

# SCIENZA E PROFESSIONE

Anno 2 numero 21

Luglio 2006

## Indice

<b>Effetto nefroprotettivo di aceinibitori e sartani: quanto sono forti le evidenze di letteratura?</b>	Pag. 2
<b>Sulfaniluree e mortalità</b>	Pag. 2
<b>Il contratto emotivo: amore e disaffezione per il proprio lavoro</b>	Pag. 3
<b>GERD: prima tratta e poi richiedi l'endoscopia</b>	Pag. 3
<b>Screening dell'emocromatosi: nessuna evidenza nè a favore nè contro</b>	Pag. 4
<b>L' emicrania e' una spia di cardiopatia?</b>	Pag. 4
<b>L' appropriatezza non si misura dalle medie aritmetiche</b>	Pag. 5
<b>Fibre alimentari e rischio di cancro del colon</b>	Pag. 6
<b>Trattamento medico delle arteriopatie periferiche</b>	Pag. 6
<b>Linea dura sul rispetto delle indicazioni "ufficiali" dei farmaci</b>	Pag. 7
<b>Il Viagra aiuta il cuore a sopportare lo stress</b>	Pag. 7
<b>Linee guida 2005 sulla dispepsia</b>	Pag. 8
<b>Malattie acute dopo un viaggio</b>	Pag. 8
<b>Vasodilatatori inutili nella insufficienza aortica asintomatica</b>	Pag. 9
<b>Trattamento della tosse cronica da reflusso gastro-esofageo</b>	Pag. 9
<b>Linee guida per l'episiotomia</b>	Pag. 10
<b>Nello stroke valori troppo bassi di pressione possono essere pericolosi</b>	Pag. 10
<b>Le tecniche di riproduzione assistita possono aumentare il rischio di esiti gravidici negativi</b>	Pag. 11
<b>Inasprimento delle pene per i pirati della strada</b>	Pag. 11
<b>Sempre piu' ricerche cliniche fasulle: un articolo su Lancet</b>	Pag. 12
<b>La falsa memoria: eppure mi sembrava vero...</b>	Pag. 12
<b>PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE</b>	Pag. 13
<b>Videogiochi, la nuova droga</b>	Pag. 14

Mensile di informazione e varie attualita'  
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 registrata delle "PILLOLE" DI  
MEDICINA TELEMATICA" attive dal  
1998

<http://www.scienzaeprofessione.it>

**Patrocinate da**

**O.M. della Provincia di Padova  
SIMG-Roma**

**A. S. M. L. U. C. (Associazione Specialisti in Medicina Legale dell' Università' Cattolica)**

**Medico&Leggi**

**Redazione**

**Luca Puccetti (webmaster)**

**Marco Venuti (agg. legale)**

**Renato Rossi (coordinatore)**

**Giuseppe Ressa (redattore)**

**Guido Zamperini (redattore)**

**Daniele Zamperini (D.R.)**

**Per riceverla gratuitamente:**

Scrivere a [d.zamperini@fastwebnet.it](mailto:d.zamperini@fastwebnet.it)  
Cell. 333/5961678

**Archivio completo:**

Oltre 4000 articoli e varie risorse  
su <http://www.pillole.org/>

**Contenuti selezionati:**

[www.scienzaeprofessione.it](http://www.scienzaeprofessione.it)

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

**Per proporre articoli o collaborazioni  
scrivere alla redazione**

Cambiano alcune norme sulla prescrizione dei farmaci, sull' attivita' delle Aziende Farmaceutiche, sulla ricettazione dei farmaci, sulle regole per l' organizzazione di Convegni e Congressi. Ne riportiamo alcuni passi.

Per approfondire, vedi su [www.pillole.org](http://www.pillole.org)

La legge (testo integrale) su [www.medicoeleggi.it](http://www.medicoeleggi.it)

## Effetto nefroprotettivo di aceinibitori e sartani: quanto sono forti le evidenze di letteratura?

La presente di meta-analisi si proponeva di valutare quanto sia provata dalla letteratura la raccomandazione di usare aceinibitori e sartani (ARB) negli ipertesi con nefropatia.

Sono stati ricercati in vari database elettronici gli RCT pubblicati fino al gennaio 2005 in cui erano valutati vari farmaci antipertensivi oltre ad outcomes renali, scorporando i trials in cui aceinibitori e ARB erano confrontati con placebo da quelli in cui venivano paragonati con altri antipertensivi.

Rispetto agli altri antipertensivi gli aceinibitori e gli ARB riducono in modo non significativo il rischio di raddoppiamento della creatinina (RR 0,71; IC95% 0,49-1,04) e in maniera marginalmente significativa il rischio di nefropatia terminale (RR 0,87; IC95% 0,75-0,99). Se si ana-

lizzano questi dati in base alla ampiezza degli studi si nota che il beneficio è minore negli studi più ampi.

Nei pazienti con nefropatia diabetica sia gli aceinibitori che gli ARB non producono, rispetto ad altri antipertensivi, nessuna riduzione del rischio di raddoppiamento della creatinina (RR 1,09; IC95% 0,55-2,15) o di comparsa di nefropatia terminale (RR 0,89; IC95% 0,74-1,07).

Rispetto al placebo invece sia aceinibitori che ARB mostrano un maggior beneficio su tutti gli outcomes renali considerati ma si deve tener conto che in questo caso i soggetti trattati con farmaci avevano una riduzione sostanziale della pressione arteriosa rispetto a quelli di controllo, trattati con placebo.

Gli autori concludono che gli effetti nefroprotettivi degli aceinibitori e degli

ARB negli RCT verso placebo sono probabilmente dovuti alla riduzione della pressione mentre nei diabetici rimane non provato che essi abbiano una utilità addizionale oltre a quella ipotensiva; infine è incerto il grado di nefroprotezione dimostrato nelle nefropatie non diabetiche.

Ref:

Casas JP et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005 Dec 10; 366:2026-2033

In questo studio retrospettivo sono stati reclutati 5795 pazienti, identificati tramite un registro prescrittivo canadese per aver ricevuto una prima prescrizione di un antidiabetico orale. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti che usavano in combinazione anche insulina. L'età media dei partecipanti era di 66,3 anni (43,4% donne) e la durata media del follow-up fu di 4,6 anni. Le sulfaniluree di prima generazione erano usate solo da 120 soggetti, la glibemclamide (detta anche glyburide) in 4138 e la metformina in 1537. L'uso di dosi elevate di sulfaniluree era associato ad un aumento del rischio di morte: per le sulfaniluree di prima generazione l'HR era di 2,1 con un IC95% 1,0-4,7; per la glibemclamide l'HR era di 1,3 con IC95% 1,2-1,4. Non c'era invece alcun aumento per la metformina (HR 0,80; IC95% 0,7-1,1). Un'associazione simile si osservò per i decessi dovuti a eventi ischemici acuti.

Gli autori concludono che l'uso di alte dosi di sulfaniluree è associato ad un aumento della mortalità tra i diabetici di tipo 2.

Ref:

Simpson SH et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study *CMAJ* 2006 Jan 17; 174:169-174

Commento di Renato Rossi

Già studi precedenti, a partire dallo storico UGDP [1], avevano suggerito un'associazione tra uso di sulfaniluree ed aumento degli eventi cardiovascolari.

## Sulfaniluree e mortalità

Questo potrebbe dipendere dall'azione negativa delle sulfaniluree sui canali del potassio ATP-dipendenti del miocardio. Tuttavia lo studio UKPDS [2], a tutt'oggi il più importante studio sul diabete tipo 2, non mostrava alcun aumento della mortalità con l'uso delle sulfaniluree e anzi una riduzione degli eventi microvascolari. E' vero però che nell'UKPDS erano stati esclusi pazienti con cardiopatia conosciuta.

Un editorialista nota che sembra esservi una relazione di tipo causale tra dosi elevate di sulfaniluree e aumento della mortalità per cui questi farmaci dovrebbero essere usati come terza linea nella terapia del diabete dopo metformina e glitazoni, come consigliato d'altronde da alcune linee guida [3]: se si decide di usare una sulfanilurea egli consiglia di dare la preferenza ai prodotti più recenti che sembrano avere un effetto minore sui canali del potassio ATP-dipendenti del miocardio. A questa posizione vanno mosse alcune osservazioni:

1) anzitutto lo studio recensito in questa pillola non dimostra in maniera inequivocabile un nesso di tipo causa-effetto tra uso di dosi elevate di sulfaniluree e aumentata mortalità in quanto è di tipo retrospettivo e non aveva a disposizione i dati sulle condizioni cliniche dei pazienti, per cui si potrebbe anche ipotizzare che le dosi più elevate venivano usate nei diabetici più scompensati e più gravi  
2) il consiglio di retrocedere le sulfaniluree a farmaci di terza scelta lasciando il passo ai glitazoni, pur essendo preso da alcune linee guida, va ben valutato in

quanto anche per i glitazoni sono stati segnalati problemi di ritenzione idrica e di possibile scompenso [4].

Per il momento mi pare che la questione non sia ancora ben definita: in attesa di nuovi dati può essere comunque prudente evitare l'uso di dosi elevate di sulfaniluree: in caso di scarso controllo metabolico è preferibile passare ad un'associazione o eventualmente all'insulina.

Bibliografia

1. Meinert CL et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19(Suppl):789-830.
2. 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.
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003;27(Suppl 2):S1-140.
4. Nesto RW et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003 Dec 9; 108:2941-8.

## Il contratto emotivo

Perche' tanti lavoratori, soprattutto quelli di mezza eta', si sentono tanto attratti dall' idea del pensionamento?

Perche' solo importanti incentivi economici riscono a contrastare questa straripante tendenza?

E' probabile che cio' abbia una causa ben precisa: la modificazione di un contratto " in corso d' opera".

Diversi studiosi hanno ipotizzato che ogni persona, quando effettua il suo ingresso in una attivita' lavorativa, firmi DUE contratti: il contratto lavorativo vero e proprio (cartaceo) e un "contratto emotivo", interiore, che dice piu' o meno "io, nel lavoro, faro' questa e quest' altra cosa e ne ricevero' questo compenso, economico e morale".

Quando il contratto "cartaceo" viene modificato troppo radicalmente, esso viene a non coincidere piu' col contratto "emotivo" stipulato all' inizio, e l' interessato viene a trovarsi in una situazione di profondo disagio, fuori posto, frustrato.

