

# SCIENZA E PROFESSIONE

Anno 3 numero 10

Ottobre 2007

<b>Indice</b>		Mensile di informazione e varie attualita' Reg. Trib. Roma n. 397/2004 del 7/10/2004 Dir. Resp.: <b>Daniele Zamperini</b> O.M. Roma 19738 - O. d. G. Lazio e Moli- se 073422 Versione registrata delle "PILLOLE" DI MEDICINA TELEMATICA" attive dal 1998 <a href="http://www.scienzaeprofessione.it">http://www.scienzaeprofessione.it</a>
<b>Si salva la Nimesulide, ma con tante avvertenze</b>	Pag. 2	<b>Patrocinate da</b> <b>O.M. della Provincia di Padova</b> <b>SIMG-Roma</b> <b>A. S. M. L. U. C. (Associazione Spe- cialisti in Medicina Legale dell' Uni- versità' Cattolica)</b> <b>Medico&amp;Leggi</b>
<b>Controindicati i FANS nel terzo trimestre di gravidanza</b>	Pag. 3	<b>Redazione</b> <b>Luca Puccetti (webmaster)</b> <b>Marco Venuti (agg. legale)</b> <b>Renato Rossi (coordinatore)</b> <b>Guido Zamperini (redattore)</b> <i>Collaborano</i> <b>Marco Grassi</b> <b>Clementino Stefanetti</b>
<b>Calo dei tumori mammari dopo sospensione della TOS</b>	Pag. 3	<b>Per riceverla gratuitamente:</b> d.zamperini@fastwebnet.it Cell. 333/5961678
<b>Antipertensivi e aumento di rischio di diabete</b>	Pag. 3	<b>Archivio completo:</b> Oltre 3000 articoli e varie risorse su <a href="http://www.pillole.org/">http://www.pillole.org/</a>
<b>Supplemento di folati fa bene al cervello? Chi dice di si'...</b>	Pag. 4	<b>Contenuti selezionati:</b> <a href="http://www.scienzaeprofessione.it">www.scienzaeprofessione.it</a>
<b>... e chi dice di no</b>	Pag. 4	<i>Il nostro materiale salvo diverse indicazioni è liberamente utilizzabile per uso privato, riproducibile citando la fonte</i>
<b>Sicurezza gastro-intestinale dei coxib</b>	Pag. 4	<b>Per proporre articoli o collaborazioni scrivere alla redazione</b>
<b>La tecnica della PCR real-time nello studio del DNA (di Anna D' Ambrosio)</b>	Pag. 5	
<b>I precursori italiani della vaccinazione contro il vaiolo</b>	Pag. 6	
<b>Ritirato il Silomat, antitosse "storico"</b>	Pag. 6	
<b>La depressione causata da un errore medico configura danno risarcibile</b>	Pag. 6	
<b>Aggiornate le linee-guida sull' asma bronchiale</b>	Pag. 7	
<b>Ricovero a pagamento? Paghi la visita e non il medico</b>	Pag. 7	
<b>Qua e la' per la rete... <i>Notizie spicciolate raccolte da Navi- gator</i></b>	Pag. 8	
<b>Serve la furosemide nell'insufficienza renale acuta?</b>	Pag. 9	
<b>Associazioni pericolose: ACE o sartano con diuretico + antinfiammatorio</b>	Pag. 9	
<b>News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale) (di M. Venuti)</b>	Pag. 9	
<b>NOVITA' DALLA GAZZETTA UFFICIALE (di Marco Venuti)</b>	Pag. 10	
<b>Toxoplasmosi e gravidanza</b>	Pag. 10	
<b>Densita' mammaria all' esame radiologico e rischio di cancro</b>	Pag. 11	

**SPAZIO DISPONIBILE**

## Si salva la Nimesulide, ma con tante avvertenze

Il Comitato per i medicinali ad uso umano dell'EMA decide che il profilo rischio beneficio della nimesulide rimane favorevole, ma deve essere limitata l'assunzione a 15 giorni per ridurre i rischi di epatotossicità.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso la revisione relativa alla sicurezza epatica della nimesulide. Il Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) ha concluso che i benefici delle formulazioni sistemiche dei medicinali contenenti nimesulide superano ancora i loro rischi, ma che è necessario limitare l'uso di questi medicinali al fine di assicurare che il rischio dei pazienti di sviluppare problemi epatici sia minimo.

La nimesulide è un antinfiammatorio non steroide non selettivo (FANS). È indicata per il trattamento del dolore acuto (breve termine), per il trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa e della dismenorrea primaria (dolore periodico). I medicinali contenenti nimesulide sono in commercio dal 1985 e sono autorizzati in diversi Stati Membri<sup>1</sup>. Sono disponibili solo su prescrizione.

Quando fu immessa nel mercato, la nimesulide era indicata per il trattamento di un'ampia gamma di condizioni; ma dal 2002 sono emerse delle problematiche inerenti l'epatotossicità del farmaco che hanno reso necessario una revisione del suo profilo di sicurezza da parte del CHMP<sup>2</sup>. Nell'aprile 2004, la conclusione di tale revisione ha portato alla restrizione d'uso della nimesulide per le tre condizioni sopra citate limitando la massima dose giornaliera a 100 mg 2 volte al giorno.

L'uso della nimesulide è stato, inoltre, controindicato in pazienti con problemi epatici, e medici e pazienti sono stati informati riguardo a rischio di gravi problemi epatici associati all'assunzione del farmaco.

Nel maggio 2007, l'Agenzia regolatoria irlandese ha deciso di sospendere la commercializzazione dei medicinali contenenti nimesulide in seguito alle segnalazioni di gravi effetti indesiderati a livello epatico. Per tale ragione, questi farmaci sono stati ritirati dal mercato irlandese. I dati a supporto di tale decisione derivano dalla raccolta di tutte le segnalazioni pervenute all'Agenzia regolatoria irlandese dal 1995 (anno di immissione in commercio) al febbraio 2007.

Come previsto dall'art. 107 della Diretti-

va 2001/83/CE e successive modifiche, l'Agenzia regolatoria irlandese ha notificato al CHMP il provvedimento intrapreso al fine di permettere al Comitato scientifico di esprimere il proprio parere per mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali contenenti nimesulide nei vari Paesi europei. Nel corso di quest'ultima rivalutazione, il CHMP ha analizzato tutte le informazioni disponibili sulla sicurezza della nimesulide; in particolare, gli effetti indesiderati a livello epatico, i dati di consumo e i possibili meccanismi d'azione e fattori di rischio responsabili del danno epatico. Queste informazioni provengono dalle aziende titolari dell'AIC e dall'Irlanda e dagli altri Stati Membri così come dalla letteratura scientifica e dai dati del database dell'EMA. Queste informazioni ricoprono il periodo antecedente e successivo alle restrizioni d'uso introdotte nell'aprile 2004.

Il CHMP ha valutato, inoltre, i risultati di una simulazione che valutava il possibile impatto che la sospensione della nimesulide avrebbe avuto sul tasso degli effetti indesiderati in Italia. Questa simulazione ha tenuto in considerazione l'effetto del cambio di terapia con farmaci antidolorifici alternativi sui pazienti.

Quali sono state le conclusioni del CHMP?

Sulla base delle informazioni disponibili, il CHMP ha concluso che:

- **esiste un rischio di epatotossicità nei pazienti che assumono nimesulide ma il profilo complessivo di sicurezza del farmaco non cambia rispetto alla rivalutazione del 2004;**
- **la sospensione della nimesulide potrebbe portare a una diminuzione del numero di ospedalizzazioni legate a problemi epatici ma potrebbe anche determinare un aumento del numero di ospedalizzazioni dovute a effetti gastrointestinali associati all'uso di altri FANS;**
- **poiché la maggior parte degli effetti indesiderati epatici insorgono dopo due settimane di trattamento, la terapia con nimesulide deve essere limitata ad un massimo di 15 giorni;**
- **i benefici delle formulazioni sistemiche di nimesulide superano i rischi, ma il loro uso deve essere limitato a causa dell'epatotossicità;**
- **il medico deve prescrivere la nimesulide**

de in seguito ad un'attenta valutazione dei rischi complessivi del singolo paziente.

