno. Dopo un follow-up di 6 mesi il rischio di recidiva di TVP fu del 2,1% nel gruppo ximelagatran e del 2% nel gruppo di controllo; il rischio di emorragie gravi fu rispettivamente dell'1,3% e del 2,2% mentre quello di morte di 2,3% vs 3,4%. Per contro l'aumento delle transaminasi si verificò nel 9,6% del gruppo ximelagatran vs 2% nel gruppo controllo. Anche gli eventi coronarici furono più frequenti nel gruppo ximelagatran (0,8% vs 0,08%). Gli autori concludono che ximelagatran è equivalente al trattamento standard nella TVP. L'aumento degli indici epatici richiede però un monitoraggio frequente della terapia mentre la possibilità che ximelagatran sia gravato da una maggior percentuale di eventi coronarici richiede ulteriori studi.

Nel secondo studio [2] detto SPORTIF V (Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation) sono stati reclutati 3922 pazienti con fibrillazione atriale cronica e almeno un altro fattore di rischio per stroke, randomizzati a warfarin (target INR tra 2 e 3) oppure a ximelagatran 36 mg due volte al giorno. Dopo un follow-up di 20 mesi vennero valutati

la frequenza di stroke e di eventi embolici, che fu simile nei due gruppi (1,6% per ximelagatran e 1,2% per warfarin). Anche la mortalità totale e la percentuale di emorragie gravi fu simile tra i due trattamenti mentre emorragie minori furono meno frequenti con ximelagatran. Un aumento delle transaminasi si verificò nel 6% dei pazienti del gruppo ximelagatran. In questo gruppo un paziente sviluppò una necrosi epatica e un altro morì per un'emorragia gastrointestinale.

Fonte: 1. Fiessinger J-N et al for the THRIVE Treatment Study Investigators..

Ximelagatran vs Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Treatment

of Deep Vein Thrombosis. A Randomized Trial. JAMA. 2005 Feb 9;293:681-689.

2. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators.

Ximelagatran vs Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular

Atrial Fibrillation. A Randomized Trial. JAMA. 2005 Feb 9; 293:690-698.

Commento di Renato Rossi

Ximelagatran, a differenza del warfarin, ha un effetto antitrombotico immediato ed è completamente eliminato dai reni in 12 ore. Inoltre può essere somministrato in dosi fisse senza necessità di monitoraggio coagulativo.

In studi precedenti ximelagatran, si è dimostrato più efficace dell'eparina a basso peso molecolare nella prevenzione del tromboembolismo venoso dopo artroprotesi (Eriksson BI et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. Lancet 2002; 360: 1441-47). Inoltre associato all'asa si è dimostrato superiore all'asa da solo nelle sindromi coronariche acute (Wal-

lentin L et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 789-97). Il primo studio in pazienti con fibrillazione atriale (Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Lancet 2003; 362: 1691-1698) aveva randomizzato 3410 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare a ximelagatran (36 mg bid) o warfarin (target INR tra 2 e 3). L'end-point esaminato (stroke ed embolismo sistemico) si verificò nel 2,3% del gruppo ximelagatran e nel 3,3% del gruppo warfarin (differenza non significativa). Lo studio era in aperto ed è durato, in media, 17,4 mesi. Gli episodi di sanguinamento maggiori erano simili nei due gruppi, quelli minori sono stati più frequenti nel gruppo warfarin. Lo studio SPORTIF V era già stato reso pubblico all'American Heart Association Scientific Sessions di Orlando nel novembre 2003. Praticamente è identico al precedente ma è in doppio cieco. Sommati insieme i risultati dei due studi nella fibrillazione atriale mostrano che ximelagatran e warfarin si equivalgono: la percentuale di stroke o embolismo sistemico è stata del 2,5% con entrambi i farmaci.

Dovremo sostituire il warfarin con questo nuovo farmaco? In realtà ximelagatran mostra alcuni problemi di sicurezza a livello epatico e per ora non sappiamo se si tratti di un effetto di poca importanza. Desta inoltre qualche preoccupazione l'aumento degli eventi coronarici rispetto alla terapia standard evidenziato dallo studio THRIVE. Giova ricordare che nel settembre 2004 un panel di esperti della FDA ha espresso dubbi circa l'efficacia e la sicurezza di ximelagatran soprattutto per l'uso a lungo termine per i possibili effetti tossici a livello epatico (Medscape Medical News, 2004 sept 13. al sito internet: www.medscape.com).

Sarà opportuno attendere i risultati di ulteriori studi prima di mandare in pensione il glorioso warfarin.

HCC: rischio influenzato da genotipo e carica virale

Elevati livelli ematici di HBV DNA ed il genotipo C dell'HBV sono associati ad un aumento del rischio di insorgenza di epatocarcinoma (HCC). Il livello di HBV DNA, ed il genotipo C dell'HBV aumentano il rischio di HCC. Il genotipo C è in causa in circa il 60 per cento di tutti i casi di HCC.

Solo in una frazione dei portatori di HBV si assiste allo sviluppo del tumore. La presenza di livelli di Hbv DNA superiori a 4,22log₁₀ copie/ml comporta almeno il raddoppio del rischio di carcinoma epatocellulare. Questo limite definisce un valore di carica virale in base al quale valutare un trattamento in quanto in tal caso la risposta virologica può rappresentare un miglioramento clinico a lungo termine. L'approccio più sicuro per ridur-

re la mortalità da tumore epatico consiste nella prevenzione primaria del carcinoma epatocellulare mediante la vaccinazione anti-Hbv universale. (J Natl Cancer Inst 2005; 97: 245-6 e 265-72)

Una nuova terapia per la cistite interstiziale

In questo studio 82 pazienti con nuova diagnosi di cistite interstiziale sono stati suddivisi in due gruppi. Ai pazienti del gruppo 1 veniva instillata in vescica una soluzione di 40.000 U di eparina, 3 ml di sodio bicarbonato al 3,8% e 8 ml di lidocaina all'1% (80 mg). Ai pazienti del gruppo 2 veniva instillata una soluzione uguale ma con lidocaina alla concentrazione del 2% (160 mg).

Dopo la prima instillazione il 75% dei pazienti del gruppo 1 e il 94% dei pazienti del gruppo 2 mostravano un miglioramento significativo dei sintomi, una differenza statisticamente significativa. Dei 35 pazienti del gruppo 2, venti si dichiararono disposti a proseguire il trattamento (3 instillazioni

alla settimana per 2 settimane). Di questi l'80% mostrava un miglioramento della sintomatologia che si manteneva per 48 ore dall'ultima instillazione.

