

# SCIENZA E PROFESSIONE

Anno 3 numero 27

Indice

Gennaio 2007

<b>Chi dorme non piglia pesci: e chi lo dice?</b>	Pag. 2	<b>Mensile di informazione e varie attualita' Reg. Trib. Roma n. 397/2004 del 7/10/2004 Dir. Resp.: <u>Daniele Zamperini</u> O.M. Roma 19738 - O. d. G. Lazio e Molise 073422 Versione registrata delle "PILLOLE" DI MEDICINA TELEMATICA" attive dal 1998 <a href="http://www.scienzaeprofessione.it">http://www.scienzaeprofessione.it</a> <b>Patrocinate da</b> <b>O.M. della Provincia di Padova</b> <b>SIMG-Roma</b> <b>A. S. M. L. U. C.</b> <b>Medico&amp;Leggi</b> <b>Redazione:</b> <b>Luca Puccetti (webmaster)</b> <b>Marco Venuti (agg. legale)</b> <b>Renato Rossi coordinatore</b> <b>Giuseppe Ressa (redattore)</b> <b>Guido Zamperini (redattore)</b> <b>Per riceverla gratuitamente:</b> Scrivere a <a href="mailto:d.zamperini@fastwebnet.it">d.zamperini@fastwebnet.it</a> Cell. 333/5961678 <b>Archivio precedente:</b> Oltre 2500 articoli e varie risorse su <a href="http://www.pillole.org/">http://www.pillole.org/</a>  <i>Il nostro materiale salvo diverse indicazioni è liberamente utilizzabile per uso privato, riproducibile citando la fonte</i></b>
<b>L' "abbocco da sessione ECM": incidenza e fattori di rischio</b>	Pag. 2	
<b>Bevete pure il caffè': non aumenta il rischio cardiovascolare</b>	Pag. 2	
<b>Le statine si confermano farmaci salvavita</b>	Pag. 3	
<b>Trattamento medico delle arteriopatie periferiche</b>	Pag. 3	
<b>Il fumo e i fattori genetici sono le cause principali della degenerazione maculare senile</b>	Pag. 4	
<b>I farmaci che facilitano l' espulsione die calcoli urinari</b>	Pag. 4	
<b>E' efficace la diacereina nell' artrosi</b>	Pag. 5	
<b>Nella sospetta meningite l' antibiotico puo' attendere? Meglio di no</b>	Pag. 5	
<b>Il punto sulle vaginiti</b>	Pag. 6	
<b>L' eradicazione dell' Helicobacter riduce il rischio di cancro gastrico?</b>	Pag. 6	
<b>Farmaci sempre nuovi: valgono quello che costano?</b>	Pag. 7	
<b>Quali sono le dosi ottimali di tiroxina nell' ipotiroidismo?</b>	Pag. 7	
<b>Terapia antitrombotica dopo artroscopia del ginocchio</b>	Pag. 8	
<b>Vaccinare tutti contro l' Herpesvirus</b>	Pag. 8	
<b>Il conducente e' responsabile, se il passeggero non indossa la cintura di sicurezza</b>	Pag. 9	
<b>Ancora sentenze sulla responsabilita' d' equipe</b>	Pag. 9	
<b>Il detenuto "ciccione" non puo' stare in cella</b>	Pag. 10	
<b>I medici piu' belli sono i chirurghi</b>	Pag. 11	
<b>Il silenziatore per cani: una invenzione di sicuro successo!</b>	Pag. 11	
<b>Novita' (dicembre 2006) dalla Gazzetta Ufficiale</b>	Pag. 12	
<b>Novita' prescrittive</b>	Pag. 12	

## BUONE FESTE E BUON ANNO NUOVO A TUTTI I LETTORI

Per il numero di Dicembre 2006 la nostra redazione, seguendo una tradizione gia' affermata in diverse riviste scientifiche di grande diffusione, ha dedicato un certo spazio ad argomenti apparentemente "leggeri" e lievemente umoristici. Si tratta di pubblicazioni vere e proprie, che magari non lasceranno un segno indelebile nella storia della medicina, ma speriamo che facciano sorridere un po'.

**Il nostro sito "Pillole" ([www.pillole.org](http://www.pillole.org)) ha superato i  
TRE MILIONI DI CONTATTI!**

**Con i suoi servizi accessori (articoli in formato sonoro scaricabili con iPod)  
si conferma tra i piu' autorevoli siti di informazione scientifica.**

## Chi dorme non piglia pesci? E chi lo dice?

Non e' vera la credenza che a letto con le galline fa bene alla salute e al prortafoglio

Un proverbio anglosassone recita che chi si corica con le galline e si alza al canto del gallo diventa più sano, più ricco e più saggio (ipotesi di Ben Franklin). Ma vi è un'altra interpretazione, meno favorevole (ipotesi di James Thurber), per cui si diventerà anche più sani e più ricchi ma si muore prima.

Per chiarire infine la questione alcuni ricercatori hanno chiesto a 949 infartuati ricoverati a che ora andavano di solito a letto e a che ora si svegliavano la mattina. In base al livello educativo e alla zona di residenza dei vari partecipanti è stata stimata la loro posizione economica e la loro saggezza. Poi per un periodo di 3,7 anni i pazienti sono stati seguiti per determinare il tasso di mortalità. Venivano definiti "early to bed and early to rise" chi si coricava prima delle ore 23 e si alzava prima delle 6,30 del mattino. Si vide che nè la mortalità nè il livello educativo nè il reddito erano in qualche modo legati alle abitudine dell'andare a letto presto o tardi e neppure all'ora dell'alzata mattutina

Sulla base del loro studio gli autori bollano come falsa sia l'ipotesi di Franklin che quella di Thurber. Fonte

Mukamal KJ et al. Early to bed and early to rise: Does it matter? CMAJ 2006 dec 5; 175: 1560-1562.

Commento di Renato Rossi  
Da noi si dice che le ore del mattino hanno l'oro in bocca, ma sembra proprio che dovremo rivedere il nostro proverbio. E pensare che chi scrive ne faceva talmente affidamento da alzarsi ogni mattina alle cinque, addirittura prima che il gallo cominci a cantare la prima volta, non tanto perchè attratto da una migliore salute o da una maggiore saggezza, quanto dall'oro di cui favoleggiava la nostra sapienza popolare. Dovrà ricredersi ovviamente, però, nonostante le evidenze contrarie penso che persisterà in questa abitudine, anche perchè alle dieci della sera gli occhi gli diventano così pesanti che se non trova un letto nelle vicinanze si adatterebbe a dormire anche sul

pavimento.

## L' "abbiocco da sessione ECM": incidenza e fattori di rischio

Mancano evidenze di buona qualità per stabilire se l'abbiocco che spesso colpisce i partecipanti ad un convegno medico è un fenomeno deprecabile oppure un mezzo per difendersi dall'aggiornamento di scarsa qualità.

Lo studio, eseguito in Canada durante una sessione di ECM della durata di due giorni, ha posto sotto osservazione una platea di circa 120 medici. Osservatori abilmente mimetizzati alle spalle del pubblico, ignaro di essere osservato, ha contato il numero di teste che si piegano repentinamente in avanti, considerate come segno di abbiocco, durante ogni singola relazione del corso ECM. L'abbiocco è stato arbitrariamente considerato un segno di attenzione sub-massimale, in mancanza di segni scientificamente più corretti ( come ad esempio un EEG).

Per non far torto ai relatori è stato conteggiato solo un abbiocco per partecipante/per relazione. Per l'analisi di regressione logistica l'evento-abbiocco è stato dicotomizzato come presenza ad una frequenza sopra o sotto la media. Risultati: L'analisi ha dovuto subire un aggiustamento per l'abbandono di molti partecipanti prima del termine regolare dei lavori. La qualità delle relazioni variava da piacevole e istruttiva o monotona e ripetitiva, ad abborracciata e tirata via o istrionica e felliniana. La curva di incidenza degli abbiocchi ha variato da 3 a 23 per 100/partecipanti/relazione con una media di 16.

Fonte:

Kenneth Rockwood, David B. Hogan and Christopher J. Patterson for The Nodding at Presentations (NAP) Investigators Incidence of and risk factors for nodding off at scientific sessions. CMAJ 2004 Dec 7; 171: 1443-1445

Commento di Marco Grassi  
Nonostante la loro nota inefficacia didattica, le lezioni ex-cattedra ( un modo monotono di trasferire nozioni dalle pagine di appunti dell'oratore alle pagine dell' ascoltatore, senza fermarsi nei cervelli di entrambi)

continuano a dominare la scena dell'aggiornamento medico, detto anche pomposamente Educazione Medica Continua. Alla luce di queste considerazioni preliminari non sorprende quindi che durante questi corsi succeda quanto i brillanti ricercatori canadesi hanno osservato e diligentemente riportato: l'abbiocco dell'ascoltatore. Questa evenienza, tutt'altro che rara, come ci documenta lo studio, sembra essere dose-dipendente (più è lunga la relazione, maggiori sono i casi di abbiocco) e correlato fortemente alle caratteristiche dell'oratoria ( a maggior rischio di abbiocco il modo di argomentare tedioso, pedante, monocorde).

