

SCIENZA E PROFESSIONE

Anno 5 numero 4

Aprile 2008

Su www.scienzaeprofessione.it il programma definitivo e la scheda di iscrizione al IV Congresso Nazionale Promed-Galileo (Uliveto Terme– Pisa)

Il Congresso e' accreditato ECM in moduli separati. Numerose le sessioni parallele tra cui, sabato 7, l'intera giornata dedicate alla Medicina Legale del SSN, con la partecipazione di relatori di importanza nazionale e internazionale.

L'iscrizione e la partecipazione al Congresso sono gratuite.

PARTECIPATE!

Sartani e ACEinibitori nel rischio di infarto

Pag 4

INDICE GENERALE IN ULTIMA PAGINA



Asma lieve: quale trattamento? (Pag 6)



Disturbi psichici da farmaco Antifumo (Pag 8)

Il paziente risarcisce il medico!

Lo aveva accusato di malpractice falsamente e

con troppa leggerezza. Va risarcito anche il danno morale. Un nuovo indirizzo? (Pag 12)



Risarcisca, e non faccia storie!

Chiare, fresche, dolci acque..

Parte I—pag. 2

Le statine funzionano meglio la sera

Pag. 3

Medicina Legale delle Dermatosi Professionali

Pag. 11



Servizio di aggiornamento e informazione per la classe medica fornito da

“ULIVETO E ROCCHETTA, ACQUE DELLA SALUTE “

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

Chiare, fresche, dolci acque! (parte I)

"Abito proprio sopra un bagno; immaginati un vocò, un gridare in tutti i toni che ti fa desiderare di esser sordo. Sento il mugolio di coloro che si esercitano ai manubri, emettono sibili e respirano affannosamente... Quando poi viene uno di quelli che non può giocare a palla se non grida e non si mette a contare i colpi ad alta voce, e' finita. E c'è anche l'attaccabrighe, il ladro colto sul fatto, il chicchierone che parlando ama ascoltare il suono della sua voce, quelli che fanno il tuffo nella vasca per nuotare, mentre l'acqua zampilla rumorosamente dappertutto... Senza contare l'urlo dei venditori di bibite, salsicce e pasticcini, e degli inservienti delle osterie che vanno gridando l'offerta della propria merce, ciascuno con una particolare intonazione di voce..."

Questo, che può sembrare l'accorato lamento di un contemporaneo in vacanza in una affollata stazione turistica, è invece il brano di una lettera di Seneca a Lucillo, scritta verso la metà del primo secolo dopo Cristo.

Nulla può evidenziare più vividamente, tra i corsi e ricorsi storici, il rapporto strettissimo e profondamente sentito dell'uomo con l'acqua.

L'acqua "legendaria"

Benche' sia in Italia (uno dei paesi più ricchi di acque minerali e che maggiormente coltiva la cultura di tale prodotto) che si concentrano le maggiori notizie e informazioni sull'argomento, i cenni storici sulle virtù dell'acqua (e poi, come vedremo, delle acque minerali) sono antichissimi e diffusi in tutto il mondo.

I miti dei **Dogon** (popolazione dell'Africa Occidentale) raccontano che "... L'acqua e la forza vitale della terra. Dio ha impastato la terra con l'acqua; nello stesso modo egli ha fatto il sangue con l'acqua. Anche nella pietra vi è questa forza, perché l'acqua è dovunque".

I miti della creazione riservano sempre un ruolo speciale all'acqua, indicata come elemento fondamentale della vita, così come ne sottolineano il ruolo di agente divino per la purificazione dei

peccati del mondo: gli **Athabasca** narrano di un inverno lunghissimo in cui, per opera dell'Orso, il sole fu nascosto in una borsa di pelle e tutto il mondo si coprì di neve; ma il topo, infreddolito, rosicchiò il cuoio della borsa che conteneva il sole e ne sortì un calore tale che la neve si sciolse e tutto il mondo venne sommerso dalle acque. Un indiano di nome Etsie aveva però costruito una grande canoa e vi aveva fatto salire animali di ogni specie, perpetuando così la vita della Terra.

Non c'è chi non veda l'impressionante somiglianza con la narrazione biblica di Noè e con quella babilonese di **Gilgamesh** e del saggio Ut-Napishtim.

L'uso delle acque oscilla, in tutta la storia umana, tra la religione e la pratica sanitaria, con confini a volte difficilmente delimitabili: il lavaggio rituale veniva prescritto in innumerevoli occasioni e in tutte le popolazioni.

Il battesimo rituale, oltre che nel cristianesimo e nell'ebraismo, era praticato ad esempio nel **Tibet** (ove il neonato veniva immerso nelle acque fino a sembrare morto); ma l'acqua poteva servire a lavare i peccati (come in **India** mediante le acque del Gange). Ed insieme ai peccati, come in molte credenze dell'epoca, venivano allontanate anche diverse malattie del corpo.

Gli indiani **Creek** si bagnavano nel fiume almeno una volta al giorno e si tuffavano nella neve, durante l'inverno, per quattro volte; gli indiani delle zone subartiche costruivano addirittura delle apposite capanne di vapore, con funzioni di "bagno turco".

Gli **Ebrei** conoscevano bene le virtù terapeutiche di alcune acque: la **Fonte di Betsaide** viene citata nel Vangelo di Giovanni: ad essa affluivano moltissimi ammalati delle più varie malattie, che attribuivano i miglioramenti ottenuti alla azione curativa di un angelo.

Usavano invece le acque di **Siloa** per facilitare la digestione al termine dei banchetti; con la stessa acqua, riferisce il Vangelo, Gesù restituì la vista ad un cieco.

Erode invece curava i suoi disturbi presso la fonte solforosa di **Callirhoe**.

Ma lo sviluppo maggiore dell'idrologia si ebbe sotto i **Greci** ed i **Latini**. Già **Taletè**, nel VI sec. A.C. indicava l'acqua come fondamento essenziale della vita.

I Greci accentuarono il carattere sacro delle fonti, ponendole sotto la protezione delle varie divinità: le fonti ferruginose erano sotto la protezione di Marte; le fonti dedicate ai riti della verginità erano sotto la protezione di Giunone; Apollo era il protettore della sorgente Castalia.

Accanto alle fonti termali sorsero con frequenza i templi dedicati ad Esculapio. Bagni pubblici e privati sono stati rinvenuti a Troia e a Creta, mentre in Grecia tali servizi si concentravano soprattutto intorno alle palestre.

Anche in Italia le sorgenti assumevano sovente valore sacrale e religioso. La **Fonte Egeria**, dedicata alla Ninfa omonima risale storicamente all'epoca degli **Etruschi**, i quali avevano costituito perfino un "Authority" delle acque, degli Aquilegi. Inutile poi specificare a chi fosse dedicata la fonte di **Saturnia**...

I **Romani** diffusero enormemente il culto delle acque, distinguendo le acque comuni da quelle medicamentose; all'epoca dei romani il culto delle acque (gestite dal *curator aquarum*) acquisiva anzi il valore di un vero e proprio rito sociale: nelle Terme ci si bagnava, si effettuavano servizi igienici, si parlava, si lavorava, si discuteva, ci si massaggiava e si faceva politica.

Le acque venivano usate in tutti i modi possibili: come bevande, come bagni, docce o bagni di vapore, alle diverse temperature.

Già allora era presente un medico avente alle sue dipendenze gli *untores*, i *frictiones*, i *tractores* e le *tractatrices*, specializzati nel praticare diversi tipi di massaggi e frizioni terapeutiche.

E per gli Imperatori fu quasi un punto d'onore valorizzare le fonti e arricchire Roma di acque: l'acqua Claudia, la fonte Appia, l'Acqua Acetosa, l'Acqua Vergine (che tuttora alimenta alcune fontane storiche e viene assaggiata dai turisti "intenditori"). Roma divenne, e

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

rimase, la città dalle mille fontane.

L'acqua nella scienza

Il "**De aere, aquae et locis**" di **Ippocrate** fu, probabilmente, il più antico libro sull'argomento: lì si discute delle particolari proprietà delle varie acque.

Galeno invece parla delle virtù delle acque minerali nel "**De sanitate**".

Celso raccomanda il bagno caldo nelle affezioni del colon, nelle febbri, nelle coliche di fegato.

Plinio il Vecchio classificò le acque minerali in diverse categorie attribuendo a ciascuna di esse un diverso potere medicamentoso.