Fonte:
Parson L et al. Urology. 2005 January; 65:45-48

Commento di Renato Rossi

La cistite interstiziale è una affezione cronica che colpisce essenzialmente le donne e la cui causa è sconosciuta. È caratterizzata da dolore pelvico, frequenza, urgenza, pollachiuria e talora ematuria. La diagnosi è endoscopica ed istologica: infiltrazione flogistica con ulcere e cicatrici della mucosa che provocano una contrattura della muscolatura vescicale con riduzione della capacità urinaria. Per la terapia sono stati proposti la distensione vescicale (che però dà solo un miglioramento temporaneo della sintomatologia), farmaci anticolinergici e antidepressivi, ma con risultati deluden-

ti. La somministrazione orale di eparina di (pentosan polisolfato sodico) ha dimostrato una certa efficacia ma richiede parecchie settimane o mesi per produrre una riduzione dei sintomi. Questo nuovo approccio (instillazione vescicale di una soluzione di eparina, lidocaina al 2% e sodio bicarbonato usato con lo scopo di alcalinizzare il preparato) può essere un trattamento utile nel breve periodo ma richiede una procedura invasiva, anche se finora si è dimostrato l'unico mezzo in grado di migliorare i sintomi in poco tempo.

ASA in intolleranti all'ASA: se necessario si può!

Nei casi in cui la somministrazione di acido acetilsalicilico sia imperativa, come dopo stent, una desensibilizzazione rapida può consentire la somministrazione anche a soggetti intolleranti all'ASA.

Sono stati studiati 16 pazienti intolleranti all'ASA che presentavano per cause cardiologiche un'indicazione imperativa all'impiego di ASA. La

tecnica usata è stata quella di una desensibilizzazione rapida con basse dosi crescenti di ASA. In 14 pazienti, è stato possibile reintrodurre ASA con successo, ed in 11 di costoro il posizionamento di uno stent ha avuto successo senza conseguenze. Due pazienti hanno sviluppato reazioni allergiche transitorie, ed in uno di questi un tentativo desensibilizzante, effettuato dopo 48 ore dal primo, ha avuto successo. Non sono state osservate reazioni allergiche tardive o eventi avversi a livello cardiovascolare nel corso di un follow-up medio di 14 mesi.

Conclusioni: una procedura desensibilizzante rapida può consentire la somministrazione di ASA a dosi terapeutiche entro poche ore anche ai soggetti con storia di intolleranza all'aspirina.

Fonte: Am J Cardiol 2005; 95(4): 509-510

I fattori di rischio della neuropatia nel diabete tipo 1

In questo studio sono stati seguiti per oltre 7 anni 1172 soggetti affetti da diabete tipo 1. Al termine del follow-up la neuropatia si sviluppò in 276 di essi. I fattori più importanti associati all'insorgenza di neuropatia erano i livelli di glicemoglobina e la durata della malattia. Tuttavia, dopo aggiustamento per questi fattori, gli autori hanno trovato che il rischio di neuropatia era associato in modo statisticamente significativo con le seguenti condizioni: elevati livelli di colesterolo LDL e trigliceridi, elevato BMI, elevati livelli di fattore di von Willebrand, elevati livelli di escrezione urinaria di albumina, ipertensione e fumo. La presenza di una malattia cardiovascolare al baseline raddoppiava il rischio di neuropatia indipendentemente dalla presenza di altri fattori

di rischio.

Fonte:
Tesfaye S et al. for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. N Engl J Med 2005 Jan 27; 352:341-350

Commento di Renato Rossi

Non ci sono attualmente trattamenti efficaci per la neuropatia diabetica. L'unica misura che finora si è dimostrata utile nel ridurre questa complicanza è il controllo glicemico. Infatti lo studio DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) ha dimostrato che, nel diabete tipo 1, la terapia insulinica aggressiva (rispetto a modalità di trattamento più convenzionali) riduce i livelli glicemici e la progressione della microangiopatia (N Engl J Med 1993; 329:977) e che i benefici si mantengono a lungo (N Engl J Med 2000; 342:381).

Questo studio osservazionale prospettico, effettuato sempre in diabetici di tipo 1, evidenzia come i fattori associati

allo sviluppo di neuropatia diabetica siano non solo il controllo glicemico e la durata della malattia ma anche una serie di condizioni potenzialmente trattabili (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, obesità, ipertensione, fumo, albuminuria).

Il trattamento aggressivo di queste condizioni potrebbe portare ad una riduzione del rischio di sviluppo di neuropatia oltre ad avere ripercussioni favorevoli sul rischio cardiovascolare. È possibile inoltre che quanto evidenziato per il diabete tipo 1 sia valido anche per il diabete tipo 2.

Nella dispepsia il "test and treat" e' preferibile alla immediata endoscopia

In questo studio sono stati reclutati 500 soggetti con un quadro clinico di sindrome dispeptica, successivamente randomizzati alla cosiddetta strategia "test and treat" oppure all'esame endoscopico. L'età media dei soggetti era di 45 anni. Il 28% risultò avere una infezione da *Helicobacter Pylori*. Durante il follow-up (mediamente di 6,7 anni) risultò che non vi era alcuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda la sintomatologia. Tuttavia il gruppo sottoposto a "test and treat"

ebbe meno endoscopie e usò meno i farmaci antisecretori. Gli autori concludono che l'approccio "test and treat" alla dispepsia non altrimenti indagata è efficace come l'esecuzione immediata dell'endoscopia ma ha un rapporto costo/efficacia più favorevole.

Fonte:

Lassen AT et al. Gut December. 2004;53:1758-1763

Commento di Renato Rossi

L'approccio iniziale al paziente con dispepsia è ancora oggetto di dibattito. Le strategie proposte sono varie anche se ultimamente le linee guida consiglia-

no di sottoporre i pazienti senza sintomi di allarme e con età inferiore ai 50 anni al test per *Helicobacter Pylori* e alla successiva eradicazione se positivi. Questo studio porta un ulteriore contributo alle nostre conoscenze e dimostra che eseguire il test per la ricerca di HP (Urea Breath Test o ricerca degli antigeni fecali) è più conveniente che eseguire subito un esame gastroscopico. Un'altra strategia possibile è quella di eseguire un trattamento empirico con un antisecretivo riservando l'endoscopia ai soggetti che non rispondono alla terapia. Sarebbe stato interessante se lo studio avesse previsto un terzo gruppo di pazienti sottoposti a questo approccio.

Disturbi del comportamento nella demenza: un rebus che aspetta ancora una soluzione

In questo studio sono stati arruolati 80 pazienti di una casa di riposo inglese affetti da demenza e stato di agitazione psico-motoria, randomizzati a ricevere quetiapina, rivastigmina o placebo. A distanza di 6 e successivamente di 26 settimane sono stati valutati, mediante sistema a punteggio standardizzati, lo stato di agitazione e la funzione cognitiva. Nè la quetiapina nè la rivastigmina risultarono più efficaci del placebo nel ridurre l'agitazione, inoltre la quetiapina produceva un maggior declino cognitivo.

Fonte:

Ballard C et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial BMJ, doi:10.1136/bmj.38369.459988.8F (published 18 February 2005)

Commento di Renato Rossi

Nella demenza, sia quella di Alzheimer che quella vascolare, sono frequenti gli episodi di agitazione psico-motoria e di allucinazioni. In queste situazioni vengono prescritti gli antipsicotici, anche per lunghi periodi di tempo. Tuttavia una recente revisione della letteratura (JAMA. 2005 Feb 2; 293:596-608) conclude che per gli antipsicotici tipici l'efficacia è scarsa e gli effetti collaterali comuni mentre per gli atipici le migliori evidenze di efficacia riguardano olanzapina e risperidone. Tuttavia anche per quest'ultimi l'effetto è modesto e complicato da un aumento

del rischio di stroke, anche se per la verità uno studio di popolazione (Gill SS et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. BMJ 2005 Feb 26; 330:445) smentisce che vi siano differenze nel rischio di stroke tra antipsicotici tipici e atipici usati nella demenza.

