

SCIENZA E PROFESSIONE

Mensile di informazione e varie attualità - 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 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)
- Antipsicotici atipici e rischio di ictus: dove sta la verità? (pag 3)
- Coenzima Q10 trattamento di base dell'emicrania (pag 3)
- Linee guida sul trattamento dell'obesità (pag 4)
- Sieroconversione anche più di un anno dopo l'infezione da HCV (pag 4)
- La sindrome delle apnee ostruttive: aumenta il rischio di eventi cardiovascolari, ma si può trattare. (pag 5)
- ASA meglio di warfarin in stenosi arterie intracraniche (pag 5)
- Micrometastasi ossee nella maggior parte dei K mammari (pag 5)
- Nella insufficienza mitralica asintomatica la superficie dell'ostio incontinentemente determina il timing chirurgico (pag 6)
- Il vaccino antipneumococcico previene la comparsa di malattia e di resistenze. (pag 6)
- Sindrome di Trousseau: il nesso tra tumori e trombofilia (pag 6)
- Nell'IMA con ST sopraslivellato l'aggiunta di clopidogrel alla terapia fibrinolitica e all'asa migliora gli esiti clinici e coronarografici (pag 7)
- L'asa a basse dosi in donne sane riduce il rischio di ictus ischemico ma non di infarto miocardico. (pag 7)
- Otite media acuta nei bambini: antibiotici sì o no? (pag 8)
- Vaccinazione antinfluenzale nei bambini: ancora presto per consigliarla a tutti (pag 9)
- Screening del cancro polmonare mediante TC spirale: potrebbe essere più pericoloso che utile (Pag 9)
- Depressione moderata-severa: iperico efficace come paroxetina, ma con minori effetti collaterali (pag 9)
- Benzodiazepine aumentano rischio di cadute (pag 10)
- Riduzione della pressione arteriosa nel nefropatico: due studi contrastanti (pag 10)
- News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale) (pag 10)
- -Tutti gli antinfiammatori aumentano il rischio di cardiopatia ? (pag 11)

Continua a pag. 2

Indice generale (pag 2)

- Interventi sullo stile di vita per ridurre il rischio di diabete: funzionano sempre? (pag. 11)
- Altri studi sul rapporto FANS - Infarto miocardio. Sembra proprio un effetto classe (pag. 12)
- La conta dei leucociti può essere un utile elemento per valutare il rischio cardiovascolare nelle donne (pag. 12)

MEDICINA LEGALE E NORMATIVA SANITARIA

Di Daniele Zamperini Vicepresidente ASMLUC: (Associazione Specialisti in Medicina Legale e delle assicurazioni dell'Università Cattolica.)

- Senza danno alla salute il mancato consenso non comporta danno risarcibile (pag 13)
- Dati sanitari sempre in busta chiusa (pag 13)
- Anche per le medicine in fascia C criteri di risparmio secondo il prezzo più basso. (pag. 14)
- Continuità assistenziale: difficile evitare la visita richiesta (pag 14)
- PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE (di Marco Venuti) (pag 15)

AVVISI

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

La COMunita' MEDica TElematica (COMETE), (federazione di liste di discussione) continua la sua opera di informazione e diffusione su www.pillole.org.

Il forum AGORA' MEDICA raccoglie il meglio delle discussioni riportate su:

- Ippocrate (Argomenti esclusivamente clinici, di Enzo Brizio)
- Med-Net (Informatica medica e argomenti collaterali, di Giorgio Lazzari)
- Promed-Galileo (Collegata all'omonima Societa' 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).

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.

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

Antipsicotici atipici e rischio di ictus: dove sta la verità?

Si tratta del confronto dell'incidenza di ricoveri ospedalieri per episodi ischemici tra soggetti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici tipici oppure con antipsicotici atipici. Lo studio è stato condotto in Ontario, in Canada, e ha interessato 32.710 adulti con meno di 65 anni di età affetti da demenza: 17.845 risultavano trattati con un antipsicotico atipico, e 14.865 con un antipsicotico tipico. I principali parametri di misurazione sono stati i ricoveri ospedalieri per ictus, l'osservazione dei soggetti fino al momento del ricovero in ospedale per ictus, l'interruzione dell'assunzione degli antipsicotici o la mortalità. In seguito ad aggiustamento, i soggetti partecipanti allo studio e trattati con antipsicotici atipici non hanno mostrato un aumento significativo del rischio di ictus rispetto a quelli trattati con antipsicotici tipici. Tali risultati provengono dall'analisi di molti sottogruppi di soggetti trattati con diversi farmaci antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina). I soggetti anziani affetti da demenza e che assumono antipsicotici atipici hanno un rischio di ictus simile a quello di coloro che assumono antipsicotici tipici.

Fonte:

Sudeep S. Gill et al. *BMJ* 2005 Feb 26; 330:445

Commento di Renato Rossi

L'uso degli antipsicotici atipici negli anziani con demenza è stato associato ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, soprattutto di ictus ischemico. Queste segnalazioni arrivano dalle ditte produttrici di risperidone e olanzapina che hanno inviato delle "Dear doctor Letter" in quanto dagli

RCT che stavano conducendo emergeva tale rischio. Una prima segnalazione è del 2002 e riguarda il risperidone (Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002;167: 1269-70), una seconda del 2004 riguarda l'olanzapina (Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004;170: 1395). Gli enti regolatori hanno subito recepito queste segnalazioni e invitato a modificare la scheda tecnica sottolineando questi possibili eventi avversi.

Una revisione sistematica recente (Sink KM et al. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. A Review of the Evidence. *JAMA*. 2005;293:596-608) ha valutato il trattamento farmacologico dei disturbi psichiatrici nella demenza. L'analisi ha considerato il periodo 1966 - luglio 2004 e gli studi, per essere inclusi nella revisione, dovevano essere RCT in doppio cieco oppure meta-analisi. Per quanto riguarda l'uso degli antipsicotici nella demenza sono stati trovati 2 RCT e due meta-analisi. La revisione conclude che di tutti gli agenti esaminati olanzapina e risperidone sono quelli che hanno a loro favore le evidenze migliori, tuttavia l'effetto è modesto e complicato da un aumento del rischio di ictus.

Lo studio del BMJ recensito in questa pillola, per contro, nega che vi sia una qualche associazione tra uso degli antipsicotici atipici e aumento del rischio di stroke negli anziani con demenza e conferma i dati di altri studi osservazionali precedenti (Herrmann N et al. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004;161: 1113-5.; Liperoti R. Cerebrovascular events among elderly patients treated with conventional or atypical antipsychotics. 2004 Annual meeting of the American Geriatrics Society. www.americangeriatrics.org/news/meeting/schedule_events.pdf; 2004). Kozma CM et al. Absence of increased relative stroke risk in elderly dementia patients treated with risperidone versus other antipsychotics. 2003 meeting of

the International College of Geriatric Psychoneuropharmacology.

www.icgp.org/

ICGP_2003_program_Book.pdf).

Per la verità gli studi osservazionali (soprattutto se retrospettivi) potrebbero essere gravati da vari tipi di bias ma hanno il pregio di poter considerare una casistica molto numerosa (per esempio questo del BMJ ha preso in considerazione più di 32.000 pazienti). Come giustificare risultati così diversi? Una spiegazione per il momento sembra difficile. Potrebbe essere che non siano stati corretti tutti i fattori confondenti che possono giustificare un ictus, come per esempio l'ipertensione, il fumo, il diabete, ecc. Gli stessi autori dello studio richiamano alla cautela sottolineando queste possibili limitazioni del loro lavoro. D'altra parte non sono stati ancora inventati né le meta-analisi né gli RCT perfetti per cui non è da escludere che siano i loro risultati ad essere errati o dovuti al caso (per esempio se diciamo che un dato farmaco comporta un rischio di ictus aumentato e che il risultato è statisticamente significativo con perché la $p = 0.049$ significa in pratica che una volta ogni venti in realtà quel risultato è del tutto casuale).

Purtroppo sempre più la ricerca darà origine a problemi di questo tipo, con dati contrastanti ed evidenze tra loro diverse. Come dovrebbe comportarsi il medico di fronte ad un paziente demente con disturbi del comportamento e sintomi di tipo psicotico? Sappiamo bene che in queste circostanze vengono messi a dura prova soprattutto i familiari che si devono occupare dell'assistenza di questi malati. Purtroppo una risposta semplice non esiste. Una soluzione, necessariamente provvisoria (in attesa di ulteriori studi), potrebbe essere, se si ritiene di percorrere la via farmacologica, quella di iniziare con un antipsicotico tipico e, in caso di mancata risposta, passare agli atipici.

Il Coenzima Q10 come trattamento di base dell'emicrania

Il coenzima Q10 pare costituire un trattamento antiemicranico di base efficace e ben tollerato.

In considerazione del fatto che la riboflavina, la quale accresce il metabolismo energetico come il coenzima Q10, ha dimostrato una certa efficacia nella prevenzione delle crisi emicraniche, gli autori hanno cercato di dimostrare che il coenzima Q10 possedeva queste stesse proprietà terapeutiche.

Questo studio randomizzato in doppio cieco coenzima Q10 (100 mg 3 volte al giorno) versus placebo ha arruolato 42 soggetti affetti da emicrania con un'età compresa tra i 18 e i 65 anni.

L'obiettivo principale era la riduzione della frequenza delle crisi emicraniche dopo 3 mesi di trattamento. Il coenzima Q10 era superiore al placebo per la frequenza delle crisi ($p = 0,05$), il numero di giorni con presenza di cefalea ($p = 0,04$) e di nausea. Il trattamento è stato ben tollerato: solo 2 soggetti trattati con coenzima Q10 hanno dovuto interrompere lo studio per pirosi o allergia cutanea. È stato osservato che il 47,6% dei soggetti ha avuto una

riduzione del 50% delle crisi emicraniche nel gruppo del coenzima Q10, versus il 14,6% nel gruppo trattato con placebo.