Di acque minerali parlano anche **Vitru-**

vio, Svetonio, Tertulliano; in questo periodo vennero valorizzate fonti tuttora ben note (le Acque Albule di Tivoli, le Cutiliae in Umbria, le Acque Domiziane della Savoia, le Terme Baiane di Baia e molte altre);

Nel Medioevo si osserva un iniziale abbandono legato essenzialmente a motivi religiosi: il cristianesimo vedeva in genere come sconvenienti le pratiche igieniche, avversate pure da alcuni Padri della Chiesa (**Clemente Alessandrino** sosteneva che i bagni termali possono indebolire l'organismo); vi fu però successivamente una riscoperta delle proprietà curative delle acque termali che proseguì per tutto il Rinascimento: **Ugolino da**

Montecatini valorizzò le proprietà delle locali terme nel suo "**De balneis apud nos circostantebus**" e nel "**De la Porretta**".

Opere importanti furono pure il "**De balneis et de thermis**" di **Michele Savonarola** e il "**De thermis**" di **Boni**.

In quest'epoca vengono valorizzate, tra le altre, le fonti di Abano, Cuma, Ischia, Agnano. Illustre paziente delle terme di **Fiuggi** fu **Michelangelo**, affetto (e guarito) dal "mal della pietra".

(D. Zamperini, "Occhio Clinico" Novembre 2000—Prima parte—La seconda parte al prossimo numero)

Statine, di sera e' meglio!

La somministrazione serale di simvastatina consente di raggiungere l'effetto migliore sul Colesterolo LDL

Obiettivo dello studio era di stabilire il periodo migliore per somministrare statine per ottenere un abbassamento del colesterolo LDL (C-LDL), revisionando le evidenze cliniche che hanno valutato gli effetti cronobiologici della somministrazione mattutina di statine invece di quella serale.

Utilizzando le parole chiave MeSH, quali inibitori della HMG-CoA riduttasi, statine, dosaggio mattutino e serale, sperimentazione clinica, è stata condotta una revisione della letteratura per identificare articoli in MEDLINE (1966-dicembre 2006), International Pharmaceutical Abstracts (1970- dicembre 2006) e IOWA Drug Information Systems (1966-dicembre 2006).

Sono stati identificati ed esaminati 7 studi scritti in inglese che valutavano la somministrazione di statina al mattino o alla sera.

Basandosi sui dati disponibili, simvastatina dimostrava una pronunciata riduzione della percentuale delle LDL-C con la somministrazione serale.

Nonostante non fosse significativo dal punto di vista statistico, il trend nella percentuale di riduzione di LDL-C in favore della somministrazione serale è stato notato anche con lovastatina, pravastatina e rosuvastatina.

Atorvastatina ha dimostrato una riduzione analoga delle LDL indipendentemente dal tempo di somministrazione.

Con l'eccezione di simvastatina, i trial che hanno messo a confronto la somministrazione mattutina vs la somministrazione serale per gli effetti delle statine

sul colesterolo LDL-C hanno molti difetti metodologici significativi, tra cui la piccola dimensione del campione, la mancanza di potere statistico e criteri di esclusione che non includevano o non menzionavano gli effetti sui lipidi indotti dai farmaci.

In conclusione ci sono dati sufficienti per supportare la somministrazione serale di simvastatina per raggiungere livelli ottimali di LDL-C. Trial robusti e rigorosi sono necessari invece per determinare il miglior tempo di somministrazione per raggiungere i livelli ottimali di LDL-C con lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina e fluvastatina.

Fonte: Ann Pharmacother 2007; 41:106-10; ripreso da www.sefap.it

Sintomi di allarme: particolare attenzione soprattutto negli anziani

I sintomi di allarme in Medicina Generale: Uno studio ha valutato il valore predittivo positivo (VPP) per lo sviluppo di cancro di alcuni sintomi di allarme (ematuria, emottisi, disfagia, sanguinamento rettale). Sono risultati significativi soprattutto nella popolazione ultrasessantacinquenne.

L'obiettivo di questo ampio studio di

coorte era di determinare l'associazione tra la comparsa di determinati sintomi di allarme e la successiva diagnosi di cancro.

Sono stati esaminati i dati di 762.325 pazienti (età > 15 anni) registrati in 128 General Practices inglesi tra il 1994 e il 2000.

I sintomi di allarme presi in considerazione erano: ematuria, emottisi, disfagia,

sanguinamento rettale.

Si registrarono 11.108 casi di prima occorrenza di ematuria e 472 casi nuovi di cancro delle vie urinarie negli uomini e 162 nelle donne.

Il valore predittivo positivo (VPP) del sintomo per tumore a 3 anni era di 7,4% negli uomini e 3,4% nelle donne.

I nuovi episodi di emottisi furono 4812, 220 nuovi cancri del tratto respiratorio

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

negli uomini (VPP 7,5%) e 81 nelle donne (VPP 4,3%).
I nuovi casi di disfagia furono 5999, 150 le diagnosi di cancro esofageo negli uomini (VPP 5,7%) e 81 nelle donne (VPP 2,4%).
I nuovi casi di sanguinamento rettale furono 15289, 184 casi nuovi di cancro del colonretto negli uomini (VPP 2,4%) e 154 nelle donne (VPP 2,0%).

Il Valore Predittivo cresceva con l'età: per esempio negli uomini di 75-84 anni con emottisi era del 17,1% e in quelli di 65-74 anni con disfagia era del 9%.

Gli autori concludono che i sintomi di allarme presi in esame risultano associati ad un aumento del rischio di cancro, soprattutto negli uomini e nei pazienti > 65 anni.
Questi sintomi dovrebbero essere valutati precocemente e approfonditamente in modo da diagnosticare prima un tumore, in uno stadio in cui il trattamento potrebbe essere meno aggressivo.

Fonte:

Jones R et al. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care:

cohort study using General Practice Research Database. *BMJ* 2007 May 19; 334:1040

Commento di Renato Rossi

Le conclusioni degli autori sono del tutto condivisibili. Perché allora si assiste ancora oggi a casi di ritardi diagnostici che sembrerebbero incomprensibili e che sono causa di azioni legali contro i medici, si chiede un editorialista commentando lo studio? Il fatto è che nonostante i sintomi presi in esame siano associati ad un aumento del rischio di sviluppo di cancro il loro valore predittivo positivo, in molti casi, risulta abbastanza basso. Per esempio in un soggetto giovane (< 45 anni) che lamenta disfagia il VPP è dello 0,16%: questo significa che per ogni 100 soggetti di quell'età con disfagia il 99,84% non ha un cancro. Per la fascia d'età 75-84 anni il VPP è del 4,03%: ben il 96% di anziani con disfagia non ha un tumore dell'esofago. E' comprensibile quindi che il medico sia combattuto tra due opposte tendenze: valutare sempre e subito ogni sintomo di allarme oppure tenere un atteggiamento più attendistico e valutare solo in certi casi e non in altri. Sicuramente l'età è un

criterio importante ma non va dimenticato che la statistica gioca brutti scherzi. Il VPP dell'emottisi per i pazienti < 45 anni è dello 0,36%. Si è quindi portati a non ritenere di approfondire più di tanto gli accertamenti in questa fascia d'età: però su 1000 pazienti di questo tipo in quasi 4 si diagnosticherà nel giro di qualche anno un cancro respiratorio. Questi quattro soggetti, se non sono stati investigati a fondo, quasi sicuramente penseranno di essere stati vittime di un ritardo diagnostico. Cosa fare? Quale Scilla o quale Cariddi si è disposti ad accettare? Nel caso di sanguinamento rettale il VPP è di 0,22% per soggetti con meno di 45 anni, di 0,63% per la fascia d'età 45-54 anni, di 2,75% per quella 55-64. Quando chiedere una colonscopia dopo un primo sanguinamento rettale?. Se si decide di porre la soglia decisionale a 55 anni deve essere ben chiaro che si è disposti ad accettare un ritardo diagnostico in più di 6 casi ogni 1000 soggetti minori di quell'età. La questione non riguarda solo i medici ma la società nel suo insieme: pazienti, magistrati, politici. Occorrerebbero delle scelte condivise, ma tra il dire e il fare...

Pravastatina e colchicina assieme: si aggrava il rischio di miopatia

Le statine e la colchicina possono causare miopatia; questo rischio è ulteriormente aumentato in caso di una loro contemporanea assunzione.

Una donna di 65 anni è stata ricoverata in ospedale per un grave episodio di gotta.

La paziente era in terapia da sei mesi con pravastatina 20 mg/die e al momento del ricovero l'azotemia e la creatinemia erano rispettivamente 48 mg/dL e 1,3 mg/dL.

Alla terapia in atto è stata aggiunta colchicina 1,5 mg/die. Dopo 20 giorni la paziente ha iniziato a lamentare un dolore muscolare a livello della regione

prossimale di entrambe le gambe.