Di qui l' insofferenza, la voglia di fuga, l' instaurarsi di meccanismi perversi negli anziani; i giovani spesso non comprendono questi atteggiamenti perche' il loro contratto emotivo e' invece piu' recente e quindi piu' aderente alle situazioni vigenti.

Per evitare questi contraccolpi emotivi,

bisognerebbe che i cambiamenti siano progressivi (non improvvisi), mediati e condivisi, in modo da permettere una riformulazione e un riadattamento del contratto emotivo piu' aderente al momento vigente.

Tale situazione viene vissuta in modo particolarmente intenso da alcune categorie professionali che hanno visto il loro ruolo sociale fortemente mutato e spesso penalizzato, come e' avvenuto per la categoria medica.

Per fare un esempio attinente appunto a tale categoria, si puo' risalire agli anni '70, allorché si diede applicazione alla Riforma Sanitaria che ridisegnava tutto il ruolo della Sanita' Pubblica e dei suoi componenti, con una totale rivoluzione della situazione: massimale di assistiti, passaggio dalla notula alla quota capitaria, e così via.

Eppure non vi furono eccessivi dissensi perche' la situazione era abbastanza deteriorata, la quota capitaria era già vigente in gran parte dell' Italia, il cambiamento era stato lungamente preparato a livello sindacale e politico, la transizione venne calibrata con un beneficio economico e organizzativo (guardia medica, con possibilità di riposo settimanale) ecc.

I cambiamenti intervenuti in questi ultimi anni e ancora in continua evoluzione, invece, sono stati eccessivamente rapidi,

non mediati a livello delle componenti di base ma quasi imposti dall' alto, vissuti come interessi personali di questa o quella minoranza, come obblighi sgraditi e non liberamente scelti, come totale rivoluzione del contratto emotivo stipulato all' inizio: "io faro' il medico di famiglia per curare la gente, instaurando un rapporto di confidenza e fiducia, ricevendo gratitudine e riconoscimento morale e sociale, e un buon compenso economico".

Ora il fatto di doversi associare piu' o meno per forza, di sentirsi intercambiabili, di avvertire il cedimento di quel rapporto medico-paziente, di sentirsi economicamente e legalmente "fragili" ha rotto la corrispondenza tra i due contratti.

Di qui la frustrazione di molti anziani; di qui la spaccatura interna della categoria, perche' una parte (i piu' giovani) non capisce i motivi dello scontento e si adegua a cio' che appare una situazione normalissima.

E' la conseguenza di una situazione generale, e non prerogativa della classe medica; le categorie dei "care givers" pero', in quanto piu' impegnate emotivamente nel rapporto con i pazienti-utenti, sono maggiormente soggetti alla frustrazione e alla sofferenza derivanti dal logoramento e dalla rivalutazione di questo rapporto. Guido Zamperini

## GERD: prima tratta e poi richiedi l'endoscopia

Una revisitazione clinica del reflusso gastro-esofageo pubblicata dal BMJ conclude che ci sono abbastanza evidenze sulla utilità dei farmaci che agiscono sopprimendo la secrezione acida ma mancano studi ampi e di buona qualità sui pazienti affetti da sintomi atipici ed esofagite non erosiva, nei quali la terapia medica sembra meno efficace.

Inoltre l'approccio diagnostico-terapeutico è in parte cambiato in questi ultimi anni: attualmente (come suggerito anche dalle linee guida del NICE, l'istituto inglese che valuta i pro e i contro dei vari trattamenti) si preferisce inizialmente trattare il paziente e in seguito eseguire un esame endoscopico. Da questa modalità di trattamento possono trarre beneficio soprattutto i pazienti con sintomi importanti ed endoscopia negativa.

### Ref:

Fox M and Forgas I. Gastro-

oesophageal reflux disease  
BMJ 2006 Jan 14; 332:88-93

### Commento di Renato Rossi

Vi è generale consenso che la diagnosi di reflusso gastro-esofageo sia principalmente clinica.

In effetti un reflusso con sintomi importanti può essere presente anche in assenza di un quadro endoscopico di esofagite. D'altra parte la manometria esofagea, ritenuta il gold-standard diagnostico, potrebbe risultare negativa perchè durante l'esame non si verificano episodi di reflusso essendo il fenomeno variabile. L' esofagogastrosopia potrebbe non venir prescritta, almeno in prima battuta e si può iniziare subito una terapia empirica antisecretivi (di solito un PPI). Tuttavia l'esame endoscopico diventa obbligatorio in caso di sintomi di allarme o se si ha risposta alla terapia o se le recidive frequenti e importanti; comunque quasi

sempre viene richiesta se non altro per tranquillizzare il paziente (e magari anche il medico) e per evidenziare la presenza di una eventuale esofagite associata o di esofago di Barrett.

La terapia con PPI risulta efficace nei casi tipici. Nella maggior parte dei casi possono bastare 4-6 settimane di trattamento con eventuale ripetizione in caso di recidiva ma talora si rendono necessari cicli più prolungati, anche di anni, perchè alla sospensione ricompaiono subito sintomi di reflusso.

Gli antisecretivi sembrano essere meno utili nel GERD con sintomi atipici come la tosse cronica[1].

### Bibliografia

1. Chang AB et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux . BMJ 2006 Jan 7; 332:11-17.

## Screening dell'emocromatosi: nessuna evidenza nè a favore nè contro

L'American College of Physicians (ACP) ha pubblicato le linee guida relative allo screening dell'emocromatosi.

La prevalenza della malattia è difficile da stabilire in quanto non ci sono criteri diagnostici universalmente accettati.

Per la diagnosi infatti possono essere usati criteri genetici (presenza della mutazione del gene HFE), criteri fenotipici oppure presenza di malattia a carico degli organi bersaglio.

Si ritiene che nella popolazione generale l'emocromatosi ereditaria abbia una prevalenza che varia da 0,18% a 0,59%, tuttavia la presenza di caratteristiche fenotipiche è molto più elevata. Le caratteristiche fenotipiche più comuni sono una saturazione aumentata della transferrina (che sarebbe presente nell'1%-6% della popolazione) e l'aumento della ferritina sierica (presente dall'11% al 22% della popolazione).

E' difficile stabilire il rischio di sviluppo di danni agli organi bersaglio nei soggetti asintomatici che hanno una mutazione del gene HFE o che presentano segni di sovraccarico marziale ai test di laboratorio. Lo screening genetico infatti attualmente non riesce a stabilire chi sarà a rischio di sviluppare una malattia clinicamente evidente.

Dai dati di letteratura risulta comunque che tutti i pazienti con emocromatosi e cirrosi hanno livelli di ferritina superiori a 1000 µg per L. Altri dati hanno dimostrato che vi è un aumento della mortalità totale quando la saturazione della transferrina supera il 55%. Tuttavia vi sono poche ricerche che hanno valutato sensibilità e specificità della saturazione della transferrina e della ferritina nella diagnosi di emocromatosi. Secondo uno studio livelli di saturazione della transferrina superiori al 55% associati a una ferritina

di almeno 200 µg per L hanno una sensibilità dell'86% nel diagnosticare una emocromatosi. Pazienti con questi valori dovrebbero essere inviati a valutazione specialistica presso un centro dedicato. Analizzando nel complesso i dati della letteratura l'APC ha potuto trarre le seguenti conclusioni:

- 1) ci sono prove insufficienti per poter fornire raccomandazioni circa lo screening nella popolazione generale
- 2) nei casi di sospetta emocromatosi ereditaria si devono dosare la ferritina sierica e determinare la saturazione della transferrina
- 3) nei pazienti con storia familiare positiva per emocromatosi oppure in quelli in cui si riscontra una ferritina o una saturazione della transferrina elevate il medico deve discutere i rischi, i benefici e i limiti del test genetico
- 4) sono necessarie ulteriori ricerche per definire quali siano i migliori test diagnostici, la migliore terapia e i criteri per stabilire la prognosi.

Ref:

Ann Intern Med 2005 Oct 4; 143:517-536

Commento di Renato Rossi

L'emocromatosi è una malattia su base genetica, autosomica recessiva a penetranza variabile, caratterizzata da un esagerato assorbimento intestinale di ferro. L'eccesso di ferro si deposita nei tessuti, soprattutto a livello di fegato, cuore e pancreas, e può causare una disfunzione di questi organi. La malattia comporta un aumentato rischio di cirrosi, epatocarcinoma, diabete tipo 2, scompenso cardiaco congestizio, ipogonadismo e morte. A livello genetico si possono riscontrare due mutazioni del gene HFE, conosciute

come C282Y e N63D.

In genere la maggior parte dei pazienti con emocromatosi clinicamente evidente è omozigote per la mutazione mentre in caso di eterozigosi lo sviluppo della malattia si verifica sporadicamente.

La mancanza di criteri diagnostici universalmente riconosciuti, l'impossibilità di predire quali soggetti portatori della mutazione andranno incontro a danni agli organi bersaglio e di studi prospettici adeguati sulla storia naturale della malattia non permettono di poter fornire raccomandazioni a favore o contro lo screening e limitano molto qualsiasi analisi di tipo costo/beneficio.

La terapia si basa essenzialmente sulla flebotomia. Non ci sono, però, studi randomizzati al riguardo mentre studi di tipo non controllato suggeriscono comunque dei possibili benefici, ma solo per la cirrosi e non per le altre patologie che possono derivare dalla malattia. Non è noto se la flebotomia precoce nei casi asintomatici possa prevenire lo sviluppo di danni agli organi bersaglio.

Insomma molte ombre e poche luci. Il messaggio principale che mi sembra si possa cogliere è quello di non eseguire lo screening se non vi sono ragioni anamnestiche o cliniche che lo giustificino perchè il riscontro di un test genetico positivo potrebbe portare a problematiche che non sappiamo per ora come affrontare. Ricordo che per determinare la percentuale di saturazione della transferrina si deve calcolare prima la TIBC con la formula: transferrina x 1,25. Successivamente si può arrivare alla percentuale di saturazione della transferrina usando la formula: sideremia/TIBC x 100. Una percentuale > 55% nell'uomo e > 50% nella donna deve far sospettare un' emocromatosi.

## Emicrania spia di cardiopatia?

Quasi metà dei pazienti affetti da emicrania con aura presenta pervietà del forame ovale.