E' sorprendente invece notare come relazioni intrinsecamente noiose ( quelle con argomenti oscuri e iperspecialistici o con pochi dati e analisi superficiali) presentano un basso tasso di abbiocco. Ciò potrebbe essere spiegato con la bizzarria della presentazione e/o dell'oratore. Spesso queste presentazioni sono infatti gravate da difetti tecnici (come il malfunzionamento del microfono o del computer ) oppure l'oratore cammina avanti e indietro impallando continuamente lo schermo. Sebbene questi inconvenienti possano sconcertare l'uditorio aiutano a tenere svegli gli ascoltatori ( anche se non vi è correlazione stretta fra stato di veglia e attenzione).

Lo studio presenta però importanti limitazioni. Innanzitutto non si tratta di uno studio in doppio cieco, anche se non è escluso che anche qualche osservatore si sia addormentato mentre avrebbe dovuto contare i colleghi in abbiocco. Questa evenienza rende ragione di una possibile sottostima del fenomeno. Altra possibile fonte di sottostima è l'osservazione "di spalle" ( soluzione tecnica adottata dai ricercatori) che può far sfuggire dal conteggio coloro che si addormentano senza apparenti movimenti del capo ( per esempio i soggetti con collo taurino o soggetti già allenati da precedenti esperienze a dormire senza dare nell'occhio). Un occhio ed un udito esperto è tuttavia in grado di cogliere il russamento e le apnee repentine di questi dormitori professionali. Escluse queste fonti di sottostima lo studio canadese ci presenta comunque un quadro realistico del fenomeno che potrebbe

essere estrapolabile anche al contesto **i t a l i a n o**. In conclusione si può dire che il fenomeno dell'abbiocco durante i corsi di aggiornamento è più frequente di quanto si pensi. Studi ulteriori sarebbero necessari per verificare quanto questo deprecabile fenomeno possa mettere a repentaglio la salute dei pazienti dei medici disattenti (fino all'abbiocco) ai corsi di aggiornamento. Non è tuttavia priva di senso l'ipotesi che l'abbiocco sia una forma più o meno conscia di protezione verso aggiornamenti di scarsa qualità e possa pertanto risultare perfino utile ad impedire l'acquisizione di nozioni di scadente qualità o superficiali e dunque inutili e pericolose.

### **Gli amanti del caffè' stiano tranquilli: non aumenta il rischio cardiovascolare**

Un grande studio osservazionale prospettico, ottenuto combinando i dati dell' Health Professionals Follow-up Study (n = 44,005) e Nurses' Health Study (n = 84,488), ha seguito per 14 e 20 anni rispettivamente una coorte di soggetti sani al momento dell'arruolamento. I partecipanti hanno comunicato ogni 4 anni le loro abitudini riguardo al consumo quotidiano di caffè. L'esito rilevato è stato l'infarto miocardico non fatale e la mortalità cardiovascolare. Dopo aggiustamento per età, fumo e altri fattori di rischio cardiovascolare, il rischio relativo di sviluppo di patologia cardiovascolare nei soggetti consumatori abituali di caffè vs non consumatori non è risultato statisticamente significativo. I risultati sono sovrapponibili anche nel sesso femminile. Nè la quantità, nè il tipo di caffè assunto (decaffeinato o meno) sono associati ad un aumento di rischio. Fonte: Lopez-Garcia E, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 2006;113:2045-53.

Commento di Marco Grassi  
Molti pazienti evitano l'assunzione di caffè, spesso su consiglio medico, per paura che possa aumentare il rischio di malattie cardiovascolari. E' infatti nota la capacità della caffeina di aumentare la pressione arteriosa,

importante fattore di rischio cardiovascolare. I dati sull'effetto della caffeina sulla pressione arteriosa non sono tuttavia univoci. Nel follow up di 32 anni di 1017 studenti di medicina (nel frattempo diventati medici, si spera) l'incidenza di ipertensione è risultata circa 3 volte superiore in quelli che bevevano da 1 a 5 tazze di caffè al giorno rispetto a quelli che non le bevevano. D'altra parte, un aumento dell'assunzione di caffè, documentato con accurati e ripetuti controlli, era associato ad una PA inferiore nei partecipanti allo studio MRFIT. Il caffè è, inoltre, una miscela di molte altre sostanze tra cui il potassio ed il magnesio che hanno effetti positivi sul sistema cardiovascolare. Anche il metodo di preparazione del caffè può influire sugli effetti dello stesso: il caffè espresso influenza la pressione arteriosa meno di quello "bollito" (per intenderci alla turca). Questo ampio e prolungato studio osservazionale non dimostra una relazione causale fra consumo di caffè e rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare. Il caffè può quindi essere considerato una delle poche abitudini voluttuarie che ci possiamo ancora tranquillamente permettere senza mettere a repentaglio il nostro apparato cardiovascolare. Bibliografia:1. Mead LA et al. A prospective study of coffee intake and hypertension: the John Hopkins precursor study. *J Hypertension*, 1996;14:S210  
2. Stamler J. et al. Influence of body mass, alcohol, nutrient, fiber and caffeine intake to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl.):338-365

### **Le statine si confermano veri farmaci salvavita**

Un' ampia metanalisi conferma che le statine riducono la mortalità generale e gli eventi cardiovascolari in 5 anni in soggetti a rischio.

Un' ampia metanalisi ha considerato 14 studi randomizzati inerenti statine che hanno coinvolto oltre 90000 pazienti. Obiettivo dello studio era valutare l'impatto delle statine su vari end points primari cardiovascolari e sulla mortalità in riferimento all'abbassamento di 1 mmol/L del

colesterolo LDL.

Nell'arco di 5 anni, si sono verificati 8186 morti, 14348 eventi cardiovascolari e 5103 casi di neoplasie. La riduzione della mortalità per tutte le cause è stata pari al 12% per mmol/L di riduzione del colesterolo LDL (RR 0,88, 95% CI 0,84-0,91; p<0,0001). La riduzione della mortalità coronarica è stata pari al 19% (RR 0,81, 0,76-0,85; p<0,0001), mentre non si è avuta riduzione della mortalità per cause non cardiovascolari. La riduzione degli infarti assieme alle morti coronariche è stata del 23% (RR 0,77, 0,74-0,80; p<0,0001), delle rivascolarizzazioni del 24% (0,76, 0,73-0,80; p<0,0001), dell'ictus fatale e non fatale del 17% (0,83, 0,78-0,88; p<0,0001). La riduzione della mortalità era in relazione solo con la riduzione del colesterolo LDL e non con altri fattori. I benefici sono emersi già nel primo anno e sono divenuti più evidenti negli anni successivi. Riferendosi alla prevenzione secondaria l'effetto, considerando tutti gli eventi è stato pari a 48 (95% CI 39-57) pazienti con eventi per 1000, in prevenzione primaria la riduzione è stata di 25 (19-31) per 1000. Le statine non sono risultate associate con un aumento di incidenza di cancro (1,00, 0,95-1,06; p=0,9).

Fonte:

**C h o l e s t e r o l T r e a t m e n t T r i a l i s t s' ( C T T ) C o l l a b o r a t o r s .** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins *Lancet* 2005 Oct 8; 366:1267-1278

Commento di Renato Rossi

La meta-analisi recensita in questa pillola non mostra sostanzialmente nulla di nuovo. Era già noto che le statine sono farmaci importanti che comportano benefici clinici notevoli in una vasta gamma di pazienti a rischio cardiovascolare. Se c'è un appunto che si può fare alla meta-analisi è quello di aver accorpato insieme studi di prevenzione primaria e studi di prevenzione secondaria. In questo modo gli autori arrivano a concludere che, oltre ai noti benefici su end-point cardiovascolari, le statine riducono anche la mortalità totale. In realtà, a mio modo di vedere, bisognerebbe



distinguere e compiere un'analisi separata sugli studi di prevenzione primaria e quelli di prevenzione secondaria: mentre in questi ultimi vi è una riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità totale, in quelli di prevenzione primaria i benefici delle statine sono evidenti sugli end-point cardiovascolari mentre non c'è riduzione della mortalità totale e degli eventi avversi totali, tanto che un bollettino indipendente canadese arriva a concludere che i dati a disposizione non giustificerebbero l'uso delle statine nella prevenzione primaria [1]. Una posizione decisamente controcorrente e probabilmente esagerata perchè vi sono numerosi soggetti che non hanno avuto un evento cardiovascolare ma che possono trarre giovamento dalle statine, in quanto a rischio particolarmente elevato. Dal punto di vista pratico il messaggio "take away" mi sembra questo: l'utilità di questi farmaci è tanto maggiore quanto maggiore è il rischio cardiovascolare del paziente, nei soggetti a rischio globale basso il gioco non vale la candela perchè l'NNT (numero di soggetti da trattare per evitare un evento) è molto alto.