Il CHMP conclude che i dati disponibili non sostengono la sospensione dal mercato europeo della nimesulide. Comunque raccomanda il ritiro dal mercato di tutte le confezioni contenenti più di 30 dosi (comprese o bustine) in relazione alla limitazione sulla durata di trattamento di 15 giorni. Il Comitato sottolinea la necessità di modificare le AIC, variando le informazioni rivolte ai medici e ai pazienti per limitare il rischio di danno epatico.

Il CHMP riconosce che non è noto il meccanismo che determina gli effetti epatici della nimesulide e che ciò rende difficile prevedere se il singolo paziente che assume il farmaco può essere a rischio di sviluppare reazioni epatiche. Il Comitato ha specificato che la nimesulide non deve essere utilizzata contemporaneamente ad altri farmaci che possono ugualmente causare danno epatico o in pazienti con danni epatici preesistenti. Inoltre, raccomanda di adottare ulteriori misure di sorveglianza, di condurre studi per valutare il rischio di danno epatico nei pazienti che assumono nimesulide e di diffondere una nota informativa agli operatori sanitari per sottolineare le corrette modalità di utilizzo della nimesulide.

Le modifiche complessive apportate alle informazioni per i medici ed i pazienti sono di seguito indicate.

- **I pazienti che assumono nimesulide in formulazioni sistemiche non devono superare i 15 giorni di terapia.**
- **I medici devono limitare le loro prescrizioni di medicinali contenenti nimesulide ad un massimo di 15 giorni di terapia e solo in seguito ad un'attenta valutazione dei rischi complessivi del singolo paziente.**
- **Medici e pazienti devono essere consapevoli della possibilità insorgenza di problemi epatici.**
- **Per qualsiasi dubbio i pazienti devono rivolgersi al medico o al farmacista.**

La decisione della Commissione Europea su questa opinione sarà rilasciata nei tempi dovuti. Tale decisione si applicherà a tutti gli Stati Membri.

Fonte: EMA

## Controindicati i FANS nel terzo trimestre di gravidanza

L'impiego dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) durante il terzo trimestre di gravidanza è stato associato al rischio di ipertensione arteriosa polmonare neonatale con chiusura prematura del dotto arterioso e di insufficienza renale con oligoamnios.

Alla fine del 2003 l'Agenzia Regolatoria Francese ha inviato agli operatori sanitari una lettera che ricordava che l'impiego dei FANS in gravidanza è controindicato.

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza di Tolosa ha esaminato la frequenza di prescrizioni di FANS nella regione dei Medi Pirenei, confrontando 22.180 gestanti con 54.574 donne non gravide, in

base ai dati presenti nel database delle assicurazioni sanitarie (2).

Le gestanti hanno partorito dal 1 giugno 2003 al 31 marzo 2004.

Ha ricevuto almeno 1 prescrizione di un FANS il 16,9% delle gestanti, contro il 33,2% delle altre donne.

I FANS (solitamente l'ibuprofene), durante il terzo trimestre, sono stati prescritti al 4,7% delle donne. La lettera dell'agenzia regolatoria sembra avere avuto un piccolo impatto, se si tiene conto che prima dell'avviso è stato esposto a FANS durante il terzo trimestre il 4,8% delle donne, mentre dopo l'avviso il 4,3%. L'esposizione si è verificata durante il secondo trimestre nel 5,9% dei casi.

I pericoli associati all'impiego dei FANS sono tali che alle pazienti si dovrebbe ricordare di assumere, quando è possibile, preferibilmente il paracetamolo che è efficace per la madre e sicuro per il nascituro.

Fonte: Prescrire International 2007; 16: 23; ripreso da [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)

Referenze

- 1) Rev Prescrire 2006; 26: 188-191.
- 2) Midi-Pyrenees area" 27° French pharmacovigilance meeting, Montpellier: 10-12 April 2006. Fundamental Clin Pharmacol 2006; 20: 177.

## Confermato il calo dei tumori mammari dopo sospensione della TOS

### INCIDENZA DI TUMORE AL SENO IN CADUTA LIBERA DOPO SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Negli USA, nel 2003, l'incidenza di tumore al seno in donne =50 anni a 1 anno dall'interruzione della terapia ormonale sostitutiva (TOS) si è ridotta del 6,7%.

Il ricorso alla TOS è crollato dopo che il Women's Health Initiative Study ha mostrato un incremento del rischio di eventi cardiovascolari e di cancro al seno con l'associazione estrogeno-progestinica.

L'incidenza di tumore al seno si è ridotta drasticamente nel 2002, quando lo studio è stato pubblicato, assestandosi nel 2003. La riduzione è stata riscontrata solo in donne di almeno 50 anni ed è

stata maggiormente evidente per i tumori positivi per i recettori degli estrogeni. Questi dati, ricavati da 9 registri dei tumori che fanno capo al National Cancer Institute, sono relativi a circa il 9% della popolazione statunitense.

Negli anni '90, l'incidenza del tumore al seno era aumentata nelle donne più anziane di circa lo 0,5% per anno. Sebbene altri fattori potrebbero aver avuto un ruolo, "solo l'impiego della TOS si è modificato in maniera sostanziale tra il 2002 ed il 2003".

Nel periodo 2001-2004, mentre l'incidenza di tumore al seno nelle donne più anziane si stava riducendo, in quelle <50 anni è aumentata dell'1,3%. Dal 2005, le prescrizioni di TOS combinate sono crollate del 90% e quelle degli estrogeni equini coniugati del 60%.

È stato ipotizzato che la TOS non causi

tumore al seno, ma lo "alimenti": alcuni tumori rimarrebbero indolenti fino a quando la loro crescita non venga stimolata dalla terapia ormonale.

All'interruzione del trattamento, la crescita tumorale potrebbe rallentare, interrompersi o anche regredire.

La rapidità con cui l'incidenza di cancro si modifica, suggerisce che i tumori al seno clinicamente occulti smettano di progredire o regrediscono dopo la sospensione della TOS.

La sospensione della TOS, quindi, potrebbe ritardare l'insorgenza di tumori clinicamente rilevabili o determinarne una riduzione a lungo termine.

Fonte

BMJ 2007; 334: 866.

[www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)

## Antipertensivi e aumento di rischio di diabete

L'uso di diuretici è associato ad un aumento del rischio di comparsa di diabete incidente rispetto agli altri trattamenti antipertensivi e al placebo, ma, dai dati disponibili, sembra che questo non comporti un aumento degli eventi clinici.

Il rischio di sviluppare un diabete di nuova diagnosi durante terapia antipertensiva è controverso perché le metanalisi tradizionali sono gravate da eterogeneità dei vari trials e, inoltre, non vi sono trials che abbiano paragonato tra loro aceinibitori (ACEI) e sartani (ARB). E'

stata quindi eseguita una metanalisi con una tecnica particolare (network) che permette di paragonare tra loro vari farmaci in modo diretto e indiretto.

Tramite una revisione sistematica degli studi effettuati fino al 15 settembre 2006 è stato possibile ritrovare 48 gruppi di 22 RCT per un totale di 143.153 pazienti che non erano diabetici alla randomizzazione. In 17 RCT erano arruolati pazienti ipertesi, in 3 pazienti ad alto rischio cardiovascolare ed in 1 pazienti con scompenso cardiaco. L'end-point era la proporzione di pazienti che svi-

luppavano un diabete.

Rispetto al diuretico l'odds ratio di comparsa di diabete era di 0,57 (IC95% 0,46-0,72) per gli ARB, di 0,67 (0,56-0,80) per gli ACEI, di 0,75 (0,62-0,90) per i calcio-antagonisti, di 0,77 (0,63-0,94) per il placebo, di 0,90 (0,75-1,09) per i betabloccanti.