I cardiologi e neurologi dell'University Hospital di Berna, in Svizzera, hanno analizzato un gruppo di pazienti mediante ecocardiografia transesofagea a contrasto. Dei 186 pazienti presi in esame, 93 avevano una storia di emicrania con aura da circa 18 anni, mentre 93 erano sani. I risultati indicano che 44 pazienti del gruppo con emicrania e 16 dei con-

trolli presentavano pervietà del forame ovale.

La notizia era stata anticipata anche da ricercatori italiani. Lo studio, pubblicato sulla rivista Neurological Sciences, aveva evidenziato la correlazione tra emicrania, ictus e presenza di forame ovale, che potrebbe giocare un ruolo patogenetico in entrambe le patologie. La pervietà del forame ovale può essere corretta chirurgicamente, e questo intervento potrebbe rappresentare un' opzione terapeutica valida nel trattamento dell'emicrania con

aura.

Fonte: BMJ 2005; 331: 800, doi:10.1136/bmj.331.7520.800-d.

## L'appropriatezza non si misura dalle medie aritmetiche

(da [www.pillole.org](http://www.pillole.org))

Il giudizio di 'appropriatezza prescrittiva' basato sulla definizione dei case-Mix individuali può addirittura stravolgere i risultati di un'analisi basata sul semplice scostamento da valori 'medi' di spesa o di consumo.

La necessità di individuare metodiche semplici ma efficaci per misurare il grado di complessità assistenziale di bacini di utenza diversi (Case-Mix) è importante non solo per l'economia sanitaria ma anche per la stessa ricerca clinica. La coesistenza di pluripatologie nello stesso paziente è in grado infatti di confondere i risultati dei trials e di limitare la generalizzabilità delle loro conclusioni ai pazienti più anziani o più malati [8,9]. Il Charlson Comorbidity Index è una metodica semplice e affidabile per misurare la comorbidità; il metodo è stato validato in numerose esperienze e i valori che produce risultano ben correlati con i dati di mortalità, morbilità e consumo di risorse sanitarie [1]. L'indice viene costruito in base alla presenza o meno nel singolo paziente di 19 patologie traccianti, ciascuna delle quali contribuisce allo score con un punteggio che può variare da 1 a 6; la somma dei punteggi riferibili alle malattie coesistenti in un soggetto viene quindi ponderata per l'età del paziente. L'intero range del Charlson 'age adjusted Index' è compreso tra 0 a 43 punti ed i suoi valori hanno dimostrato eccellente validità predittiva per un gran numero di outcome clinici in ambito oncologico, geriatrico e internistico [1, 11]. Nonostante l'ampiezza del range, uno score di Charlson uguale o superiore a 5 è in genere espressione di grave impegno clinico. Il calcolo del Charlson Comorbidity Index è rapido e semplice e può essere realizzato con strumenti a disposizione anche 'on line' [1]. È stato usato il Charlson Comorbidity Index per misurare la comorbidità entro l'ambito dei bacini di utenza in carico ai singoli medici di medicina generale. Una corretta definizione del Case-Mix individuale può consentire una 'definizione di congruità' del consumo di risorse sicuramente più equa di quanto offerto dalla cruda definizione dei 'tetti di consumo' [2] dei contratti aziendali. I sistemi di governo della spesa applicati alla medicina generale prevedono infatti definizioni del Case-Mix molto approssimative perché

basate esclusivamente sui dati ricavabili dalle singole ricette (età, sesso e tipologia di esenzione dal ticket sanitario).

Questi sistemi di governo utilizzano inoltre come solo i valori 'medi' di consumo determinati a livello di ASL o addirittura a livello di Regione. Non si può infatti accettare che l'uso indiscriminato di questi strumenti possa penalizzare, con l'imposizione acritica di 'tetti' predefiniti 'di spesa' o 'di consumo' professionisti caratterizzati per puro caso da bacini di utenza particolarmente impegnativi sotto il profilo assistenziale.

Gli obiettivi della ricerca sono quelli di: valutare i Case-Mix di un gruppo di medici di medicina generale; quantificare il consumo di risorse sanitarie indotto dai singoli medici; correlare il consumo di risorse con i Case-Mix individuali; proporre un sistema di allocazione di risorse basato sulla definizione dei case-Mix individuali. Sono stati confrontati i bacini di utenza in carico a quattro medici appartenenti ad un nucleo di medicina di gruppo dell'ULSS 20 del Veneto e provvisti di un software professionale comune (Millewin). È stata analizzata l'attività professionale relativa al periodo 01 gennaio 2005 - 31 dicembre 2005. Per ciascuna casistica sono stati estratti: i pazienti affetti da almeno una delle 19 patologie traccianti necessarie al calcolo dello score di Charlson; i pazienti afferiti almeno una volta agli studi professionali nel periodo di riferimento; il valore dell'age-adjusted Charlson Index; i pazienti a cui sono state erogate prestazioni farmaceutiche nel periodo di riferimento; i costi delle prescrizioni farmaceutiche; i costi delle prescrizioni diagnostiche. I dati sono stati estratti dal database professionali utilizzando query SQL appositamente create dagli autori. Il modello di analisi proposto dimostra che un giudizio di 'appropriatezza prescrittiva' basato sulla definizione dei case-Mix individuali può addirittura stravolgere i risultati di una analisi basata sul semplice scostamento da valori 'medi' di spesa o di consumo. I risultati sono consultabili nel dettaglio all'indirizzo: [http://www.evidenzaqualitametodo.it/files/basta\\_con\\_le\\_medie\\_abstract\(1\).pdf](http://www.evidenzaqualitametodo.it/files/basta_con_le_medie_abstract(1).pdf).

Questo significa che medici con elevata spesa (farmaceutica o diagnostica) pro capite rispetto ad una media di un determinato gruppo possono risultare invece

in linea rispetto ad un'allocazione delle risorse ponderata per case mix.

Alessandro Battaglia, Franco Del Zotti, Alberto Vaona, Carmine Farinoro, Saffi-Ettore Giustini: Basta con le medie! La medicina generale e il Case - Mix dati preliminari di una esperienza pilota nell'ULSS 20 del Veneto - EQM (Evidenza qualità e metodo in medicina generale)

Commento di Luca Puccetti

Ancora una volta Battaglia e coll. hanno prodotto uno studio di grande importanza sia culturale, che pratica. Questo studio infatti può rappresentare un valido mezzo di difesa per i colleghi oggetto di accuse di iperprescrizione, da qualunque parte provengano. I metodi, tra l'altro usati solo in alcune ASL di correggere il numero effettivo degli assistiti per il numero degli anziani mediante pesi per classi di età è un mezzo assolutamente insufficiente ed assai grezzo per ponderare il carico di lavoro per le esigenze della casistica degli assistiti. L'assunto che ad una spesa media di una data comunità di medici corrisponda un carico di lavoro ripartito in modo simile è verosimilmente destituito di fondamento. Ma oltre a prestarsi ad un importantissimo impiego pratico, questo lavoro rappresenta una validazione scientifica del vecchio detto "chi più spende più cura" che i vecchi colleghi solevano pronunciare allorché le vecchie mutue avanzavano loro contestazioni in merito alla spesa o alle parcelle rimesse per prestazioni ambulatoriali o domiciliari. Con metodi scientifici il gruppo di EQM ha confermato che questa vecchia massima è in genere vera. Addirittura i compensi del medico di medicina generale potrebbero essere rapportati a questo sistema di valutazione. È infatti indubbio che un medico che debba affrontare una casistica affetta da comorbidità, lavori molto di più rispetto a colleghi con casistiche con indice di Charlson basso. Questo lavoro costituisce un sostegno ad una proposta che avanza ormai da tempo: che il pagamento sia effettuato, in parte, non solo sulla quota capitolaria, ma anche su un indice come quello usato nella presente analisi. La quota parte del 60% di questa quota aggiuntiva relativa all'impegno potrebbe essere anticipata subito ed un 40% rispetto (continua a pag. 6)

## Fibre alimentari e rischio di cancro del colon

Sono stati assemblati i dati di 13 studi prospettici di coorte in cui vennero seguiti 725.628 soggetti per un periodo variabile da 6 a 20 anni, onde determinare l'influenza delle fibre alimentari sul rischio di sviluppo di cancro del colon. Durante il follow-up vennero diagnosticati 8.081 casi di cancro del colon-retto e si trovò una associazione significativa tra quantità delle fibre assunte con la dieta e riduzione del rischio di sviluppo di tale neoplasia.

Tuttavia dopo aver aggiustato i dati per altri fattori di rischio di tipo dietetico questa riduzione non era più statisticamente significativa.

### Ref:

Park Y et al. Dietary Fiber Intake and Risk of Colorectal Cancer. A Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies JAMA. 2005 Dec 14; 294:2849-2857.

### Commento di Renato Rossi

Numerosi studi si sono occupati del ruolo della dieta nello sviluppo del cancro del colon e in particolare del possibile effetto protettivo delle fibre. I risultati sono stati controversi perchè si tratta di studi osservazionali ed è difficile eliminare i bias insiti in questo tipo di ricerche. Inoltre i rapporti tra i vari costituenti della dieta sono complicati e rendono ardue queste analisi.

Lo studio EPIC, recentemente pubblicato [1], ha esaminato in particolare proprio questo aspetto. Si tratta di quasi 500.000 partecipanti, seguiti in media per 4,8 anni. Lo studio ha dimostrato che vi è un'associazione tra consumo elevato di carne rossa e aumento del rischio di cancro del colon-retto mentre tale rischio non pare associato al consumo di carne di pollo. Al contrario un elevato introito

di pesce (> di 40 grammi/die) comporta una riduzione significativa del rischio. Tuttavia risulta che vi sono delle interazioni complesse tra i vari componenti della dieta e anche questo può spiegare, almeno in parte, i risultati contrastanti ottenuti nei vari studi. Per esempio l'aumento del rischio associato al consumo di carne rossa perde di significatività statistica in presenza di un contemporaneo elevato consumo di fibre o di pesce. Le conclusioni pratiche sono già patrimonio comune: conviene ridurre il consumo di carni rosse e aumentare quello di pesce e di fibre (cereali, frutta e verdura).