Therapeutics Letter number 42, number 48, number 49. Sito internet: <http://www.ti.ubc.ca>

## **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 cilastazol, 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 possono 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.

## **Il fumo e i fattori genetici sono le cause principali della degenerazione maculare senile**

Un polimorfismo genetico chiamato CFH Y402H risulta implicato in circa la metà dei casi di degenerazione maculare senile. Il gene interessato dal polimorfismo inibisce la via del complemento e i suoi effetti vengono amplificati dai fattori che attivano questa via, come per esempio il fumo.

E' quanto risulta da uno studio prospettico, il Rotterdam Study, che ha preso in considerazione pazienti di età  $\geq 55$  anni. . Oltre 5500 soggetti hanno partecipato allo studio e sono stati sottoposti al test genetico per il polimorfismo: la prevalenza dell'allele è risultata essere del 36%. Durante un follow-up medio di 8 anni l'odds ratio di andar incontro a

maculopatia degenerativa in stadio avanzato era di 11 per gli omozigoti rispetto ai non portatori. Il fumo di sigaretta portava l'odds ratio, sempre negli omozigoti, a 34, rispetto ai non portatori che non fumavano.

Gli autori calcolano che a 95 anni il rischio cumulativo di sviluppare una maculopatia senile sia del 48% per gli omozigoti, del 43% per gli eterozigoti e del 22% per i non portatori dell'allele.

Fonte:

Despriet DDG et al. Complement Factor H Polymorphism, Complement Activators, and Risk of Age-Related Macular Degeneration JAMA 2006 Jul 19;296:301-309.

## **Farmaci per facilitare l'espulsione dei calcoli urinari**

Calcio-antagonisti e alfa-bloccanti aumentano la probabilità di espulsione dei calcoli urinari e potrebbero ridurre la necessità di interventi invasivi.

Questa meta-analisi si è proposta di valutare se l'uso di calcio-antagonisti e alfa-bloccanti sia efficace per facilitare l'espulsione di calcoli urinari. Sono stati ritrovati 9 trials per un totale di 693 pazienti. L'end-point primario era la percentuale di pazienti in cui si aveva l'espulsione dei calcoli.

La meta-analisi ha evidenziato che i pazienti in cui venivano usati calcio-antagonisti o alfa-bloccanti avevano una probabilità del 65% maggiore di espulsione dei calcoli rispetto a chi non era sottoposto a terapia (RR 1,65; IC95% 1,45-1,88). Per gli alfa-bloccanti la probabilità era del 54% maggiore rispetto al non trattamento (RR 1,54; IC95% 1,29-1,85) mentre per i calcio-antagonisti associati agli steroidi la probabilità aumentava al 90% (RR 1,90; IC95% 1,51-2,40). Gli autori hanno calcolato un NNT di 4.

Essi concludono che sebbene siano necessari RCT di elevata qualità per confermare i loro risultati ritengono la terapia con alfa-bloccanti o calcio-antagonisti una scelta ragionevole del trattamento conservativo che potenzialmente è in grado di ridurre la necessità di interventi invasivi.

Fonte:

Hollingsworth JM et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis.

Commento di Renato Rossi

L'espulsione spontanea di un calcolo urinario dipende da molti fattori [1]: la sua composizione (calcoli misti di ossalato di calcio e di fosfato di calcio hanno più probabilità di essere espulsi), l'età e il sesso del paziente (nelle donne possono passare calcoli più voluminosi). Il fattore determinante principale però, com'è ovvio, è la dimensione del calcolo. Nello studio citato [1] il 55,6% dei calcoli espulsi aveva un diametro inferiore o uguale a 5 mm e nella quasi totalità dei casi (96,6%) il diametro era al massimo di 1 cm.

Esiste qualche farmaco in grado di facilitare l'espulsione dei calcoli urinari? Già studi datati avevano suggerito un effetto dei calcio-antagonisti sulla muscolatura liscia del tratto urinario [2] e piccoli trials avevano dimostrato l'efficacia di questi farmaci e degli alfa-bloccanti. Ora questa meta-analisi conferma che calcio-antagonisti e alfa-bloccanti possono avere un loro ruolo nel trattamento non invasivo della nefrolitiasi.

Pur essendo auspicabile che in futuro vengano effettuati trials clinici con maggiore casistica, per il momento si può concludere, in accordo con un editorialista che ha commentato lo studio pubblicato dal Lancet, che vale comunque la pena di fare un tentativo di terapia farmacologica, specialmente per i calcoli che misurano meno di 10 mm e che sono situati nelle porzioni distali dell'uretere, perlomeno nei soggetti che non hanno controindicazioni ai calcio-antagonisti o agli alfa-bloccanti. Un NNT di 4 risulta in effetti molto attraente sotto il profilo dell'efficacia clinica.

Bibliografia

1. Ohkawa M et al. Spontaneous passage of upper urinary tract calculi in relation to composition. *Urol Int* 1993; 50(3): 153-158

Abindersson KE et al. Effects of calcium channel blockers on urinary tract smooth muscle. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58 Suppl 2: 193-200

## **E' efficace la diacereina nell'artrosi?**

Una meta-analisi suggerisce che la diacereina è efficace come i FANS nel ridurre il dolore dell'artrosi del ginocchio e dell'anca, ma, a

differenza di questi ultimi, l'effetto si protae anche dopo la sospensione del trattamento.

In questa meta-analisi sono stati selezionati RCT in cui veniva usata la diacereina nell'artrosi del ginocchio e/o dell'anca.

Gli studi inclusi, la loro qualità e l'estrazione dei dati è stata effettuata indipendentemente da due revisori. Gli end-point esaminati sono stati il dolore, la funzionalità, l'uso di farmaci, l'efficacia globale e la sicurezza. Quando è stato possibile l'analisi è stata effettuata secondo l'intenzione a trattare.

Sono stati identificati 23 studi, 19 dei quali inclusi nell'analisi. La diacereina risultò significativamente superiore al placebo durante il periodo di trattamento attivo. Quando confrontata con i FANS la diacereina si dimostrò di efficacia analoga durante il periodo di trattamento, ma la sua efficacia persisteva per un periodo fino a 3 mesi dopo la sospensione con un significativo effetto di risparmio sull'uso dei farmaci analgesici. Questo effetto post-trattamento non si verificava invece per i FANS.

La tollerabilità non differiva tra diacereina e FANS, ma questi ultimi erano gravati da eventi avversi più gravi.

Gli autori concludono che la diacereina è efficace dal punto di vista sintomatico nell'artrosi dell'anca e del ginocchio, con una tollerabilità accettabile.

Fonte:

Rintelen B et al. A Meta-analysis of Controlled Clinical Studies With Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis

*Arch Intern Med.* 2006 Sept 25;166:1899-1906.

Commento di Renato Rossi

I FANS sono i farmaci di più largo impiego nel trattamento dell'artrosi ma purtroppo il loro uso è gravato da notevoli effetti collaterali, sia a livello gastrointestinale che di altri organi (rene, apparato cardiovascolare). La diacereina potrebbe essere una alternativa almeno altrettanto efficace sul dolore e più sicura? Secondo la meta-analisi recensita in questa pillola sembrerebbe di sì. La diacereina è un inibitore dell'interleukina 1 beta e agisce prevenendo le alterazioni metaboliche causate nei condrociti dalla esposizione alle citochine. E'

infatti in grado di bloccare i radicali ossigeno che si formano dopo la stimolazione delle citochine stesse. Il farmaco si usa, generalmente, alla dose di 50 mgx2/die e gli effetti collaterali più conosciuti sono la diarrea e i dolori addominali.

Una revisione Cochrane [1] ha analizzato RCT o quasi-RCT (periodo 1966-2004) identificando 7 studi per un totale di 2069 pazienti (durata degli studi 2 mesi-3 anni). Ci sono buone evidenze che la diacereina ha un piccolo ma consistente effetto nel ridurre il dolore dell'artrosi. Inoltre in due studi a lungo termine si è evidenziato che vi era un rallentamento nella progressione radiologica dell'artrosi dell'anca, ma non in quella del ginocchio. Nel 42% dei pazienti trattati si ebbe come effetto collaterale la diarrea. A cause degli effetti avversi sospese il trattamento il 18% del gruppo diacereina e il 13% del gruppo placebo. Gli autori della revisione concludono comunque che sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia e la tollerabilità della diacereina sia a breve che a lungo termine.

