

# SCIENZA E PROFESSIONE

Anno 2 numero 14

Dicembre 2005

## Indice

Aspartame e tumori nei ratti.	Pag. 1
Smettere di fumare: funzionano i programmi pubblici	Pag. 1
Amiodarone e sotololo nella F.A.	Pag. 2
Vitamina C e raffreddore: utile	Pag. 2
Revisioni critiche dell'UKPDS	Pag. 3
TAO: efficacia variabile per cause genetiche	Pag. 3
La P.A. e' meglio misurarla da soli	Pag. 5
Magnetoterapia cerebrale per il post-ictus	Pag. 5
La morfina e' dannosa nella sindrome coronarica acuta?	Pag. 6
Stronzio efficace nell' osteoporosi	Pag. 6
Clortalidone previene insuff. Renale quanto lisinopril e amlodipina	Pag. 7
I notevoli risultati della chemioterapia nel CA mammario	Pag. 7
Europa cenerentola nella ricerca	Pag. 8
Exenatide, farmaco per il diabete tipo 2	Pag. 8
News prescrittive (dalla G.U.)	Pag. 9
Statine utili anche nella ca mammario?	Pag. 9
Test arometrico e F.C.: attenzione!	Pag. 9
Le novita' in G.U.	Pag. 10
<i>Continua Pag. 13</i>	

## Aspartame e tumori nei ratti, ma nell'uomo?

*Uno studio nei ratti documenterebbe un aumento dose-correlato di linfomi e leucemie nei ratti femmine trattate per tutta la vita con aspartame.*

Sono stati studiati ratti stratificati in sei gruppi cui sono state somministrate varie dosi crescenti di aspartame dall'età di 8 settimane fino all'età della morte spontanea degli animali più un gruppo di controllo. La mortalità degli animali non è risultata influenzata dalla somministrazione dell'aspartame. Solo negli animali di sesso femminile si è assistito ad un aumento statisticamente significativo di linfomi e leucemie, che gli Autori definiscono dose-correlato ( $p < 0,05$ ), rispetto a

quanto osservato nel gruppo di controllo. L'effetto è stato osservato anche alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo, una dose inferiore a quella ammessa per l'uomo dalla normativa vigente (50-40 mg/kg di peso corporeo). Il mantello degli animali esposti ad aspartame, specie alle dosi maggiori, ha assunto un colorito giallastro che gli Autori hanno ricondotto ad effetto simile riscontrato in ratti esposti all'assunzione di formaldeide nell'acqua da bere. Da notare che l'esposizione dei ratti all'aspartame ha comportato una differenza significativa nella quantità di cibo assunto nei vari gruppi, ma non una differenza nel peso degli animali. Gli Autori ipotizzano che l'aspartame

nella metabolizzazione produca metanolo che a sua volta viene trasformato, sia nell'uomo che nel ratto, in formaldeide e poi in acido formico. Gli Autori in precedenti lavori avrebbero inoltre dimostrato che la somministrazione di formaldeide ai ratti è associata con un aumento di incidenza di linfomi e leucemie. Dato che, secondo alcuni Autori l'evidenziazione di un effetto carcinogenetico nel ratto, sarebbe predittivo di un effetto simile anche nell'uomo, gli Autori richiedono una rivalutazione dei livelli consentiti di assunzione dell'aspartame nei cibi e vivande specie se destinati ai bambini. I risultati dell'esperienza sono stati comunicati al ministero della Salute (pag. 4)

## Efficaci i programmi per smettere di fumare della sanità pubblica

*L'Istituto Superiore di Sanità ha realizzato uno studio i cui risultati evidenziano l'efficacia dei programmi per la disassuefazione dal fumo erogati in ambito pubblico.*

L'ISS ha valutato l'efficacia dei trattamenti di disassuefazione dal fumo effettuati nei centri antifumo del Servizio Sanitario Nazionale. La terapia sostitutiva con nicotina insieme a quella di gruppo è la strategia vincente. Chi intraprende questa terapia in oltre il 60% dei casi riesce a smettere definitivamente dopo 6 mesi. Sono risultati abbastanza efficaci tutti i trattamenti osservati, soprattutto se protratti per almeno 6 mesi.

Lo studio, condotto dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia ASL RM E, in 41 centri antifumo sparsi sull'intera penisola, è il primo ad aver misurato l'efficacia dei trattamenti utilizzati per smettere di fumare. Per quest'indagine sono stati arruolati oltre duemila fumatori tra i centri antifumo che operano su tutto il territorio nazionale riuscendo così a disegnare una mappa dei tipi di interventi e della loro efficacia verificata a distanza di tre, sei e 12 mesi. Dopo tre mesi dalla visita al centro, i ricercatori sono riusciti a contattare l'84% dei pazienti (1736 su 2059) e il 45% di loro ha

riferito di aver smesso di fumare. Al follow-up a sei mesi, è stato possibile ricontattare 1362 persone, pari al 66% della popolazione che ha iniziato un percorso terapeutico: la proporzione di persone che riferisce di aver smesso di fumare è pari al 39%. Gli astinenti a 12 mesi sono invece il 40% tra coloro che sono stati ricontattati (il 47%). Nello specifico, queste sono state le percentuali di successo osservate per ciascuna tipologia di trattamento: - nicotina e terapia di gruppo: 64.7% (a tre mesi); 61.8% (a sei mesi); 52.6% (a 12 mesi) - nicotina e counselling: 42.4% (a tre mesi); 38% (a sei mesi); 43.7% (a 12 mesi) (pag.4)

## Amiodarone e sotalolo in fibrillazione atriale

*Amiodarone e sotalolo sono egualmente efficaci nella conversione a ritmo sinusale nella fibrillazione atriale, ma amiodarone è superiore nel mantenimento del ritmo.*

Sono stati studiati 665 pazienti in trattamento anticoagulante affetti da fibrillazione atriale persistente. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con amiodarone (267), sotalolo (261), o placebo (137) e monitorizzati da 1 a 4,5 anni. L'end-point primario era il tempo in ritmo sinusale fino alla prima recidiva di fibrillazione atriale determinata tramite monitoraggio settimanale transtelefonico. A quattro settimane la conversione spontanea si è verificata nel 27.1 per cento del gruppo amiodarone, 24.2 per cento di quello sotalolo, e 0.8 per cento di quello placebo. Nei pazienti che non avevano ottenuto spontaneamente un ripristino del ritmo sinusale sono stati sottoposti a cardioversione elettrica. Il fallimento della cardioversione elettrica è stato osservato rispettivamente nel 27.7% del gruppo amiodarone, 26.5% del gruppo sotalolo e 32.1% del gruppo placebo. In totale la cardioversione è stata ottenuta nel 79.8% del gruppo amiodarone, nel 79.9% del gruppo sotalolo e nel 68.2% del gruppo placebo. Il tempo mediano prima di una recidiva di FA è stato di 487 giorni nel gruppo amiodarone, 74 giorni nel gruppo sotalolo, e 6 giorni in quello placebo nell'analisi intention to treat. Amiodarone è risultato superiore a sotalolo ( $P < 0.001$ ) e al placebo ( $P < 0.001$ ), e sotalolo superiore al placebo ( $P < 0.001$ ). Nei pazienti con cardiopatia ischemica, il tempo me-

diano prima di una recidiva di FA è risultato di 569 giorni con amiodarone e 428 giorni con sotalolo ( $P = 0.53$ ). Il ripristino ed il mantenimento del ritmo sinusale si è associato ad un significativo miglioramento della qualità di vita e della tolleranza allo sforzo. Non sono emerse differenze significative per quanto concerne l'incidenza ed il pattern di reazioni avverse nei tre gruppi.

**Fonte:** NEJM 2005; 352:1861-1872

Commento di Luca Puccetti e Renato Rossi

La querelle tra controllo del ritmo e controllo della frequenza nella FA rimane un problema controverso nonostante numerosi trials in proposito tra cui gli AFFIRM. In realtà alcuni studi e meta-analisi hanno dimostrato che un approccio rivolto al ripristino e al mantenimento del ritmo sinusale non è superiore al solo controllo della frequenza [1,2] e anzi la terapia antiaritmica potrebbe essere gravata da maggiori effetti collaterali. D'altra parte in alcuni pazienti la fibrillazione atriale è poco tollerata e riuscire a ripristinare e mantenere il ritmo sinusale può essere un obiettivo ragionevole. Lo studio in questione propone una migliore qualità di vita ed una migliore tolleranza allo sforzo nei pazienti riconvertiti a ritmo sinusali, tuttavia nel gruppo placebo non era stata adottata alcuna strategia per il controllo della frequenza pertanto nessuna affermazione può essere formulata sulla base dei risultati del presente studio in merito alla superiorità delle 2 strategie. Quello che si può invece affermare è che amio-

darone è risultato superiore rispetto al sotalolo nel mantenimento del ritmo dopo conversione e che tale risultato, non si è associato ad un aumento significativo di reazioni avverse, neppure rispetto al placebo, fugando i timori circa gli effetti specie a livello tiroideo e retinico di amiodarone. Nell'interpretare lo studio SAFE-T bisogna tuttavia considerare anche i possibili effetti avversi dei farmaci antiaritmici, che nello studio non si sono registrati, forse a causa della casistica limitata. Limiti dello studio sono la potenza statistica inadeguata ad evidenziare differenze di mortalità fra i tre gruppi e la percentuale di drop-out che andava dal 15% al 20% a seconda del gruppo esaminato. L'amiodarone sembrerebbe quindi il farmaco da preferire, perlomeno nei soggetti che non hanno una cardiopatia ischemica. Si ricorda però che recentemente la ditta produttrice del farmaco ha emanato alcune avvertenze a cui si rimanda [3].