### Bibliografia

I.T Norat et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. Journal of the National Cancer Institute

## Trattamento medico delle arteriopatie periferiche

Una ricerca in MEDLINE e nel database della Cochrane ha permesso di ritrovare gli studi randomizzati e le metanalisi, pubblicate dal 1990 al novembre 2005, in cui veniva valutato il trattamento medico delle arteriopatie periferiche. Gli outcomes considerati erano: la claudicatio intermittens, la distanza percorsa camminando, la qualità di vita, la morte, gli eventi maggiori coronarici e cerebrovascolari.

La revisione ha permesso di stabilire quali sono i trattamenti non chirurgici più efficaci.

La claudicatio intermittens e la distanza percorsa possono essere migliorati dalla sospensione del fumo, da un programma strutturato di esercizio fisico, dalle statine, dal cilastozol, dagli aceinibitori. Il

rischio di eventi cerebrovascolari e coronarici può essere ridotto dall'uso di aceinibitori e altri farmaci antipertensivi, dalle statine, dagli antiaggreganti e probabilmente anche dalla cessazione del fumo.

Hankey GJ et al. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease JAMA. 2006 Feb 1; 295:547-553.

### Commento di Renato Rossi

Le arteriopatie periferiche costituiscono un'importante patologia sia perchè sono gravate da complicanze che interferiscono sulla qualità della vita (claudicatio intermittens) sia perchè possono portare a conseguenze gravi come l'amputazione di un piede o di un arto. Inoltre si posso-

no considerare un fattore prognostico negativo "hard" per eventi coronarici, stroke e decesso da cause cardiovascolari. I dati riportati da questa revisione (e che dovrebbero ormai far parte del bagaglio culturale di ogni medico) mostrano però che un trattamento medico adeguato (statine, antiaggreganti, antipertensivi) ed un corretto stile di vita (sospensione del fumo, attività fisica regolare) sono in grado di ridurre le complicanze locali e il rischio cardiovascolare. Un paziente con documentata arteriopatia periferica dovrebbe quindi essere considerato alla stregua di un infartuato o di un diabetico e trattato di conseguenza.

(da pag. 5)

ad una analisi ponderata sugli esiti "forti" quali eventi, ricoveri, decessi .

### BIBLIOGRAFIA

[1] BMC Cancer 2004, 4:94

[2] Mecosan, 5, gennaio-marzo 1993

[3] Mecosan, n° 18 1991

[4] Verona Medica, 4, settembre 1996 pag. 19

[5] Settore Farmaceutico della ULSS 25 del Veneto

Relazione sugli indici generali di spesa e prescrizione farmaceutica dell' ULSS 25 nel biennio 1990-91 materiale inviato a

tutti i medici di medicina generale accanto ai dati di spesa individuale lordi e disaggregati per classi di età e per particolari patologie per il calcolo del budget individuale

[6] SDA Bocconi 23/5/97, convegno: Il Budget in Medicina di Base materiale didattico, pagg. 153-158'

[7] Bollettino Notiziario dell' Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli odontoiatri di Vicenza anno XII , 5, agosto/settembre 1996, pag. 24

[8] Laryngoscope. 2002;112:1988-1996. doi: 10.1097/00005537-200211000-00015.

[9] Eur J Cancer. 2000;36:453-471. doi: 10.1016/S0959-8049(99)00319-6

[10] J Chron Dis. 1987;40:373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8

[11] Ricerca & Pratica .127 - Istituti Mario Megri Anno 22 numero 1 Gennaio-Febbraio 2006

[12] Bataggia A, Vaona A, Giustini SE Audit sul management del paziente iperteso in un nucleo di medicina di gruppo sulla base delle indicazioni del 7° report del joint national commitee; QA, gennaio 2006, in press

## Linea dura sul rispetto delle indicazioni "ufficiali" dei farmaci

Linea dura sul rispetto delle indicazioni "ufficiali" dei farmaci

Il Tribunale di Pistoia (sentenza del 20/1/2006) ha deciso di seguire una linea dura e severa sull'interpretazione della normativa che regola la prescrizione dei farmaci, in quanto la prescrizione "sperimentale" può trasformare la colpa professionale in "dolo eventuale"; non viene tollerato il medico che "azzardi" delle terapie al di fuori delle regole.

E' stata riconosciuta colpevole, e condannata per lesioni volontarie, una dottoressa pistoiese che aveva prescritto un farmaco ad una bambina obesa, al di fuori delle indicazioni previste dalla scheda tecnica.

L'evento era ulteriormente aggravato dal fatto che non era stato richiesto un adeguato consenso informato da parte dei genitori; secondo il Tribunale, inoltre, tale strumento terapeutico non godeva neppure di un adeguato sostegno da parte della letteratura scientifica. Secondo il Tribunale, la dottoressa si era impropriamente posta nell'alveo del cosiddetto "dolo eventuale", sbagliando la valutazione costi/benefici, e accettando un indebito rischio (che dalla somministrazione del farmaco insorgessero ulteriori e indesiderati effetti collaterali). La dottoressa poi avrebbe violato una serie di norme indicate tassativamente dalla legge:

-Aveva prescritto la cura senza informare i genitori delle possibili conseguenze (mancanza del Consenso Informato richiesto dal D.L. 17/02/1998 n.23 per i casi in cui si debba prescrivere un far-

maco per indicazioni diverse da quelle previste in scheda)  
-Mancavano pubblicazioni scientifiche che suffragassero un tale uso terapeutico di quel farmaco (altro requisito richiesto dalla legge citata).

Tutto cio' ha configurato una condotta scorretta e temeraria, tale da convincere il Tribunale a considerare il comportamento del medico come meritevole di condanna.

Giova ricordare le regole stabilite dal D.L. n. 23; per la prescrizione di farmaci al di fuori delle indicazioni ufficiali occorrono dei requisiti precisi:

- 1) Informazione del paziente (o del genitore, trattandosi di minorenni) e acquisizione del consenso dello stesso.
- 2) Che il farmaco usato sia prodotto industrialmente e già registrato per un'indicazione o una via di somministrazione diversa da quella che intenda usare il medico.
- 3) Che non esistano altri farmaci utili e regolarmente registrati per quella indicazione terapeutica.
- 4) Che sia documentabile l'inesistenza di trattamenti alternativi "ufficiali".
- 5) Che esistano in proposito lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

Anche rispettando tutti questi criteri, il paziente non avrebbe diritto all'erogazione del medicinale a carico del Sistema Sanitario Nazionale per cui la ricetta dovrebbe essere fatta sempre in regime libero professionale

non convenzionato. Non sembra però che questo aspetto abbia avuto importanza nel caso in oggetto.

Altra possibilità di deroga consentita è quella prevista dal D.L. 21/10/97 n. 536, convertito dalla Legge 23/12/96 n. 648 (e successivi aggiornamenti) che prevede un elenco di farmaci "innovativi", erogabili a carico del Sistema Sanitario Nazionale, allorché:

- 1) La commercializzazione degli stessi sia stata autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale
- 2) I farmaci, pur non essendo ancora autorizzati, siano sottoposti a sperimentazione clinica oppure vengano usati con indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Anche in questo caso è necessario che sia documentabile l'assenza di un farmaco alternativo regolarmente autorizzato per la cura di quella patologia; è inoltre necessario un iter burocratico piuttosto complesso in quanto occorre inviare una relazione di carattere scientifico alla CUF che valuta l'opportunità della concessione di tale terapia, pubblicando periodicamente un apposito elenco, periodicamente aggiornato, di questi trattamenti alternativi. Si tratta in genere di farmaci di uso molto specialistico, non di comune uso nell'ambito della medicina generale.

Daniele Zamperini- Guido Zamperini

Fonti:

Il Sole 24 Ore, 07/03/2006

<http://www.ordinemedicilatina.it/index.php?article=762>

## Il Viagra aiuta il cuore a sopportare lo stress

Il sildenafil diminuisce l'attivazione della funzione cardiaca indotta dalle catecolamine.

Sildenafil inibisce la fosfodiesterasi 5 (PDE5A) innalzando i livelli intracellulari di GMPc ed induce vasodilatazione. Recenti studi animali hanno indicato che il sildenafil esercita un potente effetto sul cuore stimolato da mediatori  $\beta$ -adrenergici o sovraccarichi pressori. Il presente studio è stato realizzato per verificare l'effetto del sildenafil sul cuore umano sottoposto ad attivazione adrenergica. Trentacinque volontari sani sono stati arruolati in uno studio a doppio cieco, controllato con placebo, nel quale è stata valutata la risposta cardiaca

alla stimolazione con dobutamina, sia prima che dopo una dose di 100 per os di sildenafil (100 mg, n=19) o di placebo (n=16). Dopo infusione di dobutamina sia la pressione sistolica che diastolica aumentarono significativamente in entrambi i gruppi (l'indice di picco aumentò dell'  $80 \pm 28\%$  nel gruppo placebo e dell'  $82 \pm 31\%$  nel gruppo sildenafil;  $P=NS$ ). Dopo la seconda somministrazione di dobutamina, il gruppo Sildenafil mostrò una risposta molto meno pronunciata, con variazioni a carico dell'indice di picco, della frazione di eiezione, e dell'elastanza sistolica rispettivamente del  $32 \pm 34\%$ ,  $66 \pm 64\%$  e  $56 \pm 63\%$ , ( $P < 0.001$  vs risposta iniziale), molto più

ridotte rispetto a quelle misurate dopo la prima somministrazione di dobutamina. Nel gruppo placebo invece le risposte alle due iniezioni di dobutamina dettero risultati sovrapponibili. Il Sildenafil non determinò alcuna variazione a carico dei parametri diastolici.

Conclusioni — l'inibizione della PDE5A ad opera del sildenafil determina una riduzione della risposta cardiaca alla stimolazione  $\beta$ -adrenergica. Questo studio dimostra che la PDE5A modifica la funzione cardiaca anche in ambito umano e che la sua azione si esercita quasi esclusivamente allorché il cuore è sottoposto ad uno stress.