Cosa possiamo dire dal punto di vista pratico? La diacereina potrebbe essere, perlomeno nei pazienti che non sviluppano diarrea, una alternativa ai FANS, che in questi ultimi tempi non godono di molte simpatie. Tra i suoi vantaggi potrebbe esserci la minor incidenza di effetti collaterali severi e una maggior tollerabilità cardiovascolare, il che la renderebbe attraente negli usi prolungati, soprattutto negli anziani. Avrebbe inoltre il pregio di non richiedere una gastroprotezione. Ha però lo svantaggio di essere a totale carico del paziente con un costo attuale (alle dosi di 50 mgx2/die) di circa 38 euro al mese.

Bibliografia

Fidelix TSA et al. Diacerein for osteoarthritis. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab005117.html>. Accesso del 27 settembre 2006.

## **Nella sospetta meningite l'antibiotico può attendere? Meglio di no.**

Nella sospetta meningite la somministrazione precoce dell'antibiotico sembra ridurre la mortalità ma vi sono ancora zone di incertezza.

In questa revisione sistematica di studi di coorte è stata valutata l'efficacia della somministrazione precoce di antibiotici in pazienti in cui i medici sospettavano una meningite.

Sono stati selezionati 14 studi in cui dovevano essere arruolati almeno 10 soggetti con meningite meningococcica classificati a seconda se venivano trattati o meno prima del ricovero con antibiotico per os o per via iniettiva.

Negli studi in cui l'antibiotico veniva somministrato per os si aveva una riduzione della mortalità (Risk Ratio 0,17; IC95% 0,07-0,44).

Negli studi in cui l'antibiotico veniva somministrato per via iniettiva i risultati sono stati al contrario negativi, in particolare nei 7 studi condotti in medicina generale, dove non si è visto nessuna riduzione della mortalità (P = 0,09). Tuttavia gli autori hanno corretto i dati per vari fattori confondenti ed in questo modo sono riusciti a dimostrare che anche la somministrazione per via parenterale riduce la mortalità (P = 0,04).

Gli autori concludono che fattori confondenti legati alla gravità della malattia probabilmente spiegano sia gli effetti benefici dell'antibiototerapia orale sia gli effetti negativi dell'antibiotico per via parenterale osservato in alcuni studi.

Anche se non si può concludere con sicurezza che gli antibiotici somministrati prima del ricovero riducano la mortalità i dati suggeriscono un beneficio quando vengono trattati molti casi sospetti.

Fonte:

Hahné JM et al. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *Br Med J* 2006 Jun 3; 332:1299-301.

Commento di Renato Rossi

Fino ad ora mancavano prove convincenti che la somministrazione dell'antibiotico prima del ricovero nei soggetti con sospetta meningite riducesse la mortalità. La revisione sistematica di Hahné e coll. suggerisce che gli studi presi in considerazione sono gravati da notevole eterogeneità e questo spiega i risultati apparentemente contrastanti e illogici per cui l'antibiotico somministrato per via

orale funziona e quella dato per via iniettiva no. In parole povere l'antibiotico per os funziona perchè viene dato a pazienti meno gravi mentre quello parenterale viene di solito somministrato a pazienti più compromessi, quindi più a rischio di morte. In realtà dopo aver corretto i risultati per i fattori confondenti ed eliminato l'eterogeneità si ottiene una riduzione della mortalità anche per l'antibiotico dato per via iniettiva.

Un ulteriore contributo alla questione viene portato da uno studio caso-controllo retrospettivo su 158 pazienti (età 0-16 anni), in cui il medico di famiglia aveva posto una diagnosi di malattia meningococcica prima del ricovero e pubblicato nello stesso numero del BMJ [1]. Da questo studio risulta che la somministrazione parenterale di penicillina era associata ad un aumento del rischio di morte e di complicanze nei sopravvissuti, tuttavia questi dati si spiegano col fatto che i bambini trattati con l'antibiotico avevano una malattia più grave di quelli che non venivano trattati prima del ricovero.

Che dire?

Le linee guida inglesi consigliano di somministrare un antibiotico prima del ricovero in caso di motivato sospetto di malattia meningococcica. Tuttavia i risultati degli studi non permettono di trarre conclusioni definitive e rimangono ancora delle incertezze legate alla tipologia dei lavori considerati.

Un editorialista suggerisce che degli RCT potrebbero fornire risultati più affidabili ma sono difficilissimi da organizzare e portare a termine e conclude che, stante queste zone d'ombra, conviene seguire per ora il dettato delle linee guida anche se forse, più che la somministrazione pre-ospedaliera di antibiotico, sono importanti altre misure come la diagnosi precoce e il rapido trasferimento in ospedale con la somministrazione di cure di supporto anche durante il trasporto in ambulanza (ossigenoterapia, trattamento dello shock ipovolemico).

Bibliografia

1. Harnden A et al. Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission: case-control study

*BMJ* 2006 Jun 3;332:1295-1298

## Il punto sulle vaginiti

Lo stato dell'arte su una delle patologie ginecologiche di più frequente riscontro nella pratica clinica.

La vaginite è probabilmente la patologia ginecologica più comune in assoluto.

Le vaginiti più note sono quelle infettive: da candida, vaginite batterica (*Gardnerella vaginalis*, micoplasma, batteroides) e infine da tricomonas. Esistono però anche le vaginiti atrofiche (deficienza estrogenica), quelle allergiche (dovute a prodotti per l'igiene intima, al diaframma, ecc.), quelle irritative (da tamponi vaginali, saponi, preservativi al lattice). Infine sono descritte vaginiti da traumi (pessari, tamponi o dispositivi anticoncezionali intravaginali) e le vaginiti da lichen planus (lesioni desquamative di solito associate a lesioni buccali e vulvari).

I sintomi lamentati sono il prurito vulvare e vaginale che si può accentuare durante i rapporti sessuali e il ciclo mestruale, il bruciore, le perdite vaginali che possono essere di colorito biancastro come nelle forme da candida (perdite descritte come simili al caglio fresco), giallo-verdastre, più o meno male-odoranti. Sebbene la diagnosi si basi spesso sui sintomi e sull'esame ginecologico (che può evidenziare eritema ed edema della vulva e delle piccole labbra, eritema vaginale, presenza di membrane biancastre, ecc.) in realtà per stabilire la causa esatta della vaginite spesso bisogna ricorrere ad indagini laboratoristiche. Infatti i sintomi e la tipologia delle perdite vaginali sono dei fattori poco affidabili per stabilire la causa etiologica della vaginite. Il tampone vaginale con successivo esame culturale è lo strumento più utile per la diagnosi microbiologica ma richiede tempo. Inoltre la *Gardnerella vaginalis* si ritrova in molte donne asintomatiche e la candida può essere un semplice saprofito nel 10-25% delle donne, per cui bisogna sempre correlare i segni e i sintomi con i dati di laboratorio. In alternativa può essere effettuato un esame microscopico "a fresco" prelevando dell'essudato dal fornice vaginale posteriore. All'essudato prelevato va aggiunto del liquido di KOH al 10% che permette una digestione del materiale cellulare presente e quindi



una miglior osservazione del preparato; si può anche eseguire una colorazione di Gram grazie alla quale viene evidenziata la presenza di batteri. Per la diagnosi di vaginosi batterica sono considerati accettabili i criteri di Amsel: perdite vaginali lattescenti, omogenee, aderenti, pH vaginale > 4,5, tipico odore di pesce delle perdite vaginali, presenza di "clue cells" nel preparato a fresco (le "clue cells" sono cellule epiteliali vaginali dai margini indistinti, oscurate da numerosissimi batteri attaccati alla superficie che conferiscono alle cellule stesse un aspetto granulare). Se sono presenti 3 dei 4 criteri di Amsel la diagnosi di vaginitis batterica è probabile al 90%. Il trattamento di prima scelta nelle vaginosi batteriche è il metronidazolo (500 mgx2/die per 7 giorni per via orale). Altri trattamenti possono essere utili (metronidazolo in gel vaginale, clindamicina in crema oppure ovuli vaginali) ma sembra siano associati ad un rischio più elevato di recidiva. Le forme ricorrenti richiedono trattamenti più prolungati (in genere per 10-14 giorni).