Fonte: *Neurology* 2005; 64: 713-715 segnalato da FIRENZE MEDICA-SIMeF - 2005 - N. 85

Linee guida americane sul trattamento dell'obesità

L' American College of Physicians (ACP) ha pubblicato le sue linee guida sul trattamento dell'obesità, frutto di una revisione di tutta la letteratura esistente. Si stima che ogni anno muoiano negli USA circa 300.000 persone per cause legate all' obesità mentre i costi sanitari diretti per questa patologia rappresenterebbero, sempre negli USA, il 9,4% della spesa sanitaria globale. L'ACP distingue tra sovrappeso (BMI > 25 kg/m² e < 30 kg/m²) e obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) e avverte che le linee guida vanno applicate solo ai soggetti obesi (lasciando intendere che in quelli sovrappeso l'approccio dovrebbe essere solo di tipo non farmacologico). Queste le raccomandazioni: 1) l'approccio iniziale deve prevedere una modificazione dello stile di vita (dieta, attività fisica) 2) nel caso queste misure siano insufficienti si può associare un trattamento farmacologico dopo aver informato il paziente dei rischi della terapia e della mancanza di dati circa la sua efficacia e sicurezza a lungo termine 3) nei pazienti con BMI > 40 che non rispondono alle misure precedenti oppure che soffrono di diabete o sindrome delle apnee ostruttive può essere utile ricorrere alla chirurgia bariatrica. Gli studi sui farmaci anti-obesità mostrano delle importanti limitazioni: sono di breve durata, hanno coinvolto campioni non numerosi di pazienti e il tasso di abbandono degli studi è elevato. L'uso dei farmaci per 6-12 mesi porta a perdite di peso tutto sommato modeste, dell'ordine medio di 3 - 5 kg; tuttavia anche una perdita di peso così piccola può essere utile in

quanto può risulterne un miglior controllo dei principali fattori di rischio associati all' obesità (diabete, ipertensione, dislipidemia). Ci sono ancora punti non risolti come la sicurezza a lungo termine di questi farmaci mentre non ci sono dati per affermare che la terapia farmacologica diminuisce la mortalità e la morbidità legate alle complicanze dell'obesità. Tra i farmaci considerati dalle linee guida ricordiamo la sibutramina, l'orlistat, il bupropione e la fluoxetina. La scelta del farmaco va personalizzata tenendo conto sia delle patologie associate che delle eventuali controindicazioni presenti e degli effetti collaterali. In ogni caso il paziente va informato dei possibili effetti avversi e del fatto che non sappiamo quale sia la sicurezza e l'efficacia del trattamento farmacologico a lungo termine. Gli studi sulla chirurgia dell'obesità hanno molti limiti come per esempio la mancanza di gruppi di controllo, tuttavia da essi risulta che l'intervento può portare ad una perdita di peso di circa 20-30 kg e che tale perdita si mantiene fino a 10 anni. Inoltre ad una perdita così importante si associa un miglior controllo dei fattori di rischio (diabete, ipertensione, dislipidemia). Bisogna ricordare però che la chirurgia bariatrica è gravata da una mortalità che si aggira sull'1,9%. Non è noto, per mancanza di studi, quale sia il trattamento chirurgico preferibile mentre è consigliabile rivolgersi a centri di provata esperienza perché gli outcomes sono migliori. Il by pass gastrico sembra produrre una perdita di peso maggiore rispetto agli interventi di gastropalstica.

Fonte: *Ann Intern Med.* 2005;142:525-531

Commento di Renato Rossi

Ci sono numerose evidenze di tipo epidemiologico che dimostrano come l'obesità sia associata ad un aumento di morbidità (soprattutto cardiovascolare) e di mortalità, soprattutto a causa delle complicanze dei fattori di rischio associati (diabete, ipertensione, ipercolesterolemia). Purtroppo la perdita di peso è molto difficile da ottenere. I cambiamenti dello stile di vita (dieta, attività fisica) vengono perseguiti in modo inconstante e richiedono tempo e sacrificio, per cui molti pazienti vi si attengono per periodi limitati. Le terapie farmacologiche ottengono risultati tutto sommato modesti in termini di riduzione del peso corporeo, tuttavia spesso utili per migliorare in qualche maniera il controllo dei fattori di rischio associati. La perdita media di peso a 12 mesi riscontrata negli studi con i vari farmaci è di 4.45 kg per la sibutramina, di 2.89 kg per l'orlistat, di 3.15 kg per la fluoxetina, di 2.8 kg per il bupropione. Tuttavia spesso il calo ponderale non viene mantenuto nel lungo periodo, gli effetti collaterali possono essere fastidiosi o anche pericolosi e molti pazienti sono costretti a sospendere il trattamento per intolleranza. La sibutramina può causare ansia, lieve tachicardia o modesto rialzo pressorio; l'orlistat diarrea, flatulenza e gonfiore addominale; la fluoxetina agitazione e ansia; il bupropione insonnia e parestesie. La chirurgia bariatrica non è esente da rischi sia immediati (mortalità perioperatoria) che a lungo termine (necessità di reintervento, colecistopatie, malassorbimento) e ci si dovrebbe affidare a centri di eccellenza con la necessaria esperienza nella tecnica chirurgica. In conclusione l'obesità appare ancor oggi, nonostante i progressi della scienza medica, una patologia difficile da curare e una sfida per i pazienti ma anche per i medici.

La sieroconversione ritarda anche più di un anno, dopo l'infezione da HCV

La comparsa di anticorpi anti HCV in pazienti con infezione da HCV avviene più spesso dopo 36 giorni dal momento in cui l'infezione viene contratta, ma in alcuni casi può tardare anche più di un anno. Per valutare il profilo clinico, laboratoristico, virologico e anticorpale della infezione da HCV sono stati considerati 179 pazienti che facevano uso di sostanze per vie endovenose e negativi per la presenza di anticorpi anti-HCV. Tra questi 62 (34%) pazienti hanno presentato una sieroconversione per HCV e 20 dei sieroconvertiti sono stati

accuratamente seguiti e monitorati,

sia prima che dopo la sieroconversione, con controlli seriati mensili. Il primo segno dell' infezione virale è stato l' HCV RNA nel siero, che ha preceduto il raddoppio dei valori di transaminasi e della bilirubina verificatosi rispettivamente nel 45% e 77% dei pazienti. Nessun paziente ha sviluppato ittero. Il lasso temporale mediano tra la rilevazione della viremia e la sieroconversione ad anti-HCV è stato di 36 giorni (range: 32-46), ma in un caso si è protratto per 434 giorni. Nei soggetti con persistenza del virus, un livello stabile di HCV RNA è stato osservato, in alcuni pazienti, entro i 60 giorni successivi al rilevamento della viremia, ma, in altri casi, non è stato possibile rilevarlo prima di un anno.

Nei soggetti con clearance virale persistente a lungo termine l'HCV è divenuto persistentemente non rilevabile da 94 a 620 dopo l'iniziale viremia.

Fonte: *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:951-958

Inserito il 05 aprile 2005 alle 01:09:00 da admin. IT - epatologia

Commento di Luca Puccetti

I risultati di questo studio indicano che la fase finestra nell'infezione da HCV può essere molto lunga e questo rende problematico lo screening dei donatori di sangue per HCV in base alla sola ricerca degli anticorpi.

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno: aumenta il rischio di eventi cardiovascolari, ma si può trattare.

In questo studio gli autori si proponevano di valutare se il trattamento della sindrome delle apnee ostruttive (OSAS = Obstructive Sleep Apnea Syndrome) con la ventilazione a pressione positiva continua (CPAP = Continuous Positive Airway Pressure) è in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari. A questo scopo sono stati reclutati 264 uomini sani, 377 uomini semplici russatori, 403 soggetti con OSAS lieve-moderata, 253 con OSAS grave non trattata e 372 con OSAS trattata con CPAP. I partecipanti sono stati seguiti una volta all'anno per almeno 10.1 anni e ad ogni controllo veniva controllata la compliance alla CPAP. La presenza e la gravità dell'OSAS venne determi-

nata tramite polisonnografia.

I soggetti con malattia grave non trattati avevano una più elevata incidenza di eventi cardiovascolari fatali (1,06 per 100 soggetti/anno) e non fatali (2,03 per 100 soggetti/anno) rispetto ai non trattati con malattia lieve-moderata (rispettivamente 0,55 e 0,89 per 100 soggetti/anno), ai semplici russatori (0,34 e 0,58), ai pazineti trattati con CPAP (0,35 e 0,64) e ai soggetti sani (0,30 e 0,45).

Rispetto ai soggetti sani la presenza di OSAS severa non trattata triplica il rischio di eventi cardiovascolari fatali (OR 2,87) e non fatali (OR 3,17).

Fonte:

Marin JM et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study

Lancet 2005 Mar 18; 365: 1046-53

Commento di Renato Rossi

La sindrome delle apnee ostruttive è stata oggetto in questi ultimi anni di numerose ricerche perché si ritiene che essa sia associata ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari.

Pur trattandosi di uno studio osservazionale, questi dati confermano che la presenza di OSAS severa è, in effetti, associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (infarto e stroke fatali e non fatali, procedure di rivascolarizzazione coronarica) e che il suo trattamento con ventilazione a pressione continua positiva potrebbe produrre benefici in tal senso. Non si possono escludere bias di selezione in quanto lo studio non era randomizzato, però gli autori hanno cercato di correggere i risultati per i vari fattori confondenti. Resta da stabilire quanto siano applicabili nella pratica clinica questi dati sia dal punto di vista diagnostico (per la diagnosi, sospettata clinicamente, è necessario disporre di un laboratorio attrezzato per la polisonnografia) che terapeutica (non è comodo dormire con la CPAP applicata).

L' ASA e' meglio di warfarin nelle stenosi arterie intracraniche

IL warfarin espone i pazienti con stenosi arteriose intracraniche ad un rischio doppio di morte o eventi avversi rispetto a quelli trattati con ASA ad alte dosi. Sono stati arruolati 569 pazienti con stenosi di arterie intracraniche superiori al 50%. Un gruppo è stato randomizzato a ricevere warfarin con un target di INR tra 2 e 3 mentre l'altro gruppo è stato trattato con 1300 mg/die di aspirina. L'end point era costituito da un indice combinato che includeva ictus ischemico, emorragia cerebrale e morte cardiovascolare per cause diverse dall'ictus. Lo studio è stato prematuramente interrotto dal comitato etico per problemi di sicurezza

nel gruppo warfarin. Nell'arco dei 20 mesi di follow-up medio, eventi avversi, inclusi i decessi, sono stati riscontrati nel 4.3 per cento nel gruppo ASA vs. 9.7 per cento in quello del warfarin; (hazard ratio ASA vs warfarin: 0.46; 95% IC: 0.23 - 0.90; P=0.02), emorragie maggiori nel 3.2 per cento vs. 8.3 per cento, rispettivamente; (hazard ratio: 0.39; 95% IC: 0.18 - 0.84; P=0.01), IMA e morte improvvisa nel 2.9 per cento vs. 7.3 per cento (hazard ratio: 0.40; 95% IC: 0.18 - 0.91; P=0.02). La mortalità cardiovascolare globale è stata del 3.2% nel gruppo ASA e del 5.9% in quello warfarin (P=0.16); e quella per cause non cardiovascolari del 1.1% e 3.8%, rispettivamente (P=0.05). L'end point principale non è risultato statisticamente

diverso nei due gruppi essendosi verificato nel 22.1% del gruppo ASA e nel 21.8% di quello warfarin (hazard ratio: 1.04; 95% IC: 0.73- 1.48; P=0.83).