**Bibliografia:**

1. Studio AFFIRM. N Engl J Med 2002; 347:1825
2. de Denus S et al. Arch Intern Med. 2005 Feb 14;165:258-262.
3. Medication Guide. (amiodarone HCl). December 2004. Wyeth Pharmaceuticals: [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/ordarone\\_Med\\_Guide.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/ordarone_Med_Guide.pdf)

## La vitamina c ed il raffreddore

*La profilassi con vitamina C abbrevia leggermente la durata del raffreddore, ma non ne diminuisce l'incidenza.*

Sono stati considerati, rivisitando una precedente revisione sistematica Cochrane gli studi sul ruolo della vitamina C nel raffreddore comune. In tutti gli studi considerati la vitamina C, assunta a dosi giornaliere a partire da 200 mg, è stata confrontata con un placebo.

**Effetto profilattico**

Dalla metanalisi di 23 studi, condotti sulla popolazione generale, la vitamina C, a dosaggi fino a 2 g al dì, non risulta

associata con una significativa riduzione dell'incidenza del raffreddore. Solo nei soggetti esposti a sforzi fisici estremi o al freddo, l'assunzione di vitamina C è risultata associata con una riduzione del 50 per cento dell'incidenza del raffreddore. La somministrazione preventiva di vitamina C è risultata associata con una riduzione lieve, ma significativa della durata del raffreddore, sia negli adulti, che nei bambini.

**Effetto terapeutico**

Dall'esame dei 7 studi riguardanti il ruolo della vitamina C nel trattamento del raffreddore negli adulti, è emerso che la

vitamina, somministrata ai primi sintomi, non si associa ad alcuna riduzione del raffreddore. Tuttavia in uno degli studi più ampi tra i 7 considerati, la vitamina C, somministrata il primo giorno dell'esordio dei sintomi in un'unica dose di 8 g, è risultata associata con una significativa riduzione della durata del raffreddore.

**Fonte:** Plos Medicine 2005; Vol. 2, No. 6 e168 DOI: 10.1371/journal.pmed.0020168

## Revisioni critiche dell'UKPDS

E' accettato che lo United Kingdom Diabetes Program Study (UKPDS) (1-2-3-4) sia uno studio di riferimento per la terapia del diabete tipo 2.

I risultati principali dell'UKPDS mostrano che la metformina è l'unico farmaco ipoglicemizzante orale capace di ridurre la mortalità, che un controllo stretto della pressione arteriosa riduce le complicanze sia micro che macrovascolari e che il controllo stretto della glicemia con sulfaniluree e insulina riduce di poco le complicanze microvascolari (ma non quelle macrovascolari, tranne metformina).

Tuttavia, molti autori hanno rilevato che l'informazione sui risultati dell'UKPDS è stata forse fuorviante.

In particolare Shaughnessy e Slawson (5) hanno analizzato le revisioni sul trattamento del diabete mellito tipo 2 per valutare come erano stati riportati i risultati dello studio.

Su 436 revisione pubblicate tra novembre 2000 e maggio 2002, 35 soddisfacevano i criteri di inclusione stabiliti dagli autori.

Risultati

- Solo 6 revisioni su 35 riportavano che il controllo stretto della glicemia non aveva alcun effetto sulla mortalità globale o su quella correlata al diabete.
- Solo 7 citavano che la metformina riduceva la mortalità
- La maggioranza delle revisioni (30) non riportavano che i pazienti diabetici ipertesi traevano maggior beneficio da un buon controllo pressorio rispetto ad

un buon controllo glicemico.

- Solo 5 mettevano in luce che i pazienti diabetici ipertesi avevano maggiori benefici dal controllo pressorio rispetto a quello glicemico
  - Solo 7 indicavano l'equivalenza tra ACE-inibitori e beta-bloccanti sul controllo pressorio
  - Nessuna revisione indicava che sia l'insulina che le sulfaniluree non mostravano risultati benefici nei pazienti diabetici in sovrappeso
  - 13 revisioni raccomandavano come farmaci di prima scelta sostanze senza documentazione clinicamente robusta
- 7 affermavano che i farmaci, ad azione equivalente sull'emoglobina glicata, erano intercambiabili

Conclusioni ed implicazioni pratiche

Gli autori concludevano scrivendo che i risultati della più importante ricerca sul diabete tipo 2 erano spesso riportati in modo incompleto e spesso trasmessi ai lettori non accuratamente.

Le implicazioni pratiche sono che i MMG non devono accontentarsi dei dati di facciata dei trial, ma devono anche imparare a valutarli criticamente.

Esiste il rischio che anche dagli studi clinici controllati si veda solo ciò che si vuole vedere (6).

Inoltre anche la fiducia nelle riviste e negli opinion leaders deve essere accordata con attenzione.

### Bibliografia

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-

glucose

control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.

3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13.

4. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998;317:713-20.

5. Shaughnessy and Slawson DC. What happened to three valid POEMs. A Survey of review articles on the treatment of type 2 diabetes. BMJ 2003; 327:266-71

6. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomized controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. BMJ 2000;320:1720-1723.

Fausto Bodini

## TAO personalizzata mediante analisi genetica

Polimorfismi genetici del gene che codifica l'enzima che metabolizza l'acenocumarolo, ossia il citocromo P450 2C9, e di quello che codifica il bersaglio del farmaco, la vitamina K epossidoreduttasi, spiegano il 50% della variabilità di risposta interindividuale alla TAO.

Sono stati studiati 222 volontari sani cui è stata somministrata una dose singola di acenocumarolo. Sono state studiate come effetto farmacodinamico del farmaco la riduzione dell'attività del fattore VII e le variazioni dell'INR e l'assetto dei polimorfismi genetici dei geni che codificano l'enzima che metabolizza l'acenocumarolo, ossia il citocromo P450 2C9 e di quello che codifica per il bersaglio del farmaco, la vitamina K epos-

sidoreduttasi. Pochi polimorfismi sono associati con una variabilità interindividuale che raggiunge il 50% dell'effetto farmacodinamico. In altre parole sarebbe possibile, prima di iniziare una terapia anticoagulante orale, ricercare questi polimorfismi per adattare la terapia all'assetto genetico, con la prospettiva di migliorare sia l'efficacia che la sicurezza del trattamento.

**Fonte:** Blood, prepubblicato online 24 Marzo, 2005

Commento di Luca Puccetti

Lo studio è interessante, ma rappresenta una prospettiva e non certo un punto di arrivo. Anche qualora si potesse rendere routinaria l'analisi preventiva dei polimorfismi, resta da stabilire se e in quale

misura sarebbe in effetti possibile tradurre queste informazioni nella pratica clinica. Inoltre la variabilità interindividuale è solo una parte, la meno rilevante, del problema. Resterebbe comunque la necessità di monitorare la variabilità intraindividuale. Inoltre lo studio mi induce a sollevare perplessità sull'eticità del suo disegno. Ricordiamo che l'acenocumarolo, sia pure in rari casi, può provocare necrosi cutanee gravi, e persino mortali e reazioni avverse che possono manifestarsi anche dopo una singola dose (Mil Med. 1994 Mar;159(3):252-3). La somministrazione di acenocumarolo a volontari sani pone dunque, a mio avviso, dei problemi etici di non poco conto.

(da Pag. 1) e all'Istituto superiore di sanità in aprile. Nella seconda metà di giugno sono stati presentati all'Agenzia europea per la sicurezza alimentare e al National Cancer Institute del governo americano.

**Fonte:** Europ. J Oncol., 2005 (in press) Commento di Luca Puccetti

Il Comitato Scientifico per gli Alimenti della Commissione Europea (SCF) - oggi Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) - nel dicembre 2002 ha dichiarato che l'Aspartame è un dolcificante intensivo i cui componenti sono analoghi a quelli che generalmente si assumono con il cibo. L'Aspartame, approvato dallo SCF nel 1983 e dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 1981 è, secondo Federchimica, uno degli ingredienti più approfonditamente analizzati, con oltre 200 studi che confermerebbero la sua innocuità. Oltre a SCF e FDA, anche il Comitato Congiunto di Esperti sugli Additivi Alimentari (JECFA) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della Organizzazione Mondiale dell'Alimentazione e dell'Agricoltura (FAO) hanno stabilito che l'Aspartame è di uso sicuro. In questo contesto i media hanno amplificato

in modo assolutamente improprio e sproporzionato l'annuncio di uno studio ancora non pubblicato sui ratti e quindi siamo ben lontani dall'aver evidenze di pericolo nell'uomo. Fanno parte del panorama politico italiano, le dichiarazioni di tal Luana Zanella, deputata Verde della commissione Affari Sociali, che avrebbe rivolto una interrogazione al ministro della Salute, chiedendogli di prendere provvedimenti immediati, dopo le notizie sui "gravissimi rischi legati all'uso dell'aspartame" pur in attesa di riscontri scientifici, affinché la sostanza sia sospesa subito dal commercio. Il Ministro Storace avrebbe dichiarato: "Le notizie scientifiche legate all'aspartame non sono affatto da sottovalutare. Ho dato disposizione al Consiglio superiore di Sanità di occuparsene con immediatezza, per adottare, anche alla luce delle valutazioni fornite in materia dai Comitati misti della Fao e dell'Organizzazione mondiale della Sanità, oltre che dal Comitato scientifico per l'alimentazione umana, eventuali iniziative di nostra competenza. Mai come in questi casi, c'è bisogno di certezze, che è necessario assicurarsi nei tempi più rapidi. Ovviamente è fondamentale anche avere ele-

menti che suffraghino la decisione dell'Agenzia europea per la sicurezza alimentare, che sconsiglia misure restrittive. Ma l'Italia ha il diritto-dovere di garantire i consumatori e su questa linea si muoverà il ministero della Salute". La situazione avrebbe necessitato comportamenti più prudenti e responsabili da parte dei vari interlocutori, specie istituzionali. Si rischia infatti di creare un allarme sociale ingiustificato sulla base di dati scientifici assolutamente preliminari, la cui trasferibilità all'uomo è tutta da dimostrare e che contrastano con molti altri studi che gli Autori del presente studio ritengono tuttavia non adeguati. Occorre anche osservare che la dichiarata dose-dipendenza non è affatto chiara e, se esiste, è presente fino a dosi crescenti di un certo livello per poi mostrare un plateau. La vicenda richiama, come già molte volte affermato, l'assoluta necessità di una regolamentazione dell'informazione scientifica al pubblico per evitare strumentalizzazioni e campagne scandalistiche suffragate da basi scientifiche tutte da dimostrare che di certo hanno solo la grande notorietà a vantaggio di chi le annuncia, diffonde e cavalca.