Le vaginiti batteriche in gravidanza possono portare a parti prematuri e infezioni perinatali. Le linee guida non consigliano lo screening e il trattamento delle forme asintomatiche di vaginite batterica in gravidanza, almeno nelle donne a basso rischio. e anche una revisione Cochtrane conclude che vi sono poche prove che screening e trattamento nelle forme asintomatiche sia utile. Va ricordato tuttavia che un recente studio pubblicato dal Lancet suggerisce che il trattamento con clindamicina (300 mgx2/die per 5 giorni) delle vaginosi batteriche asintomatiche riduce la frequenza di aborti e parti pretermine.

Le vaginiti da candida albicans (15-30% delle vaginiti) sono caratterizzate da perdite vaginali bianche e spesse, prurito, bruciore, talora disuria, eritema vaginale. Possono essere trattate con un'unica dose orale di 150 mg di fluconazolo, che viene spesso preferito per la sua semplicità. Tuttavia possono essere prescritti anche trattamenti per via vaginale (per esempio clotrimazolo 1 tavoletta vaginale da 100 mg per 7 giorni oppure miconazolo 1 ovulo vaginale da 100 mg per sette giorni o

altri ancora).

E' importante distinguere tra vaginiti da candida complicate e non complicate. Si considerano complicate le forme ricorrenti, quelle gravi, le forme dovute a specie di candida diverse dalla albicans e quelle che si verificano in donne con diabete, condizioni debilitanti, immunosoppressione o in gravidanza. Le forme complicate sono trattate con terapia topica per 10-14 giorni oppure con fluconazolo 150 mg/die per 3 giorni. Lo schema di trattamento per le forme ricorrenti (4 o più episodi in un anno) prevede l'uso di clotrimazolo tavolette vaginali da 100 mg per 7 giorni seguito da una terapia di mantenimento di una tavoletta ogni settimana oppure fluconazolo 150 mg per os per 3 giorni seguito da una dose di 150 mg una volta alla settimana come mantenimento.

Le vaginiti da tricomonas sono caratterizzate da perdite vaginali di colorito giallastro, schiumose, con aumento dell'odore, prurito, disuria, talora eritema cervicale o vaginale.

Vengono trattate con metronidazolo 2g per os in singola dose oppure 500 mgx2/die per 7 giorni. In caso l'infezione persista viene raccomandata un'ulteriore dose di 2 g per os. Se nonostante questa seconda dose non si ottengono risultati si consiglia di somministrare 2 g per os di metronidazolo al giorno per 3-5 giorni.

Le vaginiti da tricomonas in gravidanza possono complicarsi con parti pretermine e neonati di basso peso. Il CDC americano consiglia di trattare solo le forme sintomatiche con metronidazolo 2g per os in unica dose ma non raccomanda il trattamento delle forme asintomatiche.

Le vaginiti atrofiche vengono trattate, se provocano sintomi, con l'applicazione topica di estrogeni.

Rento Rossi

Bibliografia

1. Sexually transmitted diseases treatment guideline 2006. Diseases Characterized by Vaginal Discharge . Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/STD/treatment/2006/vaginal-discharge.htm>. Accesso del 25 settembre 2006 .

2. Ugwumadu A et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal

vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:983-8.

3. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R. Antibiotics for treating bacterial vaginosis during pregnancy. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab000262.html>. Accesso del 25 settembre 2006

4. Eckert LO. Acute Vulvovaginitis. N Engl J Med 2006 Sept 21; 355:1244-1251

5. Owen MK and Clenney TL. Management of vaginitis. Am Fam Phys 2004; 70: 2125-2132

## **L'eradicazione dell'Helicobacter Pylori riduce il rischio di cancro gastrico?**

Continua il dibattito se l'eradicazione di Helicobacter Pylori porti o meno ad una minore incidenza di cancro gastrico.

In questo studio cinese sono stati arruolati 3.365 soggetti (età 35-64 anni), il 67% dei quali aveva una sierologia positiva per Helicobacter Pylori. All'endoscopia tutti i soggetti mostravano anomalie gastriche istologiche che andavano dalla gastrite superficiale alla displasia severa. Ogni paziente HP positivo venne randomizzato in tre gruppi : terapia eradicante (amoxicillina + omeprazolo per 2 settimane) oppure placebo, una capsula di aglio oppure placebo, un supplemento vitaminico (vitamina C, vitamina E e selenio) oppure placebo. I soggetti HP negativi parteciparono invece solo agli ultimi due bracci.

Dopo un follow-up di 7 anni i soggetti trattati con eradicazione mostravano una riduzione della progressione delle anomalie istologiche rispetto al placebo. Furono diagnosticati 19 casi di cancro gastrico nel gruppo trattato e 27 nel gruppo controllo ma la differenza non era significativa dal punto di vista statistico. Non si registrarono esiti favorevoli nè con l'aglio nè con le vitamine.

Fonte:

You W-C et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. J Natl Cancer Inst 2006 Jul 19; 98:974-83.

Commento di Renato Rossi

Anche se studi di tipo epidemiologico hanno dimostrato che l'infezione da *Helicobacter Pylori* è associata allo sviluppo del cancro gastrico, non sappiamo se l'eradicazione, nei portatori cronici, sia utile alla prevenzione della neoplasia.

In uno studio precedente [1], realizzato sempre in Cina, erano stati reclutati - nel luglio 1994 - 1630 portatori sani di *Helicobacter Pylori*. All'arruolamento 988 partecipanti non avevano una lesione precancerosa (definita come atrofia gastrica, metaplasia intestinale o displasia gastrica). I pazienti vennero randomizzati a terapia eradicante (omeprazolo + amoxicillina + metronidazolo per 2 settimane) oppure placebo. Dopo un follow-up di quasi 8 anni non si registrò una differenza statisticamente significativa nello sviluppo di cancro gastrico (7 casi nel gruppo trattato e 11 casi nel gruppo controllo;  $p = 0,33$ ), anche se un'analisi per sottogruppi mostrava che nel gruppo senza lesioni precancerose al baseline non si era avuto nessun caso di cancro nel braccio trattato rispetto a 6 casi nel braccio controllo. Tuttavia va ricordato che trattandosi di analisi per sottogruppi il dato va preso con prudenza.

Lo studio recensito in questa pillola suggerisce che l'eradicazione riduce la progressione delle lesioni istologiche ma sembra non ridurre l'incidenza di cancro. Però gli autori fanno notare che il follow-up continua perchè i benefici potrebbero rendersi evidenti solo dopo molti anni dalla eradicazione.

Se è vero però che l'eradicazione funziona solo se non si sono già instaurate le lesioni precancerose [1] viene introdotta una ulteriore complicazione alla già complessa questione: mentre per determinare lo stato di portatore di H.P. può bastare un esame semplice e non invasivo come l'Urea Breath Test per diagnosticare una lesione precancerosa occorre un esame endoscopico, procedura che farebbe enormemente aumentare i costi dello screening e sarebbe scarsamente accettata dal paziente.

**Bibliografia**

- Benjamin Chun-Yu Wong et al. for the China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of

China. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004 Jan 14; 291:187-194.

## **Farmaci nuovi: valgono quello che costano?**

I farmaci di nuova introduzione sono spesso molto più costosi dei vecchi, ma solo raramente vi è una reale e importante maggiore efficacia.

L'ultimo numero di *Therapeutics Letter* [1] affronta il problema della spesa farmaceutica per medicinali di nuova introduzione.

Il bollettino inizia citando un articolo del *BMJ* [2] in cui sono state analizzate le ragioni dell'aumento della spesa in Canada dal 1993 al 2003, aumento che è passato dai 141 dollari ai 316 dollari pro capite. L'aumento è dovuto essenzialmente alla introduzione nel mercato di nuovi farmaci e al conseguente spostamento delle prescrizioni verso di essi. Tuttavia solo 68 dei nuovi farmaci sono stati giudicati realmente innovativi mentre per la quasi totalità (ben 1005 prodotti) non c'erano sostanziali vantaggi rispetto ai medicinali già in commercio. Circa l'80% della spesa era imputabile ai cosiddetti "farmaci me-too" o farmaci fotocopia. Da considerare che, mediamente, un farmaco me-too nuovo costa 2,5 volte di più di un farmaco usato per la stessa patologia ma già in commercio.

Secondo una revisione della rivista francese *Prescrire* solo il 2,2% dei nuovi farmaci rappresenta una vera innovazione terapeutica; nel 7% dei casi il nuovo farmaco porta ad alcuni vantaggi senza cambiare la pratica terapeutica già esistente; nel 15% dei casi il vantaggio terapeutico dei nuovi farmaci è stato giudicato minimo e nel 69% dei casi nullo rispetto alle alternative più datate; nel 4% dei casi il giudizio rimane sospeso perchè gli studi esistenti non permettono di trarre conclusioni affidabili.

*Therapeutics Letter* conclude che nella maggior parte dei casi i nuovi farmaci immessi in commercio non rappresentano un reale progresso rispetto ai vecchi e che una prescrizione oculata permetterebbe di allocare risorse sanitarie in modo più appropriato.