Una revisione precedente suggeriva che non vi sono prove forti che gli atipici siano più efficaci degli antipsicotici tradizionali nel paziente demente (BMJ 2004 Jul 10; 329:75)

Lo studio riferito in questa pillola, anche se di piccole dimensioni, suggerisce che la quetiapina non è una alternativa efficace e sicura ad olanzapina e risperidone e che neppure la rivastigmina può essere considerata tale. Per il momento si deve concludere che non ci sono evidenze su quale debba essere il trattamento di scelta nei disturbi del comportamento associati alla demenza.

Emicrania aumenterebbe rischio ictus

Una revisione sistematica con metanalisi di studi osservazionali indicherebbe aumentata incidenza di ictus nei soggetti con emicrania.

Una revisione sistematica e relativa metanalisi di 14 studi osservazionali (11 caso-controllo e 3 di coorte) che ha dimostrato un aumento del rischio di ictus nei soggetti affetti da emicrania. La forma senza aura comporterebbe un rischio relativo di ictus pari a 2,16 (95% IC 1,89 - 2,48); l'emicrania con aura 2,27, (IC 1,61 - 3,19) e l'emicrania in donne che assumono contraccettivi orali 8,72 (IC 5,05 - 15,05) L'emicrania costituirebbe per gli Autori un fattore indipendente di rischio di ictus, con un rischio elevato nelle donne in trattamento con estrogeni.

Iperaggregabilità piastrinica e riduzione del flusso ematico cerebrale, entrambi presenti sia nell'emicrania che nell'ictus, i possibili meccanismi coinvolti.

Fonte: *BMJ 2005;330:63*

Commento di Luca Puccetti

Questa metanalisi contraddice i risultati di studi precedenti che non avevano trovato associazioni significative tra emicrania e rischio di insorgenza di ictus. Come sottolineato da Thomas, neurologo del St Mary's Hospital di Londra, in un editoriale pubblicato sullo stesso numero della rivista, la metanalisi presenta numerosi bias come differenze di popolazione, e presenza di numerosi fattori confondenti, non adeguatamente considerati che possono influire sul rischio di ictus. L'emicrania e l'ictus sono entità patologiche complesse e multifornite, su cui possono incidere molti fattori ed alcune condizioni cliniche associate come ad esempio una

sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Anche le terapie usate nell'emicrania, sia per la fase acuta sia per la profilassi, potrebbero rivestire un ruolo importante.

Inoltre alcuni degli studi considerati sono metodologicamente assai deboli come ad esempio gli studi caso-controllo. Pertanto, alla luce di queste considerazioni, le indicazioni della revisione appaiono solo indicative dell'esistenza di una possibile associazione che deve essere adeguatamente valutata con studi prospettici, dal disegno sperimentale molto più stringente e considerando i moltissimi confounding factors in gioco.

Espressione genica predice metastasi in k mammella con linfonodi negativi

Lo studio dell'espressione di alcuni geni in pazienti affette da carcinoma della mammella e linfonodi negativi può identificare quali pazienti svilupperanno metastasi entro 5 anni. Sono stati analizzati con il metodo Affymetrix Human U133a GeneChips, 22000 trascritti da RNA proveniente da campioni di 286 pazienti affetti da carcinoma mammario con linfonodi indenni non sottoposti a chemioterapia adiuvante.

E' stato identificato un pattern di espressività di 76 geni dei quali 60 per

pazienti con recettori estrogenici positivi (ER) e 16 per pazienti ER-negativi. Questo profilo ha dimostrato una sensibilità del 93% ed una specificità del 48%. Questo profilo genico si è rivelato altamente preciso nell'identificare i soggetti che sviluppano metastasi a distanza entro 5 anni (RR 5-55 [2-46-12-5]): Il pattern è risultato predittivo sia nelle 84 pazienti premenopausali (9-60 [2-28-40-5]), sia nelle 87 in postmenopausa (4-04 [1-57-10-4]), ed anche nelle 79 pazienti con tumori di 10-20 mm (14-1 [3-34-59-2]) nelle quali predire la prognosi è molto difficile.

Commento di Luca Puccetti

I risultati sono la conseguenza dell'applicazione della tecnica microarray

che consente di valutare con rapidità l'espressione di un rilevante numero di geni (fino a 40.000 in un unico microarray) mediante una tecnica microbioelettronica.

Data l'alta sensibilità e la bassa specificità di questo metodo esso appare teoricamente in grado di identificare le pazienti che avranno una prognosi favorevole e che dunque potrebbero evitare trattamenti chemioterapici adiuvanti. occorreranno ulteriori verifiche per validarlo e per valutare la sua reale applicabilità nella pratica clinica.

Fonte: *Lancet* 2005; 365: 671-79

L'infezione da Helicobacter Pylori (HP) può ridurre il rischio di cancro esofageo

Per studiare l'associazione tra infezione da HP e rischio di cancro esofageo è stato condotto uno studio caso-controllo su 128.992 soggetti che si erano sottoposti ad un check up sanitario negli anni '60. Durante il follow-up (durato da un minimo di 5 ad un massimo di 35 anni) 52 pazienti hanno sviluppato un adenocarcinoma esofageo. Confrontando questi pazienti con 3 controlli è stato trovato che il rischio di sviluppare un cancro esofageo è di 0,20 per i soggetti con infezione da HP rispetto a chi invece non è infetto. Questa associazione però è evidente solo per i pazienti che al momento del check up iniziale avevano meno di 50 anni e sembra essere indipendente dal fumo di sigaretta.

Fonte:

de Martel C et al. *J Infect Dis* 200-5;191:761-767.

Commento di Renato Rossi

Questo non è il primo studio che suggerisce un effetto protettivo dell'infezione da HP sul rischio di sviluppare un cancro dell'esofago. Si tratta di uno studio osservazionale ma con casistica molto cospicua e follow-up lunghissimo. L'argomento è dibattuto. Mentre nel mondo occidentale l'infezione da HP tende a farsi meno frequente a causa della terapia eradicante (non di rado effettuata in soggetti con indicazioni dubbie), la frequenza del cancro esofageo è in aumento.

Per spiegare l'associazione negativa tra infezione da HP e cancro esofageo si è ipotizzato che il batterio riduca la secrezione gastrica provocando una gastrite atrofica e riducendo così il possibile reflusso G-E, il rischio di esofago di Barrett e di neoplasia dell'esofago.

fago. Per questa ragione, per esempio, l'eradicazione in soggetti con GERD peggiorerebbe il quadro clinico, secondo alcuni autori.