## Linee guida 2005 sulla dispepsia

L'American Gastroenterological Association (AGA) ha aggiornato le sue linee guida sulla dispepsia, che datavano 1998. Per dispepsia si intende dolore o fastidio cronico o ricorrente ai quadranti addominali superiori. I pazienti con pirosi o rigurgito acido hanno di solito un reflusso gastro-esofageo (RGE) e non dovrebbero essere classificati come dispeptici, anche se vi sono numerosi casi di sovrapposizione sintomatologica. Circa il 10% dei soggetti con dispepsia ha un'ulcera peptica, ma in molti casi non si trovano anomalie; in altri casi la dispepsia può essere causata da *Helicobacter Pylori* (HP). Per i soggetti > 55 anni con dispepsia di recente insorgenza oppure se vi sono segni di allarme (storia familiare di cancro gastrico, perdita di peso, emorragia digestiva, progressiva disfagia, odinofagia, anemia sideropenica inspiegata, vomito persistente, ittero, massa addominale palpabile o linfadenopatia) è indicata una esofagogastroduodenoscopia (EGDS).

Per i soggetti < 55 anni e senza segni di allarme la strategia consigliata è l'esecuzione di un test per la ricerca di HP, eradicazione se positivo, seguita da soppressione gastrica se i sintomi persistono. I test di scelta per l'HP sono l'urea breath test oppure la ricerca di antigeni fecali mentre i farmaci consigliati per la soppressione gastrica sono gli inibitori di pompa protonica (PPI).

Se la ricerca di HP risulta negativa si

dovrebbe tentare un PPI per 4-8 settimane.

Per i pazienti che rispondono alla eradicazione o alla terapia con PPI non è di solito necessario procedere ad ulteriori accertamenti. Nei soggetti giovani che rimangono sintomatici nonostante la terapia eradicante o con PPI la EGDS generalmente non è utile perchè è bassa la probabilità di scoprire una malattia organica.

La EGDS è l'accertamento consigliato quando si deve procedere ad un esame strumentale in quanto è più accurata della radiografia delle vie digestive superiori e permette un prelievo biotico e la ricerca di HP.

Le linee guida riconoscono che vi sono soggetti che, nonostante adeguato trattamento e appropriate indagini di laboratorio e strumentali, rimangono sintomatici e sono di difficile gestione. In tali casi sono possibili terapie alternative come i procinetici, gli antidepressivi, la terapia psicologica. Tuttavia l'utilità di tali approcci rimane da definire.

Infine un richiamo alla cautela: nelle popolazioni ad alta incidenza di cancro gastrico anche in individui giovani può essere necessario un approccio diverso.

Ref:

Gastroenterology. 2005 November ; 129:1753-1780

Commento di Renato Rossi

Queste linee guida sono un utile strumento per trattare il paziente dispeptico, con due osservazioni a margine:

1) prima di passare alla strategia test and treat può valere la pena di utilizzare una terapia empirica a base di antiacidi e/o procinetici per circa 10-15 giorni: non è raro assistere, nella pratica di tutti i giorni, alla scomparsa dei sintomi, con risparmio di denaro per il paziente (nella dispepsia i PPI non sono ammessi al rimborso del SSN); in quest'ottica si possono utilizzare anche gli anti H2 che, con l'avvento dei farmaci generici, non costituiscono per molti pazienti un aggravio di spesa importante

2) nei soggetti che non rispondono alla terapia eradicante o ai PPI è difficile non prescrivere una EGDS (ed eventualmente un'ecografia dell'addome superiore): anche nei soggetti giovani e senza segni di allarme l'esame infatti può avere una utilità non trascurabile nel rassicurare il paziente (e anche il medico) sulla bontà della diagnosi; e questo, a parere di chi scrive, rimane vero nonostante le linee guida affermino che la rassicurazione ottenuta è raramente efficace nei soggetti molto ansiosi.

## Malattie acute dopo un viaggio

Circa l'8% dei soggetti che ritornano da un viaggio in varie parti del mondo hanno bisogno di cure mediche.

Analizzando i dati di oltre 17.000 soggetti ritornati da un viaggio in paesi a rischio è stato possibile paragonare la frequenza di malattie in base alle diverse regioni del mondo che erano state visitate. Per l'Africa sub-sahariana e per il sud-est asiatico il riscontro più frequente è quello di una malattia sistemica febbrile, per l'Asia sud-centrale il riscontro più frequente è quello di una diarrea acuta, per i Caraibi o l'America centrale e meridionale la malattia più frequente è di tipo dermatologico. La malaria è la malattia febbrile più frequente che può colpire i viaggiatori in qualsiasi parte del mondo in via di sviluppo. Tuttavia se si escludono i viaggiatori che sono stati in Africa sub-sahariana o in America centrale la causa più frequente di febbre è la dengue

più che la malaria. Dopo un viaggio in Africa sub-sahariana la febbre maculosa da rickettsia è più frequente che la febbre tifoide o la dengue. La diarrea è di solito dovuta a parassiti piuttosto che a batteri per tutte le regioni esaminate eccetto il sud-est asiatico.

Ref:

N Engl J Med. 2006 Jan 12;354: 119-130

Commento di Renato Rossi

Sempre più spesso noi medici dovremo confrontarci con pazienti appena tornati da un viaggio in qualche remota parte del mondo. La domanda che ci poniamo è se il paziente che abbiamo di fronte possa aver contratto una malattia infettiva per noi inusuale, in primis la malaria o una parassitosi.

I dati di questo studio sono interessanti perchè permettono, conoscendo il luogo da cui proviene il paziente, di stabilire

empiricamente la probabilità più o meno forte di una patologia piuttosto che di un'altra.

Tuttavia è probabile che lo studio abbia poco rappresentato malattie di breve incubazione e durata: infatti è esperienza comune che i casi più frequenti visti nella pratica sono malattie febbrili indifferenziate o sindromi diarroiche che si risolvono in pochi giorni con una terapia sintomatica o con l'uso empirico di un antibiotico e che, in generale, non richiedono accertamenti.

Non di meno è importante non abbassare la guardia e rivalutare a breve il paziente in caso di mancato miglioramento perchè è sempre possibile che la causa sia in realtà una patologia che se non riconosciuta in tempo può portare ad esiti gravi o infausti.

## Vasodilatatori inutili nella insufficienza aortica asintomatica

In questo studio randomizzato, in aperto, sono stati reclutati 95 pazienti con insufficienza aortica severa asintomatica e funzione ventricolare sinistra normale all'ecocardiogramma. I pazienti hanno ricevuto nifedipina (20 mg x 2 / die), enalapril (20 mg/die) o placebo. Durante il follow-up (media 7 anni) la percentuale di soggetti che dovettero sottoporsi a intervento di sostituzione valvolare non differiva tra i tre gruppi: 39% nel gruppo di controllo, 50% nel gruppo enalapril e 41% nel gruppo nifedipina (P = 0,62). Non si registrarono neppure differenze tra i vari parametri ecocardiografici (frazione di eiezione, massa del ventricolo sinistro, entità del reflusso valvolare).

Dopo un anno dall'intervento chirurgico i soggetti operati (indipendentemente dal gruppo a cui erano stati assegnati) mostravano una riduzione simile dei diametri ventricolari sia telesistolici che telediastolici, tutti inoltre avevano una frazione di eiezione normale. Gli autori concludono che la terapia con vasodilatatori non riduce o ritarda la necessità di intervento chirurgico nei pazienti con insufficienza valvolare aortica severa asintomatica e normale funzionalità del ventricolo sinistro.

La percentuale di pazienti che interruppe la somministrazione della terapia a causa di effetti collaterali fu dell'11,9% nel gruppo enalapril e del 22% nel gruppo

nifedipina.

### Ref:

Evangelista A et al. Long-Term Vasodilator Therapy in Patients with Severe Aortic Regurgitation  
N Engl J Med 2005 Sept 29; 353:1342-1349

### Commento di Renato Rossi

L'ecocardiografia doppler permette attualmente di determinare le dimensioni dell'orificio valvolare aortico (insufficienza severa se  $\geq 0,30$  cm<sup>2</sup>) e l'entità del rigurgito (grave se  $\geq 60$  ml per battito).

Nell'insufficienza valvolare aortica asintomatica con normale funzione ventricolare sinistra le linee guida delle Società Cardiologiche americane ed europee consigliano la somministrazione di vasodilatatori (nifedipina, aceinibitori) per ridurre il post-carico, l'entità del rigurgito e il volume del ventricolo sinistro. Anche se non ci sono studi randomizzati che abbiano paragonato la terapia medica a quella chirurgica, quando iniziano a farsi evidenti i sintomi dello scompenso oppure se l'ecocardiogramma mostra una riduzione della frazione di eiezione oppure un aumento del diametro telesistolico (in genere  $> 55$  mm) è raccomandato l'intervento di sostituzione valvolare. Prima dell'intervento è opportuna una coronaro-

grafia perchè un paziente su 5 con insufficienza aortica ha una lesione importante dell'albero coronarico.

Lo studio di Evangelista e collaboratori suggerisce che la terapia vasodilatante non è in grado di ridurre o ritardare l'intervento chirurgico nè di migliorare i parametri ecocardiografici, in contrasto per esempio con uno studio del 1994 [1]. I risultati vanno però interpretati con prudenza in quanto la casistica arruolata è di soli 95 pazienti e quindi di forza statistica limitata. Il fatto che lo studio fosse in aperto è sicuramente un difetto ma che probabilmente ha influito poco sui risultati finali dato che l'ecocardiografista non conosceva il trattamento praticato.

Comunque i vasodilatatori non sembrano essere dannosi: in attesa di ulteriori studi, è utile per il momento non derogare da quanto suggerito dalla letteratura [2].

### Bibliografia

1. Scognamiglio R et al. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. N Engl J Med 1994;331:689-94.
2. Enriquez-Sarano M and Tajik AJ. Aortic regurgitation. N Engl J Med 2004; 351:1539-1546

## Trattamento della tosse cronica associata a reflusso gastro-esofageo

Gli autori di questa revisione sistematica hanno passato in rassegna varie fonti (Cochrane, Medline, Embase, ecc.) alla ricerca di RCT in cui sia stata valutata l'efficacia della terapia del reflusso gastro-esofageo in soggetti con tosse cronica senza sottostante malattia polmonare.

La ricerca ha permesso di ritrovare 11 studi; di 5 di essi, in cui inibitori di pompa protonica (PPI) venivano paragonati con placebo, è stata fatta una meta-analisi.

La revisione conclude che il trattamento della tosse cronica associata a reflusso gastro-esofageo con PPI può essere utile in alcuni soggetti ma l'entità del beneficio è probabilmente minore di quanto generalmente si creda e di quanto lascino intendere le linee guida.

### Ref:

Chang AB et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. BMJ 2006 Jan 7; 332:11-17.