Fonte: *NEJM 352:1305-1316.*

Commento di Luca Puccetti

Anche se non sono state riscontrate differenze significative per quanto concerne l'end point principale, tuttavia l'aumento delle emorragie, della morte improvvisa, dell'IMA e della morte per cause non cardiovascolari riscontrata nel gruppo warfarin ha indotto il comitato di controllo a sospendere prematuramente lo studio. La dose elevata di ASA somministrata è significativa in quanto potrebbe superare i problemi di resistenza recentemente segnalati in pazienti anziani con patologia cardiovascolare.

Micrometastasi ossee in appa- renti nella maggior parte dei K mammari

Malgrado la chirurgia e la chemioterapia adiuvante, la maggior parte delle pazienti con il cancro di seno ha micrometastasi del midollo osseo fino a 4 o più anni dall'intervento.

Il Dott. Martin J. Slade di Londra e colleghi hanno cercato mediante PCR le trascrizioni del cytokeratin 19 (QPCR), un indicatore del cancro, nel midollo osseo di 131 donne con il cancro al seno, la maggior parte delle quali con linfonodi indenni. Questi risultati sono stati paragonati ai risultati immunoistochimici stan-

dard. Tutti le pazienti sono state sottoposte ad intervento chirurgico e chemioterapia adiuvante e non hanno presentato segni di malattia metastatica al follow-up standard. Circa la metà delle pazienti ha avuto QPCR o risultati immunoistochimici che hanno indicato micrometastasi nel midollo osseo prima della chirurgia. Delle 91 pazienti che hanno ripetuto la valutazione l' 87% ed il 65% ha dimostrato metastasi rispettivamente con QPCR ed immunoistochimica. La terapia adiuvante pare dunque aver avuto un effetto sulla malattia residua. Fra i pazienti con la malattia residua prima del trattamento o a 3 mesi, 32 su 44 hanno presentato un calo nel rapporto di CK19/ABL e 15 su 24 hanno mo-

strato un calo nelle cellule cytokeratino-positive durante il follow-up.

Fonte: *Int J Cancer 2005;114:94-100.*

Questo studio dimostra che micrometastasi ossee sarebbero presenti in una rilevante percentuale di pazienti sia al momento dell'intervento che a distanza di tempo. La chemioterapia adiuvante sembra dunque mantenere sotto controllo molte di queste micrometastasi. E' da valutare se quanto prospettato dagli autori, ossia un follow-up mediante prelievo midollare ed esame QPCR e immunoistochimica, sia fattibile su vasta scala e soprattutto se un tale follow-up porti a risultati clinici effettivamente migliori.

Insufficienza mitralica asintomatica: la chirurgia dipende dalla gravità

In questo studio sono stati arruolati 456 pazienti (età media 63 anni, 63% uomini, frazione di eiezione media 70%) con insufficienza mitralica organica asintomatica.

La stima a 5 anni, con trattamento medico, della mortalità da ogni causa era del 22%, per cause cardiache del 14%, degli eventi cardiaci (decessi cardiaci, scompenso, fibrillazione atriale) del 33%. I pazienti con un ostio mitralico insufficiente di almeno 40 mm² avevano una sopravvivenza a cinque anni inferiore rispetto a quella attesa sulla base dei dati del U.S. Census (58% vs 78%). Rispetto a che aveva un ostio insufficiente di meno di 20 mm² quelli con un orificio ≥ 40 mm² avevano un aumentato rischio di

morte (RR 5,21) e di eventi cardiaci (RR 5,66). Alla fine dello studio l'intervento cardiaco venne effettuato su 232 pazienti e fu associato con un miglioramento della sopravvivenza (RR 0,28).

Fonte: *Enriquez-Sarano M et al. Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation N Engl J Med 2005 Mar 3; 352:875-883*

Commento di Renato Rossi

Nello studio i fattori che si dimostrarono essere associati ad un aumento della mortalità furono: l'età avanzata, il diabete e la superficie dell'ostio mitralico insufficiente. Quest'ultimo era il fattore più importante che influenzava gli outcomes considerati. Secondo i dati di questa analisi i pazienti con insufficienza mitralica asintomatica dovrebbero essere attentamente studiati con un ecocardiogramma da un medico esper-

to della metodica, si dovrebbe determinare la superficie effettiva dell'ostio incontinent e avviare all'intervento chirurgico i casi in cui tale superficie sia superiore o uguale a 40 mm². Generalmente viene considerato l'intervento quando il vizio valvolare comincia a provocare segni e/o sintomi di scompenso cardiaco e prima che questi siano avanzati. Ora abbiamo un'altra indicazione all'intervento: i pazienti asintomatici, con buona frazione di eiezione ma con orificio incontinent ≥ 40 mm².

Tuttavia un editorialista fa notare che questi risultati valgono solo per l'insufficienza mitralica isolata e che la misurazione della quantità del rigurgito mitralico e della superficie dell'ostio incontinent non è facile. E' opportuna quindi una certa cautela prima di prendere la decisione di intervenire chirurgicamente perché bisognerebbe essere sicuri che l'intervento precoce porta ad esiti migliori rispetto al semplice follow-up.

Il vaccino antipneumococcico eptavalente previene efficacemente la malattia e la comparsa di resistenze.

Questo studio, effettuato ad Atlanta, si proponeva di valutare la percentuale di *Streptococcus pneumoniae* resistenti ai macrolidi prima e dopo l'introduzione del vaccino antipneumococcico eptavalente pediatrico, avvenuta nel febbraio 2000. L'incidenza di malattia pneumococcica invasiva si ridusse da 30,2 casi per 100.000 abitanti del periodo 1994-1999 a 13,1 casi per 100.000 abitanti nel 2002. Questa drastica riduzione si verificò nei bambini fino ai 4 anni che erano il target della vaccinazione (rispettivamente si ebbe

una riduzione dell'82% nei bambini al di sotto dei 2 anni e del 71% nella fascia 2-4 anni). Tuttavia una riduzione significativa si ebbe anche negli adulti e negli anziani con percentuali che andavano dal 25% al 54% a secondo della fascia d'età presa in considerazione. La percentuale di *S. pneumoniae* resistenti ai macrolidi passò da 9,2 per 100.000 del 1999 a 2,9 per 100.000 nel 2002. Nel 1994 la percentuale di resistenza era di 4,5 per 100.000.

Fonte: *Stephens DS et al. Incidence of macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. Lancet 2005 Mar 5; 365:855-863*

Commento di Renato Rossi

I risultati di questo studio permettono di trarre due conclusioni. La prima è che la vaccinazione antipneumococcica pediatrica porta ad una riduzione dei casi di malattia invasiva non solo nei bambini vaccinati ma anche negli adulti e negli anziani; il beneficio della vaccinazione si riflette dunque su tutta la comunità.

La seconda conclusione è che la vaccinazione antipneumococcica riduce la comparsa di ceppi resistenti ai macrolidi, fenomeno che negli anni precedenti l'introduzione della vaccinazione era andato via via crescendo, forse a causa della commercializzazione di nuovi macrolidi e del loro diffuso uso nella pratica clinica.

Perché spesso i tumori causano trombofilia?

Il legame tra i trombi e il cancro si chiama Met, un gene che, quando modificato, aumenta le probabilità che insorgano trombi e al tempo stesso si sviluppino neoplasie.

La ricerca è stata realizzata condotta presso l'Istituto per lo studio e la cura dei tumori di Candiolo, diretto da Paolo Comoglio. Lo studio dei ricercatori del Dipartimento di oncologia molecolare, coordinati da Carla Boccaccio, è stato pubblicato dalla prestigiosa rivista scientifica Nature. Il legame tra tumori e ipercoagulabilità era stato osservato già nel 1865 anni fa dal clinico francese Armand Trousseau il quale aveva notato che in molte persone in cui era presente una

tromboflebite migrante si sviluppava un tumore, specie del pancreas, e tale condizione è infatti nota come sindrome di Trousseau. L'oncogene Met codifica per il recettore per l'Hepatocyte grow/scatter factor. L'iperespressione del Met conduce ad una complessa serie di eventi citoplasmatici cellulari (per i dettagli consultare questo documento) che inducono la proliferazione cellulare, l'inibizione dell'apoptosi e la promozione dell'angiogenesi. I ricercatori di Candiolo hanno usato topi geneticamente modificati: le loro cellule epatiche adulte presentavano il gene Met umano alterato. Sulle cavie è stata riscontrata una lenta crescita di masse tumorali, accompagnata dapprima da trombi, e successivamente da emorragie che spesso conducevano i topi alla morte. Il Met infatti oltre a

favorire la crescita neoplastica incrementa l'attivatore dell'inibitore del plasminogeno (PAI-1) e della COX2. La scoperta potrebbe avere ricadute positive nella diagnosi precoce di tumori asintomatici. L'identificazione dell'anello che lega il cancro con la coagulazione apre anche la strada allo sviluppo di nuove terapie mirate che siano in grado di prevenire o frenare crescita tumorale e metastasi. Fonte: *Nature. 2005;434(7031):396-400.*

Commento di Luca Puccetti

Questo studio potrebbe aprire anche alla comprensione dei meccanismi che hanno condotto all'incremento dei casi di eventi cardiovascolari riscontrati soprattutto in molti studi sulla poliposi intestinale in pazienti trattati con coxib!

Il clopidogrel è sinergico con le altre terapie per l'infarto.