D'altra parte HP causa l'ulcera peptica e può aumentare il rischio di cancro e di linfoma gastrico. Studi futuri probabilmente faranno chiarezza su questi ed altri aspetti della questione. Per il momento il medico pratico si domanda quando convenga procedere alla eradicazione: sarà bene per ora attenersi alle indicazioni condivise (ulcera peptica, gastrite atrofica, linfoma MALT, pregresso cancro gastrico, parenti di primo grado con cancro gastrico). Altre indicazioni possibili sono soggetti con GERD che devono assumere antiscietivi a lungo termine e a dosi elevate e chi deve essere trattato con FANS per molto tempo ed è a rischio di complicanze gastro-intestinali (pregressa emorragia G-I, pregressa ulcera, ecc.)

Pericoloso per il cardiopatico sospendere l'aspirina anche per pochi giorni

In questo studio sono stati analizzati i dati di 1236 soggetti ricoverati in ospedale per la comparsa di una sindrome coronarica acuta. Di questi pazienti circa un quarto (383) erano noti per essere affetti da malattia coronarica e avrebbero dovuto assumere farmaci specifici.

In 51 di questi soggetti, invece, l'aspirina era stata sospesa da meno di un mese. In media l'evento coronarico è avvenuto a distanza di 10 giorni dalla sospensione dell'antiaggregante e nel 20% dei casi la trombosi era avvenuta a livello di uno stent coronarico non

medicato.

I motivi per i quali era stata sospesa l'aspirina erano in primo luogo la mancata compliance del paziente, oppure perchè il soggetto si doveva sottoporre ad una cura dentaria o perchè era in previsione un esame endoscopico o un intervento di chirurgia minore o ancora a causa di un sanguinamento.

Fonte:

J Am Coll Cardiol 2005;45:456-459

Commento di Renato Rossi

Questo studio è abbastanza allarmante perchè ci dice che la sospensione dell'aspirina in soggetti coronaropatici, anche per pochi giorni, può precipitare un'ischemia cardiaca. Inoltre tale evento risulta particolarmente grave in quanto nei soggetti che avevano sospeso l'aspirina si aveva un soprassivel-

lamento dell'ST all'elettrocardiogramma nel 39% dei casi contro una percentuale del 18% nei soggetti che invece avevano continuato ad assumere l'asa. I medici dovrebbero quindi avvisare i pazienti coronaropatici a non sospendere di propria iniziativa l'aspirina. Nel caso ciò si rendesse necessario (per esempio in previsione di interventi chirurgici) sarà opportuno sostituire l'antiaggregante con una eparina a basso peso molecolare. Alcuni studi però hanno dimostrato che in occasione di interventi dentali minori o di interventi oculari per cataratta la terapia antiaggregante o anticoagulante potrebbe essere continuata senza rischi (*Katz J et al. Ophthalmology* 200-3;110: 1784-8; *Cannon PD et al. Aust Dent J* 2003;48:115-8).

Infarto miocardico acuto: bene l'eparina a basso peso molecolare ma non la soluzione GIK

Un primo studio si proponeva di valutare l'utilità dell'eparina a basso peso molecolare, in aggiunta alla terapia standard, nell'infarto miocardico acuto con elevazione di ST.

A questo scopo sono stati arruolati 15.570 pazienti ricoverati entro 12 ore dall'inizio dei sintomi, randomizzati a ricevere reviparina s.c. due volte al giorno oppure placebo. L'outcome misurato era composto da morte, reinfarto o stroke comparsi entro 7-30 giorni. Questo end-point si verificò nell'11.0% nel gruppo placebo e nel 9.6% nel gruppo trattamento. Il beneficio della reviparina era evidente anche al 30° giorno (13.6% vs 11.8%). La mortalità totale, a 30 giorni, passava dall'11.3% al 9.8% (HR 0.87, 95% CI 0.79-0.96). Non si ebbero differenze per quanto riguarda lo stroke. L'utilità della reviparina era più pronunciata nei pazienti in cui la somministrazione iniziava precocemente alla comparsa dei sintomi. Ovviamente il trattamento era gravato da un aumento

degli eventi emorragici gravi tuttavia il bilancio rischi/benefici era nettamente a favore della reviparina: una emorragia in più ma 15 decessi in meno ogni 1.000 trattati.

In un altro studio randomizzato su oltre 20.000 pazienti con infarto miocardico ad ST elevato è stata invece valutata l'utilità della infusione di una soluzione di glucosio-insulina-potassio, in aggiunta alla terapia standard. Il trattamento però ha dimostrato di non ridurre l'end-point considerato (mortalità, arresto cardiaco e shock cardiogeno).

Fonte:

The CREATE Trial Group Investigators. Effects of Reviparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, on Mortality, Reinfarction, and Strokes in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting With ST-Segment Elevation

JAMA. 2005 Jan 26; 293:427-435.

The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial.

JAMA. 2005 Jan 26; 293:437-446.

Commento di Renato Rossi

La terapia dell'infarto miocardico acuto è radicalmente cambiata con l'introduzione prima della terapia trombolitica e successivamente dell'approccio invasivo (angioplastica e stent) anche in acuto e si è fatta via via più complessa. L'aggiunta di aspirina, beta-bloccanti e ace-inibitori ha ulteriormente ridotto la mortalità, che tuttavia rimane elevata. Il primo studio recensito in questa pillola testimonia l'utilità dell'aggiunta, al trattamento standard, dell'eparina a basso peso molecolare: a fronte di un aumento trascurabile del rischio emorragico si ottiene una riduzione del rischio di reinfarto e di morte. Il secondo studio, al contrario, probabilmente metterà fine alla prassi, abbastanza diffusa in molti ospedali fino a non molto tempo fa, di infondere una soluzione di glucosio-insulina-potassio (la cosiddetta soluzione GIK) data la non utilità in nessuno dei gruppi considerati (diabetici e non diabetici, con o senza scompenso cardiaco, ecc.)

Troppi miti sbagliati sulla stipsi cronica

La stipsi cronica è una condizione comune che preoccupa i pazienti ma non è pericolosa e sulla quale medici e pazienti forse devono rivedere alcune convinzioni.

La stipsi è una delle cause più frequenti di pertinenza gastroenterologica che porta i pazienti a richiedere una consulenza medica. Alcuni autori si sono presi la briga di analizzare gli studi esistenti in materia. Queste sono le principali conclusioni:

- 1) non c'è nessuna prova che la stipsi sia dannosa perchè provoca una "autointossicazione" (assorbimento di sostanze tossiche dalle feci che ristagnano nel colon)
- 2) il dolico-colon non è una causa di stipsi
- 3) il ruolo degli ormoni sessuali nel causare stipsi è controverso, probabilmente minimo, anche se durante la gravidanza le variazioni ormonali possono essere responsabili di un rallentamento del transito intestinale.
- 4) l'ipotiroidismo è una causa rara di

stipsi

5) una dieta povera di fibre probabilmente non causa stipsi; è vero che alcuni pazienti possono beneficiare da un aumento delle fibre nella dieta, ma è anche vero che soggetti con forme severe di stipsi peggiorano quando aumentano l'introito di fibre

6) non ci sono prove che l'aumento dell'introito di liquidi migliori la stipsi

7) alle dosi comunemente usate i lassativi di tipo stimolante non sono pericolosi e anche in chi li usa cronicamente è difficile che si instaurino fenomeni di tolleranza; non ci sono prove che alla sospensione dei lassativi si abbia una stipsi da rebound nè che l'uso cronico porti alla dipendenza.