### Commento di Renato Rossi

I pazienti affetti da tosse cronica spesso costituiscono una sfida per il medico. Se una radiografia del torace esclude cause polmonari (e se il paziente non assume aceinibitori) bisogna pensare essenzialmente a tre possibili cause: il post-nasal drip, l'asma o il reflusso gastro-esofageo. In effetti il reflusso gastro-esofageo è spesso associato a tosse cronica perchè causa irritazione e infiammazione della laringe e della trachea e stimolazione vagale. Le linee guida rac-

comandano in questi casi un trattamento empirico con un PPI, che potrebbe essere visto anche come criterio es-juvantibus. Tuttavia l'esperienza comune è che spesso occorrono molti mesi per vedere un miglioramento del sintomo, quando la terapia funziona.

La revisione sistematica del BMJ conferma questa impressione: in media si ottiene un beneficio solo nel 20% dei pazienti e comunque l'entità del miglioramento non è eclatante. Una ulteriore complicazione è costituita dal fatto che il reflusso gastro-esofageo talora può causare anche una vera e propria asma, per cui può valere la pena di associare al PPI una terapia inalatoria con betastimolanti e steroidi.

## Linee guida per l'episiotomia

L'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) ha pubblicato le linee guida che dovrebbero aiutare i medici a decidere quando praticare una episiotomia, una pratica che attualmente viene applicata in oltre un terzo dei parti per via vaginale.

Si riteneva che l'episiotomia comportasse benefici sia materni che fetali. Tra i benefici materni si includevano un ridotto rischio di trauma perineale con conseguente riduzione di complicanze quali la disfunzione e il prolasso del pavimento pelvico, l'incontinenza urinaria e fecale, disfunzioni della sfera sessuale. I potenziali benefici al feto includono una seconda fase del parto più rapida e un miglioramento degli outcomes fetali, la protezione del cranio, soprattutto per i neonati prematuri, riduzione dell'asfissia neonatale, dell'acidosi fetale e della distocia di spalla.

In realtà le evidenze al proposito sono scarse per cui le linee guida raccomandano che l'episiotomia non sia una pratica di routine ma si basi sul giudizio clinico del medico che la dovrebbe adottare solo quando vi sono delle indicazioni specifiche come la necessità di accelerare la seconda fase del parto oppure se si ritiene probabile una lacerazione spontanea. Tuttavia viene sottolineato che queste indicazioni si basano sull'opinione di esperti e non su evidenze forti de-

rivanti da trials clinici.

Se si decide di procedere per l'episiotomia è preferibile adottare una tecnica mediolaterale piuttosto che mediana in quanto si riesce a creare più spazio perineale per il parto.

Il panel di esperti sottolinea che al momento ci sono evidenze insufficienti per raccomandare l'episiotomia di routine e che il giudizio clinico rimane la miglior guida per le decisioni da prendere. In ogni caso sembra che l'episiotomia eseguita solo se esistono indicazioni cliniche abbia più probabilità di ridurre le lacerazioni perineali.

### Ref:

Obstet Gynecol. 2006;107:957-962

### Commento di Renato Rossi

Queste linee guida recepiscono in gran parte i dati di una recente revisione sistematica [1] secondo la quale le evidenze a disposizione non confermano i benefici che tradizionalmente si ascrivono alla episiotomia, come per esempio la riduzione della lacerazione perineale, il dolore, l'uso di farmaci antidolorifici, l'incontinenza sfinteriale o il prolasso del pavimento pelvico. Non ci sono neppure prove che l'episiotomia di routine riduca le disfunzioni sessuali e la dispareunia (anzi sembra che il dolore durante i rapporti sessuali possa essere

più frequente con l'episiotomia). Sempre secondo questa revisione non ci sono sufficienti studi per stabilire se sia preferibile una episiotomia mediolaterale o mediana.

L'importanza di queste nuove linee guida comunque risiede soprattutto nel fatto che, dopo aver ammesso che non ci sono indicazioni evidence-based per l'episiotomia, riconoscono l'importanza del giudizio clinico del medico.

In ogni caso l'episiotomia, le cui complicanze precoci più frequenti sono le emorragie e le infezioni, dovrebbe essere presa in considerazione nei casi in cui vi è un secondo stadio del parto complicato (come per esempio una distocia di spalla o una frequenza del battito cardico fetale preoccupante) oppure nei casi in cui si prevede un elevato rischio di lacerazione spontanea perineale.

In conclusione l'uso ristretto dell'episiotomia è preferibile alla sua esecuzione di routine e sembra essere associato ad un minor rischio di lacerazioni mentre in uno studio l'episiotomia mediana era il fattore di rischio maggiore per lacerazioni profonde, di terzo e quarto grado.

### Bibliografia

1. JAMA. 2005 May 4; 293:2141-2148.

## Nello stroke valori troppo bassi di pressione possono essere pericolosi

In questo studio della Mayo Clinic, di tipo osservazionale, sono stati valutati 357 pazienti ricoverati per stroke ischemico acuto.

Di questi, 90 morirono entro 3 mesi. I pazienti che avevano valori pressori diastolici al di sotto di 70 mmHg mostravano un rischio raddoppiato di mortalità, mentre il range ottimale di PAD andava da 70 a 105 mmHg. Per la pressione sistolica il range ottimale risultò essere di 155-220 mmHg; anche in questo caso la mortalità raddoppiava nei pazienti con valori inferiori a 155 mmHg.

### Ref:

Stead LG et al. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. Neurology 2005 Oct 25; 65:1179-83.

### Commento di Renato Rossi

Le linee guida sullo stroke consigliano di usare un trattamento antipertensivo

solo in caso di pressione sistolica superiore a 220 mmHg o di pressione diastolica superiore a 120 mmHg, a meno che non vi siano altre ragioni che ne impongono l'uso (per esempio presenza di scompenso cardiaco sinistro).

In effetti già altri studi avevano dimostrato una associazione tra outcomes negativi e valori troppo bassi di pressione nei pazienti con stroke [1,2]. Anche valori troppo elevati, oltre a quelli troppo bassi, possono essere pericolosi [3]. L'associazione tra aumento della mortalità e valori pressori bassi, nello studio della Mayo Clinic, persisteva anche dopo aggiustamento per vari fattori di confondimento come la gravità del quadro clinico. Viene naturale pensare che in presenza di ischemia cerebrale una pressione troppo bassa possa portare ad aggravare l'ipoperfusione comportando un quadro più grave che si ripercuote poi sulla mortalità totale.

Le conseguenze pratiche sono ovvie: il

rialzo pressorio che si osserva nell'ictus può essere un meccanismo compensatorio messo in atto dall'organismo per cercare di aumentare il flusso cerebrale compromesso, contrastarlo può essere controproducente.

Pertanto gli antipertensivi debbono essere usati con cautela, monitorando frequentemente la pressione per evitare riduzioni pericolose.

### Bibliografia:

1. Oliveira-Filho J et al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. Neurology 2003 Oct 28; 61:1047-51.
2. Vlcek M et al. Association between course of blood pressure within the first 24 hours and functional recovery after acute ischemic stroke. Ann Emerg Med 2003 Nov; 42:619-26.
3. Castillo J et al. Stroke 2004;35:520-527

## Le tecniche di riproduzione assistita possono aumentare il rischio di esiti gravidici negativi

Ricercatori dell'ospedale di Stanford hanno analizzato i dati ottenuti da 3-6.062 gravidanze per valutare l'effetto delle tecniche di riproduzione assistita sugli esiti della gravidanza. Di tutte le gestazioni esaminate, 34.286 erano avvenute spontaneamente, 1.222 grazie ad induzione della ovulazione e 554 tramite fertilizzazione in vitro (FIV).

Dopo correzione per vari fattori di confondimento (età, razza, ecc.) le tecniche di riproduzione assistita non erano associate ad un aumento del rischio di ridotto accrescimento fetale, alterazioni aneuploidi o anomalie fetali. Tuttavia rispetto alle gravidanze normali quelle in cui era stata indotta l'ovulazione mostravano un aumento del rischio di distacco placentare, perdita fetale dopo la 24° settimana e diabete gestazionale.

La FIV era associata ad un incremento di outcomes avversi come la pre-eclampsia, l'ipertensione gestazionale, il distacco di placenta, la placenta previa e il taglio cesareo.

Nonostante questo, concludono gli autori, la probabilità di mettere al mondo un bambino sano e senza complicazioni con le tecniche di riproduzione assistita è

comunque molto alta.

### Ref:

Shevell T et al. *Obstet Gynecol* 2005;106:1039-1045.

### Commento di Renato Rossi

Uno studio precedente aveva suggerito che bambini nati dopo FIV hanno un rischio circa triplo di avere una paralisi cerebrale, mentre un ritardo nello sviluppo era circa quattro volte più frequente (*Lancet* 2002; 359: 461-65).

Uno studio di poco successivo trovò che i bambini concepiti tramite ICSI o FIV hanno un rischio di difetti neonatali diagnosticati entro l'età di un anno doppio rispetto a bambini concepiti naturalmente. Si trattava di difetti a carico dell'apparato cardiovascolare, urologico, muscoloscheletrico, oppure di difetti del metabolismo. Questo rischio persisteva dopo aggiustamento per potenziali fattori confondenti e non sembrava essere dovuto ad un aumento della sorveglianza in questi bambini (*N Engl J Med* 2002; 346:725-30).

In un altro lavoro si evidenziò come le tecniche di riproduzione assistita com-

portino il rischio di partorire neonati di basso peso, in gran parte a causa di un aumento delle gravidanze gemellari. Tuttavia il rischio di partorire neonati con basso peso alla nascita era presente anche nelle gravidanze singole suggerendo che si tratta di un rischio legato al concepimento assistito in se' (*N Engl J Med* 2002; 346:731-37). Era già stata pure segnalata la possibilità che le gravidanze che avvengono dopo fecondazione assistita, proprio perché sono spesso di tipo gemellare, possono portare ad un aumento del rischio di pre-eclampsia (*Obstet Gynecol* 2002; 99: 445-451).

Le conclusioni pratiche, ovvie, per i medici sono queste:

- 1) le gravidanze avvenute tramite tecniche di riproduzione assistita richiedono una sorveglianza più attenta per la comparsa di segni o sintomi di complicanze
- 2) è necessario discutere con i le coppie che vogliono programmare questo tipo di concepimento anche la possibilità di questi eventuali rischi.