**Fonti:**

1. *Therapeutics Letter* n. 59.

Disponibile al sito: <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter59.htm>.

2. Morgan SG et al. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-816.

Commento di Renato Rossi

Quanto scrive *Therapeutics Letter* non è una novità ed è del tutto evidente che laddove esistano alternative farmacologiche altrettanto efficaci e più economiche è verso di esse che deve rivolgersi la prescrizione dei medici. Nel nostro paese numerose aziende sanitarie stanno stipulando o hanno stipulato patti aziendali con i medici di Medicina Generale in cui, tra le altre cose, viene prevista anche una prescrizione farmacologica "appropriata" che privilegi alternative più economiche laddove esse siano altrettanto efficaci e sicure di quelli più costose. Tuttavia mi sembra che questo modo di affrontare la questione sia paragonabile al bambino che si accinge a vuotare l'oceano con il secchiello. La spinta dell'industria verso i farmaci più recenti e costosi è e sarà innarrestabile e d'altra parte l'industria fa il suo lavoro e non la si può demonizzare per questo. Però il bollettino canadese sembra ignorare il ruolo delle autorità regolatorie e di quelle che stabiliscono i prezzi dei nuovi farmaci. Per dirla con estrema chiarezza: se un nuovo farmaco non porta a nessun vantaggio rispetto a quelli più vecchi già in uso perchè se ne autorizza l'immissione in commercio ad un prezzo talora molto più elevato?

Delle due l'una: o il nuovo farmaco è un progresso reale e allora merita di essere premiato anche dal punto di vista del prezzo di vendita oppure non porta a nessun vantaggio e allora non si vede perchè dovrebbe costare di più. Se è vero che un farmaco me-too costa in media 2,5 volte di più di un farmaco di riferimento, non vi è alcuna responsabilità in chi ne ha autorizzato il prezzo e soprattutto la prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario pubblico? *Mutatis mutandis* sarebbe come se l'aviazione acquistasse due aerei perfettamente identici da due costruttori diversi, uno ad un prezzo più che doppio rispetto all'altro.

Credo che chiunque, dotato di minima capacità di raziocinio, non avrebbe difficoltà a definire tale comportamento completamente



illogico. Mi sembra chiaro che se si deve parlare di appropriatezza e di giusta distribuzione delle risorse equità vorrebbe che ad adottarla fossero in primis i generali e i colonnelli. Ma di questo nessuno sembra occuparsi (e viene da chiedersi il perchè), mentre tutti sono pronti a chiedere responsabilità e sacrifici al povero soldato semplice in prima linea. Nessuno dei medici vuol sottrarsi a quello che è un preciso dovere verso la comunità (perchè quando si prescrive si usano risorse di tutti) ma francamente dare responsabilità solo ad essi mi sembra una via d'uscita troppo facile e che rischia di non portare molto lontano.

## **Quali sono le dosi ottimali di tiroxina nell'ipotiroidismo?**

Nel trattare l'ipotiroidismo bisogna arrivare a sopprimere completamente il TSH o ci si può accontentare di mantenerlo entro il range di normalità?

Per definire la questione alcuni ricercatori australiani hanno effettuato uno studio clinico randomizzato e controllato in doppio cieco cross-over arruolando 56 pazienti con ipotiroidismo primario. Al momento del reclutamento tutti i pazienti stavano assumendo la stessa dose fissa di tiroxina ed avevano un TSH compreso tra 0,1 e 4,8 mU/L.

Ogni paziente ha ricevuto, in maniera randomizzata, tre dosi diverse di tiroxina per un periodo di 8 settimane per ogni dosaggio.

Il dosaggio della tiroxina era tale da far raggiungere al paziente i seguenti valori di TSH:

- dosi basse: TSH tra 2,0 e 4,8 mU/L

- dosi medie: TSH tra 0,3 e 1,99 mU/L

- dosi elevate: TSH < 0,3 mU/L

Alla fine delle 8 settimane di ogni periodo di trattamento sono stati valutati la funzione cognitiva, la qualità di vita, i sintomi tiroidei. Nessuno di questi parametri differiva in maniera statisticamente significativa tra le tre modalità di approccio, sia analizzando i dati in base alla dose sia in base ai valori di TSH raggiunto.

Fonte:

Walsh JP et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid

symptoms, well-being, or quality of life: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jul; 91:2624-30.

Commento di Renato Rossi

Si ritiene comunemente che quando si tratta un paziente con ipotiroidismo la terapia debba essere guidata dal dosaggio del TSH (v.n. 0,5-5,0 mU/L) e che in questi casi sia preferibile tenere il TSH basso, a ridosso o appena sotto i valori minimi.

Ma esistono evidenze che suffraghino questo comportamento? In realtà l'esperienza clinica è che piccoli aggiustamenti di dosaggio comportino solo dei cambiamenti su un end-point surrogato, come sono i valori di TSH, ma che questo abbia un modesto (se non nullo) impatto clinico. Questo studio (ancorchè su un numero limitato di pazienti) suggerisce che effettivamente sia ininfluente dal punto di vista clinico se il TSH viene mantenuto entro il range di normalità oppure sia totalmente soppresso. Insomma, anche se abbiamo dei dati solo a breve termine, probabilmente possiamo accontentarci di somministrare la dose di tiroxina efficace a mantenere il TSH entro i valori definiti normali.

## **Terapia antitrombotica dopo artroscopia del ginocchio?**

L'incidenza di trombosi venosa profonda dopo artroscopia del ginocchio appare relativamente bassa ma non trascurabile per cui la decisione se usare o meno una profilassi antitrombotica deve tener conto del rischio individuale

Dopo un intervento di chirurgia ortopedica maggiore (artroprotesi d'anca o di ginocchio) il rischio di tromboembolismo venoso è molto elevato (si stima che possa arrivare fino al 70-80% dei casi) per cui una profilassi antitrombotica è pienamente giustificata, anzi obbligatoria. Ma si può dire altrettanto dopo interventi meno impegnativi come un'artroscopia del ginocchio?

Una meta-analisi ha cercato di quantificare il rischio analizzando 10 studi: in 6 per determinare la presenza di trombosi venosa profonda è stata usata la venografia,

per 4 invece gli ultrasuoni. L'età media dei pazienti arruolati negli studi era di 38-46 anni, il sesso maschile era il più rappresentato. L'incidenza di TVP andava dal 3,1% al 18%, la media era del 10% (intervallo di confidenza da 8% a 12%). Negli studi non veniva riportato alcun caso di embolia polmonare.

L'incidenza di trombosi venosa profonda è quindi molto più bassa negli interventi di artroscopia del ginocchio che in quelli di artroprotesi d'anca o di ginocchio, ma non è trascurabile.

Bisogna tenere conto che la meta-analisi ha ricercato solo studi pubblicati in lingua inglese e questo costituisce un bias di pubblicazione. Inoltre i pazienti arruolati erano relativamente giovani mentre nella pratica clinica spesso si sottopongono all'intervento soggetti più anziani, obesi, fumatori, pazienti con pregressi episodi di TVP o con varici, donne che usano terapia ormonale sostitutiva o contraccettivi orali, tutti fattori che portano ad un aumento del rischio. Anche se il pericolo di embolia polmonare è probabilmente molto basso non bisogna scordare che una TVP comporta anche altre conseguenze come dolore, sindrome post-flebitica, dermatite, ulcere cutanee e in casi rari può portare anche alla necessità di amputazione della gamba (phlegmasia cerulea dolens).

Vi sono poi timori di tipo medico-legale che portano con ogni probabilità a prescrivere una profilassi antitrombotica anche quando il rischio è bassissimo ed è molto difficile per il medico curante sottrarsi alla trascrizione di una terapia consigliata dallo specialista. Sarebbero necessarie delle linee guida condivise in cui vengono chiaramente individuati i casi a più elevato rischio che possono trarre maggior beneficio dalla profilassi. Non si dimentichi infatti che l'eparina a basso peso molecolare non è esente da rischi e può provocare (seppur più raramente dell'eparina non frazionata) piastrinopenia

Renato Rossi

Fonte OA Ilahi et al. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2005 21: 727-730.

## Vaccinare tutti contro l' Herpesvirus

Un editoriale raccomanda la vaccinazione contro l'HPV anche nei ragazzi argomentando che comunque non si avrebbe un aumento dei comportamenti sessuali rischiosi

Un editoriale pubblicato su *Obstetrics & Gynecology* consiglia di estendere la vaccinazione contro il papillomavirus (HPV) non solo alle ragazze ma anche ai ragazzi. All'obiezione che questa pratica potrebbe incoraggiare comportamenti sessuali a rischio gli editorialisti rispondono che non è così, altrimenti sarebbe come dire che non bisogna consigliare l'uso del preservativo ai giovani. È stato visto infatti che questa raccomandazione non aumenta il rischio che le ragazze adottino comportamenti sessuali pericolosi oppure pratichino sesso in età più giovani.