Fonte: Müller-Lissner SA et al. Am J Gastroenterol. 2005;100:232-242

Commento di Renato Rossi

La stipsi cronica è una condizione molto comune le cui cause non sono ancora ben comprese. Il disturbo non è pericoloso e forse è per questo che i medici hanno la tendenza a metterlo in secondo piano, mentre preoccupa molto i pazienti che ricorrono spesso all'automedicazione per cercare di "regolarizzare" la loro funzione intesi-

nale. In ogni caso i pazienti si sentono molto disturbati e focalizzano forse in maniera eccessiva l'attenzione sulla loro funzione intestinale.

Questo studio fa giustizia di alcuni luoghi comuni come per esempio che la condizione dipenda da una dieta povera di fibre o di liquidi. Quello che più conta comunque è che l'uso cronico di lassativi stimolanti non sembra comportare rischi particolari. In questo senso i medici possono quindi tranquillizzare i pazienti che talora sono preoccupati dal fatto di dover ricorrere spesso ai lassativi, se non altro per alleviare quello che per loro è un disturbo molto fastidioso.

Negli anziani la stipsi cronica può dipendere da una ridotta motilità per cui in ogni caso è utile consigliare un adeguato programma di moto (tra l'altro salutare anche per l'apparato respiratorio e cardiovascolare).

Le fibre possono ovviamente essere prescritte, ma si deve valutare da caso a caso perchè in alcuni pazienti il disturbo potrebbe anche peggiorare.

Modificata scheda tecnica dei farmaci contenenti etoricoxib

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) riguardante i presidi a base di etoricoxib compresse rivestite 60-90-120 mg

NUOVE IMPORTANTI INFORMAZIONI DI SICUREZZA SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell' Agenzia Europea dei Farmaci (EMA), in collaborazione con le autorità regolatorie nazionali, inclusa l' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha pubblicato nuove informazioni sulla sicurezza cardiovascolare di tutti i medicinali autorizzati a base di inibitori della COX-2, a seguito della valutazione dei dati sulla sicurezza cardiovascolare per questi prodotti.

L'evidenza disponibile suggerisce che la classe dei farmaci inibitori selettivi della COX-2 possa essere associata ad un rischio di eventi trombotici (soprattutto infarto del miocardio e ictus), rispetto a placebo e ad alcuni FANS. Lo scopo di questa nuova comunicazione è quello di informare circa la necessità di limitare l'utilizzo di tali farmaci nei pazienti con rischio più elevato di tali eventi.

Riassunto delle informazioni prescrittive e nuove comunicazioni per le specialità medicinali contenenti etoricoxib Etoricoxib è indicato per il trattamento sintomatico dell' artrosi (OA), dell' artrite reumatoide (AR) e del dolore e dei segni di infiammazione associati all' artrite gottosa acuta.

Nell' artrosi, la dose raccomandata è di 60 mg in monosomministrazione giornaliera e non deve essere superata.

Nell' artrite reumatoide la dose raccomandata è di 90 mg in monosomministrazione giornaliera e non deve essere superata.

Nell' artrite gottosa acuta la dose raccomandata è di 120 mg in monosomministrazione giornaliera e non deve essere superata. Etoricoxib 120 mg deve essere usato solo durante la fase acuta della sintomatologia, limitato ad un massimo di 8 giorni di trattamento. La necessità di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivaluta-

te periodicamente, specialmente nei pazienti con artrosi. La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente.

Cardiopatía ischemica o malattia cerebrovascolare accertate e insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV)* costituiscono ora controindicazione per tutti gli inibitori selettivi della COX-2, incluso etoricoxib. I pazienti con queste condizioni che assumono etoricoxib devono essere trasferiti a trattamenti alternativi.

Poiché il rischio cardiovascolare può aumentare con la durata del trattamento e con le alte dosi, deve essere usato il più basso dosaggio efficace e per il periodo più breve necessario. Per pazienti con importanti fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo) o per pazienti affetti da arteriopatie periferiche, deve essere effettuata la valutazione dei rischi prima di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2.

Allo stesso modo, deve essere fatta una attenta valutazione di questi fattori di rischio nei pazienti in trattamento con basse dosi di aspirina per la prevenzione (primaria) di eventi cardiovascolari, poiché non è stato stabilito un chiaro vantaggio sulla sicurezza gastrointestinale quando gli inibitori della COX-2 sono associati al trattamento con aspirina.

Etoricoxib può essere associato con effetti più frequenti e gravi sulla pressione sanguigna rispetto ad altri inibitori della COX-2 e FANS, in particolare con l'impiego di alti dosaggi. Pertanto un attento monitoraggio della pressione sanguigna viene indicato in tutti i pazienti in trattamento con etoricoxib.

Il trattamento con etoricoxib non deve essere iniziato in pazienti con ipertensione non controllata.

* Precedentemente le controindicazioni riguardavano pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia (NYHA III-IV).

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglietto Illustrativo sono stati pertanto aggiornati con l'introduzione di queste nuove informazioni. La revisione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è

allegata a questa lettera.

Commento di Luca Puccetti

E' singolare la regolamentazione di etoricoxib in modo così dettagliato. Non essendo a conoscenza di studi che giustificano la motivazione di un warning specifico sull'ipertensione non controllata per questo coxib rispetto agli altri, l'unica spiegazione è che tale decisione sia stata assunta in base a segnalazioni spontanee od in base a dati ancora non pubblicati. E' certamente molto discutibile che una Autorità regolatoria prenda decisioni senza fare riferimento ad una pubblicazione inerente ai dati che le ha motivate, ma ancora più discutibile appare la puntigliosa regolamentazione dei dosaggi in relazioni alle indicazioni. Come risaputo la disponibilità di tre dosaggi aveva portato qualcuno a ritenere che per ogni dosaggio ci fosse una specifica AIC. Invece nel decreto di registrazione non v'è traccia di tutto ciò ed i 3 dosaggi erano stati associati alle diverse indicazioni come posologia consigliata. Pertanto del tutto legittimamente il medico poteva usare dosaggi diversi per una stessa indicazione tra quelle approvate nell'AIC, in base al proprio giudizio clinico, come avviene del resto per ogni altro farmaco. Se è vero che i dati di alcuni studi non hanno dimostrato un vantaggio significativo di etoricoxib 60/mg/die rispetto a 90/mg/die nell' artrosi, come da scheda tecnica, e concedendo pure che il rischio cardiovascolare sia dose correlato, tuttavia è altrettanto ben noto che i risultati di trials si riferiscono ad una media di soggetti. Pertanto le indicazioni di uno studio sono appunto tali e possono essere alla base delle decisioni cliniche da intraprendere nel singolo caso. Ben dovrebbe essere noto che la variabilità della soglia del dolore individuale sia amplissima, che la severità della patologia artrosica o artrite possa variare di molto dando luogo ad uno spettro sintomatologico altrettanto ampio. Che dire poi dei problemi correlati alla superficie corporea del paziente o dei deficit eventuali dell'assorbimento o dei particolari assetti genetici della catena metabolica o delle interazioni con altri farmaci che possono diminuire gli effetti del farmaco somministrato? Pertanto appare davvero pericoloso accettare il principio che un medico debba somministrare a pazienti diversi le stesse dosi che da consigliate, come giustamente dovrebbero essere, divengono delle dosi imperative. E' una strada sbagliata e pericolosa che crea un pericoloso precedente e che svilisce il ruolo del medico, il ragionamento clinico, la conoscenza del paziente.