## Inasprimento delle pene per i pirati della strada

Sono state emanate (Legge 102 del 21-2/2006 G.U. 17/03/2006, n. 64) nuove e più severe norme mirate a limitare le infrazioni al codice della strada.

In estrema sintesi:

Innanzitutto si osserva l'elevazione delle pene per i reati di omicidio colposo e di lesioni colpose gravi e gravissime, conseguenti alla violazione di norme sulla disciplina della circolazione stradale, prevedendo la pena della reclusione da due a cinque anni (il testo precedente stabiliva il minimo di un anno); per le lesioni gravi (prima: reclusione da due a sei mesi; multa da 247 a 619 Euro) e' prevista ora la pena della reclusione da tre mesi a un anno o la multa da 500 a 2000 Euro. Per le lesioni gravissime e' prevista ora la sola pena della reclusione, da uno a tre anni anziché la reclusione da sei mesi a due anni o multa da 619 a 1239 Euro.

Si deve a questo riguardo rilevare che l'inasprimento sanzionatorio riguarderà anche gli omicidi e le lesioni colpose conseguenti alla violazione di norme per

la prevenzione degli infortuni sul lavoro.

Per i soli delitti colposi commessi con violazione delle norme del codice della strada è prevista ora la possibilità di comminare, unitamente alla pena della reclusione, anche una sanzione accessoria consistente in un lavoro di pubblica utilità. Si tratterebbe della "prestazione di una attività non retribuita in favore della collettività". Andrebbe svolta presso un Ente Pubblico Territoriale o enti o organizzazioni di assistenza sociale e di volontariato, nell'ambito della provincia di residenza del condannato, e senza pregiudizio per le sue esigenze di lavoro, studio, famiglia o salute. La prestazione non può essere superiore alle sei ore settimanali, salvo diversa richiesta del condannato, ed in ogni caso mai superiore alle otto ore giornaliere. In caso di recidiva non può essere inferiore ai tre mesi.

Vengono inasprite anche le pene accessorie: per le lesioni personali il giudice

potrà sospendere la patente da 15 giorni a tre mesi; se le lesioni sono gravi o gravissime, fino ad un massimo di due anni (prima: da uno a sei mesi), o arrivare a quattro nelle ipotesi di omicidio colposo (prima: da due mesi a un anno). La sanzione amministrativa accessoria della sospensione della patente fino a quattro anni è diminuita fino a un terzo nel caso di applicazione della pena ai sensi delle norme sul patteggiamento. Vengono poi abbreviati, con una serie di norme, i tempi processuali.

Dal punto di vista civilistico la legge prevede che si applichino alle cause di risarcimento per incidente stradale le norme del rito del lavoro, cosa che ha destato notevoli perplessità da parte di molti giuristi per le prevedibili complicazioni procedurali.

Daniele Zamperini - Guido Zamperini

## False ricerche su Lancet

Clamoroso sul Lancet: i dati sulla riduzione del rischio di cancro orale da parte dei FANS erano inventati

Ma dove sta andando la ricerca scientifica?

di Renato Rossi

Il Lancet aveva pubblicato uno studio caso-controllo (Lancet 2005; 366: 1359-1366) da cui risultava che l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei è associato ad una riduzione del rischio di cancro orale.

Commentando quello studio Luca Puccetti faceva giustamente notare che questi dati andavano interpretati con molta cautela in quanto vi potevano essere numerosi fattori confondenti. Ora la rivista pubblica una cosiddetta "Espression of concern" a firma di Richard Horton (Lancet 2006; 367:196) in cui si dice in buona sostanza che i dati dello studio sono stati "inventati", per

ammissione dello stesso autore. La notizia ha quasi dell'incredibile, anche se non è la prima volta e probabilmente non sarà l'ultima (la vicenda della memoria dell'acqua è ancora stampata nella memoria di noi tutti).

Del tutto recentemente il New England Journal of Medicine ha pubblicato qualcosa di analogo per quanto riguarda lo studio VIGOR. In questo studio sarebbero stati taciuti tre infarti nel gruppo in trattamento con rofecoxib.

La ditta produttrice ha risposto alle accuse dicendo che gli eventi cui si riferisce l'editoriale del NEJM sono stati riportati dopo il periodo di cut-off prespecificato e dunque per tale motivo non sono stati inclusi nel rapporto preliminare (per altri particolari vedi pillola reattiva del 10 dicembre 2005).

Tutto questo pone un grosso interrogativo: quanto dobbiamo/possiamo fidarci dei ricercatori e in seconda istanza delle

riviste che pubblicano gli studi, siano esse le più quotate e famose?

La ricerca scientifica, che era nata per chiarire i dubbi e togliere la pratica della medicina dalla soggettività, sembra aver perso la bussola. Per averne un esempio basta scorrere, sempre nel numero del Lancet del 21 gennaio 2006, i vari botte e risposta tra studiosi sulla interpretazione dello studio ASCOT-BPLA (vedi pillola relativa).

Leggendo i vari interventi che citano studi e metanalisi tra loro in contraddizione fa fatica a trovare il bandolo anche chi di queste cose si appassiona, figuriamoci come ci si trova un medico pratico che, ovviamente incapace di dirimere una diatriba tra esperti, si chiede: ma chi ha ragione?

L'impressione è di trovarsi sempre più sulla cima di una vera e propria torre di Babele di biblica memoria.

## La falsa memoria: eppure mi sembrava vero...

Spesso il cervello non riesce a fare distinzione fra i ricordi e le fantasie.

Una ricerca svolta a Londra nell'Institute of Cognitive Neuroscience della University College di Londra da Jon Simmons e Paul Burgess, mostra che una volta su cinque confondiamo fantasie con ricordi.

Questo avverrebbe perché la nostra mente tapparebbe i buchi di memoria con prodotti di fantasia. L'esperimento ha mostrato come i falsi ricordi siano per la maggior parte "attesi", ovvero coerenti con quello che ci si aspetterebbe che sia successo nel vero ricordo.

Nell'esperimento ai partecipanti venivano mostrate coppie di parole di uso comune, come ad esempio "Stanlio e Ollio" o "Rock and Roll". Dopo la somministrazione, veniva chiesto di quante lettere era composta la seconda parola. In realtà, spesso la seconda parola non veniva mostrata affatto, lasciando in questo modo in sospeso la frase. Ai partecipanti era chiesto di dire anche se la seconda parola era stata mostrata o meno. Nel corso degli esperimenti, veniva inoltre monitorata l'attività cerebrale dei partecipanti attraverso la risonanza magnetica funzionale.

La risonanza ha permesso di evidenziare che quando il ricordo evocato corrispondeva a realtà, aumentava l'attività delle aree cerebrali coinvolte nello sviluppo

dell'immaginazione e dell'analisi della realtà.

Lo studio, pubblicato su "Neuroimages", ha evidenziato che le aree che si attivano nelle persone sane mentre cercano di ricordare se un evento è realmente accaduto o se è frutto di fantasia sono le stesse che invece hanno problemi funzionali nelle persone che soffrono di allucinazioni.

E' ipotizzabile quindi, che le allucinazioni siano causate da una difficoltà, per malfunzionamento di specifiche aree cerebrali, nella discriminazione tra informazioni reali e immaginate. Nella schizofrenia, commentano gli Autori, questa difficoltà è esasperata e le persone hanno allucinazioni e sentono voci che nella realtà non ci sono.

In realtà, il problema dei falsi ricordi è una questione di vecchia data. Un numero consistente di ricerche sviluppate negli ultimi 3 decenni, ha infatti messo in luce che le persone possono riferire di aver percepito informazioni che non hanno mai percepito (Norman e Schacter, 1997), oltre ovviamente a non ricordare cose che hanno invece visto. Il problema dei falsi testimoni in buona fede è un noto e grave problema delle aule giudiziarie.

Ma cosa è la memoria? Se le prime teorie vedevano la memoria come un magazzino cui attingere informazioni precedenti

temente immagazzinate, ormai essa è vista come un processo di continua ricostruzione. Il ricordo non viene più semplicemente richiamato alla mente, ma viene ricostruito, in parte basandosi sui ricordi veri e propri, e in parte "pescando" da episodi simili. Del resto, lo stesso processo di immagazzinamento non è del tutto fedele alla realtà, ma subisce influenze dallo stato generale del soggetto (ansia, stress, livello di attenzione, eventuali compiti concorrenti...), dalla cultura (è possibile dare un significato differente a quanto accade a seconda del grado di comprensione che si ha di quel determinato evento), e da mille altre variabili, sia strutturali della persona, che congiunturali (proprie della situazione momentanea, come la temperatura, l'illuminazione, ecc. ecc.).

Il processo mnemonico non è, quindi semplicemente rievocativo, quanto piuttosto ricostruttivo, e dipendente dalla persona. Guido Zamperini

Fonti: Simons JS, Davis SW. Discriminating imagined from perceived information engages brain areas implicated in schizophrenia. Neuroimage 2006; doi:10.1016/j.neuroimage.2006.04.209 Norman, K., Schacter, D.L. (1997). False recognitions in younger and old adults: exploring the characteristics of illusory memories, in Memory and Cognition, 25, pp. 838-848

## PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE

### mesi di maggio-giugno 2006

Il testo integrale dei documenti citati è fornita da "Medico & Leggi" di Marco Venuti: essa è libera fino al giorno 27.07.2006.

Per consultarli: [www.medicoeleggi.it/pillole/mensili/pilloleluglio06.htm](http://www.medicoeleggi.it/pillole/mensili/pilloleluglio06.htm)

#### Decreto legislativo n. 195 del 10.04.06. (Gazzetta Ufficiale n. 124 del 30.05.06)

#### ATTUAZIONE DELLA DIRETTIVA 2003/10/CE RELATIVA ALL'ESPOSIZIONE DEI LAVORATORI AI RISCHI DERIVANTI DAGLI AGENTI FISICI (RUMORE)

Viene recepita la direttiva 2003/10/CE relativa all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici: in particolare, questo provvedimento stabilisce i requisiti minimi per la protezione dei lavoratori contro i rischi per la salute e la sicurezza derivanti dall'esposizione al rumore durante il lavoro e in particolare per l'udito.