(da pag. 1)

- nicotina: 44.7% (a tre mesi); 38.3% (a sei mesi); 38.4% (a 12 mesi)

- bupropione e counselling e/o gruppo: 62% (a tre mesi); 42.4% (a sei mesi); 47% (a 12 mesi)

- counselling: 25.8% (a tre mesi); 32.5% (a sei mesi); 34% (a 12 mesi) gruppo: 44.5% (a tre mesi); 32.3% (a sei mesi); 33.5% (a 12 mesi)

L'indagine ha mostrato che la proporzione di astinenti a sei mesi va da un minimo del 32.3% per la terapia di gruppo ad un massimo del 61.8% per il trattamento con nicotina associato alla terapia di gruppo. Lo studio nazionale ha coinvolto 41 centri antifumo operanti nell'ambito del SSN in 16 regioni: 15 centri sono collocati all'interno delle Unità Operative di Pneumologia e Malattie Respiratorie, 15 sono collocati presso i Dipartimenti delle Dipendenze e 10 presso altri Istituti (medicina generale, medicina del lavoro...). Il 40% degli interventi effettuati nei centri attivi nelle U.O. di Pneumologia è costituito dalla terapia con nicotina, il 33% dal counselling individuale e il 12% da terapia di gruppo. Nei centri collocati presso i Dipartimenti delle Dipendenze, la terapia con nicotina e quella di gruppo costituiscono rispetti-

vamente il 30% e il 34% dei trattamenti, mentre la proporzione di interventi di counselling individuale è pari al 25%. Nei centri ubicati presso altri Istituti, la terapia con nicotina costituisce il 23% del totale degli interventi, il counselling e la terapia di gruppo rispettivamente il 35 e il 37%. I dati relativi alle diverse tipologie di trattamento si riferiscono a 1307 persone (63%) tra quelle che hanno effettuato la prima visita presso il centro. In totale sono stati effettuati 2382 interventi, tre trattamenti in media per paziente. La terapia sostitutiva con nicotina costituisce il 31% dei trattamenti effettuati come anche il counselling individuale, la terapia di gruppo il 26% e il bupropione il 5%. Le terapie alternative costituiscono il 6% degli interventi: tra queste in circa il 43% dei casi si tratta di training autogeno.

**Caratteristiche del campione**

Le persone che hanno contattato i centri e iniziato un percorso terapeutico per la cessazione dell'abitudine al fumo, sono maschi nel 54% dei casi e hanno un'età media di 47 anni. Nel 66% dei casi si tratta di persone attive dal punto di vista lavorativo (impiegati o professionisti), il 46% ha un diploma di scuola media superiore e il 17% è laureato. Il 63% è

sposato o convivente. Il 50% delle persone ha contattato il centro su indicazione del medico, mentre il 35% ha avuto indicazioni da amici o parenti. Il motivo principale che ha indotto le persone a contattare il centro è la presenza di problemi di salute (41% dei casi), il 34% delle persone decidono di iniziare un trattamento di disassuefazione per timore di eventuali future malattie, mentre il 20% dichiara di aver contattato il centro per motivi di autostima.

Per quanto riguarda l'abitudine al fumo, le persone che intraprendono una terapia di disassuefazione fumano in media da 29 anni, 24 sigarette al giorno e hanno iniziato all'età di 17 anni. Il 30% delle persone presenta una dipendenza da nicotina di livello medio e il 70% da forte a molto forte; inoltre, il 70% ha effettuato precedenti tentativi di smettere di fumare. Relativamente allo stile di vita, il consumo di caffè, in questa popolazione, è pari in media a tre tazzine al giorno; il 41% delle persone dichiara di bere più di due bicchierini di superalcolici alla settimana; infine, solo il 18% delle persone fa attività fisica regolarmente, mentre il 54% non pratica alcun tipo di attività fisica.

Fonte: ISS

## L'automisurazione della pressione predice meglio eventi

*La pressione arteriosa automisurata a domicilio dal paziente presenta una capacità prognostica superiore rispetto a quella convenzionale misurata nell'ambulatorio medico.*

Uno studio francese, condotto su 4.939 pazienti ipertesi anziani trattati farmacologicamente e seguiti per 3 anni da 1.429 medici di medicina generale, dimostra, insieme ad uno altro studio condotto in Giappone (Studio Ohasama) su larga scala, la superiorità prognostica della pressione automisurata rispetto a quella convenzionale misurata nell'ambulatorio medico. Nello studio SHEAF (Self-measurement of blood pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-up) i pazienti (età media 70 [SD, 6.5] anni; 48.9% maschi) venivano sottoposti regolarmente a misurazione della pressione arteriosa da parte del medico ed a monitoraggio domiciliare della pressione. La soglia per definire non ben controllata la pressione è stata predefinita ad almeno 140/90 mm Hg per la misura in studio e 135/85 mm Hg per quella a domicilio.

Al termine dello studio che si è protratto in media per 3.2 (SD, 0.5) anni, si osservò che per ogni incremento di 10 mm Hg di pressione domiciliare sistolica il rischio di eventi cardiovascolari era aumentato del 17,2% contro il 5,8% per ogni aumento analogo di pressione sistolica misurata dal medico. Per un aumento di 5 mm Hg di pressione diastolica il rischio di eventi cardiovascolari era aumentato dell'11,7% con la misurazione domiciliare e dell'1,4% con la misurazione del medico. Inoltre l'automisurazione domiciliare ha permesso di identificare un 9% di soggetti con pressione ben controllata

quando misurata dal medico, ma non a domicilio. Questi pazienti affetti da "ipertensione mascherata" avevano un'incidenza di eventi cardiovascolari superiore a quella degli altri pazienti dello studio.

**Fonte:** JAMA 2004;291:1342-1349.

Commento di Luca Puccetti

Abbiamo rilanciato questo studio come tipico esempio di dato interessante che apre alla prospettiva di conseguire vantaggi in termini di stratificazione del rischio e conseguente indirizzo del trattamento. Purtroppo, come vedremo e come spesso accade in medicina, non sempre una migliore stratificazione e valutazione del rischio si traduce in effettivi vantaggi in termini di eventi. Il dato singolare di questo studio è che invece di smascherare i casi di ipertensione da camice bianco pare che evidenzii piuttosto un numero non irrilevante di soggetti che si comportano al contrario, ossia presentano valori normali in studio e non controllati a domicilio. Nel caso di valori discordanti lo studio indica che il rischio è molto maggiore se la pressione non è ben controllata alla misurazione domiciliare piuttosto che non in caso contrario. Lo studio sulla coorte di Ohasama (1), in Giappone è stato disegnato per validare le suddivisioni delle categorie di rischio individuate dalla classificazione (2) del Joint National Committee 7 (JNC-7) usando l'automisurazione vs la misura rilevata casualmente in studio dal medico. L'end point era l'incidenza di ictus. Sono stati valutati 1702 soggetti di età maggiore di 40 anni monitorati per ben 11 anni. I risultati dimostrano che i criteri JNC-7 sono più predittivi usando l'automisurazione piuttosto che la misura convenzionale effettuata a

random. Uno studio (3) prospettico randomizzato per valutare l'efficacia dell'automisurazione per indirizzare la terapia antipertensiva è il THOP (Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure). Gli end points erano surrogati e non primari e dunque anche tale studio ha i suoi limiti. I risultati del THOP sono che i pazienti la cui terapia antipertensiva era guidata dall'automisurazione della pressione ricevevano meno farmaci, ma avevano anche un minor controllo pressorio ed una massa del ventricolo sinistro maggiore. Nel THOP si sono evidenziate, le ipertensioni da camice bianco ed in questo la misurazione a domicilio è risultata utile. Un ulteriore studio (4), il PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni), è stato realizzato a Monza monitorando 2051 soggetti di età compresa tra 25 e 74 anni, rappresentativi della popolazione generale. I pazienti sono stati sottoposti alla misura della pressione arteriosa convenzionale, dell'Holter pressorio e sono stati istruiti ad automisurarsi la pressione. Il follow-up è stato di 113 mesi. Tutte e tre le misure mostravano una relazione significativa diretta sia con la mortalità cardiovascolare che con quella globale. La relazione era migliore per la sistolica e per la pressione notturna. Nessuna delle tre misure è risultata statisticamente superiore in termini di predittività degli eventi rispetto alle altre, tuttavia l'aggiunta dell'automisurazione e della pressione notturna migliora, ma di poco, la capacità predittiva della pressione misurata in modo convenzionale.

Bibliografia

1) Stroke. 2004;35:2356

## Magnetoterapia cerebrale favorisce recupero ictus

*Una stimolazione magnetica transcranica ripetuta favorisce il recupero delle funzioni motorie dopo un ictus.*

Lo studio pilota è stato realizzato un piccolo numero di pazienti da Felipe Fregni e colleghi della Harvard Medical School di Boston. Ai pazienti è stata applicata sul cranio una spirale attraverso cui passa una corrente che genera un campo magnetico, che deprime la corteccia sana stimolando indirettamente quella colpita. I pazienti sono stati sud-

divisi in due gruppi: uno è stato sottoposto a cicli di stimolazione vera, l'altro a cicli di stimolazione finta. Al termine di ogni ciclo, tutti i partecipanti sono stati sottoposti a tests per rilevare l'abilità motoria delle mani. I pazienti trattati effettivamente hanno migliorato del 50 per cento la propria abilità motoria. È interessante notare che un ulteriore gruppo di controllo di 6 soggetti sani, quindi che non avevano subito ictus, non hanno riportato alcuna variazione nella loro capacità motoria.