L'esame obiettivo, le indagini di laboratorio e l'elettromiografia hanno suggerito la presenza di una miopatia.

La scala delle probabilità di Naranjo indica l'esistenza di una probabile correlazione tra la miopatia e la terapia combinata pravastatina-colchicina.

Sette giorni dopo l'interruzione dei due farmaci il dolore muscolare è notevolmente migliorato ed i livelli enzimatici sono rientrati nella norma. Dopo 5 giorni la paziente ha ricominciato ad assumere solo colchicina 1,0 mg/die e la miopatia non è ricomparsa.

E' ben noto che le statine e la colchicina possono causare miopatia; questo ri-

schio viene ulteriormente aumentato nel caso di una loro assunzione in contemporanea.

Questo evento avverso sembra essere dovuto ad un'interazione pravastatina-colchicina via glicoproteina-P.

La presenza di una leggera disfunzione renale potrebbe aver contribuito all'insorgenza della miopatia.

Fenomeni di tossicità neuromuscolare possono insorgere in pazienti con problemi renali che assumono contemporaneamente colchicina e pravastatina.

Fonte: *The Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39:1358-1361

Rischio di infarto: davvero i Sartani meglio degli ACEinibitori?

Risultati contrastanti dalle metanalisi di confronto tra ACE inibitori e Sartani circa il rischio di infarto.

Vengono poi valutati i confronti nello

scompenso cardiaco e nella nefropatia diabetica

Recentemente è uscita una metanalisi, a

firma di autori Cinesi che hanno cercato studi randomizzati e controllati (RCT) di confronto tra ACEi e sartani con oltre 100 eventi cardiovascolari e che aveva-

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

no come target pazienti ipertesi.

Sono stati esclusi 144 RCT perché di corta durata e avevano pochi eventi cardiovascolari.

Con questi criteri gli autori hanno identificato 3 studi che soddisfacevano i criteri di inclusione: LIFE, SCOPE e VALUE.

I 3 studi differivano tra di loro per i criteri di inclusione.

Nel LIFE i pazienti erano ipertesi di 55-80 anni con un IVS all'ECG.

Nello SCOPE si trattava di pazienti ipertesi anziani di 70-89 anni trattati e non con una PA di 160-179 di sistolica e 90-99 di diastolica e con MMSE superiore a 24.

Nel VALUE erano pazienti ipertesi di oltre 50 anni trattati o non trattati con fattori di rischio cardiovascolare calcolato con un algoritmo.

Diversi erano poi il tipo di Sartani e dosi usate.

I Sartani non diminuivano la mortalità generale per tutte le cause e aumentavano l'incidenza di IMA.

Per lo stroke c'era eterogeneità tra gli studi: nel LIFE e nello SCOPE si riscontrava riduzione dell'incidenza dello stroke del 25% con i sartani. Nello studio VALUE invece si osservava un incremento dello stroke.

Fonte:

J Hum Hypertens. 2006 Jan;20(1):37-43.

Commento di Clementino Stefanetti

Un editoriale del BMJ del 2004 (1) metteva in discussione i Sartani accusati di aumentare l'incidenza di IMA.

I dati si riferivano allo studio VALUE (2) in cui venivano confrontati Valsartan e Amlodipina in soggetti ad alto rischio. In questo studio vi era un aumento significativo dell'incidenza di IMA (fatale e non fatale) del 19% in contrasto con gli studi degli ACEI che diminuivano di un

20% l'incidenza di IMA. (8,9)

Successivamente a questo editoriale sono uscite almeno 4 metanalisi con l'intento di dirimere il dubbio.

Tre metanalisi del 2005 (3,4,5) concordavano che non esisteva il rischio di aumento dell'incidenza di IMA, mentre la metanalisi recensita indica un aumento del rischio di IMA (6).

Nella metanalisi del BMJ (4) gli autori hanno adottato la metodologia delle revisioni sistematiche della Cochrane e non hanno trovato un aumento dell'incidenza di IMA, ma neanche una sua riduzione.

A questa conclusione arrivano anche le altre due metanalisi Italiane (3,4).

Nelle conclusioni, però, gli autori affermano che il loro lavoro presentava delle limitazioni.

Primo perché non erano in grado di ottenere informazioni sicure sugli eventi.

Altra limitazione era la variazione nella definizione di IMA negli studi.

Nella metanalisi di Verdecchia (5) si mostra che l'eccesso degli IMA era negli studi che paragonavano i Sartani con altri antipertensivi diversi dagli ACEI, mentre erano neutri quando paragonati a Placebo e ACEI.

Studi comparativi tra ACEI e sartani nello scompenso cardiaco

Una meta-analisi di 17 (10) studi ha comparato ACEI con placebo o Sartani. Il metodo di inclusione consisteva in un trattamento della durata di almeno 4 settimane, una classe funzionale da II a IV NYHA, essere RCT e riportare come end point primario la morte per tutte le cause e come end point secondario la riduzione di ospedalizzazione.

I pazienti inclusi erano 12.469 con età di 56 a 73 anni. La percentuale di uomini andava dal 48% al 100% e i bianchi dal 59% al 100%.

I pazienti con classe funzionale IV anda-

vano dal 2% al 15%.

Sette studi comparavano Sartani con placebo, 1 con pazienti intolleranti ad ACEI. Sei studi comparavano Sartani con ACEI e 6 comparavano ACEI più Sartani con solo ACEI.

I Sartani usati erano 5, losartan (9 studi), candesartan (3 studi), valsartan (3 studi), irbesartan (1 studio) e eprosartan (1 studio).

La durata del trattamento andava da 4 settimane a 1,5 anni.

I risultati evidenziavano che la mortalità totale non veniva ridotta.

Non c'era differenza in merito alla mortalità nei trials che comparavano Sartani con placebo, Sartani con ACEI o ACEI più Sartani con ACEI da soli.

I Sartani non avevano effetti sulla riduzione della ospedalizzazione per scompenso cardiaco che veniva però ridotta dalla combinazione di ACEI e Sartani comparati con i soli ACEI.

Studi comparativi tra ACEI e sartani nella nefropatia Diabetica

Una meta-analisi del BMJ del 2004 (7) ha identificato 43 studi che comparavano ACEI con placebo (36 studi con 4008 pazienti), Sartani con placebo (4 studi con 3331 pazienti) e Sartani con ACEI (3 studi con 206 pazienti).

I risultati evidenziavano che gli ACEI riducevano significativamente tutte le cause di mortalità comparato con placebo, ma non i Sartani.

In conclusione le evidenze sulla presunta superiorità dei Sartani sugli ACEI non emergono dai dati della letteratura.

Per dirimere alcuni dubbi potrebbero servire i risultati di un megatrial (ONTARGET, 11) che dovrebbe terminare nel 2008.

(Per i riferimenti completi della letteratura, www.pillole.org)

Isotretinoina: attenzione al rischio di suicidio

Oltre alle ben note cautele per prevenire gravidanze a causa della teratogenicità dell'isotretinoina la FDA avverte di monitorare i pazienti per la comparsa di idee ed azioni suicidarie.

Oltre ai ben noti effetti teratogeni la FDA richiama l'attenzione sui rischi di idee suicidarie e di atti suicidari in pazienti trattati con isotretinoina.

Dati prelinici nell'animale e nell'uomo, ottenuti con tecniche di neuroimaging,

dimostrano che il trattamento con isotretinoina attiva alcune aree cerebrali quali la corteccia orbitofrontale.

Questi dati prelinici costituiscono una plausibilità biologica delle manifestazioni cliniche segnalate.

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

Dal 1982 al 2004 sono state segnalate alla FDA 4992 segnalazioni spontanee di eventi avversi psichiatrici insorti a carico di cittadini USA.

Invece i suicidi riportati nei soggetti in trattamento con isotretinoina in USA sono stati 190 al Gennaio 2005.

Tra il 1982 ed il 2002 sono stati riportati 165 suicidi, un numero inferiore ai 220 previsti in base alle statistiche della popolazione USA.

Tuttavia poichè esiste il problema dell'underreporting del suicidio (numero di

denunce inferiore al reale), il fatto che il numero di suicidi in pazienti trattati con isotretinoina sia inferiore rispetto a quello atteso nella popolazione generale non può far escludere un rapporto causale tra suicidio ed isotretinoina.

Dal punto di vista operativo FDA avverte che i pazienti trattati con isotretinoina dovrebbero essere monitorati per la comparsa di eventi avversi neuropsichici, idee o azioni suicidarie.

La sospensione della terapia può non essere sufficiente e può essere necessa-

rio consultare specialisti psichiatri.