Mammografia PET con FDG rileva piccoli tumori al seno

La mammografia con tomografia ad emissione di positroni (PET) può rivelare tumori maligni mammari primari di piccole dimensioni.

Studio pilota su 23 pazienti. La Mammografia PET ha rivelato 20 focalità, di cui 18 maligne. Le 2 lesioni benigne erano aree di steatonecrosi. Tre delle 20 lesioni maligne dimostrate dalla mammografia convenzionale non sono state evidenziate dalla mammografia PET. La sensibilità della mammografia PET per le lesioni maligne è stata dell' 86% (95% IC: 65- 95%),

con un valore predittivo positivo del 90% (95% IC: 70- 97%). La specificità è risultata pari al 33% (95% IC: 2% -79%), e il valore predittivo negativo del 25% (95% IC: 1% - 70%).

Fonte: *Radiology*. 2005; 234: 527-34; Segnalato da: *DoctorNews* 02-/02/2005 - Anno 3, Numero 92

Commento di Luca Puccetti
Purtroppo anche questa tecnica presenta limiti di sensibilità, come altre modalità di imaging del seno. La FDG PET viene solitamente usata per studiare tumori maligni mammari e nel follow-up a seguito di chemio o ormonoterapia. Il presente studio pilota dimostra che questa tecnica può essere applicata anche per il rilevamento di

tumori di piccole dimensioni, utilizzando una bassa dose di FDG ed un tempo di acquisizione di soli cinque minuti. Studi più ampi sono necessari per capire la reale utilità di questa tecnica confrontandola con altre disponibili. Essendo un test che esplora l'attività metabolica potrebbe essere soprattutto utile, nell'ambito della diagnosi primaria, per discriminare lesioni maligne da quelle benigne e per valutare l'interessamento linfonodale.

**PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE
mese di maggio 2005**

La consultazione dei documenti citati, come pubblicati in Gazzetta Ufficiale, è fornita da "Medico & Leggi" di Marco Venuti: essa è libera fino al giorno 23.05.2005. Per consultarli, <http://www.medicoeleggi.it/pillole/mensili/pilloleggiugno05.htm>

| DATA GU | N° | TIPO DI DOCUMENTO | TITOLO | DI CHE TRATTA? |
|------------------------|-----|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 02.05.- 2.05.0 5 | 100 | Accordo della Conferenza Stato Regioni del 28.10.04 | Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Ministro della salute e le regioni e province autonome di Trento e di Bolzano sul documento relativo alle «Linee guida per la diagnostica per immagini». (Atto rep. n. 2113) | |
| 02.05.- 2.05.0 5 | 103 | Decreto del Ministero dell'Economia e delle Finanze del 21.04.05 | Disciplina dell'allineamento anagrafico per la consegna della tessera sanitaria entro l'anno 2005 ed estensione alle regioni Sardegna, Sicilia, Toscana, Friuli-Venezia Giulia e alle province autonome di Trento e di Bolzano del programma indicato nelle disposizioni, di cui al comma 6, dell'articolo 50, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326 | |
| 07.05.- 7.05.0 5 | 105 | Accordo della Conferenza Stato Regioni del 23.03.05 | Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, in attuazione dell'articolo 1, comma 173, della legge 30 dicembre 2004, n. 311 | Vengono affrontate varie problematiche inerenti il funzionamento del SSN/SSR, ivi compresa l'ECM (allegato 3) |
| 10.05.- 0.05.0 5 | 107 | Decreto del Ministero della Salute del 07.04.05 | Misure urgenti in materia di cellule staminali da cordone ombelicale | |
| 19.05.- 9.05.0 5 | 115 | Decreto del Ministero della Salute del 04.03.05 | Revisione generale delle autorizzazioni all'imbarco quale medico di bordo e degli attestati di iscrizione nell'elenco dei medici di bordo supplenti | |

MEDICINA LEGALE E NORMATIVA SANITARIA

Di **Daniele Zamperini** per **ASMLUC: Associazione Specialisti in Medicina Legale Università Cattolica**.

Il contagio silente da HCV non da diritto a rendita INAIL

Le cautele e le limitazioni cui va incontro il soggetto che contrae il virus HCV non comportano di per se' diminuzione dell'attitudine al lavoro e della capacita' reddituale.

Corte Suprema di Cassazione Sez.

Lavoro Sentenza n. 4165 del 1° marzo 2004

I Fatti:

C.D. infermiera presso l'USL, nel corso della sua attività lavorativa si era punta con l'ago di una siringa, contraendo il virus da HCV.

Chiedeva quindi all' INAIL riconoscimento del diritto a rendita in ordine all'infortunio sul lavoro subito.

Il Giudice di I grado accoglieva la richiesta, che invece veniva respinta nel corso del successivo appello.

La Corte d' Appello rilevava irrilevanti le valutazioni del consulente tecnico

di ufficio sulle possibili cautele cui l'infortunata doveva sottostare nell'esercizio della sua professione e sul pericolo di futuro insorgere di fatti patologici in ragione dell'infezione virale (all'atto silente) ovvero su inconvenienti per variazione di abitudini alimentari. Riteneva pure eventuale ma improbabile un riverbero sulla capacità lavorativa generica di una diminuita capacità lavorativa specifica, comunque non tale da determinare una percentuale di inabilità dell'11%. L'interessata ricorreva in Cassazione, adducendo documentazione che denunciava "un aggravarsi della patologia e comunque una lesione reale del fegato".

La Corte riteneva inaccettabile tale documentazione, dovendosi in tale sede giudicarsi solo su problemi di legittimita' e non di merito. Accoglieva le tesi della Corte d' Appello che aveva ritenuto che "le valutazioni circa le attenzioni e le limitazioni, cui inevitabilmente va incontro un sogget-

to che contrae il virus HCV (particolarità del regime alimentare, cautele nei rapporti con i terzi, diminuita intensità della vita lavorativa), fra l'altro in presenza di malattia silente, non attengono in linea di principio alla tutela antinfortunistica, perché estranee alla nozione dell'attitudine al lavoro nella sua espressione della capacità lavorativa generica, quest'ultima riferita alla diminuzione della concreta capacità di lavoro dell'assicurato in rapporto alla produzione del reddito, e non anche, come sembra volersi nel caso di specie, alle particolari mansioni svolte dall'infortunata". Per questi motivi il ricorso veniva respinto

Daniele Zamperini
Guido Zamperini

E' punibile il genitore che ometta la vaccinazione obbligatoria per il figlio

*Corte Suprema di Cassazione Sez. I civile
Sentenza n. 5877 del 24 marzo 2004*

La Suprema Corte conferma le sanzioni comminate a genitori che avevano ommesso le vaccinazioni obbligatorie. Il rischio generico di complicazioni, molto basso e statisticamente non apprezzabile, non e' sufficiente a giustificare l' omissione.