**Fonte:** Neurology 2005;64:1802-1804

Commento di Luca Puccetti

Se si considera l'importanza della capacità motoria delle mani nei soggetti colpiti da ictus si comprende che anche un piccolo miglioramento di questa funzione si tradurrebbe in un enorme vantaggio per la qualità di vita di tali pazienti. Ovviamente lo studio è molto piccolo e dunque dovrà essere convalidato da trials di più ampie dimensioni e con un follow-up adeguato a valutare gli effetti a lungo termine.

## Morfina aumenta rischio di morte in sindrome coronarica acuta

*Si è osservato un aumento del 41% della mortalità ospedaliera tra i pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta trattati con morfina, con e senza aggiunta di nitrati.*

La Morfina somministrata per via endovenosa è comunemente impiegata nel trattamento del dolore toracico nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento ST. La sicurezza della Morfina in questi pazienti è stata studiata nel CRUSADE Initiative, un registro osservazionale, retrospettivo, non-randomizzato, che arruola pazienti affetti da sindrome coronarica acuta allo scopo di valutare gli interventi ed i farmaci in acuto, l'outcome ospedaliero ed i trattamenti alla dimissione. Sono stati studiati 57039 pazienti, ricoverati in 433 ospedali degli Stati Uniti tra il gennaio 2001 ed il giugno 2003 per sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento ST. Un totale di 17.003 pazienti ( 29,8% ) ha ricevuto Morfina entro 24 ore dalla presentazione in ospedale. I pazienti trattati con morfina hanno presentato un maggior rischio di morte ( odds ratio, OR = 1,48; 95% CI 1.33-1.64) rispetto ai pazienti non trattati con questo farmaco. Nei pazienti che hanno ricevuto nitroglicerina, il trattamento con morfina è risultato associato ad una maggiore probabilità di morte ( OR = 1,50; 95% CI 1.26-1.78). Si è osservato un aumento del 41% (95% CI 1.26-1.57) della mortalità ospedaliera tra i pazienti trattati con Morfina.

**Fonte:** Am Heart J 2005; 149:1043-9.

Commento di Luca Puccetti e Renato Rossi

Lo studio potrebbe avere un clamoroso bias di selezione dei pazienti. L'equazione maggior dolore uguale maggiore gravità ha una base fisiopatologica e se tale legame si verificasse anche clinicamente allora i pazienti più gravi potrebbero essere stati inseriti nel braccio morfina proprio in quanto affetti da lesioni severe che provocavano sintomi di entità tale da richiedere la somministrazione dell'oppioido. La mancanza di randomizzazione infatti espone lo studio a questi rischi che potrebbero inficiarne anche totalmente i risultati. L'aver considerato solo pazienti senza soprasslivellamento del tratto S-T potrebbe teoricamente aver reso meno eterogenea la casistica. Ma la mancanza di un soprasslivellamento del tratto S-T porta più frequentemente ad un IMA non-Q che è gravato da rischio di angina e reinfarto più elevato di quello transmurale in quanto il miocardio vitale residuo è esposto ad una situazione di notevole instabilità perfusoria, che facilita una nuova ischemia, transitoria (angina) o duratura (reIMA) che sia. Dunque la variabilità fisiopatologica intrinseca della sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento ST può dar luogo ad un vasto spettro di estrinsecazioni cliniche, ampiamente variabili anche per quanto riguarda l'entità della sintomatologia, che rende molto elevato il rischio di un bias di selezione proprio alla luce di tali considerazioni. Tanto è vero che gli stessi Autori hanno cercato di introdurre dei fattori di correzione per vari confounding factors, che tuttavia assai raramente riescono a correggere efficacemente importanti bias, quale quello che qui si prospetta. Questo è tanto più vero se si tiene conto

che lo studio è di tipo retrospettivo e si basa sull'analisi delle cartelle cliniche di pazienti arruolati in un registro ed è possibile che queste cartelle possano mancare di dati importanti, come appunto l'intensità del dolore, mancanze tali da rendere inutile qualsiasi sforzo di correzione. D'altra parte con la somministrazione di morfina sono stati segnalati casi di arresto cardiaco e respiratorio e alterazioni cardiovascolari come tachicardia sopraventricolare, ipotensione ortostatica e sincope. Ci potrebbe essere quindi una base fisiopatologica per giustificare i dati del CRUSADE Initiative.

Queste perplessità sono state fatte proprie dagli autori che auspicano l'effettuazione di uno studio controllato e randomizzato per sviscerare il problema, ma sinceramente non riteniamo possibile uno studio vs placebo in quanto non sarebbe etico lasciare il paziente in preda al dolore che oltretutto, inducendo stress ed attivazione adrenergica potrebbe anche peggiorare l'evoluzione e la prognosi. Un eventuale RCT dovrebbe pertanto prevedere un confronto attivo che, causa le vicende riguardanti il rischio CV dei FANS in generale e dei coxib può far sorgere ulteriori problemi di non facile soluzione. Un'alternativa potrebbe essere l'uso di analgesici diversi dalla morfina. In definitiva il CRUSADE Initiative apre più problemi di quanti ne risolve: da una parte incunea il sospetto che l'uso della morfina nelle sindromi coronariche acute possa essere pericoloso, dall'altra i dubbi espressi in questo commento sulla affidabilità intrinseca dello studio non permettono di trarre conclusioni sicure che possano essere di aiuto al clinico pratico.

## Stronzio riduce fratture da osteoporosi

*(S12911, stronzio ranelato), riduce in maniera significativa il rischio di fratture dell'anca in donne in età postmenopausale con osteoporosi.*

Un presidio a base di stronzio ranelato è stato di recente autorizzato in Europa per il trattamento dell'osteoporosi causata dalla menopausa per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca. Lo stronzio eserciterebbe una duplice azione sul metabolismo osseo, aumentando contemporaneamente la formazione ossea e riducendo il riassorbimento osseo. (1) Lo studio TROPOS (2) è stato con-

dotto su 5091 donne bianche con più di 74 anni ed una bassa densità minerale ossea (BMD) T-score del collo femorale. Le pazienti hanno ricevuto una dose quotidiana di 2g di Stronzio ranelato o placebo per tre anni. Nel gruppo attivo il rischio di fratture dell'anca è apparso ridotto in senso relativo del 36% (P=0.046) in un arco di tempo di tre anni. Nel gruppo attivo si è ridotto in modo significativo il rischio di fratture periferiche e di nuove fratture vertebrali, confermando i risultati di un precedente studio di fase III.(3) Nei pazienti che non avevano subito in precedenza fratture

vertebrali è stata osservata una riduzione del rischio di fratture vertebrali del 45% rispetto al gruppo placebo nei 3 anni di follow-up (p <0,001). Il trattamento è stato ben tollerato, senza differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza di eventi gravi.

Fonte: IMMEDIAPRESS) - PARIS, May 4 /PRNewswire

- 1) Calcif Tissue Int. 2001;69:121-129
- 2) Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Rapid Electronic Publication. Febbraio 2005.
- 3) N Engl J Med.2004;350:459-468.

## Clortalidone efficace quanto lisinopril e amlodipina in prevenzione insufficienza renale

*Il clortalidone è efficace quanto lisinopril o amlodipina nella prevenzione dello stadio terminale dell'insufficienza renale in soggetti ipertesi con fattori di rischio cardiovascolare e riduzione del filtrato glomerulare.*

Lo studio è un'analisi post-hoc del trial ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). Sono stati selezionati pazienti ultrasessantacinquenni ipertesi con almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere per una media di 4,9 anni clortalidone, amlodipina o lisinopril. Un'ulteriore stratificazione della casistica è stata effettuata in base al filtrato glomerulare (GFR) basale che è stato definito come normale o aumentato (90 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>, n = 8126), lievemente ridotto (60-89 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>, n = 18 109), o ridotto in modo moderato-severo (<60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>, n = 5662). End point principale era l'insorgenza di stadio terminale dell'insufficienza renale (ESRD) e/o una diminuzione del GFR di almeno il 50% rispetto al basale. In 448 partecipanti si è sviluppata una ESRD. Il raffronto tra i pazienti trattati con clortalidone ed amlodipina non ha dimostrato differenze significative nell'incidenza di ESRD sia nel gruppo con diminuzione leggera (RR, 1.47; 95% [CI], 0.97-2.23) che in quello con riduzione moderata

severa (RR, 0.92; 95% CI, 0.68-1.24) del GFR basale. Stessi risultati anche per la comparazione tra pazienti trattati con clortalidone e lisinopril sia nel gruppo con lieve (RR, 1.34; 95% CI, 0.87-2.06) o moderata-severa (RR, 0.98; 95% CI, 0.73-1.31) riduzione del GFR basale. Risultati analoghi sono stati osservati anche analizzando i pazienti diabetici. Al quarto anno di follow-up 4 il GFR è risultato da 3 a 6 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> più alto nei pazienti trattati con amlodipina rispetto a quelli trattati con clortalidone, a seconda dello strato di GFR iniziale.