Gli autori concludono che l'associazione fra farmaci antipertensivi e diabete incidente è più bassa con gli ARB, seguiti, in ordine crescente, da ACEI, calcio-antagonisti, placebo, beta-bloccanti e diuretici.

Fonte:  
Lancet 2007 Jan 20; 369:201-207

Commento di Renato Rossi  
Questa metanalisi non dice nulla di so-

stanzialmente nuovo perchè si sapeva già che tiazidici e betabloccanti possono essere associati ad un maggior numero di casi di diabete di nuova diagnosi rispetto agli altri trattamenti antipertensivi [1,2].

In problema è stabilire l'importanza clinica di questi casi di diabete incidente...  
(Il commento continua su [www.pillole.org](http://www.pillole.org))

## Supplemento di folati fa bene al cervello? Chi dice di sì'...

Un supplemento di folati aumenta le performances mentali nei pazienti con livelli elevati di omocisteinemia plasmatica.

E' noto che una bassa concentrazione di folati e l'iperomocisteinemia sono associati ad una cattiva performance cognitiva. Lo studio FACIT (Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness) aveva arruolato 818 pazienti (età 50-70 anni) con iperomocisteinemia e livelli normali di B12 al baseline per essere trattati con acido folico (800 µg al giorno) o placebo

per 3 anni. L'end-point primario dello studio era la valutazione della progressione della placca aterosclerotica a livello carotideo. Tuttavia era previsto anche un end-point secondario che consisteva nell'esame della performance cognitiva. Questa performance veniva valutata misurando la memoria, la velocità sensorimotoria, la velocità di processare vari tipi di informazioni e la fluenza nel linguaggio. L'analisi è stata effettuata secondo l'intenzione a trattare.

Le concentrazioni di acido folico aumentarono del 576% nel gruppo trattato men-

tre l'omocisteina plasmatica di ridusse del 26%. La memoria, la velocità di processare le informazioni e la velocità sensitivomotoria erano significativamente migliori nel gruppo trattato rispetto al placebo, mentre non c'era differenza nella fluidità di linguaggio.

Gli autori concludono che supplementi di acido folico somministrati per 3 anni migliorano le funzioni cognitive che tendono a ridursi con l'età.

Lancet 2007 Jan 20; 369:208-216

(Comm. di Renato Rossi su [www.pillole.org](http://www.pillole.org))

## ... e chi dice di no

Secondo una revisione sistematica supplementi di vitamina B6, B12 e l'acido folico non hanno alcuna influenza sulla funzione cognitiva.

Gli autori di questa revisione sistematica hanno voluto determinare se l'assunzione di vitamina B6 (o piridossina), vitamina B12 (o cianocobalamina) e acido folico fossero in grado di influenzare la funzione cognitiva.

Sono stati ritrovati 14 studi, molti di scarsa qualità. La funzione cognitiva veniva valutata, nei vari trials, con circa

50 test differenti. Tre studi sulla vitamina B6 e sei studi sulla vitamina B12 non hanno dimostrato nessuna efficacia del trattamento. Uno di 3 trials sull'acido folico ha trovato un beneficio sulla funzione cognitiva in pazienti con deterioramento cognitivo e bassi livelli basali di folati. Sei trials in cui erano state usate combinazioni di vitamine B non hanno dimostrato alcun effetto sulla funzione cognitiva. Addirittura in tre studi i pazienti trattati con placebo mostravano un miglioramento cognitivo maggiore rispetto a chi riceveva acido folico o una

combinazione di vitamine B.

Gli autori concludono che, sebbene gli studi esaminati abbiano arruolato casistiche poco numerose, abbiano valutato outcomes eterogenei e manchino lavori in cui sono stati valutati i sintomi o gli esiti clinici, le prove esistenti non dimostrano una qualche efficacia della vitamina B6, B12 e dell'acido folico sui test di funzionalità cognitiva in soggetti con funzione cognitiva deficitaria o normale.

Fonte:

Arch Intern Med. 2007 Jan 8;167:21-30

## Sicurezza gastro-intestinale dei coxib

Una revisione Cochrane ha stabilito, probabilmente in modo definitivo, che i coxib sono più sicuri dei FANS tradizionali dal punto di vista gastro-intestinale.

I coxib sono stati proposti come farmaci antinfiammatori più sicuri dei FANS non selettivi dal punto di vista gastro-intestinale. E' veramente così? Una revisione Cochrane ci dice che effettivamente le cose stanno in questa maniera. Gli autori hanno effettuato una revisione sistematica degli RCT in cui un coxib (celcoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib e lumiracoxib) è stato paragonato direttamente ad un FANS non selettivo oppure al placebo. La revisione ha permesso di ritrovare ben 69 trials (alcuni

non pubblicati e disponibili solo presso la FDA) nei quali venivano riportati gli effetti gastrointestinali, sia in termini di ulcere endoscopiche sia di sintomi.

Questi i principali risultati dell'analisi:

1) rispetto ai FANS non selettivi i coxib sono associati ad una riduzione del rischio di ulcere gastroduodenali (RR 0,26; IC95% 0,23-0,30), di ulcere complicate (RR 0,39; IC95% 0,31-0,50), di interruzioni del trattamento per sintomi gastrointestinali (RR 0,65; IC95% 0,57-0,73)

2) il contemporaneo uso di aspirina riduce l'effetto gastroprotettivo dei coxib. Gli autori quindi concludono che i coxib offrono una tollerabilità gastrointestinale superiore a quella dei FANS non selettivi

vi ma nella scelta del trattamento si deve tener conto anche del maggior rischio cardiovascolare visto con alcuni coxib.

Fonte: Clin Gastroenterol Hepatol 2007 Jul; 5:818

Commento di Renato Rossi

Questa revisione Cochrane è al momento, probabilmente, la miglior "summa" delle evidenze disponibili circa la sicurezza gastro-intestinale dei coxib. A parte la consueta affidabilità e il costante rigore metodologico che caratterizza le revisioni sistematiche Cochrane, bisogna dire che, in questo caso, vi è un valore aggiunto determinato dal fatto che gli autori, per la loro analisi, si sono avvalsi anche di studi non pubblicati,

disponibili solo presso il sito web della FDA. Possiamo quindi concludere ragionevolmente che la classe dei coxib è più sicura dei FANS non selettivi per quanto riguarda la tollerabilità gastro-intestinale e, quel che conta soprattutto, permette una riduzione, valutabile attorno al 50-60%, delle ulcere complicate rispetto all'uso di un antinfiammatorio classico.

Purtroppo c'è il rovescio della medaglia dato dalla tossicità cardiovascolare che ha portato, qualche anno fa, al ritiro dal mercato del rofecoxib. Tuttavia neppure i FANS non selettivi sono immuni da effetti collaterali di tipo cardiovascolare, come è stato più volte ricordato da questa testata. Questo ha convinto l'American Heart Association ad emanare recen-

temente delle linee guida sul corretto uso dei FANS, come abbiamo ricordato in una pillola precedente [1] a cui si rimanda anche per una disamina più completa dell'argomento.

Referenze

1. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3170>

## La tecnica della PCR real-time nello studio del DNA (di Anna D' Ambrosio)

Senza dubbio la PCR (Polymerase Chain Reaction) rappresenta una delle scoperte più importanti del 900, ed "rivoluzionato" il mondo scientifico, soprattutto nel settore della Medicina forense.

In precedenza, trovando sul luogo del delitto una traccia biologica, per poter effettuare un profilo genetico erano necessarie discrete quantità di materiale biologico. Grazie alla tecnica della PCR, invece, riesce ad ottenere, spesso, un buon profilo genetico anche a partire da modeste quantità di tracce, smagari degradate o mal conservate (saliva adesiva chewingum, saliva da mozzicone di sigaretta, saliva adesiva ad una tazzina di caffè, una goccia di sangue), tale da permettere di identificare una persona od operare un valido raffronto con un sospetto.