Fonte: FDA;

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/IsotretinoinHCP.htm>

(Si sottolinea, come sempre, che le segnalazioni dell' FDA non sono assolutamente vincolanti per i medici italiani, tuttavia costituiscono una reale ed importante fonte di informazione, utile ai fini di una corretta e prudente condotta professionale. DZ)

Antidepressivi in gravidanza: si possono usare?

La depressione in gravidanza e nell'immediato post-partum può assumere aspetti molto preoccupanti. La decisione se usare o meno un antidepressivo in gravidanza deve essere individualizzata soppesando benefici e rischi.

E' noto che la depressione si può manifestare con una certa frequenza durante la gravidanza o nel periodo post-partum. Uno studio recente ha dimostrato che nelle donne depresse che durante la gravidanza interrompono il trattamento vi è un considerevole aumento del rischio di recidiva [1].

Il mancato trattamento della depressione durante la gravidanza comporta esiti negativi sia per la madre che per il bambino, compresi un aumento del rischio di ricorso al taglio cesareo, un ritardo dello sviluppo intrauterino del feto e il parto prematuro [2,3].

Tuttavia sia molti medici che numerose pazienti temono circa i possibili effetti sul feto dell'assunzione di antidepressivi in gravidanza.

In realtà una recente meta-analisi di sette studi prospettici ha permesso di dimostrare che l'uso di antidepressivi durante i primi tre mesi di gestazione non era associato ad un aumento del rischio di

malformazioni fetali [4].

Il dato è stato confermato anche da un'altra revisione su oltre 2.600 donne: secondo questo studio l'uso di SSRI a dosaggi terapeutici durante la gravidanza non è associato ad un aumento del rischio di malformazioni del feto [5].

Però non tutti gli studi vanno nella stessa direzione: un'altra meta-analisi suggerisce che gli antidepressivi assunti durante la gestazione potrebbero aumentare la frequenza di aborti spontanei [6].

Inoltre alcuni sottolineano anche il rischio che si possa sviluppare nel neonato una sindrome da astinenza (irritabilità, ipotermia, difficoltà respiratorie) e uno studio ha evidenziato un aumento del rischio di ipertensione polmonare nel bambino associato all'uso degli SSRI durante la gestazione [7], una condizione che porta ad un aumento della morbilità e della mortalità.

La decisione quindi se trattare o meno una depressione in gravidanza deve essere individualizzata sulla singola paziente, considerando la gravità della sindrome depressiva, la storia di precedenti recidive, soprattutto se in gravidanza o nel post-partum e il contesto

familiare.

La decisione dovrebbe essere presa di comune accordo con la paziente, e, se si decide per la sospensione del trattamento, è opportuno un monitoraggio attento delle condizioni psichiche in modo da rilevare segni iniziali di scompenso depressivo.

Per altri particolari su questo argomento si rimanda anche a pillole precedenti [8,9,10].

Renato Rossi

Referenze

- 1 JAMA 2006 Feb 1; 295:499-507.
- 2 Can Fam Physician 2004 Jan; 50:37-9.
3. Psychosom Med 2001 Sep/Oct; 63:830-4.
4. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005 Dec; 14:823-7.
5. J Clin Psychopharmacol 2005 Feb; 25:59-73.
6. Ann Pharmacother 2005 May; 39:803-9.
7. N Engl J Med 2006 Feb 9; 354:579-87.
- 8.<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2288>
- 9.<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2091>
10. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1929>

Asma lieve: quale trattamento?

Due studi pubblicati dal NEJM hanno valutato quali possano essere le strategie di trattamento dell'asma lieve.

In un primo studio [1] 500 pazienti af-

fetti da asma lieve sono stati randomizzati ad uno dei seguenti trattamenti: fluticasone 100 µg due volte al giorno, fluticasone/salmeterolo 100/50 µg una volta alla sera oppure montelukast una

volta al giorno per via orale.

L'end-point primario era il fallimento della terapia (un outcome composto che includeva esiti di tipo clinico e spirometrico).

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

A 16 settimane questo end-point si verificò nel 20% dei pazienti trattati con terapia inalatoria e nel 30% di quelli trattati con montelukast.

La differenza era statisticamente significativa ma risultava dovuta essenzialmente ad outcomes di tipo spirometrico mentre non vi erano differenze tra i tre gruppi per quanto riguarda il ricorso a cure urgenti per crisi asmatiche o l'uso di steroidi per via sistemica.

In un secondo studio [2] sono stati arruolati 455 pazienti con asma lieve randomizzati ad uno dei seguenti trattamenti: beclometasone 250 µg due volte al giorno + salmeterolo al bisogno, beclometasone + salbutamolo due volte al giorno + salbutamolo al bisogno, beclometasone + salbutamolo solo al bisogno, salbutamolo solo al bisogno.

L'end-point primario era la misurazione del picco di flusso alla mattina.

A sei mesi questo end-point era lo stesso nei gruppi beclometasone due volte al giorno e beclometasone + salbutamolo solo al bisogno e risultava migliore rispetto al gruppo salbutamolo al bisogno da solo.

Anche le riacutizzazioni risultarono minori nei gruppi trattati con beclometasone rispetto al gruppo trattato con solo salbutamolo al bisogno.

Fonte:

1. N Engl J Med 2007 May 17; 356:2027-39.
2. N Engl J Med 2007 May 17; 356:2040-52.

Commento di Renato Rossi

L'asma lieve è caratterizzato da un FEV1 > 80% e si distingue in intermittente e persistente.

Nell'asma lieve intermittente è consigliato solo l'uso di beta 2 stimolanti al

bisogno in caso di comparsa dei sintomi. Tuttavia se l'asma, pur mantenendosi di lieve entità, si fa persistente con necessità di usare il broncodilatatore più di due volte alla settimana viene consigliato uno steroide per inalazione per migliorare la sintomatologia ma anche col presupposto che la terapia inalatoria steroidea sia in grado di ridurre la flogosi e di cambiare, in qualche modo, l'evoluzione della malattia.

Ma le forme lievi persistenti potrebbero essere trattate solo al bisogno, basandosi sulla comparsa dei sintomi?

Si potrebbe così avere un risparmio nell'uso di farmaci con conseguenti benefici anche economici.

Inoltre la possibilità di non usare continuamente steroidi inalatori ridurrebbe gli effetti collaterali di questa terapia, che sono comunque possibili per usi prolungati di anni.

Già in uno studio [1] erano stati reclutati 225 adulti randomizzati a tre tipi di trattamento: corticosteroidi al bisogno per via inalatoria o per os, corticosteroidi al bisogno associati a trattamento di base con budesonide per via inalatoria, corticosteroidi al bisogno associati a zafirlukast per os.

Lo studio era durato un anno. L'outcome primario era la misurazione del PEF al mattino, outcomes secondari erano la misurazione del FEV1 prima e dopo broncodilatatore, la frequenza delle riacutizzazioni, il grado di controllo della malattia (misurato tramite uno score), il numero di giorni liberi da sintomi, la qualità di vita.

I tre trattamenti produssero un incremento sovrapponibile del PEF mattutino; anche la frequenza delle riacutizzazioni, il FEV1 dopo broncodilatatore e la qualità di vita risultarono simili tra i gruppi.

Gli autori concludevano che l'asma lieve persistente potrebbe essere trattato con una nuova strategia che prevede un breve ciclo di steroidi per os o per inalazione al bisogno.

Però il trial aveva coinvolto un numero abbastanza piccolo di pazienti, inoltre era durato solo un anno mentre si sa che la malattia asmatica è una patologia cronica tanto che gli stessi autori suggerivano ulteriori studi prima di adottare questo nuovo approccio nella pratica clinica.

Ora i due studi recensiti in questa pillola portano ulteriori contributi: nell'asma lieve i pazienti possono adottare un approccio di "step down" riducendo il loro regime terapeutico ad una sola somministrazione al giorno oppure solo al bisogno.

Il primo studio ha confrontato tre diverse strategie di trattamento dell'asma lieve, suggerendo che sono tutte equivalenti: lo steroide inalatorio due volte al giorno, l'associazione steroide inalatorio/beta 2 long-acting una sola volta al giorno, montelukast per os una volta al giorno (per quanto quest'ultima scelta sembra essere un po' meno efficace, ma solo sui parametri respiratori e non su quelli clinici).

Il secondo studio, italiano, suggerisce ancora che nelle forme lievi la terapia con steroidi inalatori al bisogno sia efficace tanto quanto quella continua.

Vi è da notare tuttavia che entrambi gli studi hanno avuto una durata breve, anche se le linee guida del trattamento dell'asma potrebbero in futuro cambiare.

Referenze

1. N Engl J Med 2005 Apr 14; 352:1519-1528

Aspirina per la prevenzione cardiovascolare: quali dosaggi?