**Fonte:** Arch Intern Med. 2005;165:936-946

Commento di Renato Rossi

Lo studio ALLHAT (JAMA 2002 Dec. 18; 288:2981-2997) aveva randomizzato oltre 33.000 pazienti con ipertensione e un altro fattore di rischio cardiovascolare a clortalidone, lisinopril o amlodipina. Un braccio dello studio in cui si usava doxazosina era stato interrotto anticipatamente nel 2000 per un eccesso di casi di scompenso cardiaco verificatisi con l'alfabloccante rispetto al tiazidico. Si tratta del più importante trial sulla terapia antipertensiva in cui sono stati testati ben quattro farmaci e il verdetto dello studio è chiaro: i tiazidici sono efficaci almeno quanto gli altri farmaci antipertensivi e per alcuni outcomes sono addirittura superiori. Anche nei diabetici (che rappresentavano il 36% della popo-

lazione arruolata nell'ALLHAT) il tiazidico si è dimostrato efficace e non si avevano in questa sottopopolazione peggiori outcomes con il diuretico. Lo studio è stato oggetto di numerose critiche (peraltro subito rintuzzate da chi difende lo studio) ma è difficile non riconoscere che i risultati confermano l'appropriatezza delle raccomandazioni delle linee guida del JNC VII che consigliano i tiazidici come farmaci di prima scelta nell'ipertensione non complicata, purchè tollerati e non controindicati. Due recenti analisi dello studio confermano la bontà di queste conclusioni. La prima è un'analisi per sottogruppi (JAMA 2005 Apr 6; 293:1595-1608) che dimostra che il clortalidone è efficace anche negli individui di razza nera. Ora questa analisi a posteriori (pur con tutte le cautele con cui si deve guardare a questo tipo di analisi) suggerisce che il clortalidone, usato anche in pazienti con riduzione del filtrato glomerulare sia lieve che moderata-severa, non è inferiore agli altri antipertensivi per quanto riguarda la comparsa di insufficienza renale terminale o una riduzione del 50% o più del filtrato glomerulare. È vero che nel gruppo amlodipina il filtrato glomerulare (outcome surrogato) è risultato più elevato rispetto al clortalidone ma la velocità di sviluppo di insufficienza renale terminale (outcome sicuramente più importante) è risultata simile.

## Nel cancro mammario iniziale recettivo agli estrogeni la chemioterapia riduce la mortalità

Il gruppo denominato Early Breast Cancer Trialists, nato nel 1984-85, ha condotto una meta-analisi ogni 5 anni degli studi in cui donne con cancro mammario si sono sottoposte a trattamento. La meta-analisi che segue include 194 trials di chemioterapia adiuvante e terapia ormonale iniziata a partire dal 1995, per un totale di 144.939 donne.

Dalla meta-analisi risulta che la chemioterapia con un regime basato su fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide (FAC) oppure su fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide (FEC) appare essere più efficace di un regime basato su fluorouracile, methotrexate e ciclofosfamide (CMF). Per le donne trattate con un regime a base di antracicline (FAC o FEC) per circa 6 mesi la mortalità da cancro mammario risulta ridotta del 38% a 15 anni nelle donne con meno di 50

anni e del 20% nelle donne con età compresa tra 50 e 69 anni, indipendentemente dall'uso di tamoxifene, dallo stato dei recettori per gli estrogeni e dallo stato linfonodale. Il guadagno in sopravvivenza è almeno doppio a 15 anni rispetto a quello ottenuto a 5 anni. Il tamoxifene da solo, usato per 5 anni, nelle donne con positività per i recettori estrogenici riduce la mortalità del 31%. L'associazione di chemioterapia e tamoxifene riduce la mortalità del 57% nelle donne di media età e del 45% nelle donne più anziane.

**Fonte:** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials  
Lancet 2005 May 14; 365:1687-1717

Commento di Renato Rossi

Questa imponente meta-analisi conferma quanto già il medico nota empiricamente: la chemioterapia e la terapia ormonale funzionano e di cancro mammario si muore meno adesso che vent'anni fa. Lo studio del gruppo collaborativo dimostra anche che il guadagno in sopravvivenza si fa maggiore quando è possibile associare la chemioterapia alla terapia ormonale nei casi di tumore con recettori ormonali positivi per gli estrogeni. L'aspettativa di vita, per le donne trovate affette da cancro mammario in stadio iniziale, probabilmente aumenterà in un prossimo futuro grazie alla introduzione di nuove e sempre più sofisticate armi come i taxani, gli anticorpi monoclonali, gli inibitori della aromatasi.

## Europa cenerentola nella ricerca

Nel 2004, il giro d'affari mondiale del comparto farmaceutico ha toccato 442 milioni di euro alla produzione. Il mercato Nord Americano resta il più grande del mondo, con una quota del 47,8%, ben più avanti dell'Europa (29,6%) e del Giappone (11,1%). La differenza di maggior rilievo è proprio la propensione alla ricerca. Tra il 1990 e il 2004, gli investimenti in ricerca e sviluppo negli Usa sono cresciuti quasi del doppio rispetto all'Europa (4,5 volte contro 2,7). Tra il 1993 e il 2003 il mercato Usa si è sviluppato ad un tasso annuale dell'1-1,9%, molto più alto rispetto all'Europa dove si è registrata una crescita media del 7,3%. Dunque gli Stati Uniti rinforzano la loro leadership come Paese innovatore, attirando le stesse aziende europee. A scoraggiare la ricerca farmaceutica nel Vecchio Continente concorrono secondo il rapporto EPFIA prevalentemente tre fattori: i tempi (12-13 anni dalla scoperta di una nuova molecola al principio attivo); i costi (il costo per la ricerca e sviluppo di nuove molecole è stato stimato attorno agli 870 milioni di euro nel 2001); e, non ultimo, l'alto rischio. E la spina nel fianco porta il nome di mercato parallelo. La frammentazione del mercato farmaceutico europeo causa la proliferazione del commercio parallelo di farmaci: un fenomeno che crea enormi problemi ai sistemi di previdenza sociale e ai pazienti, oltre a privare l'industria di risorse addizionali

per ricerca e sviluppo. Nel 2003 il mercato parallelo nella UE è stato stimato intorno a 4.265 milioni di euro, determinando un buco del 5% nel mercato farmaceutico. La battaglia dell'industria farmaceutica contro Sud Africa, India, Brasile, paesi che hanno sostanzialmente aggirato le norme sulla proprietà intellettuale della ricerca e sui brevetti, consentendo la produzione da parte di industrie locali di farmaci a costi di un decimo rispetto a quelli di mercato, sta rischiando di minare l'immagine del comparto. Si aprono delle crepe nel fronte dell'Industria. Da una parte c'è la difesa del diritto di sfruttamento degli investimenti, dall'altra il pericolo di inimicarsi buona parte dell'opinione pubblica rischiando di creare pressione sui governi per legislazioni punitive nei confronti dell'Industria medesima. Le cure per una malattia di impatto come l'AIDS potrebbero essere vendute a prezzi stracciati ai paesi realmente poveri, senza furbizie da parte di paesi in grado di sostenere l'onere dell'acquisto dei farmaci a prezzi di mercato. L'abbattimento del tabù dei brevetti avrebbe conseguenze devastanti. Ricordiamo che già oggi molte industrie hanno deciso di non investire in ricerca per patologie come l'AIDS proprio per paura di dover svendere i frutti dei loro investimenti. Una politica di mancato rispetto dei brevetti avrebbe come conseguenza l'allontanamento anche di quelle aziende che hanno inve-

stito in malattie diffuse anche nel quarto mondo. Le motivazioni del declino europeo sono certamente variegata. Solo la Gran Bretagna si salva e questo non sorprende dato che Albione si è ormai caratterizzata come il paese europeo più vicino agli Stati Uniti, con una caratterizzazione di paese che fornisce servizi di alto livello in ambito finanziario e di ricerca. Londra è attualmente la piazza finanziaria più importante al mondo. Se ci pensiamo bene le accuse rivolte da più parti nei confronti della FDA, di essere un'agenzia al servizio dei clienti, ossia dell'Industria, può spiegare molto del divario tra Europa e USA. Le procedure per l'approvazione dei nuovi farmaci sono divenute più rapide in USA e questo se da un lato può comportare rischi per la salute, dall'altro attira sempre più capitali per la ricerca di nuovi farmaci, che a loro volta debbono essere testati, promossi, alimentando un enorme circuito economico. Il rischio è che la difesa di alcuni principi, tipici delle corde europee, una soffocante burocrazia, una malcelata insofferenza verso l'Industria e le sue esigenze, releghi l'Europa al ruolo di puro mercato di consumo, con gaps di know-how sempre più ampi con gli USA. Attenzione, il meglio, spesso, è nemico del bene!

Luca Puccetti

## Exenatide, un nuovo farmaco per il diabete tipo 2

In un primo studio [1] 360 pazienti affetti da diabete tipo 2, non controllati dal punto di vista glicometabolico con la sola metformina, sono stati randomizzati a placebo oppure a exenatide (5 o 10 microg x 2 volte al giorno per via sottocutanea). La somministrazione di metformina veniva continuata. Dopo 30 settimane mentre l'HbA1C aumentò dello 0.1% nel gruppo placebo si ridusse nel gruppo exenatide dello 0.4% per la dose più bassa e dello 0.8% per la dose più elevata. Il trattamento attivo produsse anche una minor oscillazione dei picchi post-prandiali di glicemia e una maggior perdita di peso. In un secondo studio [2] in cui erano stati arruolati 33 pazienti non controllati dalla terapia di associazione (sulfonilurea + metformina), l'exenatide produsse dei risultati simili.

### Fonte:

1. Diabetes Care 2005 May; 28:1092-100.
2. Kendall DM et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonilurea. Diabetes Care 2005 May; 28:1083-91.