In questo studio sono stati arruolati 3491 pazienti (età 18-75 anni) ricoverati entro 12 ore dall'inizio di un IMA con ST sopraelevato. I pazienti furono tutti trattati con fibrinolisi, aspirina ed eparina se appropriata oltre ad essere randomizzati a clopidogrel (300 mg di carico e successivamente 75 mg/die) oppure placebo. Infine veniva programmata una coronarografia da 48 a 198 ore dopo l'inizio dello studio. L'end-point primario composto era costituito dal grado di occlusione dell'arteria responsabile dell'infarto (valutata angiograficamente), dal decesso e da ricorrenza di IM prima della programmata coronarografia. L'end-point primario si verificò nel 21.7% del gruppo placebo e nel 15.0% del gruppo clopidogrel (riduzione del rischio relativo del 36%; $p < 0.001$). Al 30° giorno l'end-point composto (morte cardiovascolare, ricorrenza di IM, necessità di rivascolarizzazione urgente) venne ridotto dal clopidogrel dal 14.1% all'11.6% ($p = 0.03$). La percentuale di sanguinamenti maggiori e intracranici fu simile nei due grup-

pi.

Fonte:

Sabatine MS et al. for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation N Engl J Med 2005 Mar 24; 35-2:1179-1189

Commento di Renato Rossi

La terapia standard del paziente con IMA con ST elevato è costituita dalla fibrinolisi associata all'aspirina, terapia efficace nel ridurre la mortalità, come dimostrato anni fa dallo studio ISIS 2 (Lancet 1988;2:349-60).

Tuttavia in questi ultimi anni si stanno provando nuove associazioni antitrombotiche con lo scopo di migliorare gli esiti e di ridurre la percentuale di riocclusione coronarica. Potenti antiaggreganti come gli inibitori del recettore glicoproteico piastrinico IIb/IIIa (abciximab, tirofiban e altri) sono stati aggiunti al regime standard. Questo approccio riduce il rischio di reinfarto ma provoca un aumento delle emorragie. Il clopidogrel può essere una scelta alternativa efficace e sicura.

Già nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento di ST l'associazione asa + clopidogrel ha dimostrato di migliorare gli outcomes rispetto al solo asa (studio CURE, N Engl J

Med 2001;345:494-502) ma a scapito di un aumento del rischio emorragico che invece non si è evidenziato nello studio CLARITY-TIMI.

Vi sono però alcuni punti critici da sottolineare, come fa notare l'editoriale di accompagnamento. Per esempio la popolazione arruolata, a causa dei criteri di selezione, era a basso rischio (tanto è vero che la mortalità a 30 giorni era $< 3\%$ in entrambi i gruppi, una percentuale inferiore a quella riportata da altri studi sull'IMA con ST sopraslivellato) per cui non sappiamo se questi risultati si possano trasferire a pazienti non selezionati che potrebbero avere un rischio più alto di sanguinamento. Altri punti critici riguardano il fatto che pochi pazienti dello studio sono stati sottoposti a by-pass o angioplastica precoce, strategie che sempre più spesso si tende a mettere in atto già da subito.

E' probabile comunque che dopo questo studio si assista ad un cambiamento dei protocolli per il trattamento acuto dell'IMA con sopraslivellamento di ST.

L'ASA nelle donne riduce il rischio di ictus ma non quello di infarto.

In questo studio sono state arruolate 39.876 donne sane (età ≥ 45 anni), randomizzate ad aspirina 100 mg a giorni alterni o placebo, seguite per 10 anni. L'end-point primario era costituito dal primo evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, decesso cardiovascolare).

Alla fine dello studio un evento cardiovascolare maggiore si verificò in 477 donne del gruppo trattato con aspirina e in 522 nel gruppo trattato con placebo (differenza non significativa del 9%; RR 0.91; 95%CI 0.80-1.03; $P = 0.13$).

Per quanto riguarda i singoli end-points si ebbe una riduzione statisticamente significativa dello stroke del 17%

(RR 0.83; 95%CI 0.69-0.99; $P = 0.04$), soprattutto grazie ad una riduzione del 24% di stroke ischemico (RR 0.76; 95%CI 0.63-0.93; $P = 0.009$) e ad un aumento non significativo dello stroke emorragico (RR 1.24; 95%CI 0.82-1.87; $P = 0.31$). Non si

notarono differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'infarto e i decessi cardiovascolari. Nel gruppo aspirina si ebbe un aumento statisticamente significativo del 40% di emorragie gastrointestinali richiedenti trasfusioni (RR 1.40; 95%CI 1.07-1.83; $P = 0.02$). L'analisi per sottogruppi ha dimostrato che l'asa riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, stroke ischemico e infarto nelle donne anziane (≥ 65 anni).

Fonte:

Ridker PM et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women N Engl J Med 2005; Pubblicato anticipatamente online il 7 marzo 2005

Commento di Renato Rossi

L'uso dell'aspirina in prevenzione primaria è stato testato finora in 5 RCT (tra cui lo studio italiano PPP). Una meta-analisi di questi studi condotta dalla USPSTF ha concluso che i benefici antitrombotici superano i rischi emorragici nei soggetti con rischio cardiovascolare calcolato a 10 anni superiore al 6%; al contrario l'American Heart Association consiglia una soglia decisionale del 10%. Secondo altri non

è così semplice individuare i pazienti in cui i benefici superano i rischi. Gli autori di questo nuovo RCT tenendo conto dei loro dati e anche degli studi precedenti hanno effettuato un'analisi stratificata per sesso concludendo che l'asa in prevenzione primaria si comporta diversamente per le donne (riduzione del rischio di stroke, nessun effetto sull'infarto) e per gli uomini (riduzione del rischio di infarto, aumento non significativo del rischio di stroke). La ragione di questo comportamento non è chiara ma potrebbe essere importante perché le donne hanno un rischio più elevato di stroke che di infarto (nello studio nel gruppo placebo si ebbero 266 ictus e 193 infarti). D'altra parte quando si valuta il rischio cardiovascolare con le carte o con gli appositi software si calcola soprattutto il rischio coronarico e questo rende non semplice la decisione se usare o meno l'asa nelle donne in quanto sembra che nel sesso femminile non impatti sull'infarto. Per questo gli autori richiamano alla prudenza e consigliano di personalizzare la decisione e d'altra parte se si deve valutare lo studio sulla sola base dell'end-point primario bisogna dire che non vi era una differenza statisticamente significativa tra gruppo trattato e gruppo placebo.

Otite media acuta nei bambini: antibiotici sì o no?

La prescrizione immediata di antibiotici nell'otite media acuta rimane argomento controverso. Un recente lavoro riaccende la discussione tra le tesi dei fautori della vigile attesa e coloro che sostengono la necessità di prescrivere subito un trattamento chemioterapico.

Sono stati considerati 512 bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni, con otite media acuta afferenti alla clinica di Ottawa od al dipartimento di emergenza. Tra questi 415 sono risultati affetti da una forma moderata. I bambini sono stati randomizzati a ricevere amoxicillina (60 mg pro Kg/die) o placebo per 10 giorni. I controlli sono stati effettuati mediante questionario telefonico dopo 1, 2 e 3 giorni ed un'ulteriore volta dopo 10-14 giorni.

L'end point primario era costituito dalla risoluzione clinica definita come assenza di assunzione di un qualsiasi altro antibiotico diverso dall'amoxicillina nell'arco di 15 giorni. End points secondari erano la presenza di dolore o febbre ed il grado di attività del bambino nei primi 3 giorni, il tasso di recidive ed il tasso di effusioni dall'orecchio medio a 3 mesi.

Al quattordicesimo giorno l'84.2% del gruppo placebo ed il 92.8% di quello amoxicillina ha presentato la risoluzione dei sintomi (ARR -8.6%, 95% CL da -14.4% a -3.0%). I bambini del gruppo placebo hanno presentato più frequentemente dolore e febbre nei primi 2 giorni. Tra i due gruppi non sono emerse differenze significative per quanto attiene all'incidenza di reazioni avverse ed al tasso di recidive o di effusione dall'orecchio ad uno e 3 mesi.

Gli Autori concludono che lo studio non supporta la non inferiorità del placebo e quindi la tattica della vigile attesa, in altre parole la strategia del trattamento antibiotico immediato appare più efficace sui sintomi anche se non ci sono state più complicazioni nel gruppo placebo.

Commento di Luca Puccetti

Le linee guida sul trattamento dell'otite media acuta differiscono significativamente a seconda del paese. In Olanda è raccomandata la prescrizione di analgesici e una condotta di vigile attesa, nel Regno Unito la prescrizione di amoxicillina per 5-7 giorni, mentre negli USA si raccomanda un trattamento con antibiotici di 10 giorni che spesso viene effettuato usando farmaci a largo spettro tranne nei casi in cui la diagnosi sia incerta oppure i sintomi siano molto lievi. (1)

Nell'attuale lavoro il NNT è di 11 bambini trattati per evitare una mancata risposta clinica.

Gli Autori, prudentemente, concludono che sono necessari ulteriori studi per identificare i fattori predittivi per selezionare i bambini da trattare rispetto a quelli da sorvegliare. Il Dott. Daimoiseaux, medico di medicina generale di Utrecht, e coll. sono molto critici con questa prudente raccomandazione ed asseriscono che ci sono sufficienti prove in favore della condotta di non trattare con antibiotici alla prima visita. Lo stesso Daimoiseaux ha pubblicato nel 2000 un lavoro (2) in cui al quarto giorno la persistenza dei sintomi è stata significativamente minore nel gruppo amoxicillina (ARR 13%; 95% CL da 1% a 25%). La durata media della febbre è stata di 2 giorni nel gruppo amoxicillina vs 3 giorni nel gruppo placebo (P=0.004). Nessuna differenza significativa è stata riscontrata per quanto concerne il dolore ed il pianto, ma il consumo di analgesici è risultato più elevato nel gruppo placebo per i primi 10 giorni (4.1 vs 2.3 dosi, P=0.004).

Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi all'esame otoscopico effettuato al quarto ed undicesimo giorno ed al timpanogramma eseguito dopo sei settimane. Inoltre l'estensione del follow-up dello studio ha dimostrato che il 54% dei bambini del gruppo placebo non ha presentato ulteriori episodi contro il 36% di quelli trattati con amoxicillina adjusted odds ratio 2.7 [95% CI 1.3-5.6]. Ovviamente la maggiore argomentazione riguarda l'induzione di resistenze batteriche per cui un minor uso di antibiotici ridurrebbe le resistenze già circolanti (3). Ovviamente persino Daimoiseaux concede che in alcuni casi è opportuno usare gli antibiotici, ma ricorda che solo

2 casi su 100.000 persone anno è il prezzo da pagare per la strategia di non usare gli antibiotici (4).

