

SCIENZA E PROFESSIONE

Anno 5 numero 3

Marzo 2008

Il 6-7-8 giugno si terrà a Uliveto Terme il Congresso annuale Promed Galileo

Una novità: un settore verrà riservato specificatamente alla Medicina Legale. Si discuteranno argomenti di "Medicina Legale del SSN" (certificazioni, ricettazioni, comportamenti corretti in circostanze poco usuali) e Dottrina medico-legale vera e propria, con particolare riguardo alla Responsabilità Medica.

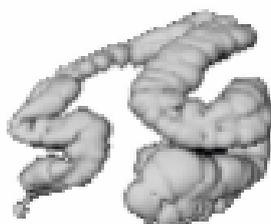
I particolari in seguito

Steroidi inalatori e alterazioni comportamentali nei bambini

INDICE GENERALE IN ULTIMA PAGINA



Fumo e mortalità nei cardiopatici



Tumore al colon? Pregi e difetti della colonscopia

Il Dott. Internet

Su Internet c'è tutto, lo sappiamo bene, ma che fatica per trovare le informazioni che ci interessano! E quanti problemi per barcamenarsi tra sigle strane, motori di ricerca, programmi inusuali. Ci viene in aiuto Clementino Stefanetti, nostro collaboratore e grande esperto. Ediloggi Editore.—Fidatevi!

Dott. Internet
come usare al meglio PubMed e i Motori di Ricerca in Medicina



guida pratica a cura del dott. Clementino Stefanetti
Medico di Medicina Generale

Nimesulide: una sola scatola per ricetta

Sostituire e aggiornare alcune Note AIFA

Onere della prova nella responsabilità medica

Conoscere il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività



Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da

“ULIVETO E ROCCHETTA, ACQUE DELLA SALUTE “

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività

L'approvazione da parte dell'AIFA di due trattamenti farmacologici per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività stimola una disamina della problematica. Viene riportata in sintesi, una nota informativa dell'AIFA sull'argomento.

[Puo' sembrare strano, al medico non specialista, che un disturbo di iperattività venga curato con farmaci anfetaminosimili.

La cosa appare piu' comprensibile se si considera che la malattia sembra causata da un deficit delle funzioni inibitorie cerebrali, che vengono riattivate, appunto, da un farmaco "stimolante".

Il testo completo sul sito AIFA o su www.pillole.org. DZ]

DEFINIZIONE

Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder) e' un disordine dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato, secondo i criteri del Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM), da inattenzione e impulsività/iperattività. Il DSM-IV distingue tre forme cliniche:

inattentiva,
iperattiva,
combinata.

Nel corso dello sviluppo, lo stesso soggetto può evolvere da una categoria all'altra in modo variabile.

Tutti questi sintomi non sono causati da deficit cognitivo (ritardo mentale), ma da difficoltà oggettive nell'autocontrollo e nella capacità di pianificazione, sono persistenti in tutti i contesti e situazioni di vita del bambino causando una limitazione significativa delle attività quotidiane.

CAUSE GENETICHE: Sono state dimostrate significative alterazioni funzionali di specifiche regioni del SNC. L'ADHD non viene quindi considerato come un disturbo dell'attenzione in sé, ma come originato da un difetto evolutivo nei circuiti cerebrali che stanno alla base dell'inibizione e dell'autocontrollo, (corteccia prefrontale e nuclei o gangli della base).

CAUSE NON GENETICHE: nascita prematura, l'uso di alcool e tabacco da parte della madre, l'esposizione a elevate quantità di piombo nella prima infanzia e le lesioni cerebrali - soprattutto quelle che coinvolgono la corteccia prefrontale. L'ambiente non sembra avere un'importanza decisiva nella genesi del disturbo di concentrazione, tuttavia l'esperienza esistenziale del bambino con Disturbo di Concentrazione, caratterizzato da "insuccessi" e frustrazioni nel campo relazionale, sociale e scolastico, potrà determinare disturbi comportamentali secondari che spesso accentuano e confondono gli stessi sintomi della malattia. Quindi l'intero sistema di sintomi dell'ADHD si può considerare effetto della confluenza di fattori neurobiologici e psicosociali, con un disturbo dello sviluppo cognitivo-emotivo che assume un ruolo centrale.

EPIDEMIOLOGIA

E' una delle patologie psichiatriche più frequenti a esordio in età evolutiva: le stime della prevalenza variano moltissimo (1-24%) a seconda del contesto esaminato, dei criteri diagnostici utilizzati e dall'esperienza degli operatori. Si stima una prevalenza tra il 2 e il 4% dei bambini in età scolare, tre volte più frequente nei maschi che nelle femmine, con persistenza nell'adolescenza e nell'età adulta nel 40 % dei casi.

DIAGNOSI

La disattenzione, l'iperattività e l'impulsività sono i sintomi chiave di questa sindrome, e devono essere presenti per almeno 6 mesi ed aver fatto la loro comparsa prima dell'età di 7 anni.

In base al DSM nella sua versione per bambini e adolescenti (DSM-PC) la diagnosi si basa sulla presenza di:
-6 o più dei 9 sintomi di disattenzione oppure
-6 o più dei 9 sintomi di iperattività/impulsività.

L'ICD-10 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, invece, utilizza il termine "disturbo ipercinetico" con una definizione piu' restrittiva in quanto tutti e tre i problemi di attenzione, iperattività e impulsività devono essere contempora-

neamente presenti e deve essere soddisfatto il criterio più rigoroso della loro presenza in una molteplicità di setting, mentre la presenza di un altro disturbo costituisce un criterio di esclusione. Secondo il DSM-IV per fare diagnosi di ADHD occorre che i sintomi impediscano il funzionamento sociale del bambino in almeno due diversi contesti sociali (casa, scuola, gioco, ecc.). Occorre escludere altre malattie o disturbi e occorre valutare sempre il livello cognitivo del bambino, le sue capacità di comunicare, la presenza di comorbidità (disturbi di ansia, di umore, ecc.). La diagnosi è in ogni caso essenzialmente clinica e si basa sull'osservazione e sulla raccolta di informazioni fornite da fonti multiple quali genitori, insegnanti, educatori. Il disturbo va sempre differenziato dalla vivacità dei bambini normali, dalle condizioni legate esclusivamente a contesti sociali svantaggiati, ad esperienze traumatiche, ecc.

Per la valutazione diagnostica dell'ADHD vengono utilizzati diversi strumenti, quali test neuropsicologici, questionari per genitori ed insegnanti, scale di valutazione per misurare la severità del disturbo e seguirne l'andamento.

STRUMENTI DIAGNOSTICI

Vengono utilizzate le interviste diagnostiche (come la Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version, K-SADS-PL e la Interview for Children Symptoms, revised for DSM-IV, PICS IV) in genere semi-strutturate.

Altre scale di valutazione sono l'ADHD Rating Scale e la SNAP-IV, nonché questionari somministrati a genitori e insegnanti, come la Conner's Rating Scale o la CBCL che valutano aspetti quali Oppositività, Problemi cognitivi, Iperattività, Ansietà-timidezza, Perfezionismo, Problemi di socializzazione, Problemi di natura psicosomatica, eccetera. Di tali questionari è in corso la validazione italiana.

Per verificare il livello cognitivo del paziente ci si serve della Scala di Intelligenza Wechsler per bambini Riveduta (WISC-R, OS, Firenze, 1994).

Uno dei più frequenti problemi è costituito dalle difficoltà scolastiche per cui è

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

opportuno eseguire sui bambini in età scolare una rapida prova di screening delle abilità di lettura e comprensione del testo e alcune semplici prove di calcolo aritmetico, integrate, nei casi dubbi, dalle prove per la valutazione della dislessia.

Si applicano poi questionari di autovalutazione (Scala di Auto-Valutazione dell'ansia per Bambini: Multidimensional Anxiety Scale for Children [MASC] e il Questionario per la Depressione nei Bambini: Children Depression Inventory, [CDI]).

TERAPIE

Sono possibili terapie:

- psico-comportamentali
- farmacologiche (metilfenidato)
- combinata (Psico-comportamentali +farmacologiche).

La terapia psico-comportamentale include un ciclo di incontri di Parent Training (singoli o in gruppo) e la consulenza sistematica agli insegnanti. Il Parent Training è composto da sedute semi-strutturate (in genere almeno 10) che includono una serie di informazioni sull'ADHD e altre attività formative per la comprensione del problema e l'applicazione di strategie comportamentali, tenendo distinte le problematiche coniugali dagli aspetti relativi all'educazione dei figli.