Secondo una revisione sistematica l'aspirina in prevenzione cardiovascolare non dovrebbe essere usata a dosaggi superiori a 75-81 mg/die.

Una revisione sistematica della letteratura pubblicata in lingua inglese ha cercato di rispondere alla domanda di quali siano le dosi più appropriate di aspirina

da usare per la prevenzione cardiovascolare.

Anche se i dati di farmacodinamica dimostrano che dosi di 30 mg/die sono sufficienti a inibire la produzione di trombossano da parte delle piastrine, i dosaggi approvati arrivano fino a 1300 mg/die.

Negli USA la dose più usata è di 75-81

mg/die (60% dei casi), seguita da 325 mg/die (35% dei casi).

Secondo gli autori della revisione le evidenze disponibili, derivanti soprattutto da studi osservazionali di prevenzione secondaria, farebbero ritenere che dosi superiori a 75-81 mg/die non aumentano l'efficacia del farmaco. Al contrario dosi maggiori aumentano l'incidenza di san-

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

guinamenti, specialmente a livello del tratto gastrointestinale. Gli autori concludono che gli studi a disposizione non giustificano l'uso dell'aspirina in prevenzione cardiovascolare a dosaggi superiori a 75-81 mg/die: non hanno un effetto preventivo più efficace e in compenso sono gravati da un maggior rischio di emorragie gastrointestinali.

Fonte:

JAMA. 2007 May 9;297:2018-2024.

Commento di Renato Rossi

In Italia l'aspirina per la prevenzione

cardiovascolare viene generalmente usata alle dosi di 100 - 160 mg/die. Dosaggi superiori o inferiori sono usati meno frequentemente.

Tale abitudine è in linea con i risultati di una poderosa meta-analisi del 2002 [1] che aveva dimostrato che, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, dosi basse (75-150 mg/die) sono efficaci nell'uso a lungo termine almeno quanto dosi più elevate, anche se in alcuni contesti in cui è necessario ottenere acutamente una dose iniziale di carico (per esempio nel paziente infartuato) è necessario usare almeno 150 mg.

La revisione pubblicata da JAMA con-

ferma che le dosi più basse hanno un effetto protettivo sovrapponibile alle dosi più elevate nell'uso a lungo termine, ma comportano il vantaggio di una riduzione degli eventi emorragici gastrointestinali.

Una ulteriore riduzione di tali complicanze si può ottenere associando all'aspirina una gastroprotezione con un inibitore di pompa, soprattutto nei soggetti più a rischio (anziani, precedenti emorragie gastriche, ulcera peptica non guarita, concomitante uso di steroidi, ecc.).

Referenze

1. BMJ 2002 Jan 12; 324:71-86

Possibile legame tra terapia antifumo (vareniciclina) e disturbi psichici

La Food and Drug Administration (FDA) ha rilasciato il 1 Febbraio 2008 un avviso riguardo nuove avvertenze per gravi disturbi neuropsichici associati al farmaco varenicline, che è usato per la cessazione dal fumo.

Il 20 Novembre 2007 la FDA aveva rilasciato un Early Communication in cui avvertiva che l'agenzia stava analizzando le reazioni avverse relative al programma di vigilanza postmarketing di varenicline consistenti in cambiamenti comportamentali e nell'umore con agitazione, idee e comportamenti suicidari.

Si veda:

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3629>

Procedendo nel processo di analisi di tali segnalazioni l'agenzia segnala che appare più evidente la possibilità che possa sussistere un'associazione tra uso di varenicline e comparsa di gravi di-

sturbi neuropsichici.

In conseguenza di ciò la FDA ha richiesto all'azienda produttrice Pfizer di evidenziare maggiormente tali informazioni nella sezione precauzioni ed avvertenze del foglietto illustrativo e della scheda tecnica.

Oltre a ciò la FDA sta collaborando con Pfizer per mettere a punto una guida per il paziente.

I pazienti dovrebbero discutere con i loro medici su queste nuove informazioni al fine di stabilire se la cura con varenicline sia appropriata ed i medici dovrebbero sorvegliare i cambiamenti di umore dei pazienti che assumono il farmaco.

Prima di assumere varenicline i pazienti debbono informare i medici sull'eventuale presenza di ogni eventuale malattia psichiatrica che potrebbe peggiorare la loro condizione psicopatologica anche se fosse ben controllata o potrebbe indurre una riacutizzazione di una vecchia

malattia psichiatrica.

LA FDA fa notare che questo tipo di pazienti non erano compresi nei trials di valutazione del farmaco.

Medici, pazienti e familiari debbono monitorare eventuali cambiamenti di umore e di comportamento in caso di prescrizione di varenicline.

I sintomi possono includere: ansietà, nervosismo, tensione, umore depresso, comportamenti insoliti e pensieri suicidari.

Nella maggior parte dei casi questi sintomi insorgono durante il trattamento con varenicline, ma in altri si manifestano dopo l'interruzione della terapia. Sogni strani, vividi e inusuali e difficoltà nella guida di veicoli o nella conduzione di macchine pesanti possono manifestarsi in corso di terapia con varenicline.

Fonte: FDA

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/varenicline/default.htm>

Novità per i cardiopatici: stent coronarici riassorbibili

Sono stati testati stent bioassorbibili al magnesio, mentre sono allo studio stent ad assorbimento ritardato eluenti farmaci, ma è ancora presto per definire il profilo di sicurezza ed efficacia di questi device.

In questo studio prospettico non randomizzato sono stati reclutati 63 pazienti (44 uomini, età media 61,3 anni) con lesione singola coronarica.

Ai pazienti, dopo angioplastica, sono stati impiantati stent bioassorbibili al magnesio.

Dopo 4 mesi fu necessario procedere ad una rivascolarizzazione nel 23,8% dei casi, mentre ad un anno di follow-up la percentuale totale di rivascolarizzazioni fu del 45%.

Una restenosi si sviluppò in circa il 48% dei casi.

Durante il follow-up non si svilupparono

infarti, trombosi subacute o tardive o decessi.

Gli autori concludono che lo stent bioassorbibile al magnesio ottiene risultati angiografici immediati simili a quelli degli stent in metallo mentre la sua degradazione completa avviene dopo 4 mesi.

Fonte:

Lancet 2007 Jun 2; 369:1869-1875

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

Commento di Renato Rossi

Gli stent coronarici sono stati introdotti per impedire che, dopo una dilatazione mediante angioplastica, si abbia la retrazione delle pareti vasali con successiva recidiva della stenosi.

Tuttavia gli stent attualmente usati rimangono nel vaso indefinitivamente e sono gravati sia da trombosi precoci che tardive.

Gli stent eluenti farmaci (sirolimus, paclitaxel) non sembrano aver risolto il problema, e anzi, se usati al di fuori delle indicazioni approvate, possono essere gravati da esiti peggiori degli stent standard non medicati.

Gli stent bioassorbibili, dopo la loro dissoluzione, possono consentire al vaso

di riprendere l'elasticità naturale e quindi potrebbero aprire una nuova era nella rivascolarizzazione coronarica.

Ma è troppo presto per trarre conclusioni.

Come fa notare un editoriale di commento allo studio recensito in questa pillola, la percentuale di restenosi e di interventi di rivascolarizzazione sono stati simili o forse anche più frequenti di quelli che si hanno dopo un semplice intervento di angioplastica senza impianto di stent.

Attualmente sono allo studio stent bioassorbibili che si degradano in tempi più lunghi e che liberano farmaci antiproliferativi.

A New Orleans, nel marzo 2007, durante il 56° meeting dell'American College

of Cardiology, è stato presentato in anteprima lo studio ABSORB, in cui 26 pazienti sono stati trattati con un nuovo stent bioassorbibile formato da una struttura in acido polilattico rivestita da everolimus.

Il device si dovrebbe completamente degradare in 12-18 mesi.

Per il momento sono disponibili i dati del follow-up a sei mesi che mostrano un tasso di eventi cardiaci maggiori abbastanza basso (3,3%) e nessuna evidenza di trombosi intrastent.

Tuttavia solo il futuro dirà se questa è la strada giusta da percorrere.

Si stanno intanto studiando modificazioni nel disegno dello stent bioassorbibile che si spera possano migliorarne la performance.

Perche' gli studi con esiti negativi non vengono pubblicati?

Una parte rilevante dei trials effettuati su antidepressivi di ultima generazione con risultati negativi non risultano essere stati pubblicati.

Premessa

La EBM è valida solo se tutti i dati ottenuti nei trials sono pubblicati e dunque accessibili, sia pure con il filtro delle riviste a pagamento in full text.