Sempre secondo gli editorialisti una pratica vaccinale diffusa ridurrebbe le infezioni da HPV sia nelle donne (dove il virus è considerato la causa principale del cancro della cervice uterina) ma anche nei maschi (dove può provocare il cancro del pene).

Fonte: *Obstetrics & Gynecology* 2006;108:420-424

Commento di Renato Rossi

Il vaccino per l'HPV è già disponibile negli USA ed è efficace contro 4 tipi di HPV, inclusi i due sottotipi (HPV-16 e HPV-18) che sono considerati la causa di circa il 70% dei casi di cancro della cervice uterina. Si calcola che negli USA attualmente ci siano 20 milioni di persone infette da HPV e che ogni anno più di 6 milioni di donne contraggano l'infezione. Sono colpiti soprattutto gli adolescenti ed i ventenni. All'età di 50 anni almeno l'80% delle donne ha acquisito infezione da HPV.

Ogni anno negli USA si verificano più di 9 mila nuovi casi di cancro cervicale con 3.700 decessi/anno. Si calcola che a livello mondiale ci siano circa 500 mila nuovi casi all'anno e 280 mila decessi da cancro della cervice.

Nel giugno 2006 il CDC's Advisory Committee ha emanato una raccomandazione che prevede di vaccinare contro l'HPV tutte le ragazze di età compresa tra 11 e 12 anni. Per le ragazze e le donne di età

compresa tra 13 e 26 anni si raccomanda ugualmente la vaccinazione se già non effettuata. Il comitato di esperti consiglia inoltre di valutare l'eventuale vaccinazione anche per giovani dai 9 agli 11 anni se vi è il pericolo di comportamenti sessuali a rischio, a giudizio del medico curante. Il vaccino dovrebbe essere somministrato, in tre dosi, prima che la ragazza inizi ad avere rapporti sessuali, tuttavia anche ragazze e donne sessualmente attive dovrebbero essere vaccinate.

L'efficacia del vaccino è stata dimostrata in vari RCT [1,2,3] compreso uno studio (4) che ha valutato l'effetto protettivo per un periodo di 4-5 anni, ma solo studi futuri potranno dimostrare se la protezione dura molto di più o se sono necessarie delle dosi di richiamo supplementari. Ovviamente la vaccinazione non deve portare a rinunciare ad adottare comportamenti sessuali sicuri, in primis l'uso del profilattico, soprattutto in caso di rapporti sessuali occasionali perché gli agenti infettivi sessualmente trasmessi non sono solo l'HPV.

Bibliografia

1. *N Engl J Med* 2002 Nov 21; 347: 1645-1651
2. *Lancet* 2004 Nov 13; 364: 1757-1765
3. *Lancet Oncol.* 2005 May; 6:271  
1. *Lancet* 2006 Apr 15; 367:1247-1255

## Il conducente e' responsabile se il passeggero non indossa la cintura di sicurezza

Prime pronunce su alcuni aspetti del nuovo Codice della Strada, dagli importanti risvolti assicurativi e risarcitori.

La Corte di Cassazione (IV Penale, Sent. 30065/06) ha stabilito che, qualora il passeggero di una vettura non indossi la cintura di sicurezza, il conducente ne risponderà in caso di incidente stradale, avendo egli l'obbligo di obbligare a sua volta i propri passeggeri al rispetto dei dettami del Codice. I Giudici della Suprema Corte hanno infatti precisato che la sicurezza della propria auto è sempre a carico del conducente il quale, nel caso che trasporti terze persone, non può limitarsi ad invitare i passeggeri ad allacciare le cinture di sicurezza, ma deve anche assicurarsi che lo abbiano

realmente fatto. In mancanza egli potrà essere chiamato a rispondere, anche penalmente, (nel caso si verifichi un incidente) del reato di lesioni colpose.

Ma allora, ci chiediamo, come comportarsi nei casi di passeggeri neglienti, o che rifiutino le cinture adducendo motivi più o meno autentici di intolleranza?

Non ci sono vie d'uscita: a meno che il conducente non possa dimostrare di essere stato ingannato, egli dovrà rifiutare il trasporto di questi passeggeri, pena il rischio di una condanna.

## Ancora sentenze sulla responsabilita' d'équipe

La Cassazione ribadisce ancora, con sentenza 33619/2006, quanto già stabilito in precedenti pronunce sull'argomento della responsabilita' d'équipe.

Il caso preso in esame è stato quello di una partorientista sottoposta ad intervento di taglio cesareo: in seguito ad un'errata manovra di intubazione sopravvenivano delle gravi complicazioni e, infine, il decesso della donna.

La Corte ha ribadito che, in materia di colpa medica di équipe "ogni sanitario è responsabile non solo del rispetto delle regole di diligenza e perizia connesse alle specifiche ed effettive mansioni svolte, ma deve anche conoscere e valutare le attività degli altri componenti dell'équipe in modo da porre rimedio ad eventuali errori posti in essere da altri, purché siano evidenti per un professionista medio, giacché le varie operazioni effettuate convergono verso un unico risultato finale".

Del danno risponde quindi ogni componente dell'équipe che non osservi le regole di diligenza e perizia connesse alle specifiche ed effettive mansioni svolte e che venga meno al dovere di conoscere e valutare le attività degli altri medici in modo da porre ad eventuali errori.

A ben vedere non ci sono elementi concettualmente particolari: ogni componente dell'équipe risponde del "proprio comportamento" secondo le regole classiche della perizia, diligenza e prudenza. Rientra però, nel comportamento di ciascuno, l'obbligo di verifica diligente degli atti altrui, qualora rientrino nella competenza del professionista medio. Il componente dell'équipe non verra' perciò

chiamato a rispondere di errori che esulino dalla sua sfera di competenza, ma resta responsabile del fatto che, se vede commettere un errore da lui rimediabile, deve fare quanto in suo potere per emendarlo.  
Fonte [www.studiocataldi.it](http://www.studiocataldi.it)

## Se il detenuto e' troppo grasso non può stare in cella

Anche l'obesità deve essere considerata una malattia, e se comporta un rischio per la salute, bisogna tenerne conto, anche in riferimento al regime carcerario. Infatti il detenuto troppo grasso è a rischio "patologie" e "complicazioni", e tali aspetti non possono essere ignorati, al punto da suggerire la necessità di una pena alternativa al carcere. Naturalmente questi aspetti devono essere verificati nella realtà dei fatti:

La Corte di Cassazione (prima sezione penale, sentenza n. 25114) ha quindi accolto il ricorso di un detenuto di 39 anni, obeso di 210 chili di peso. Il Tribunale di sorveglianza di Catania aveva negato la detenzione domiciliare in quanto a suo avviso le patologie accusate non erano "incompatibili con il regime carcerario", malgrado una relazione sanitaria che evidenziava le patologie causate dall'eccessivo peso, evidenziandone invece l'incompatibilità con il regime carcerario.

La Suprema Corte ha accolto il ricorso del detenuto, rinviando il caso per una revisione della sentenza, sottolineando che il tribunale aveva ommesso, in maniera "non congrua", di considerare la relazione sanitaria, che spiegava come il detenuto "dato il suo peso corporeo (kg 210), le sue patologie e le sue complicazioni, rientra nella categoria dei soggetti ad alto rischio d'accidenti cerebro vascolari e che pertanto sarebbe auspicabile che lo stesso potesse godere di strumenti alternativi di pena rispetto alla detenzione" non che la perizia medico legale, che si era pronunciata analogamente per l'incompatibilità delle condizioni di salute del detenuto con il regime di vita carcerario.

Guido Zamperini  
Fonte: Adnkronos

## I medici piu' belli sono i

### chirurghi

Finalmente confermata una vecchia impressione che i medici preferiti dal gentil sesso sono i chirurghi.

Scopo di questo studio era di testare l'ipotesi che i chirurghi maschi sono più alti e più belli dei loro colleghi internisti; l'end-point secondario era di paragonare entrambi con gli attori che impersonano i medici sullo schermo.

Lo studio è stato effettuato a Barcellona: sono stati scelti in modo casuale 12 chirurghi maschi e altrettanti internisti, confrontati poi con 4 attori che sullo schermo impersonano dei medici, paragonabili per età (50 anni). Un comitato indipendente, composto da donne, esprimeva il giudizio finale, insindacabile.