La consulenza sistematica agli insegnanti include 4 incontri in cui osservare e comprendere le caratteristiche del bambino per diventare capaci di modulare le richieste degli insegnanti e ridurre i comportamenti disfunzionali del bambino con ADHD. La procedura di consulenza sistematica, prevede incontri regolari durante tutto l'anno scolastico, con una frequenza quindicinale per i primi tre mesi e mensile nel periodo successivo, diretti all'intero corpo insegnante o comunque i docenti col maggior numero di ore settimanali. Lo scopo è quello di informare sulle caratteristiche del ADHD, sul trattamento, e fornire strumenti di valutazione (questionari e tabelle di osservazione) per completare i dati diagnostici; migliorare la relazione con l'alunno e strutturare l'ambiente classe in base alle sue necessità; spiegare come utilizzare specifiche procedure di modificazione del comportamento
L'apprendimento di queste procedure

richiede uno stretto contatto con lo psicologo o il pedagogista ed una frequente supervisione.

La terapia farmacologica

Il farmaco di scelta è il metilfenidato somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3- 0,6 mg/kg/dose in due - tre dosi die. E' uno psicostimolante, e risulta uno dei farmaci attivi sul SNC più studiati ed utilizzati in età evolutiva. Tutti gli psicostimolanti inibiscono la ricattura (reuptake) sinaptica delle monoamine bloccando il trasportatore presinaptico; alcuni ne stimolano anche il rilascio dalle terminazioni sinaptiche.

L'assorbimento del metilfenidato è rapido e pressoché completo, con un picco plasmatico dopo una-due ore ed emivita di 3-6 ore. L'attività clinica si manifesta dopo circa mezz'ora dalla somministrazione orale, raggiunge il picco di attività dopo un'ora, per una durata terapeutica dura circa 2-5 ore. Il metilfenidato viene quindi solitamente somministrato 2-3 volte al giorno. Esiste però una notevole variabilità tra i singoli individui. Una metanalisi dei dati di letteratura indica che l'esposizione precoce al trattamento farmacologico di bambini con ADHD previene l'abuso di sostanze psicotrope in adolescenza o in giovane età adulta.

Altre terapie farmacologiche

Gli antidepressivi triciclici, gli SSRIs, gli antipsicotici, i neurolettici, le benzodiazepine e altri farmaci ad azione sul SNC vengono talora utilizzati nella terapia farmacologica di soggetti affetti da ADHD. In genere si tratta di casi di comorbilità in cui è necessario associare agli psicostimolanti, farmaci elettivi per l'ADHD, altre sostanze specifiche per le patologie associate all'ADHD.

Terapie combinate

I migliori risultati nella terapia dell'ADHD si ottengono con la terapia combinata (psicocomportamentale e farmacologica) che andrebbe attuata nei casi di insuccesso della sola terapia psico-comportamentale.

Altri farmaci utilizzati per il trattamento dell'ADHD

Come abbiamo detto gli psicostimolanti sono considerati la terapia più efficace per l'ADHD, in quanto migliorano la capacità inibitoria delle risposte; il me-

tilfenidato è il farmaco di cui finora è stata raccolta la maggiore esperienza. Numerose evidenze indicano che anche una disregolazione del sistema noradrenergico possa avere un ruolo importante; possono quindi essere utili:

TRICICLICI ANTIDEPRESSIVI

Desimipramina Nortriptilina
Sebbene poco selettivi, sono in grado di bloccare la ricattura (reuptake) della noradrenalina. Esistono però rischi di cardio-tossicità che impongono un atteggiamento prudenziale.

AGONISTI ALFA-2 ADRENERGICI

Clonidina Guanfacina
La Clonidina modula la trasmissione noradrenergica. Utilità limitata anche per la breve emivita e per rapida comparsa di tolleranza. La guanfacina è un analogo con più lunga emivita e minore effetto sedativo

BLOCCANTI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA NORADRENALINA

Atomoxetina STRATTERA

L'Atomoxetina è un inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina per la terapia dell'ADHD nei bambini al di sopra dei 6 anni di età, adolescenti e adulti. I meccanismi di azione del farmaco non sono ben noti. L'Atomoxetina è di recente introduzione e ad oggi non vi sono chiare evidenze circa l'efficacia a lungo termine e all'effettiva necessità di un trattamento protratto oltre i 3-6 mesi. I più comuni effetti indesiderati riscontrati nei bambini e negli adolescenti nel corso del trattamento con Atomoxetina sono: riduzione dell'appetito, nausea, vomito, capogiri, affaticabilità, cambiamenti d'umore.

Fonte: AIFA : Schede di approfondimento su Sindrome ADHD, Metilfenidato e Registro nazionale

http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.96010.1173360806139.pdf?id=111.96016.1173360807178

Ripreso da www.pillole.org

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA “ Acque della Salute “

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

Associare Omeprazolo con Clopidogrel+ASA ne riduce l'effetto antiaggregante

L'attività antiaggregante della terapia combinata aspirina/clopidogrel subisce un significativo decremento se associata alla contemporanea assunzione di omeprazolo.

Uno studio osservazionale aveva mostrato che l'attività antiaggregante del clopidogrel, farmaco ampiamente utilizzato per la sua efficacia nelle patologie aterotrombotiche, risultava diminuita in pazienti che assumevano inibitori di pompa protonica.

Questo trial in doppio cieco ha reclutato tutti i pazienti sottoposti a impianto di stent che assumevano aspirina (75 mg/die) e clopidogrel (usuale dose di carico seguita da 75 mg/die) randomizzati a ricevere omeprazolo (20 mg/die) o placebo per un periodo di 7 giorni. L'attività antiaggregante del clopidogrel è stata testata al primo e settimo giorno in entrambi i gruppi misurando la VASP

(vasodilator-stimulated phosphoprotein) espressa come PRI (Platelet Reactivity Index).

L'analisi dei dati dei 124 pazienti arruolati ha mostrato che al primo giorno il PRI medio era 83.2% e 83.9% rispettivamente nel gruppo placebo e omeprazolo; al settimo giorno i valori diventavano 39.8% e 51.4% con una differenza altamente significativa ($p < 0.0001$).

Fonte:

J Am Coll Cardiol, 2008; 51:256-260

Commento di Marco Grassi

I risultati di questo studio dimostrano che l'attività antiaggregante della terapia combinata aspirina/clopidogrel (usualmente utilizzata nei pazienti sottoposti a impianto di stent coronarico) subisce un significativo decremento se associata alla contemporanea assunzione di un IPP (inibitore di pompa protonica),

l'omeprazolo, nella fattispecie. Gli IPP trovano indicazione elettiva come gastroprotettori nei pazienti ad alto rischio di emorragie gastro-intestinali che assumono FANS o aspirina ma sono anche sempre più utilizzati anche in pazienti a basso o bassissimo rischio o addirittura come "copertura gastrica" in pazienti in politerapia. Questi risultati preliminari, il cui impatto clinico resta da determinare con eventuali studi ad hoc, dovrebbero comunque far riflettere sull'abitudine sempre più diffusa di associare sistematicamente un IPP alle terapie antiaggreganti. Una particolare cautela dovrebbe essere posta nei pazienti che assumono clopidogrel in seguito ad impianto di stent, in particolare di quelli medicati che sono a maggior rischio di occlusione.

(In corso di pubblicazione su www.pillole.org)

Non solo controindicazioni: i contraccettivi orali riducono rischio di K ovarico

Secondo uno studio caso-controllo l'uso dei contraccettivi orali riduce il rischio di cancro ovarico, beneficio che persiste, anche se ridotto, dopo molti anni dalla sospensione del trattamento.

In questo studio di tipo caso-controllo sono stati considerati i dati individuali di oltre 23.000 donne con cancro ovarico e di oltre 87.000 donne senza cancro ovarico derivanti da 45 studi epidemiologici di 21 paesi. L'uso dei contraccettivi orali risultò associato ad una riduzione del rischio di cancro ovarico tanto maggiore quanto più lungo era il periodo di assun-

zione. Tale riduzione persisteva fino a 30 anni dalla sospensione del contraccettivo, anche se si attenuava con il passare del tempo. Per esempio se si aveva cessato di assumere la pillola da meno di dieci anni la riduzione del rischio relativo per 5 anni di uso era del 29%, era del 19% se l'uso era cessato da 10-19 anni e del 15% se la donna aveva smesso il contraccettivo da 20-29 anni.

Per gli anni 1960-70-80, in cui il dosaggio degli estrogeni nella pillola era più elevato, la riduzione del rischio era comunque simile.

Gli autori concludono che l'uso per lun-

ghi periodi dei contraccettivi orali protegge dallo sviluppo del cancro ovarico e stimano che siano stati evitati 200.000 casi di neoplasia ovarica e 100.000 decessi. Per ogni 5000 donne/anni d'uso si evitano due casi di cancro ovarico e un decesso correlato per le età inferiori ai 75 anni. Si può calcolare che nei prossimi decessi saranno evitati almeno 3-0.000 casi ogni anno.

Fonte:

Lancet 2008 Jan 26; 371:303-314 (in corso di pubblicazione su www.pillole.org)

Gli steroidi inalatori possono causare alterazioni comportamentali nei bambini

In base alle segnalazioni di farmacovigilanza olandesi gli steroidi inalatori possono associarsi nei bambini ad alterazioni comportamentali di iperattività ed agitazione.