Tuttavia Daimoiseaux ignora che l'otite media è una malattia potenzialmente fatale. Non esistono solo le complicanze della mastoidite, sono stati segnalati ascessi cerebrali, tromboflebiti del seno laterale e meningiti che sono descritti soprattutto in Turchia ed in Asia (5,6). In un revisione retrospettiva, effettuata in Turchia dal 1990 al 1999, sono stati valutati 2890 casi di otite media. Novantatre pazienti (3.22%) hanno presentato 57 (1.97%) complicazioni intracraniche (IC) e 39 (1.35%) complicazioni extracraniche (EC). Quindici pazienti sono morti per IC. La mortalità globale è stata del 16.1 % in tutti i pazienti con complicazioni e del 26.3% in quelli con IC.

Inoltre sorprende alquanto il disinteresse verso i sintomi riportati da bambini, quasi che siccome non possono esprimere compiutamente la loro sofferenza, questa contasse assai poco. Comunque tra il dire ed il fare c'è di mezzo il mare.. infatti anche in Olanda nel 2001 il 50% di tutti gli episodi di otite media sono stati trattati con antibiotici con un incremento del 65% rispetto alla condotta rilevata nel 1987 (8). In definitiva possiamo concludere che la mancanza di indicatori affidabili di un decorso lieve e l'aspecificità, per converso, dei migliori indicatori di complicanze, rappresentati dalla persistenza del dolore e della febbre, e la considerazione della potenziale letalità di alcune complicanze, unitamente al miglior controllo dei sintomi rappresentano buoni argomenti per confermare l'impiego immediato di antibiotici nel trattamento dell'otite acuta, specialmente in condizioni sociali disagiate od in realtà in cui l'organizzazione della risposta sanitaria appare assai carente.

1) *J Am Board Fam Pract* 200-1;14:406-17

2) *BMJ* 2000; 320: 350-4

3) *N Engl J Med* 1997; 337:441-6

4) *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:140-4

5) *Yonsei Med J.* 2002 Oct;43(5):573-8

6) *Asian J Surg.* 2002 Apr;25(2):170

7) *J Laryngol Otol.* 2000 Feb;114(2):97-100

8) *J Antimicrob Chemother* 200-4;53:361-6

AVVISO:

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>

Vaccinazione antinfluenzale nei bambini: ancora presto per consigliarla a tutti

In questo studio sono stati analizzati 14 RCT, 8 studi di coorte e uno studio caso-controllo, per valutare l'efficacia del vaccino antinfluenzale (vivo attenuato e inattivato) nei bambini e negli adolescenti fino ai 16 anni, nel ridurre i casi di influenza confermati in laboratorio, i casi di malattia sintomatica simil-influenzale, le assenze da scuola, le complicazioni e la trasmissione secondaria della malattia.

I vaccini vivi attenuati hanno una efficacia del 79% nel ridurre i casi confermati in laboratorio e del 38% nel ridurre le malattie sintomatiche simil-influenzali nei bambini di età superiore ai 2 anni rispetto al placebo o al non trattamento. Per quanto riguarda i vaccini inattivati essi risulta-

no meno utili: efficacia del 69% nel ridurre i casi dimostrati in laboratorio e del 28% nel ridurre i casi di malattia sintomatica simil-influenzale.

La vaccinazione è utile anche a ridurre le assenze scolastiche (RR 0.14; 95% CI 0.07-0.27). Sembra invece che non ci sia alcuna capacità del vaccino nel ridurre i casi secondari, le complicanze a carico delle basse vie respiratorie, l'otite media acuta e la durata dei ricoveri ospedalieri, però gli studi sono pochi e di scarso potere statistico. Nessuno studio ha valutato la riduzione della mortalità.

Fonte:

Jefferson T et al. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. Lancet 2005 Feb 26; 365: 773-80

Commento di Renato Rossi

Sembra quindi che il vaccino antinfluenzale vivo attenuato (due dosi) sia efficace nei bambini di età superiore ai due anni nel ridurre l'infezione (confermata in laboratorio), le malattie sintomatiche simil-influenzali (ma in misura minore) e le assenze da scuola. Tuttavia gli studi non ci dicono se a questo corrisponda una riduzione delle complicanze gravi, dei giorni di ricovero e della mortalità. Sono necessari studi su larga scala che abbiano questi endpoint prima di raccomandare la vaccinazione di massa dei bambini. Per il momento, e fino a che non sarà disponibile una revisione Cochrane sull'argomento, che è in corso di elaborazione, conviene considerare la vaccinazione strettamente necessaria solo nei bambini con patologie croniche e a rischio, considerandola opzionale per gli altri. Il CDC di Atlanta consiglia anche di vaccinare i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i due anni.

Screening del K polmonare mediante TC spirale: e' davvero utile?

In questo studio osservazionale prospettico durato 5 anni sono stati seguiti 1520 soggetti che si sono sottoposti a TC spirale polmonare ogni anno. I partecipanti avevano tutti più di 50 anni ed erano (o erano stati) forti fumatori.

Nel complesso furono identificati 3356 noduli non calcifici nel 74% dei soggetti dello studio. I falsi positivi (definiti come noduli dimostratisi benigni alla chirurgia o con l'osservazione) andavano dal 92.4% al 96.0%. Furono scoperti 68 cancro polmonari in 66 soggetti e 9 pazienti morirono a causa di questa patologia durante lo studio. Questa percentuale non è diversa da quella osservata negli studi in

cui era stata valutata l'efficacia dello screening mediante radiografia del torace, nonostante la TC permetta di diagnosticare precocemente molte più neoplasie negli stadi iniziali.

Secondo gli autori, appartenenti alla rinomata Mayo Clinic, i medici dovrebbero riesaminare la loro posizione se sono favorevoli allo screening del cancro polmonare mediante TC spirale in quanto sembra che esso non porti ad una riduzione della mortalità specifica e anzi possa risultare più pericoloso che utile perchè gli interventi per i noduli benigni costano sia in termini economici che di morbidità e di mortalità.

Fonte:

Swensen SJ et al. Radiology 2005 Apr; 235:259-265.

Commento di Renato Rossi

Ci sono diverse evidenze che lo screening del cancro polmonare effettuato mediante radiografia del torace (associata o meno ad esame citologico dell'escreato) non è utile. Per questo motivo si pone molta speranza nella TC spirale che riesce a diagnosticare neoplasia polmonari in una fase molto precoce (Lancet 2003;362:593). Recentemente la United States Preventive Services Task Force ha preso una posizione neutra affermando che per ora non esistono prove a favore o contro lo screening del cancro polmonare (Ann Intern Med 2004; 140:740). Sono in corso alcuni studi randomizzati e controllati che dovrebbero portare ulteriori elementi per una scelta ragionata, nel frattempo sarebbe opportuno tenere in considerazione quanto consigliano gli studiosi della Mayo Clinic e andare molto cauti con uno screening di efficacia non provata e dai possibili effetti negativi.

L' iperico è efficace nella depressione quanto la paroxetina, ma con minori effetti collaterali

In questo studio si voleva valutare l'efficacia dell'iperico (o erba di San Giovanni) rispetto alla paroxetina nella depressione moderata-grave. Sono stati reclutati 251 pazienti che, secondo la scala di Hamilton, totalizzavano in media 22 punti. I pazienti sono stati randomizzati a iperico (estratto WS 5570, 900 mg/die) oppure paroxetina 20 mg/die. Nei non responders, dopo 2 settimane, la dose veniva raddoppiata. I pazienti sono stati di nuovo sottoposti alla valutazione della scala di Hamilton al 42° giorno: il punteggio diminuì in media

di 14,4 punti nei pazienti trattati con iperico e di 11,4 punti nei pazienti trattati con paroxetina. Gli effetti avversi furono meno frequenti con l'iperico.

Fonte:

Szegedi A et al. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. BMJ 2005 Mar 5; 330:503

Commento di Renato Rossi

In questo studio l'iperico, nei pazienti con depressione moderata-severa, si dimostra efficace (se non superiore), alla paroxetina, con il vantaggio di produrre minori effetti collaterali. Alcune avvertenze sono però d'obbligo, sia perchè

non sappiamo se questi risultati si mantengano anche nel lungo periodo sia perchè studi precedenti hanno dato risultati contrastanti. Per esempio in un RCT (JAMA 2002 Apr 10; 287: 1807-1814) iperico e sertralina non hanno ottenuto benefici superiori al placebo, in un altro (Am J Psychiatry 2002, 159: 1361-1366) i risultati furono migliori anche se non eclatanti. Una revisione Cochrane, peraltro del 1998, conclude che ci sono evidenze che l'iperico è più efficace del placebo nel trattamento a breve termine della depressione mentre non si può stabilire l'efficacia dell'estratto rispetto agli altri farmaci antidepressivi (Linde K, Mulrow CD. St John's Wort for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 4. Art. No.: CD000448. DOI: 10.1002/14651858.CD000448).

Le benzodiazepine aumentano rischio di cadute nell'anziano

Il rischio di traumi è correlato all'uso di benzodiazepine, indipendentemente dalla loro emivita e dalle dosi prescritte. Oltre duecentocinquanta mila soggetti ultra 65enni sono stati seguiti per 5 anni valutando il rischio di traumi in funzione della benzodiazepina e delle dosi prescritte. Oltre un quarto dei soggetti (27,6%) aveva ricevuto almeno una prescrizione di benzodiazepine durante il periodo di follow-up, ed il 17,7% aveva presentato almeno un trauma, i più frequenti sono risultati quelli cagionanti fratture. Il rischio di

trauma in funzione delle dosi variava in base alla molecola, oscillando tra 0,91 (IC 95%, 0,60-1,42) per l'alprazolam e 2,20 (IC 95%, 1,39-3,47) per il flurazepam. Il rischio di caduta è risultato maggiore per dosi elevate di oxazepam, di flurazepam e di clordiazepossido.

Fonte: *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 233-241

Commento di Luca Puccetti

Che l'utilizzo di benzodiazepine fosse correlato con un aumento del rischio di cadute e di fratture non è certo una novità. Questo studio ha il merito di sottolineare l'enorme uso di BZD che spesso vengono assunte anche senza controllo medico. È interessante notare che molecole ad emivita breve come

oxazepam non sono associate con un minor rischio di traumi, evidentemente molti altri fattori sono in gioco come ad esempio l'attività ipnoinducente (elevata per flurazepam) o l'interferenza con i sistemi enzimatici metabolizzatori che sono il CYP3A4 e il CYP2A19 che sono deputati alla metabolizzazione di farmaci o sostanze di uso comune come macrolidi, ketoconazolo, cimetidina, succo di pompelmo. L'esperienza comune suggerisce inoltre che le BZD danno dipendenza e che spesso tale situazione non avvertita come tale ne' dai pazienti e in molti casi neppure dai medici. Togliere ad un anziano una benzodiazepina è impresa assai ardua e spesso impossibile, anche per il malvezzo, tutt'altro che infrequente, di dispensare questi prodotti anche senza ricetta.