Il bias di pubblicazione, ossia la pubblicazione dei soli articoli i cui risultati sono positivi e dunque funzionali ai portatori di interesse di un dato studio sono una grave piaga che può condurre ad una valutazione non reale dell'efficacia di un dato trattamento alternandone il rapporto rischio/beneficio.

Il registro delle sperimentazioni dei farmaci sui pazienti della FDA è accessibile a tutti dal 1996, ma il database risulta di difficile consultazione per la sua complessità.

L'équipe guidata da Erick Turner, farmacologo e psichiatra dell'università dell'Oregon ha spulciato l'archivio FDA relativamente a 12 antidepressivi di nuova generazione approvati dalla Fda dal 1987 al 2004.

Metodi

La ricerca ha riguardato nel complesso 12564 pazienti.

I risultati degli studi registrati nel database sono stati confrontati con

quelli pubblicati, attraverso una ricerca delle banche dati delle pubblicazioni medico scientifiche.

Per i trials i cui risultati erano stati pubblicati si è verificato se i risultati pubblicati erano coerenti con quelli dello studio registrato sul database della FDA ed infine si è paragonato l'effect size derivato dagli studi pubblicati con quello derivante da tutti i dati registrati nel database della FDA.

Risultati

Tra i 74 studi registrati nel database FDA il 31% (riguardanti 3449 partecipanti) non era stato pubblicato.

37 studi tra quelli registrati presso la FDA che avevano dato risultati positivi erano stati pubblicati mentre uno studio con risultati positivi non era stato pubblicato.

Tra gli studi con risultati negativi 3 sono stati pubblicati, 22 non sono stati pubblicati ed 11 sono stati pubblicati in una forma che fornisce un risultato positivo (anziché negativo).

Se si fa riferimento alla letteratura pubblicata il 94% degli studi presenta risultati positivi, mentre in riferimento a tutti gli studi registrati presso la FDA solo il 51% degli studi fornisce risultati positivi.

L'aumento dell' effect size dovuto al publication bias è del 32% considerando tutti i farmaci ed oscilla dal 11% al

69% a seconda della molecola considerata.

Conclusioni

Gli autori dell'articolo recensito non hanno potuto acclarare se il publication bias dipenda dai ricercatori, dagli sponsor o dalle riviste mediche, tuttavia quel che è certo è che la pubblicazione selettiva può avere conseguenze dannose per tutti.

Fonte: NEJM 2008; 358:252-260.

Commento di Luca Puccetti

La questione è di enorme portata.

Lo studio dovrà essere valutato in profondità.

Ad esempio un problema potrebbe risiedere nel fatto che si sia proceduto solo ad un' analisi numerica degli studi, senza considerare il peso che studi di diversa qualità metodologica e di diversa dimensione possono avere.

Alcuni autori ritengono che gli studi su piccole casistiche siano più prone ad avere bias, anche se altri ritengono che il bias sia solo spalmato su un maggior numero di soggetti, quindi, dando credito alla prima tesi, dato che mediamente gli studi pubblicati e sponsorizzati da aziende sono generalmente di buona qualità, potrebbe essere che gli studi non pubblicati siano di bassa qualità.

La domanda dunque in tal caso sarebbe:

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

se gli studi non pubblicati fossero di bassa qualità quale informazione potrebbe derivarne?

Un altro problema è la strategia di ricerca che gli Autori hanno adottato per cercare i trials pubblicati che potrebbe essere stata troppo selettiva.

Ancora, molte riviste non sono recensite nell'index medicus e quindi potrebbe essere che alcuni studi non siano stati ritenuti adeguati per una pubblicazione su una rivista ad alto impatto e siano stati dirottati verso riviste non indexate e dunque pubblicati ma su riviste a scarsa diffusione e meno accessibili anche per barriere linguistiche.

Già nel 2003 era stato trovato che sebbene gli studi sponsorizzati dalle aziende farmaceutiche avessero meno probabilità di essere pubblicati, tuttavia gli studi pubblicati sponsorizzati dalle ditte avevano una probabilità 4 volte maggiore di avere risultati positivi rispetto agli studi pubblicati aventi finanziatori diversi dalle ditte.

Da notare che la qualità degli studi pubblicati e sponsorizzati dalle ditte era buona (1). recentemente sono stati analizzati i rapporti tra riviste mediche e conflitto di interessi ed è stato riportato che (2) :

- La maggior parte delle riviste mediche non ha policy sul conflitto di interesse dei loro editori

- I reprints sono una fonte di finanziamento sostanziale delle riviste

- Le organizzazioni mediche no-profit possono ricevere più fondi dalla pubblicità sulle riviste che dalle quote associative

- I giornali non sembrano poter sopravvivere senza la pubblicità

- Le riviste che pubblicano articoli contrari agli interessi dell'industria sembrano avere riduzioni sostanziali delle entrate pubblicitarie

Nel periodo antecedente al 2000 i trials finanziati da enti a scopo di lucro davano più spesso risultati positivi rispetto a quelli finanziati da enti non a scopo di lucro.

Per valutare se tale tendenza fosse cambiata e quale fosse l'impatto dei finanziamenti misti sono stati analizzati 324 trials di superiorità su argomenti cardiovascolari, pubblicati tra il gennaio 2000

ed il luglio 2005 su JAMA, The Lancet, and the New England Journal of Medicine (3).

La principale misura era valutare se il trial favorisse il trattamento oggetto di valutazione rispetto a quello standard in base al tipo di finanziamento ricevuto per effettuare lo studio.

Tra i 324 trials considerati 21 non riportavano la citazione della fonte di finanziamento.

Tra i 104 trials finanziati esclusivamente da enti non profit 51 (49%) riportavano evidenze che favorivano significativamente il nuovo trattamento rispetto allo standard, mentre 53 (51%) riportavano evidenze in favore dello standard ($P = .80$).

In contrasto con questi risultati, 92 (67.2%) dei 137 trials finanziati solo da enti a scopo di lucro riportavano dati che favorivano significativamente i nuovi trattamenti rispetto allo standard di cura ($P < .001$).

Tra i 62 trials che avevano ricevuto un finanziamento misto (sia da enti a scopo di lucro che non a scopo di lucro), 35 (56.5%), presentavano risultati favorevoli ai nuovi trattamenti.

Prendendo in esame i 205 trials randomizzati che valutavano farmaci, le proporzioni degli studi con risultati a favore dei nuovi trattamenti rispetto allo standard erano il 39.5%, tra quelli finanziati da enti non a scopo di lucro; il 54.4%, tra quelli con finanziamento misto; e il 65.5%, tra quelli finanziati da enti a scopo di lucro (P per la tendenza tra gruppi = .002).

Dei 39 trials randomizzati che erano finalizzati a valutare devices cardiovascolari, le percentuali in favore dei nuovi trattamenti erano rispettivamente: il 50%, tra quelli finanziati da enti non a scopo di lucro, il 69.2%, tra quelli con finanziamento misto, e l'82.4%, tra quelli finanziati da enti a scopo di lucro (P per la tendenza tra gruppi = .07).

Indipendentemente dal tipo di finanziamento, i trials che usavano end points surrogati, come angiografia quantitativa, ecografia intravascolare, parametri ematochimici, e misure funzionali riportavano più spesso risultati positivi (67%) rispetto ai trials che usavano end points clinici (54.1%; $P = .02$).

Gli Autori concludono che anche i trials

pubblicati di recente in ambito cardiovascolare riportano più spesso risultati positivi a favore del nuovo trattamento rispetto allo standard di cura se sono finanziati da enti a scopo di lucro e se vengono usati end points surrogati. I trials finanziati sia da enti a scopo di lucro che non mostrano una percentuale di risultati positivi a favore del nuovo trattamento che è intermedia tra quelle evidenziate dai trials finanziati esclusivamente da enti a scopo di lucro e non a scopo di lucro.

In un editoriale pubblicato nel 2005 su PLOS Medicine di R. Smith, past editor del BMJ, chiedeva la cessazione della pubblicazione dei trials sponsorizzati sulle principali riviste per evidenti conflitti di interesse. Con un'uscita in contemporanea tramite una early release sulle principali riviste mediche (5) il comitato internazionale degli editori medici (ICMJE) ha riproposto la sua decisione di non pubblicare più trials clinici non iscritti preventivamente in un pubblico registro.

Inoltre è stato ritenuto valido il minimum data set stabilito in una recente riunione dell'OMS che consta di 20 parametri. Enfasi è stata rivolta alla necessità di evitare immissioni incomplete o fornendo informazioni generiche che in realtà non consentono di individuare con chiarezza le finalità e le caratteristiche del trial.