Vengono definiti i valori limite di esposizione e valori di azione, la valutazione del rischio, le misure di prevenzione e protezione, l'uso dei dispositivi di protezione individuali, le misure per la limitazione dell'esposizione, l'informazione e la formazione dei lavoratori, la sorveglianza sanitaria, le deroghe, la predisposizione di linee guida e le sanzioni.

#### Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 06.06.06 (Gazzetta Ufficiale n. 132 del 09.06.06)

#### INSERIMENTO DEL MEDICINALE IDROSSIUREA NELL'ELENCO DEI MEDICINALI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE, AI SENSI DELL'ARTICOLO 1, COMMA 4, DEL DECRETO-LEGGE 21 OTTOBRE 1996, N. 536, CONVERTITO DALLA LEGGE 23 DICEMBRE 1996, N. 648, NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON BETA TALASSEMIA NON TRASFUSIONE-DIPENDENTE E CON SINDROMI FALCEMICHE CHE PRESENTINO UNA SINTOMATOLOGIA GRAVE E/O INVALIDANTE

L'Agenzia Italiana del Farmaco autorizza l'utilizzo del medicinale idrossiurea

per il trattamento di pazienti con beta-talassemia non trasfusione-dipendente e con sindromi falcemiche che presentino una sintomatologia grave e/o invalidante.

Per questo impiego, il farmaco viene inserito nel particolare elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Il provvedimento indica le modalità di impiego del farmaco, le modalità di monitoraggio del trattamento e quelle di dispensazione.

#### Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 09.06.06 (Gazzetta Ufficiale n. 139 del 17.06.06)

#### INSERIMENTO DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE «ELAPRASE» (IDURONATO-2-SOLFATASI) NELL'ELENCO DEI MEDICINALI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE AI SENSI DELL'ARTICOLO 1, COMMA 4, DEL DECRETO-LEGGE 21 OTTOBRE 1996, N. 536, CONVERTITO DALLA LEGGE 23 DICEMBRE 1996, N. 648, PER L'INDICAZIONE TERAPEUTICA: TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA PER I PAZIENTI AFFETTI DA MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO II (MPS II - SINDROME DI HUNTER)

L'Agenzia Italiana del Farmaco autorizza l'utilizzo del medicinale iduronato-2-solfatasi (nome commerciale Elaprase) per il trattamento di pazienti affetti da mucopolisaccaridosi di tipo II (nota anche come sindrome di Hunter).

Per questo impiego, il farmaco viene inserito nel particolare elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Il provvedimento indica le modalità di impiego del farmaco, le modalità di monitoraggio del trattamento e quelle di dispensazione.

#### Decreto del Presidente della Repubblica del 07.04.06 (Gazzetta Ufficiale n. 139 del 17.06.06 - Suppl. Ordinario n. 149)

#### APPROVAZIONE DEL «PIANO SANITARIO NAZIONALE» 2006-2008

#### Decreto legislativo n. 219 del 24.04.06 (Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21.06.06 - Suppl. Ordinario n. 153)

#### ATTUAZIONE DELLA DIRETTIVA 2001/83/CE (E SUCCESSIVE DIRETTIVE DI MODIFICA) RELATIVA AD UN CODICE COMUNITARIO CONCERNENTE I MEDICINALI PER USO UMANO, NONCHÈ DELLA DIRETTIVA 2003/94/CE

Questo provvedimento (160 articoli) ridisegna tutta la normativa inerente i medicinali per uso umano, in accordo con quanto stabilito dalle direttive 2001/83/CE (e successive modificazioni) e 2003/94/CE.

Vengono affrontati i seguenti punti: a) definizioni di tutto ciò che concerne con l'uso dei farmaci; b) immissione in commercio dei farmaci: autorizzazioni (anche farmaci omeopatici, farmaci di origine vegetale), procedure; c) produzione ed importazione; d) etichettatura e foglio illustrativo; e) classificazione ai fini della fornitura; f) distribuzione all'ingrosso; g) pubblicità; h) farmacovigilanza; i) medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani e medicinali immunologici; m) vigilanza e sanzioni.

Il titolo VI (articoli da 87 a 96) classifica i medicinali ai fini della fornitura, apportando solo modeste modifiche rispetto alla precedente classificazione risalente al decreto legislativo n. 539 del 30.12.1992, e successive modificazioni ed integrazioni.

Pertanto, rimane confermata la classificazione in a) medicinali soggetti a prescrizione medica (continua a pag. 14)

b) medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta, c) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale, d) medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa [comprendente 1) i medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti, 2) i medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o ad esso assimilabile e 3) i medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista], e) medicinali non soggetti a prescrizione medica. Per quanto concerne i medicinali soggetti a prescrizione medica, la ripetibilità della loro vendita è consentita, con la stessa prescrizione medica ed in assenza di indicazioni diverse fatte dal medico prescrittore, per un periodo non superiore a 6 mesi (a partire dalla data della prescrizione) e comunque per non più di dieci volte. Rimane invariata, invece, la disposizione che stabilisce la non ripetibilità della vendita quando il medico indichi, nella prescrizione, un numero di confezioni superiore all'unità. Alcuni formalismi prescrittivi vengono ridefiniti per i medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta: bisogna riportare il codice fiscale del paziente, che può essere omesso solo nei casi in cui disposizioni di carattere speciale esigano la riservatezza del trattamento (articolo 89, comma 4); la ricetta deve contenere (stampata o apposta con timbro) la chiara indicazione del medico prescrivente e della struttura da cui lo stesso eventualmente dipende (articolo 89, comma 5). Gli articoli da 113 a 128 affrontano il

problema della pubblicità e dell'informazione scientifica dei farmaci presso tutti gli operatori sanitari, in particolare presso i medici.

Tutta la materia sottostà alla supervisione dell'AIFA e non consente presentazioni che possano risultare parziali o distorsive.

E' permesso organizzare visite ai laboratori e ai centri di ricerca delle imprese farmaceutiche, ma solo nel caso che queste visite siano orientate allo sviluppo delle conoscenze nei settori specifici relativi alla formazione ed all'aggiornamento dei medici.

Gli informatori scientifici, in occasione delle visite periodiche, devono consegnare al medico, per ciascun prodotto presentato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto con prezzo ed eventuali condizioni di prescrivibilità a carico del SSN (questo obbligo non sussiste se il medico è in possesso di una pubblicazione aggiornata che riporti queste informazioni).

Gli informatori scientifici possono consegnare campioni gratuiti al medico, su sua richiesta scritta recante data, timbro e firma, con le seguenti limitazioni: a) entro i 18 mesi successivi alla data di prima commercializzazione del farmaco: 2 campioni a visita fino ad un massimo di 8 campioni nell'anno (per ogni dosaggio o forma farmaceutica); medicinali in commercio da più di 18 mesi: non più di 4 campioni a visita fino ad un massimo di 10 campioni nell'anno; d) non può essere fornito alcun campione dei medicinali disciplinati dal DPR n. 309 del 1990.

Il medico, dal canto suo, deve assicurare la conservazione del medicinale secondo le istruzioni indicate sulla confezione o sul foglio illustrativo.

Nel corso dell'attività di informazione e presentazione dei medicinali è espressamente vietato concedere, offrire o promettere premi, vantaggi pecuniari o in natura, salvo che siano di valore trascurabile e comunque collegabili all'attività del medico.

In particolare, l'articolo 124 definisce le regole che le imprese farmaceutiche devono seguire nell'organizzazione e nel finanziamento delle riunioni scientifiche, che devono essere orientate allo sviluppo delle conoscenze nei settori della chimica, tecnica farmaceutica, biochimica, fisiologia, patologia e clinica; è invece espressamente vietata la loro partecipazione a convegni o riunioni a carattere sindacale.

I medici possono partecipare a queste riunioni con oneri a carico delle imprese farmaceutiche. Questi oneri non possono essere estesi ad eventuali accompagnatori e l'ospitalità non può eccedere le 12 ore precedenti l'inizio del congresso e le 12 ore successive alla conclusione dello stesso.

Tale modalità di partecipazione è consentita anche ai medici di medicina generale ed ai pediatri di libera scelta, limitatamente ai convegni e congressi di tipo educativo su temi pertinenti e con accreditamento ECM e previa segnalazione alla struttura sanitaria di competenza.

## Videogiochi, la nuova droga

Se sei maschio, di età compresa tra i 13 e i 30 anni, disinteressato al contatto con l'esterno e privo di vita sociale, molto probabilmente sei o potresti essere presto affetto dalla nuova forma di dipendenza: quella per i videogiochi. Una nuova forma ossessivo-compulsiva di dipendenza che, secondo Keith Bakker, direttore della Amsterdam-based Smith & Jones Addiction Consultants, può essere paragonata a quella delle droghe e del gioco d'azzardo, e per la quale è stato stabilito, dalla stessa clinica, un programma riabilitazione per disintossicare i giovani videogiocatori.

Le motivazioni che spingerebbero i giovani a rifugiarsi nel mondo fantastico sarebbero, in fondo, gli stessi che spin-

gono verso le altre forme di dipendenza: chi si rifugia nei videogiochi ha voglia di evasione e seri problemi a rapportarsi con la realtà, oltre che problemi relazionali. Il videogioco (come il gioco d'azzardo) avrebbe la funzione di stimolare la produzione di adrenalina e soddisfare, o meglio, sedare il cervello.

Di sicuro, colpisce l'età media dei primi otto ammessi ai programmi di disintossicazione: 15 anni.

"Adolescenti drogati da immagini tridimensionali e giochi di varia natura che non hanno la consapevolezza di avere un problema di dipendenza, questa la cosa più grave", ha dichiarato Bakker, che prosegue:

"L'incontro con i videogame avviene in famiglia; sono i genitori che regalano e

spesso non regolamentano l'uso di questo giocattolo ai ragazzi che se ne fanno assorbire; per la modalità di incontro con il meccanismo di dipendenza (cioè in casa e con il beneplacito dei genitori) nessuno però, né gli adulti né i ragazzi, ha la percezione del rischio in cui si incorre".

E' quindi possibile individuare nell'educazione familiare un possibile meccanismo di limitazione all'espandersi del problema. Non a caso il programma di disintossicazione della clinica olandese prevede anche incontri di counseling della famiglia con psicologi e specialisti. Guido Zamperini

Fonte: Press release dell'Amsterdam-based Smith & Jones Addiction Consultants.