### Commento di Renato Rossi

Il peptide 1 glucagon-like (GLP-1) viene prodotto a livello intestinale in risposta ai pasti e possiede diversi effetti antidiabetici grazie ad un'azione di stimolo sulla secrezione insulinica. L'exenatide agisce come un agonista dei recettori del GLP-1. Nei due studi recensiti su questa pillola il farmaco si dimostra moderatamente efficace nel migliorare il controllo glicometabolico in pazienti con diabe-

te tipo 2 non ben controllati dalla terapia orale classica. Si tratta di un'altra opzione terapeutica, recentemente approvata dalla FDA, che va ad aggiungersi a quelle già disponibili. Il farmaco ha dimostrato di provocare frequentemente nausea che però tende a ridursi nel tempo mentre non sono stati segnalati episodi ipoglicemici allarmanti. La necessità di dover ricorrere alla somministrazione sottocutanea può costituire una limitazione perchè potrebbe non risultare molto gradito ad alcuni pazienti. Non sappiamo inoltre la sicurezza a lungo termine di trattamenti prolungati nè sono noti gli effetti sulle complicanze micro e macrovascolari del diabete. Sarebbe stato comunque più interessante se il confronto, invece che contro placebo, fosse avvenuto versus insulina.



## News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale) di Marco Venuti

**Nasonex, Rinelon** - Estese le indicazioni terapeutiche a:  
"trattamento dei polipi nasali in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età".

**Cedax** - Modificate l'indicazione terapeutica e la posologia:  
a) sostituita l'indicazione «polmonite» con l'indicazione «polmonite primaria acquisita in comunità»

b) la dose massima giornaliera nei bambini non deve superare i 400 mg/die; nei pazienti con insufficienza renale in trattamento dialitico può rendersi necessario un aggiustamento della dose.

**Emoclot** - Modificata l'indicazione terapeutica; la nuova indicazione terapeutica è:  
"trattamento e profilassi delle emorragie

in pazienti affetti da emofilia A (deficienza congenita di fattore VIII); trattamento della deficienza acquisita di fattore VIII; trattamento di emofilici con anticorpi contro il fattore VIII."

## Le statine possono ridurre il rischio di cancro mammario?

Al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology, tenutosi ad Orlando, è stato presentato uno studio osservazionale retrospettivo caso-controllo che suggerisce che l'uso delle statine è associato ad una riduzione del rischio di cancro mammario.

Nello studio sono state paragonate 556 donne con anamnesi positiva per neoplasia mammaria (casi) e 39.865 donne senza neoplasia (controlli). L'età media era di 58 anni e le statine venivano usate dall'11.8% delle partecipanti.

Dallo studio emerge che l'uso di statine è associato ad una riduzione del rischio di ammalarsi di cancro della mammella del 51% (OR 0.49; P < 0.0001). Dai dati esaminati emerge anche che l'età, il fumo, l'uso di alcol e il diabete sono tutti fattori associati ad un aumento del rischio. Al meeting sono stati presentati altri studi osservazionali che lasciano

supporre che le statine possano ridurre il rischio di cancro del polmone, della prostata e del colon-retto di circa il 50%.

**Fonte:**  
ASCO, Meeting annuale 15 maggio 2005. Abstracts n. 514, 1004, 3530.

Commento di **Renato Rossi**

Dopo la presentazione di questi studi si può essere tentati di dire che finalmente è stata trovata la pillola magica che agisce contro i tumori. Dovremmo quindi usare le statine come chemioterapia preventiva? Prima di lasciarsi prendere dal troppo entusiasmo sarà utile ricordare che si tratta di studi osservazionali e, come è stato ripetuto più volte, non è possibile eliminare e tener conto di tutti i fattori di confondimento che possono portare a bias statistici.

Inoltre nello studio citato (per ammissione degli stessi autori) non sono stati

considerati fattori che sono noti per essere associati ad un aumento del rischio di cancro mammario come la familiarità e l'uso di terapia ormonale sostitutiva. Però l'ipotesi che le statine possano avere un ruolo preventivo in campo oncologico potrebbe avere una sua consistenza (azione antiproliferativa? antinfiammatoria?) e questi studi dovrebbero servire come stimolo per RCT disegnati ad hoc. C'è stata per qualche tempo la preoccupazione che le statine potessero aumentare il rischio di neoplasie ma i dati derivanti dagli studi di intervento erano contrastanti. Una meta-analisi degli RCT nel 2002 non aveva comunque dimostrato nessun aumento del rischio globale di tumore nei soggetti trattati con statine [1]. I risultati degli studi osservazionali in questo senso appaiono tranquillizzanti.

1. Lancet 2002 Nov 23; 360: 1623-1630

## La frequenza cardiaca durante test ergometrico predice la mortalità per morte improvvisa

*Una frequenza a riposo maggiore di 75 battiti a riposo od un incremento minore di 89 battiti pm durante l'esercizio od una diminuzione superiore di 25 battiti pm nella fase di recupero sono associati con aumento del rischio di morte improvvisa in uomini apparentemente sani ed asintomatici.*

5713 uomini in attività lavorativa, asintomatici (di età compresa tra 42 e 53 anni), senza evidenza clinica di malattia cardiovascolare, furono sottoposti a test ergometrico tra il 1967 e il 1972. Sono state considerate la frequenza a riposo, l'incremento della frequenza da quella a riposo a quella registrata all'acme dello sforzo, ed il decremento dall'acme a dopo un minuto dal termine dello sforzo.

Durante il follow-up della durata di 23 anni, 81 soggetti morirono improvvisamente. Il rischio di morte improvvisa

per infarto miocardico è risultato aumentato nei soggetti con frequenza a riposo maggiore di 75 battiti al minuto (RR: 3.92; 95% CI, 1.91 - 8.00); in quelli con incremento durante l'esercizio inferiore a 89 battiti al minuto (RR, 6.18; 95% CI, 2.37 - 16.11); ed in quelli con un decremento della frequenza cardiaca inferiore a 25 battiti per minuto dall'acme al termine dello sforzo (RR, 2.20; 95% CI, 1.02 - 4.74). Le tre variabili sono risultate debolmente associate anche con il rischio di morte per tutte le cause.

**Fonte:** NEJM 2005;352:1951-1958.

La registrazione di un semplice parametro come la frequenza cardiaca rappresenta un elemento per la valutazione del rischio di morte improvvisa ed anche del rischio di morte per ogni causa in uomini apparentemente sani all'esame clinico. La riduzione della variabilità della fre-

quenza cardiaca dopo IMA è un indice dell'equilibrio autonomico e sembra rivestire un ruolo particolarmente significativo nella valutazione del rischio di aritmie ventricolari maligne e dunque di morte improvvisa. Inoltre molti studi hanno valutato la capacità predittiva della frequenza cardiaca in soggetti con patologia cardiaca. In particolare in questo studio appare dimensionalmente importante il rischio relativo nei soggetti che presentano una limitata capacità di aumentare la loro frequenza cardiaca sotto sforzo e questo può infatti essere una stima della loro scarsa riserva cardiaca e di una disfunzione del tono parasimpatico. La rilevanza dello studio è che tali parametri sono predittivi di morte improvvisa e persino di morte per tutte le cause in una popolazione maschile di lavoratori apparentemente sani.

## PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE mese di ottobre-novembre 2005 di Marco Venuti

*Il testo integrale dei documenti citati è fornita da "Medico & Leggi" di Marco Venuti: essa è libera fino al giorno 23.12.2005. Per consultarli, cliccare <http://www.medicoeleggi.it/pillole/mensili/pilloledicembre05.htm>*

### **Legge n. 219 del 21 ottobre 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 251 del 27 ottobre 2005)**

#### **NUOVA DISCIPLINA DELLE ATTIVITA' TRASFUSIONALI E DELLA PRODUZIONE NAZIONALE DEGLI EMODERIVATI**

Con questa legge vengono definite le linee generali cui devono conformarsi le attività trasfusionali e quelle relative alla produzione di emoderivati. Vengono prese in esame a) l'organizzazione del sistema trasfusionale, b) le disposizioni riguardanti le associazioni e le federazioni di donatori, b) la programmazione delle attività trasfusionali, d) le misure per il coordinamento e quelle per l'autosufficienza nazionale, e) i requisiti necessari per l'autorizzazione e l'accreditamento delle strutture trasfusionali, f) le norme per garantire la qualità e e la sicurezza del sangue e dei suoi derivati. Vengono anche stabilite le sanzioni per attività svolte in contrasto con le disposizioni introdotte da questa legge.

### **Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 20 ottobre 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 251 del 27 ottobre 2005)**

#### **MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI FLUOXETINA, FLUVOXAMINA, SERTRALINA, PAROXETINA, CITALOPRAM, ESCITALOPRAM, VENLAFAXINA, MIANSERINA, MILNACIPRAN, REBOXETINA E MIRTAZAPINA**

Con questo provvedimento viene chiaramente stabilito che questi farmaci non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni, a causa della maggiore incidenza di comportamenti suicidari e ostilità osservati in questa fascia di età. Non solo, viene richiamata pure l'atten-

zione sul fatto che non sono disponibili dati, sulla sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti, del trattamento con questi farmaci per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale. Se nonostante ciò si dovesse comunque verificare la necessità di una loro somministrazione, il giovane deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari.

### **Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 28 ottobre 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 261 del 9 novembre 2005)**

#### **MODALITA' DI PRESCRIZIONE, DISPENSAZIONE E DISTRIBUZIONE DI MEDICINALI CONTENENTI ISOTRETINOINA AD USO SISTEMICO ED IMPLEMENTAZIONE DI UN PROGRAMMA DI PREVENZIONE DEL RISCHIO TERATOGENO**

Al fine di contenere il più possibile il rischio teratogeno legato all'assunzione dell'isotretinoina (farmaco utilizzato per il trattamento delle forme gravi di acne), la sua prescrizione e dispensazione viene subordinata ad un sistema di controllo particolarmente severo nel quale sono coinvolti sia il medico che il farmacista. E' richiesta anche la collaborazione attiva del paziente, che dovrà esso stesso sottostare ad alcune regole particolarmente rigide, soprattutto se di sesso femminile.