La soluzione prospettata dal comitato internazionale degli editori medici è un tentativo di migliorare la situazione, ma è largamente insufficiente.

La proposta degli editori non risolve il problema principale ossia la non pubblicazione di risultati negativi o dubbi o inconcludenti. Sarà sempre possibile, infatti, non pubblicare i dati di un trial negativo.

Anche se i risultati saranno accessibili a tutti chi si assumerà l'onere di diffonderli?

Una proposta più incisiva che ci sentiamo di avanzare prevede che lo sponsor, gli Autori dello studio e gli estensori del report clinico firmino con ICMJE od altro soggetto garante un contratto reso pubblico in cui tutti si impegnano, ognuno per la propria parte, a pubblicare i risultati dello studio registrato, qualun-

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

ULIVETO e ROCCHETTA “ Acque della Salute “

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

que essi siano.

I costi delle pubblicazioni negative dovrebbero essere equamente ripartiti tra enti pubblici, lo stesso ICMJE (rischio d'impresa per finalità pubbliche) e sponsor.

A carico degli Autori non dovrebbe andare nessuna penalizzazione, né in termini di ritorno scientifico, né in termini economici, se lo studio desse risultati negativi.

I membri del ICMJE dovrebbero inoltre impegnarsi a dare ad un trial con risulta-

to negativo lo stesso risalto che sarebbe stato accordato qualora lo studio avesse prodotto risultati positivi.

Solo in questo modo saremo certi che risultati negativi saranno divulgati con la stessa enfasi di ogni altro lavoro.

Se il fine è la valorizzazione e la diffusione della conoscenza, gli editori dovrebbero rinunciare alla politica di far pagare per consultare le riviste, almeno nella forma elettronica, magari con un ritardo, purchè minimo, rispetto alla

edizione cartacea a pagamento.

Referenze

1) BMJ 2003;326:1167-1170

2) BMJ 2006;332:1444-1447

3) JAMA. 2006;295:2270-2274

4) PLoS Med 2(5): e138

doi:10.1371/journal.pmed.0020138

5) JAMA. 2005;293:(DOI

10.1001/jama.293.23.jed50037).

Criteria medico-legali di diagnosi di dermatosi professionale

Storicamente le malattie cutanee di origine professionale, sia nella loro fase acuta che cronica, sono state caratterizzate da un alto tasso di frequenza nell'ambito delle patologie da causa di lavoro, collocandosi al secondo posto tra esse, subito dopo le ipoacusie professionali.

Nonostante il calo delle denunce all'INAIL negli ultimi anni, il tasso di incidenza delle dermatosi professionali rappresenta sempre un dato di rilievo, per cui non è affatto infrequente che il medico esperto venga chiamato ad esprimere il suo parere motivato sui criteri di ammissibilità all'indennizzo del disturbo cutaneo, di cui può essere affetto un lavoratore, nell'ambito di una Consulenza Tecnica.

Affinchè una patologia cutanea sia considerata professionale non basta l'allegazione clinica di malattia, ma dovrà essere dimostrato il nesso di causalità tra l'esposizione a "noxae" insite nell'ambiente, nel comparto e nel ciclo lavorativo e lo sviluppo dei sintomi soggettivi ed obiettivi specifici, se la malattia denunciata non è annoverata nel sistema tabellare previsto per legge; se invece la malattia è già riconosciuta a priori per legge come professionale, per accedere all'indennizzo viene fatto valere la presunzione legale d'origine.

I criteri o i requisiti soddisfacenti il nesso causale sono molteplici e, talvolta, ardui da allegare. Innanzitutto la malattia professionale, per definizione, è tale se è contratta per esposizione a fattori (materiali, sostanze e agenti) di natura chimica, fisica e biotica presenti nell'ambiente di lavoro, nell'esercizio e a

causa della lavorazione a cui è adibito il lavoratore [cfr art.3 del DPR 30 giugno 1965 n°1124, aggiornato con DPR 9-/6/75, n°482 e 13 -04-94, n° 36].

Tali fattori agiscono in modo lento e reiterato nel tempo, determinando lesioni croniche, a loro volta causa di una menomazione stabile dell'integrità psico-fisica del lavoratore suscettibile di valutazione medico-legale qualitativa, ossia di un danno biologico permanente, ai sensi dell'articolo n. 13 del decreto legislativo del 23 febbraio 2000 n. 38.

Il **primo** criterio è lo studio del rischio professionale (natura, intensità e durata), in virtù dell'esposizione lavorativa, a sua volta condizionata dal tipo e dalla mansione occupazionale.

Sarà quindi resa nota la probabilità fino al 100% della sussistenza della "noxa" eventualmente responsabile della patologia.

Il **secondo** criterio mira a dimostrare il meccanismo attraverso cui l'agente patogeno determina la malattia, che può essere di natura irritativa o sensibilizzante nel caso delle dermatiti da contatto, ma anche di natura infettologica e neoplastica.

Nel caso di dermatite allergica da contatto, il ricorso all'applicazione dei tests epicutanei standard o specifici per lavorazione è d'obbligo.

Per la dimostrazione della D.A.C. professionale, non basta che essi siano positivi, ma è necessario valutarne la rilevanza, in rapporto al rischio espositivo.

Il **terzo** criterio accertativo è la positività del test di arresto/ripresa, consistente nel miglioramento clinico della derma-

tosì nei periodi di allontanamento del lavoratore dal posto di lavoro, con sua recrudescenza con il rientro, più appropriatamente definibile come ricaduta in caso di Dermatite Allergica da Contatto e recidiva in caso di Dermatite Irritativa da Contatto.

In entrambi i casi il medico curante o il dermatologo di fiducia certificherà lo stato di malattia riacutizzata, prestazione valevole per il diritto all'inabilità temporanea assoluta e relativi benefici, previsti per legge.

Fondamentale è poi l'opera del dermatologo in merito alla valutazione clinica della dermatosi, riguardo all'anamnesi generica e lavorativa, al primo episodio delle manifestazioni, alla loro sede, morfologia, estensione e sintomatologia, alla loro durata e decorso.

Una volta dimostrata l'origine occupazionale della malattia, la collaborazione tra il clinico e il medico legale e/o del lavoro è imprescindibile e auspicabile per la corretta valutazione del danno biologico permanente in termini percentuali, passaggio necessario per il diritto all'indennizzo.

Valerio Cirfera – Dermatologo
Giancarlo Toma – Medico-Legale

AIDA-GIDel Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali-Gruppo Italiano Dermatologia di interesse Legale

Per approfondimenti

http://www.dermatologiale.it/sezioni_vocemenu2.php

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

L' abuso della struttura facendo esami gratuiti comporta il licenziamento

Effettuare analisi "di favore" a spese della struttura in cui si lavora costituisce un abuso di tale gravità da compromettere irrimediabilmente il rapporto di fiducia, e comporta un giusto licenziamento (Cassazione sez. Lavoro sent. N. 1077/08)

Un sanitario (nello specifico un tecnico di radiologia) è stato scoperto mentre effettuava esami gratuiti ad alcuni pazienti senza prima aver ottenuto una preventiva autorizzazione dalla competente Direzione Sanitaria, non consen-

tendo quindi l' acquisizione del dovuto corrispettivo.

Era stato disposto il licenziamento del sanitario, che però si era opposto in via giudiziaria fino ad arrivare alla Cassazione.

Questa, però, gli ha dato torto confermando il licenziamento (Sent. 1077/08) e le analoghe decisioni delle Corti di Merito.

Nella motivazione della sentenza, i giudici hanno chiarito che "detto licenziamento è pienamente legittimo atteso che la posizione del suddetto dipenden-

te all'interno della società e l'intensità dell'elemento psicologico caratterizzante il suo comportamento hanno reso particolarmente gravi le infrazioni, non consentendo, nemmeno in via provvisoria, la continuazione del rapporto di lavoro, stante la irrimediabile compromissione dell'elemento fiduciario, senza considerare, altresì, il valore economico – certamente per sé non modesto – delle operazioni censurate".

DZ—fonte: studiocaldi.it

Denunciare un medico senza motivo può costare molto caro...

Condannato per lite temeraria un cittadino che aveva accusato ingiustamente un medico di aver formulato una diagnosi troppo grave e di aver provocato un trauma emotivo.

Il marito di una paziente che era stata ricoverata in ospedale ha citato in giudizio presso il Tribunale civile di Firenze una dottoressa dell'ospedale per chiederle il risarcimento dei danni patrimoniali, extrapatrimoniali e morali, compreso il danno biologico, per un ammontare di 365 milioni di lire perchè, quando sua moglie fu ricoverata, la dottoressa che la prese in cura formulò una prima diagnosi di "miocardiopatia dilatativa apparentemente primitiva" con poche speranze di guarigione, ma che poi, ad oltre un anno dal ricovero ed a seguito di ulteriori accertamenti, venne riformulata con una diagnosi di cardiopatia di tipo meno

grave.