Ricercatori olandesi hanno preso in esame le sospette reazioni avverse segnalate in Olanda con l'uso di corticosteroidi inalatori in pazienti pediatriche al fine di valutarne frequenza gravità.

Sono state analizzate le reazioni avverse riguardanti i corticosteroidi per via inalatoria pervenute al centro di Lareb nell'arco di un trimestre e ne è stato stimato il nesso di causalità utilizzando l'odds ratio tra la frequenza della reazione considerata attribuibile ai corticosteroidi per via inalatoria e la frequenza assoluta della stessa reazione nel registro di farmacovigilanza.

Delle 2.499 segnalazioni di reazioni

avverse che riguardavano pazienti con meno di 17 anni, 89 vertevano sull'uso dei corticosteroidi per via inalatoria su pazienti la cui età media era di 6 anni. I farmaci sospettati erano fluticasone in 46 pazienti (52%), budesonide in 21 (24%) e beclometasone in 22 (24%). La maggior parte delle segnalazioni riguardava sintomi psichiatrici (19 casi, 21%) quali agitazione e iperattività (10 casi), aggressività (7) ed ansia (2), con odds

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

ratio statisticamente significativo di 3,8 ed una maggiore incidenza nei bambini più piccoli. In 6 pazienti (7%) sono stati segnalati ritardo di crescita (odds ratio: 47,8) e in altri 4 (4%) alopecia (odds ratio: 4,2). Sono pervenute anche 7 segnalazioni di alterazioni dentali quali

decolorazione e carie (8%, debole significatività e possibile interferenza con l'assunzione di altri farmaci), 6 di rash cutaneo e 3 di irsutismo e ipertricosi (dati entrambi non significativi). In un caso è stata segnalata un'insufficienza surrenalica. Non sono state descritte

reazioni avverse fatali ed una sola (insufficienza surrenalica) ha messo in pericolo di vita il paziente.

Fonte: Eur J Clin Pharmacol 2006;62:343-6

L' Epatopatia Non Alcolica: poco nota ma da non sottovalutare

L'epatopatia non alcolica è associata ad un rischio di morte aumentato rispetto a quello di una popolazione di riferimento.

L'epatopatia non alcolica (NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Disease) è una condizione frequente ma la sua storia evolutiva è poco nota.

In questo studio di coorte svedese sono stati arruolati 212 pazienti che avevano una ipertransaminasemia cronica; in 129 di essi fu diagnosticata una NAFLD tramite biopsia epatica. I pazienti furono paragonati ad una popolazione di riferimento per sesso ed età per valutare le cause di morte in un follow-up medio di 13,7 anni. Al baseline il 55% dei pazienti aveva una steatoepatite non alcolica (NASH = Non Alcoholic Steato Hepatitis), compreso un 3% con cirrosi, il 36% aveva una semplice steatosi e il 9% una steatosi con flogosi non specifica. La sopravvivenza era più bassa nel gruppo

NASH rispetto alla popolazione di riferimento (70% vs 80%); inoltre nel gruppo NASH una percentuale più elevata di soggetti, sempre rispetto alla popolazione di riferimento, morì per cause malattia epatica (2,8% vs 0,2%). Durante il follow-up l'8,5% dei pazienti del gruppo NASH svilupparono una cirrosi contro nessuno del gruppo steatosi semplice.

Fonte:

Hepatology 2006 Oct; 44:865-73.

Commento di Renato Rossi

Questo studio suggerisce che una percentuale inferiore al 10% di soggetti con NASH va incontro a cirrosi in un arco di tempo medio-lungo. Tuttavia la NASH comporta una riduzione della sopravvivenza rispetto ad una popolazione di riferimento: si tratta quindi di una condizione clinica non benigna e che tende ad essere evolutiva in certa percentuale di casi.

Questi dati sono in linea con quelli di uno studio precedente [1] che aveva dimostrato che nei pazienti con una epatopatia steatosica non alcolica, la mortalità è maggiore rispetto alla popolazione generale (RR 1,34; IC95% 1,00 - 1,76; P = 0,03) e che età, ridotta tolleranza glucidica e cirrosi sono predittivi per un aumento del rischio di morte.

Per altri particolari sull'argomento rimandiamo ad articoli precedentemente pubblicati [2,3].

Referenze

1 Gastroenterology 2005;129:113-21

Vedi in:

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2459>

2.

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2584>

3.

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2927>

Caso Rosiglitazone: interessi privati mettono a rischio la credibilità' del sistema ?

Un revisore del NEJM inviò a GSK 17 giorni prima della pubblicazione il manoscritto della metanalisi di Nissen in cui si evidenziava un aumento del rischio di infarto con rosiglitazone.

Il 21 maggio 2007 sull'edizione on line del NEJM veniva pubblicata la metanalisi di Nissen e coll. in cui si evidenziava un aumento del rischio di infarto con il rosiglitazone. Secondo quanto affermato dal Senatore USA Charles Grassley il Dott. Steven Haffner (University of Texas Health Science Center at San Antonio), che agiva in qualità di revisore per il NEJM, inviò una copia del manoscritto a GSK settimane prima della pubblicazione.

Il dottor Haffner inviò il manoscritto a Alexander Cobitz, un impiegato della GSK che conosceva per aver lavorato in occasione di precedenti trial. Haffner ha affermato testualmente :

"Why I sent it is a mystery, I don't really understand it. I wasn't feeling well. It was bad judgment."

Il Dottor Haffner agli investigatori ha dichiarato che nessuno della GSK sollecitò l'invio del manoscritto.

In una lettera inviata dal senatore Grassley a Christopher Viehbach, presidente GSK, si afferma che, in base ai dati della FDA, il Dottor Haffner dal 1999 avrebbe ricevuto 75000 US Dollars da

GSK per conferenze e consulenze.

Anche a seguito della pubblicazione dello studio di Nissen e coll. la GSK decise di rimuovere la cecità dai dati dello studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes).

Nancy Pekarek, portavoce di GSK, ha affermato che GSK ricevette da Haffner il manoscritto il 3 maggio 2007, che nessuno in GSK ne aveva sollecitato l'invio e che nessun pagamento è stato effettuato per questa trasmissione. Il portavoce ha affermato che GSK aveva già fatto per proprio conto una metanalisi che aveva sollevato preoccupazioni circa il rischio cardiovascolare connesso

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

con l'impiego di rosigitazione e che pertanto stava già discutendo con FDA di togliere la cecità dallo studio RECORD per avere maggiori dati sul rischio cardiovascolare. Pertanto i risultati della metanalisi di Nissen e coll. avrebbero soltanto rafforzato una decisione già presa.

Il tradimento della clausola di riservatezza getta discredito su tutto il sistema peer reviewed.

Fonti

1) Vastag B. Reviewer leaked Avandia study to drug firm. *Nature* 2008; 451:509.

2) Statement of Senator Charles E Grassley before the United States Senate. January 30, 2008.

<http://www.senate.gov/~finance/press/Gpress/2008/prg013008.pdf>

3) Grassley CE. Letter to Christopher Viehbacher, president of GlaxoSmith-Kline. January 30, 2008.

<http://www.senate.gov/~finance/press/Gpress/2008/prg013008a.pdf>

Commento di Luca Puccetti

L' "affaire" è davvero grave, i referee delle riviste mediche, ossia gli esperti chiamati a pronunciarsi circa la rilevanza, correttezza e coerenza dei manoscritti da pubblicare svolgono un ruolo fondamentale nel processo di revisione tra pari che è alla base delle pubblicazioni scientifiche. Ogni decisione dovrebbe essere presa sulla base di un libero convincimento e quindi al riparo da interferenze di ogni tipo. La vicenda getta ombre su tutto il sistema e ne mina la credibilità alla radice.

Conviene tuttavia ricapitolare meglio la vicenda per permettere di comprenderne in profondità tutte le implicazioni.

La metanalisi di Nissen e coll. (1)

Per determinare se il rosigitazione fosse o meno associato ad un aumento del rischio di infarto miocardico fu effettuata una meta-analisi degli RCT pubblicati e non pubblicati presenti nel sito web della ditta produttrice del farmaco e di quelli resi pubblici dalla FDA. Per essere considerati nella metanalisi i trials dovevano durare almeno 24 mesi, avere un gruppo di controllo e dovevano regi-

strare gli infarti miocardici e le morti cardiovascolari. Il pool dei dati produsse un gruppo di 15560 pazienti trattati con rosigitazione ed un gruppo, definito di "controllo", di 12283 pazienti trattati con placebo o vari farmaci o purché diversi dal rosigitazione.

Nei 42 trials rivisitati si verificarono 86 infarti del miocardio nel gruppo trattato con rosigitazione e 72 nel gruppo controllo (OR 1,43; P = 0,03). Nel gruppo rosigitazione furono rilevati 39 decessi da cause cardiovascolari contro i 22 del gruppo controllo (OR 1,64; p = 0,06).