Riduzione della pressione arteriosa nel nefropatico: due studi contrastanti

Due studi hanno valutato l'effetto della riduzione della pressione nella nefropatia non diabetica. Nel primo [1] l'aggiunta di felodipina al ramipril per arrivare a valori pressori più bassi in pazienti con nefropatia non diabetica non è stata in grado, dopo un follow-up medio di 19 mesi, di ritardare la progressione a uremia terminale, pur essendo riuscita a ridurre maggiormente la pressione. Nel secondo studio [2] il gruppo randomizzato a raggiungere valori pressori medi più bassi ha avuto una riduzione della necessità di ricorrere alla dialisi, al trapianto renale e una riduzione dell'end-point composto (insufficienza renale e mortalità totale) dopo 10 anni di follow-up.

Fonte:

1. Ruggenti P et al. for the REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Mar 12; 365: 939-46

2. Sarnak MJ et al. The Effect of a Lower Target Blood Pressure on the Progression of Kidney Disease: Long-Term Follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 2005 Mar 1; 142: 342-351

Commento di Renato Rossi

Le linee guida consigliano, nel paziente nefropatico, un target pressorio attorno a 130/80 mmHg, simile a quello consigliato per i diabetici, anche se non vi sono evidenze forti a sostegno di queste raccomandazioni. Anzi lo studio AASK (JAMA 2002 Nov 20; 288:2421-31) aveva dimostrato che in pazienti con nefropatia ipertensiva ridurre ulte-

riormente la pressione rispetto alla soglia usale (140/90 mmHg) non sembrava comportare un rallentamento della riduzione della funzionalità renale. Questi due studi portano un ulteriore contributo alla questione. Anche se i loro risultati sono apparentemente in contrasto dobbiamo considerare che il primo RCT aveva arruolato poco più di 300 pazienti ed il follow-up medio è stato di neppure 2 anni mentre nel secondo RCT i pazienti arruolati erano più di 800 con un follow-up lunghissimo.

È probabile che nei nefropatici la riduzione della pressione a valori più bassi comporti benefici che compaiono con gli anni e che non possono essere evidenziati da studi con follow-up brevi di qualche anno.

Comunque appare prudente seguire le raccomandazioni delle linee guida e cercare di raggiungere, nei nefropatici, valori pressori uguali o inferiori a 130/80 mmHg. Gli antipertensivi che più hanno dimostrato un effetto nefroprotettivo sono gli aceinibitori e i sartani, però quasi sempre è necessario usare cocktail di più farmaci di classi diverse per arrivare ai valori pressori desiderati.

News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale) di Marco Venuti

Axagon, Esopral, Lucen, Nexium - Vengono estese le indicazioni terapeutiche a:

"pazienti che richiedono un trattamento continuativo con farmaci antinfiammatori non steroidei: 1) guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei; 2) prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con farmaci antinfiamma-

tori non steroidei nei pazienti a rischio".

IG Vena N.I.V. (IG Vena) - Vengono estese le indicazioni terapeutiche. Le nuove indicazioni terapeutiche sono:

"**Terapia sostitutiva** - Sindromi da immunodeficienza primaria: agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenita, immunodeficienza comune variabile, immunodeficienza combinata grave, sindrome di Wiskott Aldrich; Mieloma o leucemia linfocitica cronica con grave ipogammaglobulinemia secondaria e infezioni ricorrenti; Bambini con AIDS conge-

nito e infezioni ricorrenti. **Effetto immunomodulatore** - Porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), in bambini o adulti ad alto rischio di emorragie o prima di interventi chirurgici per correggere la conta piastrinica; Sindrome di Guillain Barré; Neuropatia Motoria Multifocale; Malattia di Kawasaki; Miastenia gravis. **Trapianto di midollo osseo allogenico**"

Tutti gli antinfiammatori aumentano il rischio di cardiopatia ?

Tutti gli antinfiammatori, sia selettivi che non selettivi sarebbero associati con un aumento del rischio di infarto. Tra il 2000 ed il 2004 sono stati considerati 9218 casi con diagnosi di primo evento infartuale (IMA) che sono stati comparati in uno studio caso controllo annidato con 86349 controlli omogenei per età practice e sesso. Un incremento significativo del rischio di IMA è risultato associato con l'uso di rofecoxib (odds ratio aggiustato 1.32, 95% CL 1.09 - 1.61), diclofenac (1.55, 1.39 - 1.72, ibuprofen (1.24, 1.11 - 1.39). Ad un livello minore di significatività sono risultati associati anche il naprossene e altri FANS o coxib.

Fonte: BMJ 2005;330:1366

Commento di Luca Puccetti

Ancora una volta dobbiamo mettere in guardia contro questi studi, soggetti a pesanti bias. In questo caso la popolazione con IMA è diversissima per BMI, comorbidità diabetica, ipertensiva, artrica ed uso di farmaci cardioattivi. Gli autori non hanno considerato i farmaci da banco e nemmeno le dosi degli antinfiammatori. Per l'abitudine al fumo molti dati sono mancanti e poiché nel 2004 già circolavano allarmi sulla sicurezza del rofecoxib molti pazienti a rischio cardiovascolare potrebbero essere stati trattati con naprossene piuttosto che con rofecoxib. Infatti in questo studio il rofecoxib, contrariamente a quanto emerso nello studio danese (Arch Intern Med. 2005; 165:978-984), non ha dimostrato un'associazione più elevata con il rofecoxib del rischio di IMA rispetto a quella associa-

ta con altri antinfiammatori. Nello stesso numero del BMJ un altro studio retrospettivo di coorte ha valutato il rischio combinato di morte e di recidiva di scompenso in 2256 pazienti, di almeno 66 anni, ospedalizzati per scompenso cardiaco da aprile 2000 a Marzo 2002. Il rischio combinato di morte e recidiva di scompenso è risultato più elevato nei pazienti cui erano stati prescritti FANS o rofecoxib che in quelli in cui era stato prescritto celecoxib (hazard ratio 1.26, 95% CI 1.00 - 1.57 e 1.27, 1.09 - 1.49, rispettivamente). Stessi risultati allorché quando gli end points sono stati esaminati separatamente. Il rischio non è risultato diverso per l'insieme degli altri FANS in paragone a quello associato al naprossene. E' chiaro che questi studi contrastanti rendono la vicenda molto confusa ed i medici rischiano di essere disorientati. Il 10 giugno l'Agenzia inglese che regola i Farmaci e i Prodotti Sanitari (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA) ha pubblicato un avviso riguardante gli antinfiammatori non steroidei (FANS). L'Agenzia è intervenuta a proposito del lavoro in questione ricordando che è già stato pubblicato un avviso ai prescrittori, restringendo l'impiego dei COXIB nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari. Le evidenze relative ai FANS tradizionali sono meno chiare. Attualmente l'MHRA sta partecipando a livello europeo ad un'analisi dettagliata della sicurezza cardiovascolare dei FANS tradizionali (non selettivi). Nel frattempo, i prescrittori devono prendere in considerazione l'avviso del CSM riguardante l'uso dei FANS, in particolare devono tenere a mente di utilizzare la più bassa dose efficace per il più breve periodo di tempo necessario. L'ibuprofene, sempre secondo la MHRA, ha un eccellente profilo di rischio e questo è il motivo per cui è stato reso disponibile come farmaco da banco. Esisterebbero, secondo la

MHRA, una serie di studi epidemiologici riguardanti la sicurezza cardiovascolare dell'ibuprofene. Il presente studio, come specificato dagli Autori stessi, presenta dei limiti e deve essere analizzato nel contesto di una serie di altri studi che non hanno dimostrato un aumento del rischio di infarto miocardico con ibuprofene. Che cosa possiamo concluderne? Che gli studi retrospettivi possono costituire solo un'ipotesi da verificare molto attentamente con studi prospettici randomizzati che però non debbono essere realizzati solo su pazienti selezionati. Meglio accettare il rischio di possibili fattori confondenti, ma arruolare pazienti quanto più vicini a quelli della pratica clinica. In generale una posizione ragionevole è quella di limitare l'uso degli antinfiammatori, sia selettivi che non selettivi, specialmente nei pazienti anziani e/o con fattori di rischio per cardiopatia ischemica, scompenso e insufficienza renale. L'impiego degli antinfiammatori dovrebbe essere controllato mediante un monitoraggio stretto del peso, della pressione e della diuresi e dovrebbe essere limitato al più breve tempo possibile. Nelle forme non severe di artrosi o nei reumatismi extrarticolari, specie negli anziani, dovrebbe essere usato il paracetamolo e se necessario oppioidi deboli. Solo nelle forme severe di artrosi e nelle artriti croniche la qualità di vita compromessa potrebbe giustificare i rischi di una terapia cronica con antinfiammatori. Stando al complesso delle evidenze disponibili e ribadendo le limitazioni sopraesposte non sembra che i Coxib attualmente disponibili in Italia presentino un rischio cardiovascolare diverso da quelli dei FANS. C'è anche da dire che, contrariamente a quanto avviene in USA e nel Regno Unito, in Italia l'uso degli antinfiammatori viene abitualmente effettuato per periodi più brevi e a dosi mediamente inferiori e dunque i rischi possono essere ragionevolmente più contenuti.

Interventi sullo stile di vita per ridurre il rischio di diabete: funzionano sempre?