Tutto ciò, inoltre, in tempi molto più brevi.

### TECNICA DELLA PCR

La PCR (il cui acronimo sta per "reazione a catena della polimerasi") è un metodo attraverso cui una sequenza di acido nucleico può essere riprodotta e amplificata esponenzialmente in vitro partendo da quantità piccolissime e producendo milioni di copie del breve segmento di DNA/Rna che interessa, in modo da poterlo analizzare.

La PCR avviene in tre fasi:

nella prima, che avviene a temperature elevate (intorno ai 95°C), si ha la denaturazione (il DNA apre la sua doppia elica); poi avviene "l'annealing", ovvero si verifica il legame tra due primers con le sequenze complementari a temp. + basse, poi avviene l'estensione dei primers con la conseguente sintesi del frammento di interesse.

Nella PCR ciò che varia, a seconda del target di interesse, sono il numero dei cicli, le temperature dei tre step ed altri piccoli elementi ancora che consentono di "modellare" la tecnica al frammento di interesse.

Negli ultimi anni si è andata affinando una tecnica specifica della PCR, ancora più mirata, che consente ancora ulteriori applicazioni, quale è

### La tecnica della REAL TIME -PCR.

La PCR real-time, PCR quantitativa in tempo reale (rt-PCR), è un metodo in cui il fenomeno dell'amplificazione viene "monitorato" in tempo reale, in cui si analizza momento per momento ogni singola fase della reazione.

L'analisi del prodotto amplificato non avviene, quindi, come nella PCR classica, al termine della stessa, ma durante la reazione stessa.

Le chimiche utilizzate sono diverse, anche se il principio sostanzialmente è lo stesso. Elencheremo qui di seguito alcune di esse:

Sybr-Green I

Dual labeled probes 5'-3'

Quenched FRET probes (Fluorescent resonance energy transfer), in cui si verifica un fenomeno di fluorescenza solo se si verifica l'incontro tra la sonda chimica e il suo DNA bersaglio.

### CAMPO DI APPLICAZIONE DELLA REAL TIME NELLA PRATICA LABORATORISTICA.

La PCR - real time trova notevoli applicazioni in diversi settori della diagnostica:

ad es. per la determinazione degli organismi geneticamente modificati (OGM), nella quantificazione dei batteri; nel campo della virologia (la tecnica risulta molto utile per il dosaggio quantitativo di diversi virus).

Rispetto ai metodi tradizionali presenta notevoli vantaggi:

consente di eliminare eventuali segnali PCR- aspecifici.

il risultato del campione analizzato viene valutato all'interno di una "curva di calibrazione" in cui i componenti sono standard a concentrazione nota.

al termine dell'amplificazione la reazione

ha termine e non è necessario, verificare ulteriormente il prodotto ottenuto dell'amplificazione.

è possibile conservare i dati nella memoria del computer.

L'impiego diagnostico della rt-PCR è applicabile nella pratica laboratoristica, ad esempio, per indagini sulle patologie cardiovascolari (CVD): ai tradizionali fattori di rischio (ipertensione, ipercolesterolemia, fumo e obesità), si aggiungono infatti "predisposizioni genetiche allo sviluppo della patologia". Con questa tecnica è possibile identificare con certezza la presenza di diverse mutazioni legate a queste patologie, passando quindi dalla diagnostica fenotipica a quella genotipica.

Il risultato è specifico, con modesti costi per il laboratorio ed è sicuramente rapido.

Il principio della metodica è sostanzialmente lo stesso: attraverso l'analisi della curva di melting (curva di dissociazione) si potranno distinguere i tre genotipi in base alla posizione dei picchi: singoli (in due posizioni diverse) per i campioni (selvatici/mutato); doppio per l'eterozigote.

Ma uno degli impieghi fondamentali resta quello forense, della quantificazione del DNA, in quanto favorisce l'ottimizzazione e standardizzazione della metodica (al fine, per esempio, di identificare un profilo biologico).

Dopo l'amplificazione, la concentrazione del DNA del campione viene calcolata per interpolazione su una curva standard e ciò consente di realizzare sospensioni con livelli ottimali di DNA.

*Contributo originale di Anna D' Ambrosio (Roma), biologa, Consulente del Tribunale*

## I precursori italiani della vaccinazione contro il vaiolo

E' ben noto come tra i padri in medicina scopritori delle moderne tecniche di vaccinazioni siano annoverati Jenner e Pasteur, grandi uomini, che ebbero il merito di individuare la vaccinazione con materiale bovino sugli esseri umani.

E' poco noto pero' (se non ai cultori della materia) che i principi delle vaccinazioni fossero stati in realta' noti gia' da tempo seppur tecnicamente non sviluppati.

Gia' da un secolo prima dell' avvento dei due grandi Scienziati, veniva dibattuta l' utilita' di effettuare vaccinazioni su esseri umani utilizzando materiale infetto.

Abbiamo rinvenuto, presso la Biblioteca di Medicina dell' Universita' Cattolica di Roma, un testo di medicina stampato in Lucca nel 1759, circa un secolo prima

delle scoperte di Jenner e Pasteur; in questo testo un medico napoletano, Piero Francesco Pizzorno, pubblicava una orazione "eccitatoria" ovverosia un libro che intendeva difendere e propugnare la somministrazione percutanea di siero vaioloso tratto da soggetti malati su soggetti sani, al fine di proteggerli da una successiva grave infezione, esattamente come sostenuto dai principi delle odierne vaccinazioni.

Il Pizzorno, che riportava le teorie di un Suo Maestro, il dottor Carlo Gambini, espone con passione e lucidita' i motivi che avrebbero dovuto "obbligare" i medici ad abbracciare queste metodiche. Pur basandosi sulle teorie mediche del tempo, che sostenevano l' influsso di miasmi e di fluidi, e non conoscevano l'

etiologia virale della malattia, aveva ben chiara l' utilita' ma anche la pericolosita' di questa metodica, per cui suggeriva una serie di cautele onde evitare che l' infezione, stimolata artificialmente dal medico, assumesse un carattere di gravita' tale da essere piu' dannosa della malattia stessa.

E' ben noto che poi la storia ha messo in luce una metodica molto piu' sicura, cioe' l' uso del prodotto bovino, poco tossico per l' uomo ma ugualmente immunizzante; cio' non toglie che il genio e l' intuizione di questi personaggi dovrebbe avere un riconoscimento maggiore rispetto alle scarse note a pie' di pagina che vengono ritrovate solo in qualche libro qua e la.

DZ

## Ritirato il Silomat, antitosse "storico"

A seguito del ritiro volontario a livello mondiale da parte dell' azienda produttrice del Silomat (clobutinolo), ne e' stata sospesa la vendita su tutto il territorio nazionale.

La Boehringer Ingelheim Italia ha volontariamente ritirato dai mercati mondiali il Silomat, medicinale a base di clobutinolo, nelle confezioni sciroppo e gocce orali come misura precauzionale sulla base di nuove informazioni di sicurezza.

I risultati preliminari di un studio clinico con clobutinolo su volontari sani hanno mostrato un prolungamento dell' intervallo QTc nell' elettrocardiogramma (ECG).

Sebbene la rilevanza clinica di questi effetti non sia stata pienamente chiarita, come misura precauzionale e nell' interesse della salute dei pazienti, Boehringer Ingelheim in accordo con l' Agenzia Italiana del Farmaco ha deciso di ritirare dal mercato tali farmaci e chiede che

tutti i pazienti ne interrompano l' assunzione.

Il clobutinolo è un farmaco antitussivo non-narcotico, ad azione centrale, somministrato per via orale.

È indicato come sedativo della tosse. Recentemente, la comunità scientifica ha sviluppato notevole interesse nell' accertamento e nell' approfondimento del prolungamento del QTc e del suo possibile impatto sulle aritmie (Torsades de points). Nuove tecniche sono oggi disponibili per caratterizzare un farmaco quanto al suo potenziale di prolungare il QTc.