La mortalità per tutte le cause non risultò significativamente maggiore nel gruppo rosigitazione (OR 1,18; P = 0,24).

Poiché non vi era evidenza di eterogeneità tra gli studi la meta-analisi fu effettuata con la tecnica detta fixed-effect model.

Gli autori conclusero che il rosigitazione era associato ad un significativo aumento del rischio di infarto miocardico mentre l'aumento delle morti da cause cardiovascolari non raggiunse la significatività statistica. Tuttavia gli stessi autori ammisero che lo studio era limitato dal fatto era stato possibile accedere ai database dei singoli studi.

La metanalisi fu accompagnata da un editoriale di Psaty e Furberg (2), che anziché evidenziare i punti deboli dello studio, lanciò una sorta di allarme catastrofico che mise a repentaglio persino l'arruolamento dello studio RECORD. Haffner fu uno dei commentatori più critici dello studio di Nissen e fu caustico con il NEJM affermando che:

"Il NEJM è stato irresponsabile, soprattutto per l'Editoriale di accompagnamento di Psaty e Furberg che hanno enfatizzato il concetto di sicurezza dei farmaci. Ma non sono sorpreso che si sia pubblicato un lavoro come questo. I tre più importanti giornali medici si sono assimilati ai quotidiani britannici".

In effetti la metanalisi di Nissen e coll. presentava gravi pecche metodologiche. La prima errata assunzione era di aver scartato a priori i trials in cui non erano stati rilevati eventi cardiovascolari nel gruppo rosigitazione o nel gruppo di controllo infatti la mancanza di casi era stata interpretata come mancanza di rilevamento. E' del tutto ovvio che l'inclusione di questi studi scartati avrebbe potuto verosimilmente cambiare in modo rilevante l'esito dello studio.

Un ulteriore errore molto grave fu quello di aver pesato gli studi in base al numero di soggetti inclusi. Questa metodologia può andare bene se gli studi considerati hanno una durata simile, ma in questo caso vi erano piccoli studi di breve durata che pesano quanto studi con numeri enormi e con follow-up lunghi.

La terza grave pecca è la mancanza di dati individuali che preclude una valutazione accurata dei dati.

In tale occasione Nissen ed il NEJM furono oggetto di critiche anche per non aver avvertito la FDA dei risultati della metanalisi.

In effetti non si comprende perché mai se uno studio era ritenuto così importante da pubblicarlo in advance dopo pochi giorni dalla sua sottomissione non si fosse ritenuto di informarne la FDA. I giornali medico-scientifici hanno una grande responsabilità nei confronti dei pazienti, dei medici e dei decisori. Le informazioni pubblicate devono essere oggetto di accurato controllo e devono riportare in modo neutro e bilanciato tutte le informazioni disponibili.

Quanto fu allora dichiarato da Gregory Curfman, editor del NEJM, a BioCentury non ci pare affatto condivisibile poichè non è affatto vero che un giornale scientifico non debba preoccuparsi delle reazioni dei media a quanto pubblica.

Ci pare vero esattamente il contrario: quanto più un giornale è autorevole tanto più deve essere prudente ed equilibrato e deve preoccuparsi delle conseguenze, anche mediatiche, di quello che viene pubblicato.

Infatti un editoriale pubblicato il 25 Maggio 2007 sul *Lancet* (3) invitava alla calma ponendo l'accento sul fatto che i due più credibili studi per prendere decisioni informate erano l'ADOPT e il DREAM. Lo studio DREAM ha mostrato un tasso di IM dello 0.6% per il gruppo rosigitazione vs lo 0.3% per i controlli, e l'end point composito I-M/stroke/cardiovascolare è occorso nell'1.2% del gruppo rosigitazione vs lo 0.9% dei controlli, senza raggiungere la significatività statistica. Il solo dato rilevante nell'ADOPT era un eccesso di casi di scompenso cardiaco per i pazienti trattati con rosigitazione a confronto dei trattati con gliburide (22 vs 9 eventi).

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

Finchè i risultati del RECORD non saranno pronti, dovrebbe ritenersi prematuro sovrainterpretare una metanalisi che gli autori e gli editorialisti del NEJM hanno ritenuto una importante scoperta. Per evitare un inutile panico tra i pazienti, è necessario un approccio più meditato sulla sicurezza del rosiglitazone. Allarmismi e dichiarazioni di certezze non giovano a nessuno." Concludeva l'editoriale del Lancet.

Tuttavia Nissen dichiarò che era improbabile che lo studio RECORD avesse la potenza statistica necessaria per rilevare quanto la metanalisi che aveva effettuata aveva rivelato.

Il 5 luglio 2007 il NEJM pubblicò il rapporto ad interim dello studio RECORD.

Lo studio RECORD è uno studio multicentrico, in aperto, di non inferiorità, nel quale sono stati arruolati 4447 pazienti con diabete tipo 2 che avevano un controllo glicemico inadeguato durante trattamento con metformina o sulfonilurea. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rosiglitazone in associazione al loro regime precedente oppure una combinazione di metformina e sulfonilurea. L'end-point primario dello studio era l'ospedalizzazione o la morte per cause cardiovascolari.

Lo studio deve durare 6 anni, l'analisi ad interim si riferisce solo a 3,75 anni e questo ne riduce la potenza statistica. Al momento dell'analisi ad interim l'end-point primario si era verificato in 217 pazienti del gruppo rosiglitazone e in 202 del gruppo controllo (HR 1,08; IC95% 0,89-1,31). Dopo aver incluso nell'analisi i casi ancora in via di attribuzione si ottiene un HR di 1,11 con un IC95% di 0,93-1,32.

Non c'erano differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'infarto miocardico ed i decessi da cause cardiovascolari e da ogni causa. Nel gruppo rosiglitazone si erano verificati più casi di scompenso cardiaco (HR 2,15; IC95% 1,30-3,57). Gli autori affermarono che l'analisi ad interim non era conclusiva: il rosiglitazone risultava associato ad aumento del rischio di scompenso cardiaco, ma i dati sono insufficienti per dire se vi fosse anche un aumento del rischio di infarto.

Dopo una revisione di tutti i dati disponibili sia FDA che EMEA conclusero che, nelle indicazioni approvate, i benefici dei glitazoni continuavano a superare i loro rischi.

Tuttavia nuove nubi si sono addensate dopo la pubblicazione di un'ulteriore metanalisi in cui sono stati valutati i rischi a lungo termine del rosiglitazone. Sono stati selezionati solo studi randomizzati e controllati in pazienti diabetici della durata di almeno 12 mesi: da una prima cernita di 140 studi ne sono stati ritenuti idonei per l'analisi solo quattro, per un totale di oltre 14.000 pazienti (6421 trattati con rosiglitazone e 7.870 trattati con terapia di controllo) e follow-up di 1-4 anni. Il rosiglitazone risultò associato al rischio di infarto miocardico (RR 1,42; IC95% 1,06-1,91) e di scompenso cardiaco (RR 2,09; IC 95% 1,52-2,88) senza tuttavia che vi fosse un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare (RR 0,90; IC95% 0,63-1,26). Anche in questa meta-analisi non si riscontrò eterogeneità tra i trials per quanto riguarda i tre end-point esaminati.

Ovviamente Nissen ha criticato l'operato di Haffner in un'intervista rilasciata a heartwire

The scientific review process is sacrosanct. It is an honor and a responsibility to hold a manuscript in confidence. To provide it to a third party for commercial reasons is a fundamental breach of integrity.

How he (riferito a Haffner, ndr) could attack me in such a way for conducting this analysis when he had broken his confidentiality agreement with the New England Journal of Medicine and sent the article to GSK I find particularly shocking.

La vicenda rafforza tutti i dubbi circa l'indipendenza della pubblicazione degli studi e si collega idealmente con la mancata pubblicazione degli studi negativi sugli antidepressivi di cui abbiamo già riferito in una pillola precedente (6). Appare chiaro che esistono fortissimi conflitti di interesse che appaiono insanabili.

Gli autori delle ricerche hanno conflitti

di interesse a vari livelli, percependo grants di vario tipo per consulenze e conferenze. Questo comporta un rapporto molto "pericoloso" che può portare a comportamenti clamorosamente infedeli, come nel caso di Haffner, allorché un esperto sia chiamato a giudicare un manoscritto concernente un presidio commercializzato da un'azienda con cui abbia collaborato o di aziende concorrenti.

Le stesse riviste mediche hanno conflitti di interesse poiché non potrebbero sopravvivere senza il contributo determinante della pubblicità e dei reprints.

Dietro alla pubblicazione o alla decisione di non pubblicare un articolo risiedono enormi interessi che rischiano di minare la credibilità di tutte le nostre presunte "certezze" scientifiche. Nell'era di internet e dell'informazione globale queste vicende diventano di dominio pubblico a livello mondiale e dunque alimentano sospetti, diminuiscono la credibilità nei fondamenti delle decisioni mediche e rendono più difficili le relazioni medico paziente.