I Fatti:

F. R. e M. K. Avevano posto ricorso avverso la sanzione amministrativa per non avere sottoposto il figlio minore alle vaccinazioni obbligatorie. Tale ricorso veniva respinto dalla magistratura di merito, per cui gli interessati presentavano ricorso in Cassazione.

I genitori sostenevano che l' omissione della vaccinazione fosse motivata da uno stato di necessita', in quanto se essi avessero vaccinato il figlio lo avrebbero comunque esposto ad un imminente pericolo di danno grave alla salute, evitabile soltanto sottraendolo alle vaccinazioni. In particolare, poi, il timore per le conseguenze delle vaccinazioni era generato dal fatto

che la figlia della sorella del ricorrente F. era stata colpita da encefalopatia a seguito della somministrazione di vaccini obbligatori. Ai fini della configurabilità dello stato di necessita' sarebbe ininfluente il fatto che le complicanze da vaccino siano trascurabili in termini percentuali, in quanto una pur minima possibilità di conseguenze nocive della salute dei singoli esiste, tanto che in famiglia si era già verificata una simile evenienza dannosa. La Corte respingeva pero' questa tesi, accogliendo quanto deciso dalle Corti di Merito, in quanto l' esimente dello stato di necessita' comporta di dover verificare la sussistenza della necessita' di salvare se o altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona; ciò che rileva non è lo stato d'animo dell'agente, ma la presenza di fatti concreti che siano comunque tali da giustificare l'erronea persuasione di trovarsi in una situazione di necessita'; pur essendo pacificamente riconosciuta l'esistenza dei rischi derivanti da vaccinazioni obbligatorie, essi sono tuttavia non attuali e statisticamente non apprezzabili.

Veniva pure respinta l' eccezione di incostituzionalità contro l' obbligo delle vaccinazioni, in quanto manifestamente infondata: l'esigenza di tutela dei diritti inviolabili della persona è

infatti stata tenuta ben presente dalla Corte costituzionale nelle pronunce in materia di vaccinazioni obbligatorie, così come il riferimento al complesso bilanciamento di interessi e valori coinvolti nella problematica delle vaccinazioni obbligatorie consente di ritenere che la previsione di un siffatto trattamento corrisponda ad un non irragionevole apprezzamento del legislatore nell'attuazione del precetto costituzionale che prescrive il diritto alla salute come interesse del singolo e, ad un tempo, della collettività. E ciò senza tener conto che in ogni caso la posizione dei singoli può essere pur sempre tutelata attraverso il ricorso alle esimenti di cui all'art. 4 della legge n. 689 del 1981, la cui applicazione richiede però, come detto, un rigoroso accertamento di fatto, rimesso al giudice del merito. Per tali motivi la Cassazione respingeva il ricorso e confermava la condanna dei genitori del minore.

Daniele Zamperini
Guido Zamperini

La responsabilità civile degli enti ospedalieri (cap 16)

La responsabilità dell'ente ospedaliero per colpa dei sanitari. Verso l'individuazione della prestazione di <<assistenza sanitaria>>. Ritengo vi siano due profili distinti, seppur intimamente connessi, da esaminare per addivenire ad un possibile inquadramento della prestazione posta in essere dall'ente ospedaliero. Sotto il primo profilo sorge l'esigenza di descrivere i contorni della prestazione erogata dall'ente ospedaliero pubblico ai pazienti che vi si rivolgono. Con riguardo al secondo, è d'uopo inquadrare il rapporto tra medico dipendente e struttura ospedaliera, al fine di stabilire secondo quali meccanismi, in punto di responsabilità, sia possibile ricondurre sul secondo le condotte dannose del primo. Veniamo ad analizzare il primo dei due profili ai quali si è fatto poc'anzi accenno. Una prima ipotesi sistematica, va nel senso di individuare un contratto d'opera professionale, disciplinato analogicamente alle regole stabilite per il professionista che eserciti autonomamente e alle conseguenti regole in materia di responsabilità contrattuale già descritte. Infatti si è in precedenza rilevato come la giurisprudenza della Corte di Cassazione abbia in più occasioni sostenuto che la similarità della prestazione che l'ente ospedaliero si impegna a porre in essere, quando il paziente si reca presso la struttura, con quella del prestatore d'opera, sia tale da giustificare l'attrazione del rapporto, quanto alla sua disciplina, nell'orbita del contratto d'opera professionale[1]. Conseguentemente si sostiene anche l'applicazione dell'art. 2236 cod. civ., nell'interpretazione giurisprudenziale che lo caratterizza. Appare tuttavia doveroso segnalare che sussistono sul punto voci di dissenso[2] che segnalano l'esistenza di una forzatura nell'applicare analogicamente, anche alla responsabilità dell'ente ospedaliero, una regola giurisprudenziale elaborata <<su misura>> per il prestatore d'opera. A tale critica sembra tuttavia lecito rispondere che l'applicazione della regola dell'art. 2236 cod. civ., data la sua genesi e il suo significato e stante l'asserita applicabilità analogica delle norme sulla responsabilità del professionista, appare accettabile, anche in termini di unità e coerenza sistematiche. Non si vede come possa giustificarsi, se si accetta ben inteso

l'applicazione analogica suddetta, una disparità di trattamento condizionata dalla circostanza che la prestazione sia posta in essere dal medico dipendente piuttosto che dal professionista autonomo. Lo sforzo argomentativo è probabilmente indirizzato più correttamente se concentrato semmai nell'individuazione della prestazione atipica e complessa che l'ente ospedaliero, per il tramite dei suoi dipendenti e della sua complessa struttura, offre a coloro che la richiedono, come si dirà tra breve. Infatti, la tesi più sopra rappresentata, non è, come anticipato in apertura, l'unica strada per descrivere correttamente il quadro: alcuni autori [3] sostengono, con l'avallo di certa giurisprudenza[4], che al contrario sarebbe preferibile configurare autonomamente la responsabilità delle strutture sanitarie, come fattispecie complessa comprensiva certo anche della prestazione intellettuale dei sanitari che vi prestano la loro opera, ma caratterizzata altresì da altre competenze, così come dalla circostanza di essere espressione di un particolare apparato organizzativo, e che potrebbe definirsi <<prestazione di assistenza sanitaria>>, ovvero <<contratto di ospedalità>>[5]. La peculiarità di tale forma di contratto atipico consisterebbe altresì nella presenza di una serie di obblighi integrativi individuabili ex lege ovvero ex contractu. In questo senso la giurisprudenza[6] ha riconosciuto la responsabilità della struttura ora per mancanza di sicurezza delle attrezzature[7], ora per mancata protezione della salute dei ricoverati[8], quindi per difetto di protezione della salute dei terzi[9], per omessa custodia degli assistiti[10], in ipotesi di danni anonimi[11], infine per omessa adeguata informazione[12]. Questa seconda ipotesi sembra più aderente alla realtà, osservando la quale emergono alcuni dati di fatto dai quali non sembra corretto prescindere. L'ente ospedaliero si presenta come una struttura complessa, caratterizzata certo dalla presenza al suo interno di medici dipendenti e di altri operatori in senso lato sanitari, ma anche dalla consistenza di una struttura organizzativa e amministrativa particolare, nonché dalla predisposizione di un apparato strumentale di rilievo. Non può mancare un'ulteriore considerazione, ovvero quella stimolata dalla c.d. spersonalizzazione della prestazione sanitaria all'interno della struttura. Invero il paziente non si rivolge direttamente all'uno o all'altro specialista, ma si