I dati di sicurezza raccolti durante la commercializzazione di Silomat nel mondo a partire dal 1961, indicano che clobutinolo è ben tollerato. La reportistica cumulativa dei dati di sicurezza ad oggi non ha suggerito un potenziale pro-aritmico clinicamente rilevante.

Alla luce dei dati sperimentali pubblicati e, secondo le vigenti linee guida ICH,

Boehringer Ingelheim ha iniziato - in accordo con le competenti autorità tedesche (BfArM) - un programma di ricerca, che comprendeva studi non-clinici ed uno studio clinico su volontari sani, per verificare gli effetti del clobutinolo sull' ECG.

I risultati preliminari di questo studio clinico (Agosto 2007) indicano un prolungamento dell' intervallo QTc nei soggetti sani trattati con clobutinolo. Sebbene la rilevanza clinica di questi effetti sul QTc non possa essere chiaramente definita, si evince che il rischio di aritmia potenzialmente pericolosa per la vita del paziente è molto basso.

Ciononostante, considerando l' indicazione e la disponibilità di alternative terapeutiche, Boehringer Ingelheim ha deciso come misura precauzionale di ritirare anticipatamente dal mercato i medicinali che contengono clobutinolo.

**Fonte:** AIFA

## La depressione causata da un errore medico configura danno risarcibile

Se un errore medico, come nel caso di un intervento chirurgico sbagliato, viene a determinare danni psicologici, questi possono costituire danno risarcibile.

Il caso (Cassazione, sentenza n. 5846/07) si e' verificato allorché una giovane donna di 15 anni, sottoposta ad intervento chirurgico, ha perso la capacita' di procreare, cadendo in uno stato depressi-

vo.

In seguito a visita di consulenza, si verifico' come tale intervento fosse stato erroneo, in quanto si era provveduto ad isterectomia totale mentre sarebbe stata sufficiente un' asportazione parziale, limitata al solo corno destro.

La Corte ha percio' ritenuto che, oltre al danno biologico "fisico", anche lo stato

depressivo, conseguente indirettamente a condotta colposa dei sanitari, fosse legittimamente meritevole di risarcimento pecuniario.

I medici sono stati quindi condannati al risarcimento

DZ Fote: www.studiocataldi.it

## Aggiornate le linee-guida sull' asma bronchiale

L'aggiornamento delle linee guida sull'asma da parte del National Asthma Education e Prevention Program (NAEPP) americano non contiene novità di rilievo ma richiama l'attenzione su valutazione e monitoraggio del paziente oltre che sull'autogestione.

Il National Asthma Education e Prevention Program (NAEPP) americano ha pubblicato un aggiornamento delle sue linee guida sull'asma. L'aggiornamento è stato preceduto da una revisione sistematica della letteratura alla ricerca delle migliori evidenze disponibili sulla gestione del paziente asmatico.

Possiamo dividere gli argomenti trattati in quattro aree: valutazione e monitoraggio del paziente, educazione del paziente, controllo dei fattori ambientali che possono peggiorare o scatenare l'asma, farmacoterapia.

Valutazione e monitoraggio del paziente Vanno determinati la frequenza ed intensità dei sintomi, la funzionalità respiratoria, la limitazione che l'asma comporta sulle attività di ogni giorno, la presenza di fattori di rischio per riacutizzazioni e i possibili effetti collaterali dei farmaci antiasmatici. Una volta iniziata la terapia il paziente va monitorato periodicamente onde valutare lo stato di controllo della patologia.

Educazione del paziente

Al paziente vanno insegnati l'automonitoraggio e l'autogestione della malattia con l'ausilio di un piano scritto, personalizzato, che includa i consigli per il trattamento sia della malattia di base che delle riacutizzazioni.

Controllo dei fattori di rischio ambientali

Spesso sono sufficienti misure semplici che servano a limitare l'esposizione agli allergeni ed alle altre sostanze trigger a cui il paziente è sensibile (per esempio fumo di sigaretta, odori, profumi, inalanti, ecc). Il controllo dell'asma può essere migliorato trattando contemporaneamente altre condizioni associate come la rinosinusite allergica, il reflusso gastroesofageo, il sovrappeso, lo stress e l'ansia/depressione. La vaccinazione antinfluenzale non ha dimostrato di ridurre frequenza e gravità delle riacutizzazioni. Farmacoterapia

Gli steroidi inalatori rimangono il trattamento di prima linea in tutte le età, associato al betastimolante a breve durata d'azione da usare al bisogno. I farmaci da aggiungere allo sterioide inalatorio in caso di necessità sono i betastimolanti a lunga durata d'azione, gli antileucotrieni e i cromoni, l'omalizumab nei casi refrattari. Si consiglia un approccio a gradini, a seconda della severità e della frequenza delle crisi asmatiche, come del resto era per la versione precedente delle linee guida. La terapia prevede sia l'uso di più farmaci che il loro aumento di dosaggio se necessario, come anche una diminuzione quando possibile, basandosi sul livello di controllo della malattia. I betastimolanti a lunga durata d'azione non devono essere usati per trattare le riacutizzazioni e neppure come monoterapia di mantenimento senza steroidi inalatori. La teofillina a lunga durata d'azione è una alternativa, più che una terapia aggiuntiva, agli steroidi inalatori. I betastimolanti a breve durata d'azione sono da usare in caso di sintomi acuti o di asma da sforzo; gli anticolinergici possono essere una loro alternativa. Gli steroidi

per via sistemica sono consigliati, in aggiunta ai betastimolanti a breve durata d'azione, per trattare le riacutizzazioni e per facilitarne la risoluzione, con l'aggiunta di ipratropio per le forme più severe; inoltre ossigeno per combattere l'ipossiemia; nei casi refrattari: magnesio solfato ed elio

Fonte:

National Heart, Lung, and Blood Institute. Published online August 29, 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>

Commento di Renato Rossi

Queste corpose linee guida (più di 500 pagine!) non aggiungono nulla di veramente nuovo a quanto già non si sapesse sulla terapia farmacologica dell'asma, almeno per gli aspetti fondamentali. Più interessanti invece gli spunti di riflessione per quanto riguarda il monitoraggio della malattia (sia da parte del medico che del paziente) e l'autogestione della terapia e delle riacutizzazioni. Questo approccio richiede ovviamente molto tempo da dedicare al paziente ma è uno snodo cruciale: spesso infatti gli asmatici vedono la loro patologia non come una malattia cronica che richiede un trattamento e un controllo costante ma come una serie di episodi acuti al di fuori dei quali non è necessario alcunchè. Il problema della mancata compliance ai trattamenti prescritti è ben noto ad ogni medico pratico e, probabilmente, è il maggior ostacolo alla corretta gestione dell'asma.

## Ricovero a pagamento? Pagi la visita e non il medico

Nel caso in cui il ricovero in ospedale avvenga in una camera a pagamento, non è obbligatorio pagare anche gli onorari professionali dei medici.

Questo perché "la richiesta di ricovero in camera a pagamento va tenuta distinta da quella di ricovero in regime libero-professionale"

Questo concetto è stato affermato dalla Cassazione (I Civ., sent 18453/2007) che ha dato ragione ad un paziente che si era visto addebitare, insieme alle spese di degenza in una camera speciale imposta dalla carenza di posti nelle corsie ordinarie gratuite, anche il corrispet-

tivo delle prestazioni dei medici in regime libero professionale.

Occorre invece fare riferimento al D.Lgs 502 del '92 che distingue le due fattispecie di ricovero. Tale legge viene violata, per la Cassazione, dalla predisposizione della Usl di una clausola contrattuale per la quale colui che la sottoscrive, nell'impegnarsi a pagare la camera, deve necessariamente obbligarsi anche a corrispondere il compenso per l'assistenza libero professionale dei medici ospedalieri. Tale evenienza, a differenza di quanto si afferma nella premessa della dichiarazione che il ricoverato

ha sottoscritto, non può ritenersi automatica e obbligatoria, in base alle previsioni della normativa vigente, che prevede "la istituzione di camere a pagamento, con richiesta dell'assistenza a carico del Servizio Sanitario Nazionale, che deve essere offerta, insieme e in alternativa a quella libero professionale, dei presidi ospedalieri ai pazienti".