Referenze

- 1) Nissen SE and Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; DOI:10.1056/NEJMoa072761
- 2) Psaty B and Furberg C. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; DOI:10.1056/NEJMe078099
- 3) Rosiglitazone: seeking a balanced perspective. *Lancet* 2007; DOI:10.1016/S0140-6736(07)60787-91
- 4) Singh S et al. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone. A Meta-analysis *JAMA*. 2007 Sept 12;298:1189-1195.
- 5) Home D et al. for the RECORD Study Group. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes — An Interim Analysis. *N Engl J Med* 2007 Jul 5; 357:28-38
- 6) <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3774>

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"
<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

Smettere di fumare riduce la mortalità nei cardiopatici?

Un piccolo studio dimostra che nei pazienti cardiopatici la cessazione del fumo riduce la mortalità meglio di qualsiasi intervento farmacologico.

In questo studio sono stati arruolati 209 pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta o scompenso cardiaco, tutti erano fumatori da almeno 5 anni. Subito prima della dimissione i pazienti sono stati sottoposti ad una seduta di 30 minuti dove veniva insegnato loro come smettere di fumare e venivano consegnate due guide di self-help. Inoltre 109 sono stati arruolati in un programma di cessazione del fumo mentre i rimanenti continuavano le terapie usuali. I pazienti randomizzati al programma di cessazione del fumo incontrarono un esperto per almeno un'ora alla settimana per almeno 3 mesi e quelli che riprendevano a fumare potevano scegliere di sottoporsi ad ulteriori sedute. Nel 75% dei casi inoltre

i pazienti assunsero farmaci per smettere di fumare (nicotina da sola o in associazione a bupropione). I pazienti sono stati seguiti regolarmente per due anni e ad ogni visita veniva misurata la concentrazione di monossido di carbonio nell'espriro. A due anni avevano smesso di fumare il 33% del gruppo randomizzato al programma di cessazione del fumo e il 9% del gruppo controllo. Nel gruppo intervento si registrò anche un minor numero di ricoveri (23% vs 41%) e un minor numero di decessi (3/109 vs 12/100).

Secondo gli autori il loro programma eviterebbe un decesso ogni 11 pazienti trattati.

Fonte:
Chest 2007;131:446-52

Commento di Renato Rossi

Lo studio è importante non tanto per la casistica quanto perchè suggerisce che

tre mesi di un programma intensivo per smettere di fumare è in grado di ridurre la mortalità a due anni in pazienti cardiopatici più di qualsiasi altro tipo di intervento farmacologico. Secondo gli autori si tratta del primo studio che dimostra che programmi del genere sono in grado di salvare delle vite. Rimane da stabilire se trattamenti così intensivi di cessazione del fumo possano trovare applicazione nella pratica clinica di tutti i giorni e se questi risultati siano validi anche per pazienti non cardiopatici. In ogni caso un altro buon motivo per i medici per insistere affinché i loro pazienti abbandonino l'abitudine tabagica. Vi è da notare tuttavia che si tratta di un intervento difficile: ben due su tre pazienti sottoposti al programma intensivo, a due anni, continuavano a fumare.

Tumore al colon? Pregi e difetti della colonscopia

Alcuni fattori (sede della lesione, età del paziente, presenza di diverticoli) sono associati ad un maggior rischio di mancata diagnosi di cancro del colon all'esame endoscopico

Al fine di quantificare la percentuale di cancri del colon non scoperti dalla colonscopia alcuni ricercatori americani hanno rivisto i dati di quasi 12.500 pazienti con cancro coloretale che avevano eseguito l'esame endoscopico entro 3 anni dalla diagnosi.

Il tumore è stato considerato "nuovo" o "mancato" se si era verificato in soggetti che avevano eseguito la colonscopia da 6 a 36 mesi prima della diagnosi.

La frequenza di cancri "nuovi o mancati" risultò essere del 5,9% nel colon destro, del 5,5% nel colon trasverso, del 2,1% nella flessura splenica e nel colon discendente e del 2,3% nel retto-sigma. I maggiori fattori di rischio per mancata

diagnosi risultarono l'età avanzata, la presenza di malattia diverticolare, la sede nel colon destro o nel trasverso, l'esame endoscopico eseguito da un internista o da un medico di famiglia, e una colonscopia eseguita in ambulatorio rispetto ad una colonscopia eseguita in ospedale.

Fonte: Gastroenterology 2007 Jan; 132:96-102.

Commento di Renato Rossi

In parte questi dati sono caratteristici della realtà americana e non sono trasferibili nella pratica italiana.

Per esempio è risultato che uno dei fattori di rischio per mancata diagnosi è la colonscopia eseguita da un internista o da un medico di famiglia rispetto ad un gastroenterologo oppure una colonscopia eseguita in ambiente ambulatoriale rispetto all'ambiente ospedaliero. In Italia l'esame endoscopico viene in genere

eseguito in ambulatori ospedalieri da parte di specialisti gastroenterologi o di estrazione chirurgica. Tuttavia lo studio è interessante in quanto suggerisce che altri fattori sono associati ad un maggior rischio di mancata diagnosi: non solo la sede prossimale del tumore ma anche la presenza di malattia diverticolare e l'età avanzata del paziente. Questo dovrebbe indurre l'endoscopista a porre particolare attenzione quando deve esaminare il colon in queste evenienze.

Un altro studio suggerisce comunque che è importante anche il tempo che il medico impiega ad eseguire l'esame: chi si prende il tempo necessario e non porta a termine l'endoscopia troppo rapidamente riesce a scoprire più lesioni [1].

Referenze
N Engl J Med 2006 Dec 14; 355:2533-2541

NON e' obbligatorio presentare in farmacia la Tessera Sanitaria

Il 1° Gennaio 2008 e' entrata in vigore la norma prevista dalla legge Finanziaria che impone l' apposizione del Codice

Fiscale dei pazienti sugli scontrini rilasciati dalle farmacie. In seguito a cio' molte farmacie hanno preteso l' esibizione

della tessera sanitaria in modo da facilitare la cosa mediante l' appposito lettore, rifiutando la dispensazione dei

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"
<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

farmaci ai pazienti che ne erano sprovvisti. La cosa ha creato numerosi disagi soprattutto nei casi di soggetti (familiari, badanti) incaricati da altri all'acquisto dei farmaci.

Il Ministero della Salute, in una nota del 15 gennaio, ha chiarito invece che tale esibizione, pur essendo auspicabile al fine di velocizzare le procedure, non è obbligatoria.

“ Nel dettare, infatti, il regime applicabi-

le, in via transitoria, sino al 31 dicembre 2007, la citata disposizione normativa prendeva espressamente in esame l'ipotesi che l'acquirente non fosse il destinatario del farmaco, non ne conoscesse il codice fiscale o non avesse con sé la tessera sanitaria.

L'alternatività posta in questa ultima norma consente di affermare che l'esibizione della tessera sanitaria al momento dell'acquisto del medicinale

non è da ritenere, in via esclusiva, l'unica modalità prevista anche ai fini della corretta applicazione del precedente comma 28.

Pertanto, qualora l'assistito non sia in grado di esibire la tessera sanitaria, il farmacista è comunque tenuto a rilasciare uno scontrino contenente il codice fiscale dell'assistito, quando questo sia comunicato dal cliente con altra modalità (compresa la dichiarazione verbale)”.

Nimesulide: una sola scatola per ricetta

L'AIFA precisa che il Farmacista dovrà consegnare una sola confezione di nimesulide anche se sulla ricetta il medico ne avesse prescritte un maggior numero.

“In riferimento ai recenti provvedimenti concernenti le modalità di

prescrizione e dispensazione dei medicinali a base di nimesulide, è stato posto all'AIFA il quesito se il farmacista è tenuto a respingere (o ad evadere parzialmente) una prescrizione di 2 scatole di nimesulide contenenti 30 unità posologiche e se la ASL può non ammettere al pagamento la seconda confezione, in caso di prescrizione SSN con nota 66.

Al riguardo si precisa che è stata in più

occasioni evidenziata la necessità di non superare i quindici giorni di trattamento con nimesulide in relazione al rischio di epatotossicità.

Anche in assenza di provvedimenti specifici che vietano una prescrizione di 2 confezioni da 30 unità posologiche, le evidenze disponibili e tutte le raccomandazioni emanate dalle autorità regolatorie devono portare a comportamenti prudenziali limitando la terapia a 15 giorni. Ciò premesso il farmacista può evadere parzialmente la prescrizione fornendo al paziente una sola confezione e trattenendo la ricetta.”

Ne consegue che sarà rimborsata una

sola confezione da parte della ASL in caso di prescrizione SSN con nota 66. Fonte: AIFA (riportato su www.pillole.org)

Commento di Daniele Zamperini
Puo' destare una certa meraviglia che uno dei FANS piu' prescritti in Italia, improvvisamente, venga considerato talmente pericoloso da richiedere specifiche normative cosi' restrittive.