A detta del marito, la diagnosi infausta dichiarata dalla dottoressa all'atto del ricovero, gli aveva causato un forte trauma emotivo con danni alla sua integrità psicofisica, per il quale chiedeva, appunto, il risarcimento.

Il Tribunale di Firenze ha risolto la vertenza, respingendo il ricorso con la sentenza n. 2608 del 14/06/2007.

Il Tribunale ha accertato che l'operato della dottoressa era stato assolutamente corretto, perchè aveva disposto tutti gli accertamenti necessari e, siccome aveva il dovere di prospettare ai familiari la diagnosi riferibile in quel momento, ha puntualmente reso edotto l'interessato dello stato di salute della moglie sulla base dei dati in quel momento accertati, utilizzando un linguaggio adeguato e prudente, indicando chiaramente che si trattava di una diagnosi presunta.

Il ricorrente, quindi, non solo si è visto respingere la propria domanda di risarcimento, ma gli sono state addebitate le spese di giudizio, quelle del CTU e anche a rimborsare le spese del consulente della controparte.

Ma non basta.

Il Tribunale ha anche ritenuto che il marito della paziente abbia intentato la causa in modo "temerario", cioè senza la normale prudenza che, nel caso in questione, gli avrebbe dovuto consigliare di non intraprendere le vie legali, stante il fatto che l'accusa che muoveva alla dottoressa era palesemente infondata. Per questo motivo, il Tribunale ha condannato il marito della paziente a pagare in favore della dottoressa la somma di 50mila euro a titolo di risarcimento per averla citata in giudizio senza nessun valido motivo.

Fonte: Ordine dei Medici di Firenze

Pinza dimenticata in addome? Ne risponde l'intera équipe

La responsabilità per omessa vigilanza nel caso di strumento chirurgico dimenticato in addome coinvolge l'intera équipe chirurgica. Tutti i componenti ne rispondono in sede penale.

Così si è espressa la Cassazione penale, Sez. IV, Sentenza 26.1.2005, n.18568, condannando per lesioni colpose gravi tutti i componenti di una équipe chirurgica (nella specie, il primario, due chirurghi e l'infermiere cosiddetto ferri- sta, addetto alla consegna e alla riconse-

gna dei ferri chirurgici), che avevano partecipato all'intervento su un paziente dimenticando un ferro chirurgico (precisamente una pinza di Kelly) in addome.

La Corte ha ritenuto di ravvisare una condotta negligente da parte di tutti i componenti dell'equipe in cooperazione colposa tra di loro, non avendo esercitato adeguatamente una corretta sorveglianza reciproca.

In seguito alla "dimenticanza", il paziente si era dovuto sottoporre ad un

ulteriore intervento al fine di rimuovere il corpo estraneo.

Questo intervento era esitato in un laparocoele addominale.

Il laparocoele (collegato con nesso di causalità alla primitiva negligenza chirurgica) comporta un indebolimento permanente della funzione contenitiva della parete addominale, da cui consegue la classificazione delle lesioni come "gravi".

DZ fonte:

www.laprevidenza.it

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE mese di febbraio-marzo 2008

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

Articolo 22-bis del decreto-legge n. 248 del 31.12.07 convertito con modificazioni dalla legge n. 31 del 28.02.08 (Gazzetta Ufficiale n. 51 del 29.02.08, Supplemento Ordinario n. 47)

DISPOSIZIONE TRANSITORIA CONCERNENTE LA CERTIFICAZIONE DEI REQUISITI PER LA GUIDA DEI CICLOMOTORI

Con questo provvedimento viene riaffidata, fino alla pubblicazione di un successivo provvedimento, al medico di medicina generale la possibilità di stilare il certificato medico per il rilascio o il rinnovo della patente per ciclomotori.

Si rammenta che la normativa in vigore fino all'emanazione del citato provvedimento prevedeva che il medico di medicina generale potesse rilasciare tale certificazione solo fino al 31.12.2007.

Decreto del Ministero della Salute del 21.12.07 (Gazzetta Ufficiale n. 53 del 03.03.08, Supplemento Ordinario n. 51)

MODALITA' DI INOLTRO DELLA RICHIESTA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AUTORITA' COMPETENTE, PER LA COMUNICAZIONE DI EMENDAMENTI SOSTANZIALI E LA DICHIARAZIONE DI CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA E PER LA RICHIESTA DI PARERE AL COMITATO ETICO

Vengono approvate:

- la "Guida dettagliata per la richiesta di autorizzazione di una sperimentazione clinica su un prodotto medicinale per uso umano, comunicazione di emendamenti sostanziali e dichiarazione di conclusione all'Autorità competente",
- la "Guida dettagliata sul contenuto della domanda e dei documenti da inviare ad un comitato etico per la richiesta di parere per una sperimentazione clinica su prodotti medicinali ad uso umano".

Il provvedimento, molto dettagliato, consta anche di numerose appendici (15), indispensabili per i corretti adempimenti che la normativa prevede.

News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale)

Solexa, Artilog, Celebrix - Aggiunta la seguente indicazione terapeutica:

- spondilite anchilosante.

Sodio Valproato Winthrob - Modificate le indicazioni terapeutiche. Le nuove indicazioni terapeutiche sono:

- trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolari attacchi di tipo assenza, mioclonico, tonico-clonico, atonico e misto;
- trattamento dell'epilessia parziale semplice o complessa e secondariamente generalizzata;
- trattamento di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaud);
- trattamento e prevenzione della mania correlata ai disturbi bipolari.

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

ULIVETO e ROCCHETTA "Acque della Salute"

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

Chiare, fresche, dolci acque! D. Zamperini (parte I)	Pag. 2	Mensile di informazione e varie attualita'
Statine, di sera e' meglio!	Pag. 3	Reg. Trib. Roma n. 397/2004 del 7/10/2004, versione registrata delle "PILLOLE di Medicina Telematica" attive dal 1998
Sintomi di allarme: particolare attenzione soprattutto negli anziani	Pag. 3	
Pravastatina e colchicina assieme: si aggrava il rischio di miopia	Pag. 4	Dir. Resp.: Daniele Zamperini O.M. Roma 19738 - O. d. G. Lazio e Molise 073422
Rischio di infarto: davvero i Sartani meglio degli ACEi-nibitori?	Pag. 4	http://www.scienzaeprofessione.it
Isotretinoina: attenzione al rischio di suicidio	Pag. 5	Patrocinate da -O.M. della Provincia di Padova -Soc. Scientifica "Promed-Galileo" -SIMG-Roma -ASMLUC (Associazione Specialisti in Med. Legale dell' Univ. Cattolica) -Medico&Leggi
Antidepressivi in gravidanza: si possono usare?	Pag. 6	
Asma lieve: quale trattamento?	Pag. 6	
Aspirina per la prevenzione cardiovascolare: quali dosaggi?	Pag. 7	Redazione Luca Puccetti (webmaster) Marco Venuti (agg. legale) Renato Rossi (coordinatore) Guido Zamperini (redattore) Collaborano: Marco Grassi, Clementino Stefanetti
Possibile legame tra terapia antifumo (vareniciclina) e disturbi psichici	Pag. 8	
Novita' per i cardiopatici: stent coronarici riassorbibili	Pag. 8	
Perche' gli studi con esiti negativi non vengono pubblicati?	Pag. 9	Per riceverla gratuitamente: d.zamperini@fastwebnet.it Cell. 333/5961678
Criteri medico-legali di diagnosi di dermatosi professionale	Pag. 11	Archivio completo: Oltre 3000 articoli e varie risorse su http://www.pillole.org/
L' abuso della struttura facendo esami gratuiti comporta il licenziamento	Pag. 12	Contenuti selezionati: www.scienzaeprofessione.it
Denunciare un medico senza motivo puo' costare molto caro...	Pag. 12	<i>Il nostro materiale salvo diverse indicazioni è liberamente utilizzabile per uso privato, riproducibile citando la fonte</i>
Pinza dimenticata in addome? Ne risponde l' intera equipe	Pag. 12	
NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE (a cura di Marco Venuti)	Pag. 13	Per proporre articoli o collaborazioni scrivere alla redazione
News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale)	Pag. 13	

Il Mediatore Familiare

Una nuova figura di affiancamento nelle problematiche giudiziarie ed extragiudiziarie legate a divorzi e affidamenti
Se ne parlera' al prossimo Congresso Promed Galileo



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