Quindi una libera scelta: solo trattamento alberghiero e assistenza gratuita e di routine, o anche l'attività professionale "dedicata" dei sanitari.

## Qua e la' per la rete... *Notizie spicchiole raccolte da Navigator*

### PEPTIDE GLUCAGONE-SIMILE: UN NUOVO ORMONE

E' stato di recente isolato il Peptide simil-glucagone (GLP-I: glucagon-like insulintropic Peptide), sintetizzato dalle cellule endocrine del tenue in risposta all'ingestione di cibo. E' antagonista del glucagone che, come è noto, attiva nel fegato la glicogenolisi e la neoglucogenesi.

Il GLP-I, secreto dal tenue, va a legarsi con le CELLULE BETA del pancreas, svolgendo pertanto un'azione insulino-simile. Ma esso abbassa la glicemia anche con altri meccanismi: rallenta lo svuotamento gastrico, stimola la proliferazione delle cellule beta, aumenta nel cervello il senso di sazietà.

La scoperta del GLP-I porta ad una nuova possibilità nella cura del diabete: somministrazione dello stesso ormone ed anche di sostanze che bloccano la relativa peptidasi, uso di farmaci "mimetici" quali l'exenatide e l'exendina 4. Poiché questo ormone stimola la proliferazione delle cellule beta, esso può essere impiegato anche in via preventiva. La sua forma biologicamente attiva si determina col metodo RIA. (Vellucci A.: Diagnostica Bios, 2007, n. 1)

### BIANCOSPINO NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Nell'ultimo Congresso dell'American College of Cardiology svoltosi a New Orleans è stato illustrato lo STUDIO SPICE sull'impiego di estratto delle foglie di biancospino nello scompenso cardiaco congestizio.

La ricerca, durata 2 anni e confrontata con placebo, è stata condotta su 2.681 pazienti con funzione ventricolare sinistra gravemente compromessa (sotto il 35%) e con il 44% in classe NYHA III. L'"end-point" primario ha compreso il tempo del primo evento cardiaco, la morte cardiaca improvvisa, il decesso per progressione dello scompenso, l'attacco cardiaco fatale e non, il ricovero per scompenso cardiaco. Soddisfacenti i risultati.

Il biancospino era noto da tempo per l'effetto antiossidante, ma è verosimile che operino altri meccanismi che lo rendono efficace nello scompenso di cuore.

### LA PERMEABILITA' INTESTINALE

L'epitelio intestinale ha due principali funzioni, strettamente collegate: assorbente e di barriera. Se questa barriera fa

passare sostanze di norma escluse, può verificarsi un danno dell'epitelio con conseguente incapacità di assorbire i nutrienti. Se poi il danno innesca reazioni flogistiche immunomediate, esso si cronicizza.

La membrana cellulare è il primo filtro: essendo liofila, esclude la maggior parte delle sostanze idrofile. Queste sono assorbite per la via preferenziale dei pori intramembrana. La permeabilità intestinale diminuisce progressivamente dal duodeno al colon: il fattore fisico principale che la influenza è l'osmolarità della soluzione.

Numerose le cause che la alterano: flogosi mucose, meccanismi immuno-mediati per le allergie alimentari, FANS, abuso di alcool, tossine batteriche, deficit nutrizionali, ustioni.

Lo studio funzionale del tenue si effettua con: biopsia duodenale e ileale, esame rx selettivo, endocapsula, MISURAZIONE della permeabilità. Le sostanze più usate al riguardo sono: polietilenglicole, molecole radioattive, zuccheri non assorbibili, sucrosio. (D'Inca R. et al: Argomenti di Gastroenterologia clinica, giugno 2007).

### AC. ASCORBICO NELLO PSEUDO-XANTOMA ELASTICO

Questo particolare pseudoxantoma si caratterizza per le lesioni cutanee e oculari. Cute: papule giallastre, in un pattern lineare o reticolato, che possono confluire in forma di placche. Occhio: colore aranciato del fondo oculare per atrofia dell'epitelio pigmentato, precursore delle "strie angioidi".

La terapia si avvale della vitamina C, indispensabile per la trasformazione del procollagene in collagene, che è intimamente connesso con le fibre elastiche. Di questa patologia - studiata a fondo dal Dott. Marco Nicoletti, Dermatologo di Tor Vergata - si è parlato nel recente convegno "VITAMINE E OBESITA'", promosso dal prof. Alberto Fidanza presso l'Accademia di Storia dell'Arte sanitaria.

### B.M.I. MATERNO E LEPTINA DEL LATTANTE

La Leptina, ormone della sazietà, è prodotta dagli ADIPOCITI al numero dei quali è proporzionata (il tessuto adiposo va oggi considerato un vero organo endocrino).

Per stabilire se il "body mass index" (B.M.I.) materno possa influenzare

il tasso ematico di leptina nel figlio, in 75 bambini di età fino a 1 anno (51 con solo allattamento al seno almeno per 4 mesi, 24 ad allattamento artificiale) è stata dosata la leptina circolante. Conclusione: l'aumento del B.M.I. della madre si è accompagnato ad incremento della leptina del figlio allattato al seno, ma non in quello artificiale: ciò suggerisce un ruolo della massa grassa materna nel bilancio adiposo del lattante. (Savino F. et al: Il Pediatra, giugno 2007).

### MISCELLANEA

**PROTEINA CD40L E IPERCOLESTEROLEMIA INFANTILE.** Questa nuova proteina eterogenea è stata isolata dal Prof. Francesco MARTINO, del Centro Dislipidemie infantili dell'Università La Sapienza: se essa aumenta causa ipercolesterolemia in età pediatrica. Tale esame è utile nei bambini con genitori ipercolesterolemici e/o con incidenza familiare di infarto miocardico.

**TERAPIA DELLA CALVIZIE.** Oltre alla finasteride, indicata nell'ipertrofia prostatica, e al ciproterone, utile nel cancro prostatico, si sta oggi affermando la nuova tecnica della COLTURA DELLE PAPILLE DERMICHE.

**PROTESI ARTICOLARI E INFEZIONI.** La crescente diffusione delle protesi di anca e di ginocchio evidenzia non rare complicanze infettive endogene, causate ad esempio da infezioni URINARIE e DENTARIE, preesistenti o comparse dopo l'intervento: massima attenzione pertanto alla loro prevenzione e/o cura.

**SPINA BIFIDA: ABBIAMO IL GENE.** Continua, irrefrenabile, la scoperta dei geni. Di questa malformazione, che in Italia colpisce un bambino (più spesso bambine) su 1.500 nati, conoscevamo fino ad oggi solo i fattori a rischio. La Dott.ssa Valeria Capra, in collaborazione con l'Università Mc Gill di Montreal, ha identificato "VANG-11", il gene responsabile.

**STEATOPATITE NON ALCOLICA E FIBROSI EPATICA.** Recenti ricerche stanno evidenziando che la fibrosi epatica non è solo un processo degenerativo cicatriziale, bensì un processo dinamico nel contesto di una alterata "guarigione della ferita". La fibrosi in tali casi può essere anche reversibile (Osp. Ped. Bam-



bin Gesù: 1 – 2000)

DIABETE MELLITO, OGGI. Passaggi epocali: dalla embolizzazione delle "insulae" incapsulate, al trapianto di pancreas, alle CELLULE STAMINALI. Grazie agli inarrestabili progressi scientifici e tecnologici, si sta sempre più perfezionando l'utilizzazione delle STAMINALI – nel Diabete tipo I – per sopperire

al deficit insulare.