Il provvedimento riporta, negli allegati, la modulistica da distribuire al paziente e le schede da utilizzarsi per il monitoraggio della prescrizione.

### **Comunicato dell'Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni - ARAN (Gazzetta Ufficiale n. 264 del 12 novembre 2005, Suppl. Ordinario n. 182)**

#### **CONTRATTO COLLETTIVO NAZIONALE DI LAVORO DELL'AREA DELLA DIRIGENZA MEDICO-VETERINARIA DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE - PARTE NORMATIVA QUA-**

### **DRIENNIO 2002-2005 E PARTE ECONOMICA BIENNIO 2002-2003**

Trattasi del contratto dei medici ospedalieri.

### **Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 14 novembre 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 269 del 18 novembre 2005)**

#### **ANNULLAMENTO E SOSTITUZIONE DELLA DETERMINAZIONE 27 OTTOBRE 2005, RECANTE: «MODIFICHE ALLA DETERMINAZIONE 29 OTTOBRE 2004 "NOTE AIFA 2004 (REVISIONE DELLE NOTE CUF)»**

Nell'ultimo mese sono stati pubblicati due provvedimenti di modifica delle note AIFA n. 13 e n. 79: il primo provvedimento, poi sostituito da questo ora citato, presentava un errore a carico della nota 13 (per questo motivo non viene citato in questa sede).

In definitiva, le modifiche apportate alle note AIFA citate consistono:

Nota 13 - Tra le statine vengono aggiunte la lovastatina e l'associazione simvastatina + ezetimide. Per quanto riguarda l'associazione simvastatina + ezetimide, essa diventa prescrivibile SSN sia nelle dislipidemie familiari che nell'ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta; fare attenzione, però, in quanto la prescrivibilità SSN di questa associazione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie.

Nota 79 - Il ranelato di stronzio diventa prescrivibile SSN a) nella profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa con pregresse fratture vertebrali .... o del femore non dovute a traumi efficienti e b) nelle donne che non tollerano il trattamento con bisosfonati o in cui il trattamento con bifosfonati è controindicato.

## Emotrasfusioni: risarcimento mancato se non evitabile il danno

Il Ministero non risponde del danno per emotrasfusioni se avvenuti anteriormente alla materiale possibilità di evitarli

La Cassazione Civile, sez. III, ha stabilito (sentenza n. 11609 del 31/5/2005) che non è configurabile la responsabilità civile del Ministero della Sanità nei confronti di soggetti che risultano contagiati dai virus HIV, HBC e HCV a seguito di trasfusioni e somministrazione di emoderivati in relazione a condotte tenute anteriormente alla prevedibilità dei virus e alla possibilità materiale di rilevarne l'esistenza con appositi controlli, mancando il nesso causale tra condotta ed evento.

La Corte ha sottolineato come sia a carico dei danneggiati e non del Ministero convenuto l'onere della prova in merito all'epoca di conoscenza da parte della comunità scientifica internazionale dei detti virus e dei metodi di individuazione e quindi delle date a partire dalle quali le specifiche infezioni virali erano trasmissibili, in quanto in materia di responsabilità da fatto illecito l'ambiguità e l'incertezza degli elementi che sorreggono la pretesa del danneggiato non possono risolversi in danno della parte che non è tenuta all'onere della prova.

L'applicazione della legge n. 210/2005 che riconosce il diritto all'equo indennizzo a titolo di solidarietà sociale in favore dei soggetti che hanno contratto le infezioni virali da HIV, HBV, HCV da emotrasfusioni o di assunzioni di emoderivati non esclude che si possa procedere all'accertamento della responsabilità aquiliana per riconoscimento del diritto al risarcimento del danno ex 2043 c.c.

I limiti cronologici individuati dalla Corte sono, rispettivamente, il 1978 per i casi di infezioni da virus dell'epatite B, il 1985 per l'HIV, il 1988 per l'HCV.

DZ- GZ

Fonte: IPSOA

## Uso pregresso steroidi riduce efficacia colchicina in pericardite

*L'uso pregresso di steroidi riduce l'efficacia preventiva della colchicina nella pericardite recidivante.*

Sono stati considerati in uno studio multicentrico retrospettivo 119 pazienti trattati con colchicina dopo due recidive di pericardite. Nel corso del trattamento solo il 18 per cento dei pazienti ha avuto nuove recidive, osservate invece nel 30 per cento dopo la sospensione della cura. Le ricadute sono risultate più frequenti nei maschi che nelle femmine (36 vs. 17%,  $P=0.046$ ), e nei pazienti che avevano fatto uso di steroidi (43 vs. 13%,  $P=0.02$ ).

**Fonte:** Eur. Heart J., April 2005; 26: 723 - 727

Commento di Luca Puccetti

La pericardite recidivante si presenta sotto 2 forme: l'intermittente in cui ci sono periodi liberi da sintomi e la continua, in cui la sospensione della terapia si associa invariabilmente ad una recidiva. La task force per lo studio delle malattie del pericardio ha stabilito delle linee guida per il trattamento della pericardite recidivante (1). Le raccomandazioni per la fase acuta sono il riposo e l'impiego di FANS, escludendo l'indometacina per l'azione vasocostrittiva sul circolo coronarico. È stato sottolineato il

ruolo della colchicina, in quanto efficace anche nei casi in cui sia i FANS che i corticosteroidi falliscono nel prevenire le recidive. Nei casi in cui sia necessario usare la colchicina sono stati raccomandati fino a 2 mg/die nei casi refrattari. È di particolare importanza escludere una causa virale o batterica. La metodica più affidabile è la biopsia pericardica o l'esame del liquido pericardico. Pertanto l'impiego di corticosteroidi è giustificato solo nei pazienti molto gravi o con ripetute e frequenti crisi ed in tali casi la dose raccomandata è di 1-1.5 mg/kg prednisone per almeno 1 mese. Gli errori più frequenti sono l'impiego di dosi troppo basse o la riduzione troppo rapida degli steroidi. Nei casi refrattari possono essere aggiunte azatioprina (75-100 mg/die) o ciclofosfamide. La pericardiectomia è indicata solo nei casi molto gravi resistenti alla terapia medica. Il presente studio indica che trattare con eccessiva facilità con corticosteroidi le pericarditi può inficiare l'efficacia della colchicina rivelatasi un'arma importante nel trattamento della pericardite recidivante. Gli steroidi potrebbero giocare un ruolo particolarmente negativo nelle forme infettive favorendo la persistenza dell'agente eziologico e dunque la cronicizzazione della pericardite. È interessante notare che il registro del-

le pericarditi di Marburg dal 1989 al 2002 (n=260, 156 maschi, età  $5-6.5\pm 14.9$  anni) ha dimostrato che l'eziologia della pericardite è: virale nel 1-3.5%, batterica nel 9.3% (2.3% Borrelia burgdorferi, 3.7% tubercolosi, 3.3% altri agenti), linfocitaria nel 9.8%, autoimmune nel 12.6%, neoplastica o attinica nei restanti casi (2).

In 5 anni, facendo riferimento alle forme non neoplastiche, un versamento pericardico è stato riscontrato solo in 15 sui 248 pazienti trattati con triamcinolone intrapericardico e colchicina per os. In 5 dei 15 casi recidivati l'eziologia infettiva era stata esclusa in base ai primi esami e poi scoperta solo successivamente analizzando con tecnica PCR il pericardio. Dunque si conferma l'importanza di una precisa diagnosi eziologica onde evitare trattamenti incongrui che potrebbero addirittura facilitare la cronicizzazione del quadro. Rimane da dire che anche la colchicina non è esente da effetti collaterali, oltre alla ben nota diarrea, occorre prestare attenzione ai pazienti con funzione renale compromessa e non è infrequente assistere ad un innalzamento delle transaminasi.

1) Eur Heart J 2004; 25:587-610  
2) Heart 2003;89:1096-1103

## Due neuroni? Sì, grazie!

È noto che l'apprendimento, ossia la modificazione di vecchi schemi comportamentali mediante l'acquisizione o l'integrazione delle nuove esperienze con le vecchie, comincia da poco dopo la nascita e prosegue per buona parte della vita.

Ma a livello neurologico, cosa succede quando apprendiamo qualcosa? Come codifichiamo l'esperienza vissuta e cometa relazioniamo alle esperienze passate? È noto che la maggior parte delle sinapsi tra i neuroni si forma subito dopo la nascita, in una maniera apparentemente casuale ed in gran soprannumero. In definitiva abbiamo una rete neurale dove tutto è connesso con tutto. Chiamate disfunzionali, le sinapsi di troppo devono essere eliminate, per poter mantenere i collegamenti giusti e significativi della rete, ma come selezionare le sinapsi funzionali da quelle "errate"? I processi di apprendimento intervengono come selezionatori. Se inizialmente si credeva che i suddetti processi servis-

sero a creare sinapsi significative fra i neuroni, tramite uno studio sui topi Wen-Biao Gan e collaboratori (New York University School of Medicine) hanno invece dimostrato che l'apprendimento ha la funzione primaria di eliminare le sinapsi in eccesso. Per arrivare a questo risultato, gli scienziati hanno modificato la capacità di esperire l'ambiente esterno di un gruppo di topi, tagliando loro i baffi. Vivendo in luoghi scarsamente illuminati, per i topi i baffi sono il principale veicolo sensoriale per l'esplorazione del mondo circostante.

L'impatto di questa manipolazione è stato quindi misurato mediante un microscopio elettronico, usato per visualizzare il numero delle sinapsi nelle zone del cervello dove vengono elaborati gli stimoli afferenti dai baffi.