Ci si potrebbe anche chiedere se il continuo calo del prezzo, ormai bassissimo, non abbia influito nel mettere questo farmaco progressivamente fuori mercato.

Domande legittime alle quali solo il tempo potra' dare risposta...

Metodi contraccettivi durante la lattazione

E' ben noto che l' amenorrea da lattazione garantisce generalmente un valido effetto aticoncezionale, tuttavia sono possibili ugualmente gravidanze indesiderate. Per una garanzia assoluta occorre integrare con preparati a base di progestinici, con possibili effetti collaterali quali perdite ematiche; sono sconsigliati invece gli estrogeni per gli effetti sulla lattazione.

L'allattamento provoca frequentemente l' inibizione della ovulazione, che, qualora avvenga, e' spesso seguita da una fase luteale inadeguata determinandosi pertanto un'infertilità temporanea. L' ovulazione puo' verificarsi con maggiori probabilità quando l' allattamento non e' costante o quando la suzione è scarsa o poco frequente. Il rischio di gravidanza durante l' amenorrea da lattazione e'

valutabile intorno al 2%.

I criteri di sicurezza del metodo sono i seguenti:

- il bambino ha meno di 6 mesi, che si alimenta esclusivamente al seno, con almeno 6 poppate al di' - l'intervallo tra le poppate deve essere inferiore a 4 ore
- non devono verificarsi intervalli notturni maggiori di 6 ore
- non si sono verificate perdite di sangue dalla fine della ottava settimana dopo il parto

Tutte le condizioni devono essere osservate, pena una drastica diminuzione di efficacia.

Qualora si ritenga necessaria una contraccezione ormonale è possibile far ricorso alla contraccezione progestinica poiché quella estrogenica è controindicata in quanto gli estrogeni ridu-

cono la produzione di latte e la durata dell'allattamento. Tri tratta di effetto dose-dipendente pero' gli studi sugli aticoncezionali estrogenici a basso dosaggio non hanno ancora fornito sufficienti garanzie.

Per quanto riguarda gli aticoncezionali progestinici, non sono stati riscontrati finora effetti negativi su volume e composizione del latte materno e su accrescimento del bambino.

La maggior parte degli autori propongono di iniziare la contraccezione progestinica sei-otto settimane dopo il parto, a lattazione stabilizzata.

In Italia sono disponibili preparati a base di desogestrel, spesso gravati da sanguinamenti uterini irregolari, medrossiprogesterone acetato depot per iniezione intramuscolare.

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA “ Acque della Salute “

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

Sostituite o aggiornate alcune Note AIFA

Sostituite le note AIFA n. 12, 32 e 32 bis; aggiornate le note 1 e 66 (Det. AIFA del 11.02.08, G.u.n. 45 del 22.02.08)

Vengono approvati piani terapeutici specifici per le note 12, 32 e 32 bis. La nota 12 autorizza la prescrizione, a carico del SSN, delle eritropoietine per il trattamento dell'anemia a) associata ad insufficienza renale cronica e b) nei pazienti adulti oncologici in chemioterapia antiblastica, per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di predonazione.

La nota 32 autorizza la prescrizione, a

carico del SSN, degli interferoni nelle epatiti croniche (B e C), nelle leucemie (a cellule capellute e mieloide cronica), nel sarcoma di Kaposi, nei linfomi (non Hodgkin follicolare e cutaneo a cellule T), nel mieloma, nel melanoma, nel carcinoma e nella micosi fungoide.

La nota 32 bis autorizza la prescrizione, a carico del SSN, di lamivudina nella epatite cronica B HBV-DNA positiva, nei portatori cronici di HBsAg e nei portatori cronici di anticorpi anti HBV.

Nota 1 - Nessuna modifica sostanziale. In "Particolari avvertenze" viene sostituito l'ultimo capoverso con la citazione

dei dati preliminari di un recente RCT, di modeste dimensioni, che documenta l'efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da coxib. Conseguentemente, alla bibliografia viene aggiunta la voce n. 19.

Nota 66 - Nessuna modifica sostanziale: tra i coxib viene aggiunto il parecoxib. Vengono completamente riscritti, invece, "Background", "Evidenze disponibili" e "Particolari avvertenze". Tutte queste modifiche entrano in vigore il quindicesimo giorno dalla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale. (www.medicoeleggi.it)

Segnalate reazioni pericolose con la Moxifloxacina

L' AIFA segnala che il trattamento con moxifloxacina è associato al rischio di manifestazioni pericolose per la vita del paziente come epatite fulminante e malattie cutanee come la Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o la necrolisi epidermica tossica (NET).

Una recente valutazione delle reazioni avverse correlate alla somministrazione di moxifloxacina ha portato alle seguenti informazioni e raccomandazioni, qui sintetizzate:

- Il trattamento con moxifloxacina è associato al rischio di sviluppare manifestazioni pericolose per la vita del paziente come epatite fulminante, che potenzialmente può portare ad insufficienza epatica, e reazioni cutanee bollose come la Sindrome di Stevens- Johnson (SJS) o la necrolisi epidermica tossica (NET).
- Per la scarsità dei dati clinici al riguardo, la somministrazione di moxifloxacina è controindicata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (categoria C secondo la classificazione di Child Pugh) e nei pazienti con valori delle transaminasi di oltre 5 volte il limite superiore della norma (LSN).
- I pazienti devono essere informati di sospendere il trattamento e di mettersi in contatto con il proprio medico qualora si

manifestino segni e sintomi iniziali di queste reazioni.

I danni a carico del fegato con possibile correlazione a moxifloxacina sono più frequentemente di tipo colestatico od epatocellulare-colestatico misto piuttosto che di tipo epatocellulare. I primi sintomi si manifestano solitamente fra i 3 ed i 10 giorni. Sono stati inoltre identificati alcuni casi isolati di epatotossicità ritardata e solitamente si sono manifestati 5 - 30 giorni dopo la sospensione della terapia. 8 segnalazioni di danni epatici fatali sono state considerate possibilmente correlate alla terapia con moxifloxacina. Casi di ricomparsa degli stessi sintomi dopo una successiva somministrazione del farmaco (rechallenge positivo) hanno dato ulteriore prova di un nesso causale. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti che avevano manifestano danni al fegato gravi hanno avuto come esito un miglioramento o la risoluzione dei sintomi.

Sono stati riportati diversi casi di NET, compresi 2 casi ad esito fatale, con correlazione causale possibile. Inoltre sono stati segnalati un totale di 35 casi di SJS, compresi 3 casi ad esito fatale e 7 casi che hanno messo in pericolo la vita del paziente. In questi 10 casi di SJS severa

è stata rilevata una progressione a NET in 3 pazienti.

Sulla base dell'elevato numero dei pazienti esposti, l'incidenza sia dei danni epatici che di NET che hanno messo in pericolo la vita del paziente è molto bassa, anche se da queste segnalazioni non è possibile calcolare una frequenza precisa.

Si ricorda che la moxifloxacina è controindicata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (categoria C secondo la classificazione di Child Pugh) e nei pazienti con valori delle transaminasi di oltre 5 volte il limite superiore della norma.

Si ricorda, inoltre, di porre particolare attenzione nel rilevare i segni ed i sintomi iniziali di danno epatico grave e di reazioni cutanee bollose come la SJS o la NET. I pazienti devono essere informati di sospendere immediatamente il trattamento e di mettersi in contatto con il medico qualora si presentino i relativi segni o sintomi, compresi l'astenia associata ad ittero a rapida evoluzione, urine scure, tendenza al sanguinamento ed encefalopatia epatica.

Fonte:AIFA

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

Il Sistema Sanitario inglese al collasso?

Secondo notizie riportate dalla stampa, il SSN inglese (NHS) e' stato accusato di essere ormai ai gradini piu' bassi rispetto ai Sistemi Sanitari di altri Paesi europei, al punto di causare oltre 17 mila "morti evitabili".

Sono stati comparati i dati dell'OMS relativi a 5 Paesi europei, (Regno Unito, Francia, Germania, Paesi Bassi e Spagna. L' Italia non e' stata compresa nel confronto) riscontrando che il tasso di morti evitabili mediante una ragionevole efficienza del SSN è risultato, in Inghil-

terra, di 135 persone su 100 mila, rispetto a una media di 107. La Francia (del resto sempre considerata in cima agli standard di settore) presenta invece un rapporto di 91 su 100 mila.

Proiettando il calcolo sull'intera popolazione britannica risulterebbero quindi circa 17.000 morti in piu', cinque volte superiore al tasso di decessi per incidenti stradali.

Il governo inglese si difende precisando che i finanziamenti sono aumentati, e cosi' il personale sanitario, con un mi-

glioramento del sistema.