CELIACHIA E ROTAVIRUS. Uno studio italiano: il Prof. Puccetti, dell'Istituto Gaslini di Genova ed il Prof. Lunari dell'Università di Verona hanno dimostrato in tutti i pazienti con morbo celiaco ANTICORPI contro il Rotavirus, assenti invece nei non celiaci.

VACCINO ESAVALENTE PER BAMBINI. Molto comodo in quanto comprende 6 vaccini: contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, hemofilus influenzae. 1 fiala intramuscolo al 1° mese, al 6° mese, a 1 anno.  
( *Tratto da Associazione Medica—n 7 2007*)

## Serve la furosemide nell'insufficienza renale acuta?

La pratica di somministrare furosemide nella insufficienza renale acuta non sembra portare a benefici clinici importanti.

Nelle fasi iniziali dell'insufficienza renale acuta compare oliguria o vera e propria anuria e, per forzare la diuresi, spesso si prescrive la furosemide, un potente diuretico dell'ansa, con la speranza di sbloccare la situazione. Si tratta di una prassi comune ma è utile? Per stabilirlo alcuni studiosi australiani hanno effettua-

to una meta-analisi degli studi disponibili. La ricerca, effettuata in varie banche dati (Cochrane, Embase e Medline), ha preso in esame il periodo 1966 - febbraio 2006, cercando studi senza restrizione di linguaggio ed ha permesso di identificare 9 RCT per un totale di 849 pazienti. Sono stati valutati i seguenti end-point: mortalità, rischio di dover effettuare un trapianto renale, necessità di ricorrere alla dialisi, numero di sedute di dialisi, percentuale di pazienti che manifestava-

no oliguria persistente. Non è stato possibile dimostrare alcuna utilità derivante dalla somministrazione di furosemide, sia quando usata per trattare l'insufficienza renale acuta sia quando usata a scopo profilattico in pazienti a rischio, mentre, con l'uso di dosi elevate si corre il rischio di ototossicità (acufeni, sordità temporanea).

Renato Rossi

Fonte: BMJ 2006 Aug 26; 333:420-423.

## Associazioni pericolose: ACE o sartano con diuretico + antinfiammatorio

L'associazione fra un ACE-inibitore o un sartano, un diuretico e un FANS (compresi gli inibitori selettivi della COX-2) può predisporre i pazienti a insufficienza renale.

L'Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) australiano ha pubblicato un avviso per i prescrittori riguardante una pericolosa combinazione, la cosiddetta "triple whammy", cioè l'associazione fra un ACE-inibitore o un sartano, un diuretico e un FANS (compresi gli inibitori selettivi della COX-2), che può predisporre i pazienti a insufficienza renale (1-3).

I fattori di rischio comprendono l'età avanzata, patologie renali preesistenti e la disidratazione.

Nel 2005, l'ADRAC ha ricevuto 21 segnalazioni di insufficienza renale in pazienti esposti a "triple whammy". In

una serie di casi, i fattori precipitanti erano rappresentati da una patologia acuta, disidratazione, tossicità da digossina o la recente aggiunta di un FANS in un paziente già in trattamento con un ACE inibitore o un sartano e un diuretico.

Di recente la National Prescribing Service (NPS) ha pubblicato un manuale con gli Indicators of Quality Prescribing nella medicina generale australiana.

Uno degli indicatori è intitolato "Good prescribing" (evitare la "triple whammy") e sottolinea il messaggio che il rischio associato a questa pericolosa combinazione deve essere evitato il più possibile e che si deve porre estrema cautela quando un paziente con alterazioni renali assume un ACE-inibitore o un sartano e FANS.

Si deve tenere anche a mente che sono molti i prodotti disponibili che conten-

gono un ACE-inibitore o un sartano associato ad un diuretico.

L'ADRAC avvisa che i prescrittori devono evitare il più possibile questa pericolosa combinazione. Tuttavia se è necessario somministrare questi farmaci, i prescrittori devono stare attenti alla presenza di altre patologie, disidratazione o assunzione di FANS che possono predisporre i pazienti all'insufficienza renale e in questi casi devono consigliare ai pazienti di consultare un medico.

Fonte: Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2006; 25: 18; [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)

Bibliografia

- 1) MJA 2000; 172: 184-5.
- 2) MJA 2000; 173: 274 (corr. MJA 2000; 173: 504).
- 3) Aust Adv Drug React Bull 2003; 22: 14-15.

### News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale) (di M. Venuti)

**Risperdal** - Modificate le indicazioni terapeutiche delle gocce orali 1 mg/ml. Le nuove indicazioni terapeutiche sono:

"trattamento delle psicosi schizofreniche acute e croniche; migliora i sintomi affettivi (come p.e. depressione, senso di colpa, ansia) associati alla schizofrenia; trattamento dell'episodio di mania nel disturbo bipolare; trattamento dei disturbi da comportamento dirompente (compreso il disturbo della condotta) in bambini ed adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale, o con QI nella media, nei quali prevalgano comportamenti aggressivi o altri comportamenti antisociali (come ad esempio aggressività, impulsività, comportamenti autolesivi); mantenimento del miglioramento clinico durante la prosecuzione della terapia in bambini ed adolescenti che hanno evidenziato un'iniziale risposta al trattamento."

## NOVITA' DALLA GAZZETTA UFFICIALE (di Marco Venuti)

*La consultazione del testo integrale dei documenti citati (e di molti altri non citati) è liberamente concessa da "Medico & Leggi" di Marco Venuti*  
*Per consultarli: [www.medicoeleggi.com/free/](http://www.medicoeleggi.com/free/)*

### Decreto del Ministero della Difesa del 30 agosto 2007 (Gazzetta Ufficiale n. 207 del 06.09.07)

MODIFICA DELLA DIRETTIVA TECNICA RIGUARDANTE L'ACCERTAMENTO DELLE IMPERFEZIONI E DELLE INFERMITÀ CHE SONO CAUSA DI NON IDONEITÀ AL SERVIZIO MILITARE, APPROVATA CON DECRETO 5 DICEMBRE 2005.

Con questo provvedimento viene confermato che il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD) è causa di non idoneità al servizio militare, però solo nel caso che abbia dato luogo a comprovate manifestazioni emolitiche.

Si rammenta che, nella precedente stesura, lo stesso deficit era riconosciuto, quale causa di non idoneità al servizio militare, "anche se parziale".

### Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 27 luglio 2007 (Gazzetta Ufficiale n. 222 del 24.09.07)

FINANZIAMENTO DEI PROGETTI DI RICERCA SANITARIA PRESENTATI DA RICERCATORI DI ETÀ INFERIORE AI QUARANTA ANNI.

Vengono definite le disponibilità economiche (determinate annualmente con apposito decreto del Ministro della salute), le tipologie di ricerca (ispirate alle priorità del VII Programma Quadro della Unione europea), le modalità di esecuzione del programma (bando pubblico emanato dal Ministero della Salute), i destinatari ed i requisiti di ammissione (ricercatori in servizio, anche a tempo determinato, che non abbiano compiuto i 40 anni), il comitato di valutazione (responsabile della valutazione delle proposte) e le spese di funzionamento (per la costituzione e il funzionamento del comitato di valutazione).

### Decreto del Ministero dell'Economia e delle Finanze del 2 agosto 2007 (Gazzetta Ufficiale n. 225 del 27.09.07)

INDIVIDUAZIONE DELLE PATOLOGIE RISPETTO ALLE QUALI SONO ESCLUSE VISITE DI CONTROLLO SULLA PERMANENZA DELLO STATO INVALIDANTE.

Con questo decreto è stato approvato l'elenco delle patologie rispetto alle quali sono escluse visite di controllo sulla permanenza dello stato invalidante, con indicazione della relativa documentazione sanitaria.

Trattasi di condizioni patologiche che determinano una grave compromissione dell'autonomia personale e gravi limitazioni delle attività e della partecipazione alla vita comunitaria.