I risultati sono i seguenti:

In confronto al gruppo di controllo, che non ha subito manipolazioni di alcun tipo i topi manipolati hanno subito un

significativo rallentamento nell'eliminazione delle sinapsi in eccesso. La differenza era inoltre più marcata nei topi giovani che in quelli adulti. Se però ai baffi veniva dato il tempo di crescere nuovamente, la differenza veniva recuperata velocemente. Ma solo se la ricrescita dei baffi veniva consentita nell'età dello sviluppo. Se infatti restavano senza baffi fino all'età adulta, il numero delle sinapsi restava comunque in soprannumero. Dal momento che tutti i mammiferi hanno uno sviluppo cerebrale dello stesso tipo, lecito ipotizzare che i meccanismi di apprendimento nei topi possano essere applicabili anche negli altri mammiferi, uomo incluso. Dobbiamo però tenere conto del fatto che non sono stati fatti studi atti ad analizzare cosa comportino, a livello sia neurologico che sociale, le sinapsi eccedenti, e non sappiamo quindi cosa comporti avere più connessioni della norma.

Guido Zamperini

Fonte: Le scienze N. 446; Ott. 2005

## Il punto sulla terapia con testosterone negli anziani: si ripete la storia degli estrogeni?

In una recente pillola abbiamo riferito di uno studio che suggerisce un ruolo del testosterone nel ridurre il rischio di aterosclerosi carotidea. Vale quindi la pena di fare il punto sull'argomento. Una ridotta produzione di testosterone si verifica in circa il 30% degli uomini dopo i 55 anni ed è associata ad una riduzione della massa muscolare, della densità ossea, della libido. Sintomi da carenza testosterone possono essere anoressia, affaticabilità e irritabilità, depressione. La somministrazione di testosterone potrebbe, in alcuni casi, migliorare la densità minerale ossea e ridurre il rischio di frattura. Per contro si teme che una terapia di questo tipo possa aumentare l'incidenza di patologie prostatiche [1]. Uno studio suggerisce che le concentrazioni di testosterone libero sono ridotte negli uomini che sviluppano una demenza di Alzheimer e che tale riduzione avviene prima della diagnosi. Non è noto però se livelli più elevati di testosterone offrano una qualche protezione contro la malattia [2]. Sicuramente la somministrazione esogena di testosterone può essere attraente per alcuni soggetti e forse anche per i medici tuttavia per ora non ci sono prove che possa essere di una qualche utilità [3]. Soprattutto non dobbiamo correre il rischio di comportarci come per la terapia ormonale

la sostitutiva che veniva ampiamente consigliata alle donne in menopausa pur in assenza di studi clinici randomizzati e controllati fino a che il recente studio WHI ha chiarito che la TOS ha un profilo di rischio che supera i benefici. Contrariamente a quanto avviene nella donna per gli estrogeni, la diminuzione del testosterone si verifica gradualmente nel corso di parecchi anni: a 30 anni la concentrazione media plasmatica di testosterone è di circa 600 ng/dL mentre a 80 anni è di 400 ng/dL. Non è noto però se tale riduzione sia fisiologica (nel qual caso potrebbe portare anche a benefici sulla salute) o patologica (e quindi produrre danni come la diminuzione della densità ossea, della massa muscolare, dell'energia fisica e della libido). In alcuni studi preliminari il testosterone somministrato ad anziani ha portato ad un aumento della massa magra, a una riduzione di quella grassa e a un modesto incremento della densità minerale ossea. Però non sono chiari i benefici sulla forza muscolare e sulla libido né è noto se si abbia una riduzione delle fratture.

Non è nota neppure la sicurezza a lungo termine di tale terapia che potrebbe aggravare o provocare patologie ormonodipendenti come l'ipertrofia o il cancro prostatico.

Vi è quindi qualche spazio, attualmente, per un uso terapeutico del testosterone? Forse si nei casi di ipogonadismo primitivo però i criteri per la diagnosi dovrebbero essere, negli anziani, molto rigidi (testosterone totale < 200 ng/dL in almeno tre determinazioni - meno affidabile il dosaggio del testosterone libero - associato a concentrazioni elevate di LH). I pazienti in terapia sostitutiva devono essere attentamente monitorati; per ora sembra prudente limitarsi a mantenere la concentrazione di testosterone attorno ai 300 ng/dL. Inoltre i pazienti, prima di iniziare il trattamento dovrebbero essere screenati per patologia prostatica e successivamente seguiti sotto questo aspetto.

In ogni caso si tratta di una terapia da valutare attentamente fino a che non saranno disponibili nuovi dati sulla sua efficacia e sicurezza a lungo termine.

1. J Clin Endocrinol Metab 2004 Feb; 89:503-510
2. Neurology 2004 Jan 29; 62:188-193
3. N Engl J Med 2004 Jan 29; 350:440-442

Renato Rossi

## Il danno va risarcito anche se non c'è reato

*In sede di responsabilità civile la liquidazione del danno non patrimoniale non presuppone l'accertamento di un fatto come reato.*

Una Casa di cura e due medici che ivi prestavano la loro opera sono stati citati dal genitore di una ragazza chiedendone la condanna in solido al risarcimento dei danni patiti per la morte della figlia.

L'attore ha dichiarato che quest'ultima, dopo un incidente stradale, era stata ricoverata presso la Casa di cura, dove era deceduta per shock anafilattico causato da iniezione di siero antitetanico, praticato nonostante fosse stata resa nota la sua allergia.

I convenuti si sono costituiti in giudizio. La Casa di cura ha negato ogni sua responsabilità, adducendo che la morte era stata provocata dalle lesioni subite dalla paziente in seguito all'incidente stradale di cui era rimasta vittima. Uno dei due medici citati, premesso che in sede penale non era stata accertata la causa della morte, ha dichiarato di essere intervenuto la mattina successiva al ricovero della paziente, praticando una prova di siero profilassi antitetanica con pomfo primitivo ed utilizzando siero non umano fornito dalla Casa di cura.

L'altro medico citato ha negato anch'egli di essere responsabile della morte della paziente. La domanda è stata accolta dal tribunale civile che ha condannato i convenuti in solido al risarcimento dei danni, liquidati in lire 200milioni in favore di ciascuno dei genitori. La decisione è stata confermata dalla Corte di appello di Roma, che ha dichiarato che la morte di Paola P., soggetto ad alto rischio allergico, era stata cagionata da grave shock anafilattico provocato dall'iniezione di siero eterologo colpevolmente prescritto e praticato dai dottori. La Corte di appello di Roma ha condiviso il giudizio del tribunale, che aveva indicato la

causa della morte nello shock anafilattico da inoculazione di siero antitetanico, fondando tale conclusione sull'accertamento che il malore era insorto immediatamente dopo l'inoculazione del siero. Secondo la Corte di merito, inoltre, la responsabilità dell'evento mortale non doveva essere attribuita soltanto ai medici che avevano prescritto l'inoculazione, ma anche alla Casa di cura, sia per la sua colpa concorrente con quella dei medici, sia perchè non si era munita di siero umano, più sicuro di quello animale effettivamente praticato.

La Casa di cura ha proposto ricorso per Cassazione che lo ha rigettato con sentenza 01/07/2005/ n. 14107 motivando che la liquidazione del danno non patrimoniale non presuppone l'accertamento di un fatto reato e che alla risarcibilità di questa forma di danno non osta il mancato positivo accertamento della colpa dell'autore del danno, se essa debba ritenersi sussistente in base ad una presunzione di legge e se, ricorrendo la colpa, il fatto sarebbe qualificabile come reato (Cass. 12 maggio 2003, n. 7281) e che non ostano neppure la mancanza di un accertamento in concreto della colpa dell'autore del danno o la non qualificazione del fatto dannoso in termini di reato (Cass. 6 agosto 2004, n. 15179).

In tema di responsabilità civile derivante da illecito civile, inoltre, sorge a carico del danneggiante l'obbligazione del risarcimento del danno, intesa a rimettere il danneggiato o i suoi aventi causa nella stessa condizione economica in cui si sarebbero trovati se l'illecito non fosse stato compiuto: cosiddetto debito di valore, che è liquidato indipendentemente da una specifica richiesta di parte. Vale a dire che i debiti cosiddetti di valore comportano la diretta liquidazione del danno ai valori monetari attuali.

Fonte: Diritto Sanitario.net

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

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

*Infatti l'inabilità lavorativa, che riguarda la ripresa del lavoro, non corrisponde necessariamente alla "durata della malattia" che invece interessa le eventuali società assicurative. In altre parole il paziente, pur essendo ancora "malato" (e cioè affetto da un processo patologico ancora in fase evolutiva) potrebbe tuttavia aver recuperato la sua idoneità lavorativa e quindi aver ripreso la propria attività. Quindi i certificati di malattia per infortunio o per postumi di sinistro non devono corrispondere necessariamente al periodo di riposo dal lavoro ma possono essere stilati, ovviamente se corrispondenti al vero, anche per soggetti che abbiano ripreso il lavoro.*

### Redazione

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

### Per riceverla gratuitamente:

Scrivere a  
 d.zamperini@fastwebnet.it  
 Cell. 333/5961678

### Archivio precedente:

Oltre 2.000 articoli e varie risorse su <http://www.pillole.org/>  
 (sito completo e aggiornato)  
 O su <http://www.scienzaeprofessione.it>

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

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

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

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

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

### Indice (continua)

Emotrasfusioni: regole per il risarcimento Pag. 11

Uso pregresso steroidi riduce efficacia colchicina in pericardite Pag. 11

Piu' Q.I. e meno neuroni? Si! Pag. 12

Testosterone negli anziani: si ripete la storia degli estrogeni? Pag. 12

Il danno va risarcito anche se non c'è reato Pag. 13

Cosa faccio se... mi chiedono certificati dopo un infortunio... Pag. 13