Su argomenti del genere non ci sembra giusto il concetto del "mal comune mezzo gaudio", tuttavia sembrerebbe importante, quanto meno, evitare gli errori altrui sviluppando un modello di SSN autonomo e libero da scimmiettamenti di esito infausto e riconoscendo senza ipocrisie la necessita' di un adeguato finanziamento del sistema.

DZ

A chi spetta l' onere della prova nella responsabilità' medica?

Un paziente, affetto da Epatite C, sosteneva di averla contratta in seguito ad una trasfusione di sangue effettuata in Ospedale.

I giudici di merito avevano rigettato la richiesta di risarcimento sia nel primo grado che in appello ritenendo che non fosse stato provato dall' attore il nesso di causalità non avendo, lo stesso, prodotto documentazione idonea ad escludere che alla data del ricovero non fosse già portatore della patologia lamentata. La Corte di Cassazione, a sezioni unite (Sent. n. 577/2008) ha invece accolto la tesi del paziente ribadendo che (come già' stabilito in precedenti sentenze delle diverse Sezioni) ai fini del riparto dell'o-

nera probatorio il paziente danneggiato deve limitarsi a provare il contratto e l'aggravamento della patologia (o l' insorgenza della stessa) ed allegare l'inadempimento del debitore, astrattamente idoneo a provocare il danno lamentato.

Competerà al debitore (il medico o la struttura sanitaria) dimostrare o che tale inadempimento non vi è stato ovvero che, pur esistendo, esso non è stato eziologicamente rilevante.

Nella sentenza i giudici hanno altresì precisato che sia la responsabilità della struttura sanitaria che quella del medico dipendente si configurano quali responsabilità contrattuali, nel primo caso in base al fatto che "l'accettazione del pa-

ziente in ospedale, ai fini del ricovero o di una visita ambulatoriale, comporta la conclusione di un contratto"; nel secondo poiché si instaura tra paziente e sanitario un "contatto sociale" avente natura contrattuale.

Questo indirizzo giurisprudenziale facilita senz' altro le richieste di risarcimento da parte dei pazienti e, di converso, può creare notevoli difficoltà' difensive da parte dei sanitari chiamati in causa. Molti medici legali, anche nel ruolo di CTU, si dimostrano piuttosto restii a tener conto di questi principi, che tuttavia sono ormai ineludibili.

DZ

Più facile ottenere risarcimenti per danni da emotrasfusione

La Cassazione, con una serie di sentenze, ha reso più' facile ottenere il risarcimento del danno da emotrasfusione.

E' quanto emerge da diverse sentenze che, come spiega il primo Presidente Vincenzo Carbone, attraverso una decina di pronunce ha fissato alcuni principi: In primo luogo e' stato stabilito che nelle ipotesi di infezioni da HBV, HCV ed HIV a seguito di trasfusioni con sangue infetto, eseguite in strutture pubbliche e private, non si configura il reato di epidemia colposa, per la mancanza dell'elemento della volontaria diffusione di germi patogeni, bensì' quello di lesioni o omicidio colposi.

Ma cio' che maggiormente interessa i

danneggiati, e' il cambiamento dei termini di prescrizione.

Tale prescrizione per l'azione di danno nei confronti del Ministero della Salute per omessa vigilanza sulla tracciabilità" del sangue decorre non dal giorno della eseguita trasfusione, ne' da quello in cui sono rilevati i primi sintomi della malattia, bensì' dal giorno in cui il danneggiato abbia avuto consapevolezza della riconducibilità del suo stato morboso alla trasfusione subita.

L'onere della prova della provenienza del sangue utilizzato e dei controlli eseguiti grava non solo sul danneggiato, ma anche sulla struttura sanitaria che dispone per legge o per regola tecnica della

documentazione sulla "tracciabilità" (c.d. principio della vicinanza della prova).

Per il nesso di causalità' sono adottate le norme fissate dal codice penale lette alla luce della peculiarità' del criterio di imputazione della responsabilità' civile.

La responsabilità' ministeriale per i casi di infezione da HCV e HIV (scoperti negli anni '80) decorre invece già' dall'epoca della scoperta del virus dell'epatite B (anni '70).

Gia' da tale epoca il Ministero aveva il dovere di predisporre i necessari meccanismi cautelativi e di controllo.

DZ. Fonte: www.studiocataldi.it

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

All' automobilista che apre improvvisamente lo sportello, sospendere la patente

Nel concetto di "circolazione" delle auto, e' compresa anche la condizione di sosta o fermata, nonche' i danni che ne dovessero derivare a terzi.

Un automobilista imprudente (e purtroppo ce ne sono tanti) si e' visto sospendere la patente in seguito ad un incidente da lui causato aprendo improvvisamente lo sportello dell' auto.

Ha presentato ricorso contro tale provvedimento sostenendo che l' incidente non poteva essere considerato direttamente collegato alla circolazione stradale, trattandosi dell' apertura di uno sportello di un veicolo fermo. Le Sezioni Unite Civili della Corte di Cassazione (Sent. 13226/2007) hanno invece respinto tale tesi stabilendo che "nell' ampio concetto di circolazione

deve ritenersi compresa anche la situazione di arresto o di sosta di un veicolo su strada o area pubblica di pertinenza della stessa" e quindi nella stessa prospettiva, ai fini della responsabilita' ex art. 2054 c.c., vanno considerati gli eventuali danni prodotti mediante l' apertura dello sportello senza la dovuta attenzione.

Anche l' agorafobia puo' dipendere da causa di servizio!

Il sig. F. E., dipendente Universitario, avendo cessato il servizio per inidoneita' permanente allo svolgimento di qualsiasi proficuo lavoro, presentava istanza finalizzata ad ottenere la pensione di inabilita' con legge 335/95 per attacchi di panico in agorafobia.

La richiesta veniva respinta dalla Commissione che riteneva che tale affezione costituisse impedimento assoluto e per-

manente alla prestazione lavorativa, ma non dipendente da causa di servizio; venivano quindi dichiarati non spettanti i benefici di cui alla citata legge n. 335-/1995.

Il pensionato ricorreva alla Corte Dei Conti della Toscana che, al contrario, nel riconoscere la dipendenza dal servizio della patologia denunciata confermava l'esistenza dei presupposti per il rico-

noscimento della pensione ordinaria di inabilita'.

Nulla e' impossibile in medicina, lo sappiamo bene; ci piacerebbe conoscere pero' gli elementi che hanno convinto i Giudici e i Consulenti ad attribuire tale patologia ad una concausa lavorativa "efficiente e determinante"!
DZ

PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE mese di febbraio 2008

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/

Deliberazione della Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano del 20 dicembre 2007 (Gazzetta Ufficiale n. 32 del 07.02.08 - Supplemento ordinario n. 32)

ACCORDO, AI SENSI DELL'ARTICOLO 4 DEL DECRETO LEGISLATIVO 28 AGOSTO 1997, N. 281, TRA IL GOVERNO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO SU «LINEE DI INDIRIZZO NAZIONALI SULLA PROTEZIONE, LA PROMOZIONE ED IL SOSTEGNO DELL'ALLATTAMENTO AL SENO»

Il Ministero della salute, in conformità con le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Salute, raccomanda che i bambini siano allattati esclusivamente al seno fino a sei mesi e che esso continui poi, con adeguati alimenti complementari, fino a che la madre ed il bambino lo desiderino, anche dopo l'anno di vita.

A tal fine, egli raccomanda, in accordo con la Conferenza Stato-regioni e province autonome, che:

- gli operatori sanitari orientino le proprie pratiche a queste linee di indirizzo ed alle raccomandazioni che saranno sviluppate in futuro;
- tutte le madri e future madri ricevano informazioni corrette, complete, comprensibili ed indipendenti da interessi commerciali sui benefici e sulla pratica dell'allattamento al seno;
- le madri, al momento del parto, siano aiutate nello stabilire un contatto pelle a pelle immediato e prolungato con il neonato per favorire la prima poppata e l'inizio dell'allattamento al seno;
- le madri che allattano al seno ricevano, subito dopo il parto, aiuto pratico per attaccare correttamente il neonato al seno ed iniziare l'allattamento secondo le raccomandazioni dell'OMS e dell'UNICEF;
- soluzioni glucosate e latti formulati siano somministrati solo su precisa e motivata prescrizione scritta del pediatra o del neonatologo del punto nascita;
- siano a disposizione di tutte le mamme operatori competenti del punto nascita e dei servizi consultoriali, ginecologi e pediatri di libera scelta formati;
- le madri siano sostenute nell'allattamento al seno esclusivo nei primi sei mesi.

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"
<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

Deliberazione della Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano del 20 dicembre 2007
(Gazzetta Ufficiale n. 32 del 07.02.08 - Supplemento ordinario n. 32)

«DOCUMENTO DI INQUADRAMENTO PER LA DIAGNOSI ED IL MONITORAGGIO DELLA CELIACHIA E RELATIVE PATOLOGIE ASSOCIATE»

Viene approvato il documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della celiachia, in conformità con quanto previsto dall'art. 3, comma 1, lettere b) e c) della legge 4 luglio 2005, n. 123 («Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia»).