Nello studio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention) sono stati arruolati quasi 13.000 uomini (età 35-57 anni) che al baseline non avevano una intolleranza al glucosio, randomizzati alla cosiddetta usual care oppure ad interventi di counseling per cambiare la dieta, smettere di fumare e praticare attività fisica. Inoltre in quest'ultimo gruppo l'ipertensione veniva trattata più aggressivamente. Dopo un follow-up medio di 6-7 anni un diabete si sviluppò nel 10,8% dei soggetti randomizzati alla usual care e nell'11,5% dei pazienti sottoposti a intervento educativo (differenza statistica-

mente non significativa). Tuttavia la cosa era diversa a seconda se si trattava di fumatori o non fumatori: nei fumatori il rischio di sviluppare un diabete era più elevato nel gruppo sottoposto a intervento (RR 1.26; 95% CI 1.10-1.45), tra i non fumatori succedeva l'inverso.
Fonte: Ann Intern Med 2005 Mar 1; 142: 313-322

Commento di Renato Rossi

Si sapeva che modificazioni dello stile di vita sono in grado di ridurre la comparsa di nuovi casi di diabete in soggetti a rischio per la presenza di intolleranza al glucosio: per prevenire un caso di diabete nei soggetti a rischio in 3 anni si devono trattare 6,9 persone con modificazioni dello stile di vita e 13,9 con metformina. (N. Engl J Med 2002 Feb 7; 346: 393-403). Questo

studio scompagnerà un poco le nostre convinzioni? Sembra che stimolare i pazienti senza intolleranza al glucosio a migliorare il proprio stile di vita vada bene per i non fumatori ma dia addirittura risultati negativi per i fumatori, se non altro per quanto riguarda il rischio di sviluppare un diabete. Gli autori spiegano questa apparente contraddizione col fatto che nel gruppo dei fumatori randomizzati a cambiare stile di vita c'è stato un aumento del peso corporeo legato alla cessazione del fumo e questo può aver bilanciato i benefici ottenuti. In ogni caso credo che questo studio non debba cambiare il comportamento dei medici: consigliare a tutti uno stile di vita più sano comporta benefici così grandi (e ormai largamente documentati da numerosissimi studi) da non poter essere messi in discussione.

Altri studi sul rapporto FANS - Infarto miocardio. Sembra proprio un effetto classe

L'incremento del rischio di infarto miocardico è associato con l'utilizzo di FANS o di coxib senza rilevanti differenze.

Un ulteriore studio di vaste dimensioni, presentato a Vienna all'EULAR indica che l'aumento del rischio di infarto negli utilizzatori di antinfiammatori non steroidei è presente indipendentemente dal tipo di farmaco usato, sia esso cox selettivo o non selettivo. Sono stati analizzati i pazienti del database Medicaid della California. Ogni paziente con oltre i 18 anni di età, trattato con antinfiammatori non steroidei per artrite tra il gennaio 1999 e il giugno 2004, è stato appaiato con 4 controlli omogenei per età sesso e data di insorgenza dell'IMA in uno studio caso-controllo dal disegno annidato. Si è confrontato l'uso recente dell'antinfiammatorio con l'uso remoto di qualsiasi altro farmaco. I FANS maggiormente correlati con un incremento di rischio di IMA sono risultati l'indometacina (71% di incremento del rischio relativo), sulindac 41%, meloxicam 37%. Tra gli inibitori selettivi della COX-2 il rofecoxib è risultato associato con l'incremento maggiore di rischio di IMA (32%), seguito poi

dal celecoxib (9%). Mediamente l'incremento del rischio relativo di IMA associato con l'utilizzo corrente di FANS rispetto all'uso remoto di ogni farmaco è risultato del 12% senza rilevanti differenze tra i vari farmaci e tra FANS e COXIB. Secondo gli Autori si è enfatizzato troppo il rischio cardiovascolare dei Cox-2 inibitori selettivi solo perché non erano disponibili dati sugli altri antinfiammatori convenzionali. La mancanza di evidenza non significa evidenza di assenza di tossicità.

Fonte: Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis: Selectivity is with the patient, not the drug class. EULAR 2005; June 8-11, 2005; Vienna, Austria. OP0091.

Commento di Luca Puccetti

Un altro studio di dimensioni enormi (i casi sono 590950) conferma quanto già prospettato in altri studi ossia che la supposta maggior cardiotoxicità dei COX-2 inibitori selettivi rispetto ad altri antinfiammatori non selettivi sia in realtà da ascrivere al fatto che non esistevano dati sulla tossicità cardiovascolare dei FANS. Ancora una volta dobbiamo tuttavia invitare ad interpretare con cautela questi risultati. E' certamente vero che fino all'avvento dei COXIB non erano stati effettuati studi di dimensioni rilevanti sulla cardiotoxicità dei FANS, tuttavia gli studi casi controllo annidati sono quelli che si prestano ai

maggiori bias. Si pensi che gli Autori hanno aggiustato l'analisi per 32 fattori confondenti! Inoltre è possibile che l'incremento di rischio di IMA in associazione con antinfiammatori sia in qualche misura incrementato proprio per la selezione dei pazienti. Il programma Medicaid offre assistenza sanitaria ai poveri e dunque è possibile che i pazienti esaminati siano particolarmente a rischio in quanto le condizioni di povertà sono associate ad un peggior stato di salute e dunque l'utilizzo di antinfiammatori in tali soggetti potrebbe essere associato ad un rischio maggiore di quello che si sarebbe osservato nella popolazione generale che gode di uno stato di salute mediamente migliore. E' intuitivo che aggiustare un modello tanto complesso è impresa che si presta a vari errori. Nell'attesa di poter valutare con maggiore profondità i risultati, allorché verranno pubblicati in forma estesa, ci pare comunque utile ricordare che l'aumento del rischio di IMA con gli antinfiammatori è relativamente modesto (12% di aumento del rischio relativo), tuttavia se si considerano i volumi enormi delle prescrizioni, anche piccoli aumenti possono tradursi in un considerevole incremento di eventi a livello di popolazione. Pertanto pare plausibile un ridimensionamento della valutazione del rischio cardiovascolare dei COXIB in confronto a quello degli altri antinfiammatori non steroidei, ma rimangono valide, a nostro avviso, tutte le avvertenze sull'impiego di ogni tipo di antinfiammatorio non steroideo limitandone l'impiego a quelle situazioni cliniche in cui esso sia giustificato dopo un'attenta analisi del rapporto rischio beneficio nel singolo paziente.

La conta dei leucociti può essere un utile elemento per valutare il rischio cardiovascolare nelle donne

L'obiettivo di questo studio osservazionale era valutare la relazione esistente tra conta leucocitaria e rischio cardiovascolare nelle donne in postmenopausa. Sono state arruolate oltre 72.000 donne (età 50-79 anni) che al baseline erano esenti da malattia cardiovascolare o da neoplasia. Il follow-up medio dello studio è stato di 6.1 anni. All'inizio dell'osservazione il 4% delle partecipanti soffriva di diabete, il 35% di ipertensione e il 6% fumava. Rispetto alle donne che appartenevano al quartile inferiore (leucociti da 2500 a 4700), quelle del quartile superiore (leucociti da 6700 a 15000) avevano una probabilità doppia di andare incontro a morte per cause cardiovascolari (HR 2.36; 95%CI 1.51-3.68), un rischio più elevato del 40% di infarto

non fatale, del 46% in più di stroke e del 50% in più di mortalità totale. Questi risultati erano indipendenti da altri fattori di rischio come l'ipercolesterolemia, il diabete, l'ipertensione, la PCR, il consumo di alcol e il BMI. Gli autori concludono che la conta leucocitaria è un fattore di rischio la cui determinazione è semplice ed economica: valori superiori a 6700 globuli bianchi identificano soggetti a rischio che possono sfuggire alla stratificazione con i fattori standard comunemente usati.

Fonte:

Margolis KL et al. for the Women's Health Initiative Research Group. Leukocyte Count as a Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Observational Study Arch Intern Med. 2005 Mar 14; 165:500-508.

Commento di Renato Rossi

Si stanno accumulando sempre più evidenze che l'infiammazione gioca un ruolo importante nella genesi del processo aterosclerotico. E' già stato dimostrato che valori elevati di PCR (determinata con tecnica ultrasensibile) sono associati ad aumentato rischio cardiovascolare. Recentemente è stato suggerito di usare la us-PCR per stratificare meglio i pazienti che risultano essere in una fascia di rischio intermedio (tra il 10% e il 20% di rischio a 10 anni), anche se non vi sono ancora prove che riducendo la proteina C reattiva con interventi di tipo farmacologico si riesca a ridurre gli outcomes clinici. Questo studio dimostra che un altro marker di flogosi, la conta leucocitaria, può fornire ulteriori elementi quando si deve calcolare il rischio cardiovascolare. Trattandosi di un esame routinario e poco costoso può valere la pena di tenerne conto, anche se saranno necessari ulteriori studi per meglio determinare i valori di cut-off e per implementare nella pratica clinica questo semplice indicatore.

MEDICINA LEGALE E NORMATIVA SANITARIA

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

Senza danno alla salute il mancato consenso non comporta danno risarcibile

Segnalato da: Emanuele Liddo
Avvocato a Pescara

Sentenza del Tribunale di Milano: non è economicamente apprezzabile il danno non patrimoniale da mancato consenso informato se non vi sia stata lesione del diritto alla salute.

Il Giudice Unico, dott. Damiano Sperra, del Tribunale di Milano, Sez. V Civ., ha enunciato, Sentenza 29-/03/2005 ha enunciato il principio che non è economicamente apprezzabile il danno non patrimoniale da mancato consenso informato se non vi sia stata lesione del diritto alla salute.

Il principio consolidato in giurisprudenza secondo cui il medico non può più intervenire sul paziente senza averne ricevuto prima il consenso non ha per oggetto un atto puramente formale e burocratico, ma è la condizione imprescindibile per trasformare un atto illecito (la violazione dell'integrità psicofisica) in un atto lecito.

Da ciò consegue che la mancata richiesta del consenso effettivo informato deve valutarsi quale autonoma fonte di responsabilità in capo ai medici per lesione del diritto costituzionalmente protetto di autodeterminazione, la cui lesione dà luogo ad un danno non patrimoniale.

Tuttavia nelle ipotesi in cui all'esito dell'intervento cui non sia stato dato il consenso informato da parte del paziente (o in cui tale consenso sia stato prestato per un intervento eseguito con modalità diverse da quelle previste), in assenza di colpa medica, non consegue alcun pregiudizio alla salute del paziente, ma anzi un miglioramento delle sue condizioni psicofisiche, la lesione del diritto all'autodeterminazione produce sì un danno non patrimoniale seppure ontologicamente trascurabile o comunque di entità economica non apprezzabile.

[E' utile specificare, per gli inesperti, che l'argomento della sentenza è il mancato consenso alle cure, che nulla ha a che vedere col consenso al trattamento dei dati personali.