Per ciascuna condizione patologica viene indicata la documentazione sanitaria idonea a comprovare la patologia o la menomazione; tale documentazione deve essere richiesta alle commissioni mediche delle aziende sanitarie locali o agli interessati, solo qualora non sia stata acquisita agli atti o non più reperibile.

E' previsto che l'elenco di queste patologie venga rivisto annualmente.

## Toxoplasmosi e gravidanza

La toxoplasmosi contratta durante la gravidanza può portare a gravi conseguenze a carico del feto per cui acquista importanza le misure profilattiche per evitare l'infezione.

Quali sono i consigli preventivi da dare ad una donna in gravidanza per evitare la toxoplasmosi?

E se i normali esami ematochimici eseguiti all'inizio della gravidanza evidenziano un toxo-test positivo sia per IgG che per IgM come comportarsi?

### La toxoplasmosi

La toxoplasmosi è provocata dal *Toxoplasma Gondii*, un protozoo che può parassitare gli uccelli ed i mammiferi, compreso l'uomo. La riproduzione sessuale del *Toxoplasma* avviene nell'intestino dei gatti che elimina con le feci le cisti. Queste ultime rimangono infettive

per molti mesi sul terreno e costituiscono la fonte di infezione per gli altri mammiferi, compreso l'uomo. La malattia acquista particolare importanza se contratta in gravidanza. Si calcola che in Europa la toxoplasmosi congenita colpisce da 1 a 10 neonati ogni 10.000; di questi circa l'1-2% sviluppano deficit cognitivi o muoiono e il 4-27% avranno riduzioni del visus permanenti a causa di corioretinite, il 10-30% avrà deficit uditivi. Nella maggior parte dei casi i sintomi non sono evidenti alla nascita, com'è ovvio, ma si manifestano successivamente.

### Come ci si infetta?

L'infezione avviene con l'ingestione delle cisti:

- mangiando carne non ben cotta di un animale infetto (suine, bovine e ovine)
- cibandosi di frutta e verdura crude e

non ben lavate

- contatto con il terreno infetto o con le feci di un animale infetto (per esempio durante giardinaggio o lavori nei campi)

La carne poco cotta o affumicata sembra essere la principale fonte di infezione, seguita dal contatto con il terreno, mentre il contatto coi gatti è probabilmente un fattore di rischio minore [1].

### Come si può prevenire?

La prevenzione diventa importante in gravidanza.

La prima misura consiste nell'evitare di ingerire carni crude o poco cotte, insaccati e salumi non cotti. E' inoltre necessario lavare molto bene le verdure e la frutta se si consumano crude. Inoltre se si è appassionati di giardinaggio oppure se si lavora a contatto con il terriccio è opportuno usare i guanti e lavare molto bene le mani dopo il lavoro. Stessa pre-

cauzione va adottata quando si devono pulire le lettiere degli animali domestici.

### Toxoplasmosi e gravidanza

Se contratta durante il primo trimestre di gravidanza l'infezione viene trasmessa al feto in circa 1 caso ogni 4-6 e può causare aborto.

Se l'infezione avviene nel secondo trimestre la trasmissione al feto è più frequente, avvenendo in 1 caso ogni 2-4 e causa idrocefalia e corioretinite.

Nell'infezione che si verifica nel terzo trimestre la percentuale di trasmissione ai bambini aumenta fino al 65% dei casi, ma la malattia di solito è asintomatica oppure determina ittero neonatale.

### Come si diagnostica la toxoplasmosi?

Il test di screening è il cosiddetto toxotest che consiste nel dosaggio delle IgG e delle IgM. Le IgM compaiono dopo circa 10 giorni dall'infezione, raggiungono un massimo dopo 3-4 settimane ed in molti casi possono essere ancora dosabili, anche se a titolo basso, fino a 12-15 mesi. Una positività delle IgM significa quindi infezione relativamente recente, ma non necessariamente infezione in atto.

Le IgG compaiono generalmente nel corso della seconda settimana di infezione, raggiungono un massimo dopo 3-4 mesi poi cominciano a ridursi per permanere, a basso titolo, per tutta la vita.

Possiamo dire quindi che riscontrare IgG positive e IgM negative depone per un'infezione pregressa.

Una positività di entrambe non è invece, di per sé, sufficiente a datare l'infezione, cosa che invece diviene fondamentale

nelle donne quando all'inizio della gravidanza si esegue il test.

In questo caso si esegue il "test di avidità delle IgG". Questo test si basa sul fatto che le IgG che si formano nelle fasi iniziali dell'infezione hanno poca affinità con l'antigene, si legano poco e possono essere rimosse tramite lavaggio con urea: tanto più l'avidità delle IgG sarà bassa tanto più recente sarà l'infezione. Si ritiene che un'avidità inferiore al 15%-20% indichi infezione da meno di 3 mesi. Un'avidità > 30% indica invece infezione da più di 4 mesi.

Nel caso, in una gravida, sicontri un toxotest positivo per IgG e IgM con avidità bassa è opportuno ripetere il test dopo 15 giorni per rilevare un movimento anticorpale. In ogni caso quando si riscontrano IgM positive e test di avidità delle IgG inferiore al 30% si consiglia di inviare la paziente ad un centro attrezzato per eseguire test specifici (amniocentesi con toxo-PCR o funicolo-centesi con dosaggio IgM e IgA su sangue cordonale) per accertare la possibile trasmissione al feto.

### Come si tratta la toxoplasmosi in gravidanza?

Il trattamento della toxoplasmosi in gravidanza riduce, ma non elimina il rischio di infezione congenita.

Una revisione sistematica di 26 studi di coorte [3] ha concluso che vi sono solo evidenze deboli che il trattamento precoce in gravidanza riduca il rischio di toxoplasmosi congenita.

La terapia si basa sulla somministrazione di spiramicina alla dose di 3M UI x3-4/

die a cicli di 20-30 giorni con 7-10 giorni di sospensione fino al parto. Se l'amniocentesi dimostra un'infezione fetale le linee guida consigliano di aggiungere pirimetamina (50 mg/die) + sulfadiazina (3 g/die) + acido folico perché la pirimetamina è un antagonista dei folati (5 mg/die). Infatti l'associazione pirimetamina/sulfadiazina può eradicare il parassita dalla placenta e dal feto mentre la spiramicina non passa la barriera placentare [2]. Tuttavia la pirimetamina da sola non risulta attualmente essere registrata in Italia.

Da considerare inoltre che la pirimetamina viene sconsigliata nelle prime 14-16 settimane di gravidanza.

Renato Rossi

### Bibliografia

1. Cook AJC et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ* 2000 Jul 15; 321:142-147
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Perinatal viral and parasitic infections. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2000 Sep. 13 p. (ACOG practice bulletin; no. 20).
3. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007 Jan 13; 369:115-122

## Densità' mammaria all' esame radiologico e rischio di cancro

Un' aumentata densità mammaria risulta associata ad un rischio elevato di cancro mammario.

In questo studio caso-controllo sono stati analizzati i dati di 1112 donne con nuova diagnosi di cancro mammario e altrettanti controlli paragonabili per età. L'analisi, aggiustata per i classici fattori di rischio, ha dimostrato che le donne con una densità mammaria elevata alla mammografia

avevano un rischio aumentato di diagnosi di cancro mammario rispetto alle donne con densità mammaria minore (OR 3,5). Inoltre nei 12 mesi che seguivano una mammografia negativa le donne con elevata densità mammaria avevano un rischio aumentato di diagnosi di cancro mammario (OR 17,8). Questo rischio persisteva per 8 anni dopo l'entrata nello studio ed era maggiore nelle donne più giovani.

Gli autori concludono che un' elevata densità mammaria alla mammografia è un importante fattore di rischio di cancro mammario diagnosticato sia mediante screening che nel periodo intervallare.

### Fonte:

*N Engl J Med* 2007 Jan 18; 356:227-36.  
*Commento di Renato Rossi su*  
[www.pillole.org](http://www.pillole.org)

**SPAZIO DISPONIBILE**