Dopo un rapido escursus sugli aspetti etiopatogenetici, epidemiologici e clinici (manifestazioni cliniche della malattia e malattie associate), si sofferma più estesamente sugli aspetti diagnostici (diagnosi di laboratorio di I° e II° livello) e di monitoraggio clinico e laboratoristico dei casi accertati. Sono forniti anche 3 dettagliati percorsi diagnostici (flow-chart), molto utili dal punto di vista pratico.

Un breve cenno, infine, alle complicanze.

Deliberazione della Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano del 20 dicembre 2007
(Gazzetta Ufficiale n. 32 del 07.02.08 - Supplemento ordinario n. 32)

ACCORDO CONCERNENTE «LINEE GUIDA DI PRATICA CLINICA E DI STANDARD DI ASSISTENZA E CURA PER BAMBINI AFFETTI DA LABIO-PALATOSCHISI: CONDIVIDERE, DIFFONDERE ED IMPLEMENTARE LE LINEE GUIDA PRODOTTE NELL'AMBITO DEL PROGRAMMA EUROCLEFT»

Provvedimento che ha il fine di migliorare e rendere uniformi su tutto il territorio nazionale i percorsi assistenziali dei pazienti affetti da questa malformazione. Dopo aver illustrato la definizione della malformazione, la sua etiologia, la sua incidenza, la diagnosi e la terapia, vengono fornite le linee-guida con raccomandazioni generali e di metodologia pratica che dovrebbero favorire un migliore

trattamento di tale malformazione sia dal punto di vista prettamente tecnico, come anche per quanto riguarda le problematiche di diagnosi prenatale e la gestione degli aspetti psicologici di tutte le figure coinvolte.

Decreto legislativo n. 274 del 29.12.07 del 29 novembre 2007 (Gazzetta Ufficiale n. 38 del 14.02.08)

ATTUAZIONE DELLA DIRETTIVA 2001/83/CE RELATIVA AD UN CODICE COMUNITARIO CONCERNENTE MEDICINALI PER USO UMANO

Questo provvedimento apporta numerose modificazioni al decreto legislativo n. 219/06 (Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano).

Tra tutte, per le sue implicazioni pratiche (per la cui applicazione bisogna però attendere la pubblicazione di un altro provvedimento da emanarsi in tempi brevi da parte del Ministero della Salute), da segnalare quella introdotta dal comma 13 dell'articolo 1 che prevede la possibilità, da parte del farmacista, in caso di estrema necessità e urgenza, di consegnare al cliente che ne faccia richiesta, in assenza di prescrizione medica, un medicinale soggetto a prescrizione medica o un medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta.

Decreto del Ministero dello Sviluppo Economico del 28.12.07 (Gazzetta Ufficiale n. 41 del 18.02.08)

DETERMINAZIONE DEI CRITERI PER LA DEFINIZIONE DELLE COMPENSAZIONI DELLA SPESA SOSTENUTA PER LA FORNITURA DI ENERGIA ELETTRICA PER I CLIENTI ECONOMICAMENTE SVANTAGGIATI E PER I CLIENTI IN GRAVI CONDIZIONE DI SALUTE

Il provvedimento individua i criteri per la definizione delle compensazioni della spesa sostenuta per la fornitura di energia elettrica per i clienti domestici economicamente disagiati nonché per i clienti domestici in grave condizione di salute, tale da richiedere l'utilizzo di apparecchiature medico-terapeutiche necessarie per l'esistenza in vita e alimentate ad energia elettrica.

Le procedure di attivazione prevedono anche la presentazione di un certificato,

rilasciato dalla Azienda sanitaria locale di appartenenza, attestante le gravi condizioni di salute di uno dei componenti il nucleo familiare tali da richiedere l'utilizzo delle apparecchiature medico-terapeutiche necessarie per la loro esistenza in vita e alimentate ad energia elettrica.

Determinazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 11.02.08 (Gazzetta Ufficiale n. 45 del 22.02.08)

APPROVAZIONE DEI PIANI TERAPEUTICI AIFA (TEMPLATE) RELATIVI ALLE EX NOTE AIFA 12, 32, 32-BIS - MODIFICA ALLA DETERMINAZIONE 4 GENNAIO 2007: «NOTE AIFA 2006-2007 PER L'USO APPROPRIATO DEI FARMACI»

Vengono approvati piani terapeutici specifici per le note 12, 32 e 32 bis.

- La nota 12 autorizza la prescrizione, a carico del SSN, delle eritropoietine per il trattamento dell'anemia a) associata ad insufficienza renale cronica e b) nei pazienti adulti oncologici in chemioterapia antitumorale, per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di predonazione.

- La nota 32 autorizza la prescrizione, a carico del SSN, degli interferoni nelle epatiti croniche (B e C), nelle leucemie (a cellule capellute e mieloide cronica), nel sarcoma di Kaposi, nei linfomi (non Hodgkin follicolare e cutaneo a cellule T), nel mieloma, nel melanoma, nel carcinoma e nella micosi fungoide.

- La nota 32 bis autorizza la prescrizione, a carico del SSN, di lamivudina nella epatite cronica B HBV-DNA positiva, nei portatori cronici di HBsAg e nei portatori cronici di anticorpi anti HBV.

- Nota 1 - Nessuna modifica sostanziale. In "Particolari avvertenze" viene sostituito l'ultimo capoverso con la citazione dei dati preliminari di un recente RCT, di modeste dimensioni, che documenta l'efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da coxib. Conseguentemente, alla bibliografia viene aggiunta la voce n. 19.

- Nota 66 - Nessuna modifica sostanziale: tra i coxib viene aggiunto il parecoxib.

Vengono completamente riscritti, invece, "Background", "Evidenze disponibili" e "Particolari avvertenze".

Tutte queste modifiche entreranno in vigore il quindicesimo giorno dalla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da:

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>

Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività	Pag. 2	
Associare Omeprazolo con Clopidogrel+ASA ne riduce l' effetto antiaggregante	Pag. 4	Mensile di informazione e varie attualita' Reg. Trib. Roma n. 397/2004 del 7/10/2004, versione registrata delle "PILLOLE di Medicina Telematica" attive dal 1998 Dir. Resp.: Daniele Zamperini O.M. Roma 19738 - O. d. G. Lazio e Molise 073422 http://www.scienzaeprofessione.it
Non solo controindicazioni: i contraccettivi orali riducono rischio di K ovarico	Pag. 4	
Gli steroidi inalatori possono causare alterazioni comportamentali nei bambini	Pag. 4	
L' Epatopatia Non Alcolica: poco nota ma da non sottovalutare	Pag. 5	Patrocinate da -O.M. della Provincia di Padova -Soc. Scientifica "Promed-Galileo" -SIMG-Roma -ASMLUC (Associazione Specialisti in Med. Legale dell' Univ. Cattolica) -Medico&Leggi
Caso Rosigitazione: interessi privati mettono a rischio la credibilita' del sistema ?	Pag. 5	
Smettere di fumare riduce la mortalità nei cardiopatici?	Pag. 8	
Tumore al colon? Pregi e difetti della colonscopia	Pag. 8	Redazione Luca Puccetti (webmaster) Marco Venuti (agg. legale) Renato Rossi (coordinatore) Guido Zamperini (redattore) Collaborano: Marco Grassi, Clementino Stefanetti
NON e' obbligatorio presentare in farmacia la Tessera Sanitaria	Pag. 8	
Nimesulide: una sola scatola per ricetta	Pag. 9	Per riceverla gratuitamente: d.zamperini@fastwebnet.it Cell. 333/5961678
Metodi contraccettivi durante la lattazione	Pag. 9	Archivio completo: Oltre 3000 articoli e varie risorse su http://www.pillole.org/ Contenuti selezionati: www.scienzaeprofessione.it <i>Il nostro materiale salvo diverse indicazioni è liberamente utilizzabile per uso privato, riproducibile citando la fonte</i>
Sostituite o aggiornate alcune Note AIFA	Pag. 10	
Segnalate reazioni pericolose con la Moxifloxacin	Pag. 10	
Il Sistema Sanitario inglese al collasso?	Pag. 11	
A chi spetta l' onere della prova nella responsabilità medica?	Pag. 11	Per proporre articoli o collaborazioni scrivere alla redazione
Più facile ottenere risarcimenti per danni da emotrasfusione	Pag. 11	
All' automobilista che apre improvvisamente lo sportello, sospendere la patente	Pag. 12	
Anche l' agorafobia puo' dipendere da causa di servizio!	Pag. 12	
NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE (a cura di Marco Venuti)	Pag. 13	



Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da
ULIVETO E ROCCHETTA, "ACQUE DELLA SALUTE"
<http://www.acquedellasalute.it> - <http://www.uliveto.it>