rivolge alla struttura, che di volta in volta, in ossequio alle sue esigenze organizzative, indirizza il paziente verso lo specialista che in concreto è possibile individuare. Ciò non di meno la prestazione, che lo specialista in concreto attivato presta, è sempre e comunque una prestazione d'opera assimilabile a quella del medico autonomo, e sembra corretto mantenerne perciò stesso fermi i principi di valutazione in punto di diligenza. Pertanto individuare la prestazione dell'ente come prestazione complessa, che nei rapporti che ci interessano assume la forma di un contratto atipico come è stato ricordato in precedenza, pare essere l'ipotesi interpretativa sulla scorta della quale esaminare la materia. Quanto alla configurazione dei rapporti tra Unità sanitaria locale (ormai A.s.l.) e medici dipendenti, in punto di riferibilità alla prima dei comportamenti dannosi posti in essere dai secondi, è il caso di rilevare[13] la possibilità di configurare in modo triplice il rapporto che si instaura tra paziente ed ente ospedaliero. Le ipotesi interpretative vanno dall'inquadramento, in materia di responsabilità contrattuale, ai sensi dell'art. 1228 cod. civ., nella disciplina della responsabilità per fatto degli ausiliari, a quello, in materia di responsabilità aquiliana, nella disciplina della responsabilità dei padroni e dei committenti, ai sensi dell'art. 2049 cod. civ., per arrivare all'affermazione della responsabilità diretta nel segno della c.d. immedesimazione organica[14] dell'ente, gestore di un servizio pubblico sanitario, con i suoi dipendenti. Quest'ultima posizione trova maggiori consensi in giurisprudenza, conoscendo articolate applicazioni ad opera della Suprema Corte di Cassazione[15]. Su tali basi si afferma pertanto la concorrenza della responsabilità dell'ente con quella dei medici suoi dipendenti, nelle forme che si sono illustrate brevemente in precedenza. La prospettiva muta solo parzialmente se si passi ad analizzare il tema nei confronti della struttura privata. Infatti in tale evenienza la responsabilità del sanitario non è mai diretta[16], come accade se si accoglie il principio della c.d. immedesimazione organica propugnato da certa giurisprudenza della Suprema Corte di Cassazione, ma da valutarsi come di consueto, ai sensi dell'art. 1228 cod. civ., sotto il profilo della responsabilità contrattuale, nonché, ai sensi dell'art. 2049 cod. civ., sotto quello della responsabilità extracontrattuale.

Omeopatia e responsabilità professionale: un'ipotesi di studio

Solo qualche breve osservazione su di un' ipotesi d'indagine che non mi risulta essere stata molto seguita, pur senza voler affrettare giudizi delicati.

Il problema di fondo dell'omeopatia sembra essere quello legato alla mancanza di risultati scientificamente apprezzabili delle terapie che i medici omeopatici possono predisporre.

L'art. 28 cod. dentol.[1] affronta, anche se non esplicitamente, quelle che la FNOMCeO definisce, nel suo commentario al codice deontologico del 1995, <<medicines o pratiche alternative. Rientrano in questo campo tutte quelle pratiche che pretendono di curare utilizzando metodologie diverse da quelle ufficiali verificate dalla sperimentazione della scienza medica[2] >>.

L'art. 82 cod. deontol.[3], sotto la rubrica "Pratiche alternative", affronta l'argomento consentendo l'accesso dei medici a tali pratiche sotto la loro responsabilità. Ritengo che il tema sia di non scarsa importanza se si vuol affrontare alla luce del rilievo che il consenso informato assume nell'odierno panorama della professione.

Se infatti l'informazione deve essere completa ed esauriente, nei limiti e nelle forme che si sono descritte nella sede opportuna, al medico che pratici l'omeopatia, si pongono dei doveri di indiscutibile rilievo deontologico. Dato che l'accesso alle pratiche alternative è rimesso alla sua cosciente valutazione, nel segno della responsa-

bilità professionale sin qui illustrata, è conseguenza immediata che la sua opera dovrà essere valutata, in punto di diligenza, secondo le regole generali descritte in precedenza.

Quindi la serietà del medico omeopata dovrà attivare in lui un'attenzione particolare, quando si troverà a consigliare al suo paziente un trattamento omeopatico, in quanto la sua informazione e l'esatta comprensione da parte del paziente stesso, dovranno essere tali da descrivere anche il riconoscimento scientificamente apprezzabile che tale pratica alternativa abbia -o non abbia- ricevuto dalla comunità scientifica, e ciò a prescindere dalle convinzioni personali -non pertanto ufficialmente enunciate- del professionista che a tale pratica aderisca.

L'omissione, che una indiligente informazione potrebbe concretare, costituirebbe già di per sé un rilievo in punto di responsabilità professionale.

Quid iuris a fronte del mancato miglioramento della patologia in atto, che normalmente il paziente avrebbe potuto conseguire se invece della pratica omeopatica gli fosse stata prescritta una terapia tradizionale ?

Potrebbe il professionista invocare l'applicazione dell'art. 2236 cod. civ. anche nel caso in cui abbia adottato una pratica alternativa ?

Quanto al primo dei due quesiti ritengo che sussisterebbe sia una violazione dei principi deontologici, che una conseguente responsabilità professionale, in primis per imprudenza. Imprudente infatti sarebbe la condotta del sanitario che, a fronte di una patologia che la scienza medica ritiene tratta-

bile agevolmente con terapie tradizionali, avesse ciò non di meno consigliato un trattamento alternativo

-omeopatico nel caso di specie- ottenendo o un aggravamento della patologia in atto, ovvero un decorso complicato e ben più lungo della stessa[4].

Quanto al secondo quesito, ritengo che la risposta data al primo sia illuminante anche in tale frangente. La rigorosa e condivisibile interpretazione giurisprudenziale dell'art. 2236 cod. civ., che ne nega l'applicazione nei casi di imprudenza ed incuria, troverebbe certo terreno fertile per una sua conferma anche in questo caso. Pertanto la responsabilità dovrebbe essere valutata, anche ricorrendo condizioni di speciale difficoltà, secondo i consueti canoni della culpa levis.

Queste brevi note, estendibili anche alle altre pratiche alternative, non vogliono certo essere un monito nei confronti di chi le adotti, bensì un modesto contributo, in sede di ipotesi interpretativa, su argomenti comunque molto delicati, di emersione relativamente nuova, nonché, sotto certi profili, di scottante attualità.

Avv. Nicola Todeschini

www.studiolegaletodeschini.it

membro dello Studio Legale *Consumerlaw*