Tale sentenza indica un nuovo orientamento giurisprudenziale, che speriamo sia poi confermato e consolidato in quanto incide in modo importante sulla prassi medico-chirurgica. Finora il mancato consenso era stato spesso considerato danno illecito di per sé, risarcibile indipendentemente dal concreto danno alla salute che ne fosse derivato. Può essere accaduto quindi, ad esempio, che il chirurgo trovatosi di fronte, nel corso di un intervento, ad una patologia imprevista che imponeva un intervento diverso da quello per cui aveva ricevuto il consenso, si sia trovato a dover poi difendere il proprio operato, pur ineccepibile sul piano sanitario, dalle pretese risarcitorie del paziente. La consapevolezza della mancanza di un danno risarcibile potrebbe attenuare la conflittualità in questo settore.

Guido Zamperini
Daniele Zamperini

Dati sanitari sempre in busta chiusa

Risultati della visita medica sotto gli sguardi di tutti. Il Garante dà ragione ad un dipendente comunale

Si sottopone ad accertamenti sanitari per il riconoscimento di infermità da causa di servizio e i referti gli vengono comunicati, tramite il messo comunale, dall'amministrazione di appartenenza spillati ad una nota di accompagnamento, anziché custoditi in busta chiusa. È successo ad un dipendente comunale che, indignato dall'accaduto ritenuto lesivo della sua riservatezza, dopo una prima istanza rivolta al datore di lavoro in cui chiedeva conto di questa procedura, insoddisfatto della risposta ricevuta, ha presentato ricorso al Garante. L'Autorità gli ha dato ragione ed ha ordinato all'ente locale di conformarsi al rispetto della normativa in materia di protezione dei dati personali. Entro la fine di novembre il comune dovrà comunicare al Garante misure di sicurezza, istruzioni al per-

sonale, procedure adottate per la tutela dei dati. Quando le amministrazioni pubbliche trattano informazioni personali, a maggior ragione se vi sono riferimenti alla salute, alla vita sessuale, alle convinzioni religiose ecc., hanno l'obbligo di adottare ogni cautela e precauzione per prevenire violazioni dei diritti, delle libertà fondamentali e della dignità degli interessati. Dati sanitari, quindi, in busta chiusa e allegati alle note di trasmissione solo se indispensabili. Nel caso in esame il Garante ha ritenuto illecite sia le modalità di circolazione dei dati all'interno dell'ente (redazione di documenti, invio di note, loro protocollazione), sia quelle di comunicazione all'interessato ed ha richiamato l'amministrazione all'adozione di soluzioni che permettano di svolgere le funzioni istituzionali eliminando ogni occasione di superflua conoscibilità dei dati sulla salute, anche da parte degli incaricati del trattamento, compresi i messi notificatori (dati sanitari in busta chiusa, inviti a ritirare personalmente un documento presso l'ufficio

competente, comunicazione telematica direttamente all'interessato). Contrariamente a quanto sostenuto dal Comune, infatti, nelle note recapitate all'interessato erano presenti riferimenti a procedure per il riconoscimento di patologie contratte in servizio, e a esami clinici ai quali il dipendente doveva sottoporsi: tutti dati idonei a rivelare lo stato di salute secondo quanto previsto dal Codice in materia di protezione dei dati personali. N. 231 del 18 - 31 ottobre 2004

[La pronuncia del garante non è recentissima ma è tutt'ora valida per cui ci è sembrato utile richiamarla alla memoria in quanto questo aspetto risulta essere spesso trascurato o dimenticato dai medici di famiglia, con evidenti rischi legali]

Guido Zamperini

Anche per le medicine in fascia C criteri di risparmio secondo il prezzo più basso.

Qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, il farmacista, su richiesta del cliente, è tenuto a fornire un medicinale avente prezzo più basso di quel-

lo del medicinale prescritto. Ai fini del confronto il prezzo è calcolato per unità posologica o quantità unitaria di principio attivo.

Le farmacie pubbliche e private possono vendere i farmaci senza obbligo di prescrizione medica (SOP) e i farmaci di automedicazione, operando uno sconto fino al 20 per cento sul prezzo massimo stabilito dall'azienda titolare.

Lo sconto può variare da medicinale a medicinale e deve essere applicato, senza discriminazioni, a tutti i clienti della farmacia.

D.L. 27/05/2005, n. 87, G.U. 30/05/2005, n. 87
IPSOA 1/6/05

Continuità assistenziale: difficile evitare la visita richiesta

Nel caso di riferita gravità dello stato di salute, chiaramente rappresentato dal soggetto richiedente l'intervento medico urgente, sussiste l'obbligo di predisporre la visita.

Una donna avrebbe richiesto una visita per il marito che avrebbe avuto sintomi di infarto. I giudici della cassazione hanno affermato che la moglie avrebbe rappresentato al medico la gravità della situazione. Il medico invece ha affermato che la donna non avrebbe correttamente rappresentato la gravità della situazione e che avrebbe supinamente accettato la proposta del medico di raggiungerlo. Al momento della visita il sanitario si sarebbe meravigliato ed avrebbe biasimato il comportamento imprudente della donna. I Giudici della cassazione hanno stabilito che in ogni caso, pur in presenza di una situazione minimamente equivoca, il medico ha l'obbligo di intervenire immediatamente e senza alcuna remora attendista. La educazione del richiedente (in assenza quindi di toni ed atteggiamenti allarmistici), non può causare fraintendimenti sulla necessità e tempestività dell'intervento.

fonte: Cass. pen. Sez. Fer. 5 agosto 2004, n. 37441

Commento di Luca Puccetti

Come più volte ribadito dalla giurisprudenza è difficile per il medico di guardia medica, attualmente di continuità assistenziale, evitare di effettuare una visita richiestagli. La ratio è che il medico di CA, a

differenza di quello di assistenza primaria, non conosce il paziente ed i suoi familiari e quindi manca di alcuni elementi importanti di valutazione. La presente massima è alquanto pericolosa per il medico di CA, infatti egli non dovrebbe fidarsi nemmeno delle informazioni che raccoglie tramite un parente. In pratica tutte le volte che, fidandosi delle notizie desumibili dai familiari, non effettua la visita impartendo consigli o chiedendo di effettuare la visita presso la sede si assume una responsabilità enorme. Se questa è la modalità con cui dovrebbero essere svolte le prestazioni richieste è ovvio che l'organico dovrebbe essere elevato conseguentemente. La prassi di evitare inutili e pretestuose visite domiciliari mediante consigli o inviti a recarsi a visita ambulatoriale è assolutamente necessaria, nell'attuale contesto dato il rapporto tra cittadini e medici in servizio e data la scarsa coscienza civica dei cittadini che non raramente abusano del servizio di continuità assistenziale, forti della loro posizione. Ancora una volta tramite sentenze si creano le condizioni per una modifica di fatto di servizi pubblici le cui modalità di accesso dovrebbero essere rimesse al livello decisionale dei politici eletti e degli amministratori da essi nominati, le uniche figure che hanno la veste per compenetrare le esigenze del singolo con quelle di compatibilità e sostenibilità del sistema in generale.

Commento di Daniele Zamperini

Il medico di Continuità Assistenziale (Guardia Medica) deve basare le proprie decisioni sul quadro clinico illustrato dal richiedente, e

non dai modi più o meno allarmati con cui lo espone.

Questo, in sintesi, il succo della sentenza.

È tristemente nota l'abitudine di numerose persone che tingono di drammatico la richiesta di visita al fine di "forzare" la prestazione domiciliare, tuttavia ciò non può costituire presupposto di valutazione, tale da penalizzare il richiedente "educato".

Come più volte ribadito dalla Suprema Corte, il medico di C.A. ha, oltre all'obbligo generico di intervento che riguarda tutti i medici, anche l'obbligo d'ufficio di rispondere alle chiamate urgenti. Può esimersi di farlo allorché ritenga che non esisitano i presupposti dell'a necessità e urgenza, ma tale decisione ricade sotto la sua responsabilità.

È consigliabile, perciò, essere piuttosto larghi nei criteri, e essere disponibili ad effettuare una certa percentuale di visite inutili; può essere utile però (ma attenzione, perché può essere controproducente) anche adottare cautele aggiuntive, quale quella della registrazione delle telefonate con richieste di prestazione.

PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE**meze di maggio-giugno 2005**

di Marco Venuti (www.medicoeleggi.it)

Il testo integrale dei documenti citati è fornita da "Medico & Leggi" di Marco Venuti: essa è libera fino al giorno 23.07.2005.

Decreto-legge n. 87 del 27 maggio 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 124 del 30 maggio 2005)

Disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale

Con questo decreto, indirizzato principalmente ai farmacisti, vengono introdotte norme in base alle quali il farmacista al quale venga presentata una ricetta medica che contenga la prescrizione di un farmaco di fascia C, è tenuto ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali. Qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, il farmacista, su richiesta del cliente, è tenuto a fornire un medicinale avente prezzo più basso di quello del medicinale prescritto. Ai fini del confronto il prezzo è calcolato per unità posologica o quantità unitaria di principio attivo.

Inoltre, questo decreto stabilisce anche che tutte le farmacie possono vendere i farmaci senza obbligo di prescrizione medica (SOP) e i farmaci di automedicazione, operando uno sconto fino al 20 per cento sul prezzo massimo stabilito dall'azienda titolare. Tale sconto può variare da medicinale a medicinale e deve essere applicato, senza discriminazioni, a tutti i clienti.

Decreto del Ministero della salute del 13 aprile 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 127 del 3 giugno 2005, Suppl. Ordinario n. 104)

Revisione della lista dei farmaci, delle sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e delle pratiche mediche, il cui impiego è considerato doping, ai sensi della legge 14 dicembre 2000, n. 376

Revisione completa della lista delle sostanze e pratiche mediche il cui impiego è vietato per doping.

La lista è suddivisa in 5 sezioni: classi vietate, principi attivi appartenenti alle classi vietate, specialità medicinali contenenti principi attivi vietati, elenco in ordine alfabetico dei principi attivi e delle relative specialità medicinali, pratiche e metodi vietati.

Il decreto riporta anche i nuovi criteri utilizzati per la predisposizione e l'aggiornamento di tale lista.

Decreto del Ministero della salute del 19 maggio 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 127 del 3 giugno 2005, Suppl. Ordinario n. 104)

Modalità di attuazione delle disposizioni contenute nell'art. 7 della legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping»

Questo decreto concerne il monitoraggio delle quantità prodotte, importate, distribuite e vendute dei farmaci il cui impiego è considerato doping (vedi decreto precedentemente citato), nonché le caratteristiche dell'etichettatura ed del foglio illustrativo di questi farmaci.

Vengono stabilite regole anche per i medicinali preparati in farmacia in «formula magistrale» e «formula officinale».