I chirurghi sono risultati in media più alti degli internisti (179,4 cm vs 172,6 cm; P = 0,01). Tuttavia i 4 attori scelti come controllo erano, a giudizio unanime delle giudicanti, più belli sia dei chirurghi che degli internisti reali.

Già autori concludono che non è ancora chiaro se le differenze riscontrate siano genetiche o dovute a fattori ambientali.

Fonte:

Trilla A et al. Phenotypic differences between male physicians, surgeons, and film stars: comparative study. *BMJ* 2006 Dec 23; 333: 1291-1293.

Commento di Renato Rossi

Lo studio, pubblicato dal prestigioso *BMJ*, mette finalmente fine ad un dubbio che mi pervade da quando frequentavo le cliniche universitarie: come mai dovevo sempre guardare i chirurghi dal basso verso l'alto mentre potevo fissare direttamente negli occhi gli internisti?

Forse qui sta l'intima ragione che mi ha portato a rifiutare di primo acchito le branche chirurgiche.

Lo studio non spiega come mai i chirurghi siano più alti dei medici, afferma solo che si potrebbe trattare di fattori genetici o ambientali. In realtà le conclusioni sono minate da un formidabile bias di selezione. Probabilmente gli autori dello studio non hanno mai frequentato una sala operatoria altrimenti se ne sarebbero resi conto immediatamente. Il fatto è che i lettini operatori sono incredibilmente alti e solo chi supera una certa statura può lavorare comodamente senza doversi alzare in punta di piedi o farsi portare uno

sgabello. Ma, si dirà, i chirurghi non sono solo più alti degli internisti, sono anche più belli, ad unanime ed insindacabile giudizio delle componenti del comitato indipendente. Mi pare una conclusione inconfutabile: il verde della maglietta da sala operatoria è già di per sé molto glamour, se poi il bellocchio di turno è alto e abbronzato non c'è sfida. Per fortuna a riportare le cose un po' in equilibrio ci pensano le major hollywoodiane che, anche per i ruoli di internista, scelgono a ragion veduta. In effetti basta pensare al dr. Kilder oppure al più moderno dr. House (definito l'uomo più sexi del momento, forse per la sua ombra di barba che gli dona un aspetto cupo e tormentato che attira molto le donne) e ci si rende conto che sullo schermo anche gli internisti acquistano quello charme che non hanno nella vita reale. Ah mamma cara, perchè non mi hai fatto più alto?

## Il silenziatore per cani: una invenzione di sicuro successo!

E' danno alla salute il disturbo del sonno causato da un cane rumoroso, e va risarcito

Un nuovo tassello sull'argomento del danno biologico: non solo traumi o malattie, ma anche situazioni di disagio che rechino disturbi alle normali funzioni fisiologiche.

La Corte di Cassazione ha infatti stabilito (con sentenza n. 26107/06) che la persona che abbia il sonno frequentemente disturbato o interrotto dal continuo abbaiare del cane del vicino, ha diritto ad essere risarcita.

Un adeguato riposo costituisce un diritto, ne' sono rilevanti le difficoltà di far tacere l'animale, ne' conta il fatto che il disturbo sia arrecato ad un ristretto numero di persone (o addirittura ad una unica persona). I magistrati hanno infatti precisato che il continuo lamento dei cani, specialmente di notte, è una circostanza potenzialmente idonea a disturbare il riposo e l'occupazione delle persone che risiedono nelle vicinanze, e che il diritto spetta anche nel caso in cui il disturbo dei cani venga arrecato a una sola persona.

GZ Fonte: IPSOA



## PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE

meze di dicembre 2006

Il testo integrale dei documenti citati è fornita da "Medico & Leggi" di Marco Venuti: essa è libera fino al giorno 26.01.2007.

Per consultarli: [www.medicoeleggi.it/pillole/mensili/pillolegennaio07.htm](http://www.medicoeleggi.it/pillole/mensili/pillolegennaio07.htm)

### Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 29.11.06 (Gazzetta Ufficiale n. 283 del 05.12.06)

#### Modifica degli stampati di medicinali contenenti acido acetilsalicilico e antinfiammatori non steroidei-fans (compresi gli inibitori selettivi della COX-2), in formulazione sistemica, in merito all'uso durante la gravidanza

Con questo provvedimento vengono modificati gli stampati dei medicinali contenenti acido acetilsalicilico e FANS (compresi gli inibitori selettivi delle COX-2) per quanto riguarda il loro uso durante la gravidanza. Il provvedimento è articolato, ma le conclusioni possono essere così riassunte:

- dosi di acido acetilsalicilico fino a 100 mg/die possono essere considerate sicure limitatamente ad un impiego in ambito ostetrico, che richiede un monitoraggio specialistico;
- durante il 1° e 2° trimestre di gravidanza l'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari; se esso è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il 1° e 2° trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili;
- l'acido acetilsalicilico a dosi superiori a 100 mg/die è controindicato durante il 3° trimestre di gravidanza;
- I FANS non devono essere somministrati solo in casi strettamente necessari nella donna in attesa di concepimento o durante il 1° e 2° trimestre di gravidanza, e la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili;
- I FANS sono controindicati durante il 3° trimestre di gravidanza

### Circolare dell'Agenzia per la Rappresentanza Negoziabile delle Pubbliche Amministrazioni n. 9339 del 03.11.06 (Gazzetta Ufficiale n. 287 del 11.12.06 - Suppl. Ordinario n. 231)

#### Rilevazione delle deleghe per le ritenute del contributo sindacale ai fini della misurazione della rappresentatività sindacale ai sensi dell'articolo 43 del decreto legislativo n. 165 del 30 marzo 2001. Richiesta dati al 31 dicembre 2006

Con questo provvedimento l'ARAN fornisce precise indicazioni per l'accertamento del requisito della rappresentatività delle organizzazioni sindacali operanti nel settore pubblico, che deve avvenire biennialmente in corrispondenza dell'inizio di ciascuna stagione contrattuale che, nel caso di specie, è il secondo biennio economico 2008-2009.

L'accertamento della rappresentatività, per il biennio suddetto, avverrà, per le aree dirigenziali, sulle sole deleghe rilasciate dai lavoratori alle organizzazioni sindacali alla data del 31 dicembre 2006.

La circolare è rivolta globalmente a tutto il settore pubblico, cui appartiene il "comparto Sanità" e del quale fanno parte la dirigenza medica, veterinaria e odontoiatrica.

### Decreto del Ministero della Salute del 12.09.06 (Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13.12.06 - Suppl. Ordinario n. 234)

#### Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie

Con questo decreto il Ministero della Salute, in ottemperanza al comma 170 dell'articolo 1 della legge 311/2004, procede alla ricognizione ed al primo aggiornamento delle tariffe massime di riferimento per la remunerazione delle prestazioni e delle funzioni assistenziali con oneri a carico del Servizio sanitario nazionale.

Vengono aggiornate le tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera (per acuti, di lungodegenza e riabilitazione ospedaliera), di assistenza specialistica ambulatoriale, di assistenza protesica e di assistenza termale.

Il provvedimento prevede che eventuali importi tariffari, stabiliti con provvedimenti regionali e superiori alle tariffe massime indicate da questo decreto, restano a carico dei bilanci regionali per la parte eccedente le tariffe nazionali.

### News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale)

**Arimidex** - Sono state modificate le indicazioni terapeutiche. E' stata aggiunta la seguente indicazione:

"Trattamento coadiuvante degli stadi precoci del carcinoma della mammella con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa, dopo 2 o 3 anni di terapia coadiuvante con tamoxifene"

**Femara** - Sono state modificate le indicazioni terapeutiche. E' stata aggiunta la seguente indicazione:

"trattamento coadiuvante del carcinoma mammario in fase precoce in donne in postmenopausa con stato recettoriale ormonale positivo"

**Torvast, Xarator, Totalip, Lipitor** - Sono state modificate le indicazioni terapeutiche. E' stata aggiunta la seguente indicazione:

"Prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti ritenuti a rischi elevato cardiovascolare, in aggiunta alle misure correttive degli altri fattori di rischio sulla base dei risultati dello Studio Ascot-LLA e dello Studio Cards."

**Neohepatect** - Sono state modificate le indicazioni terapeutiche. E' stata aggiunta la seguente indicazione:

"immunoprofilassi della epatite B nei neonati di madri portatrici del virus dell'epatite B"

**Lobivon, Nevilox** - Sono state modificate le indicazioni terapeutiche. E' stata aggiunta la seguente indicazione:

"trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile di grado lieve e moderato in aggiunta alle terapie standard in pazienti anziani di età uguale o superiore a 70 anni."

**Metformina Merck, Myronyl, Glucophage** - Sono state modificate le indicazioni terapeutiche: estensione delle indicazioni all'età pediatrica relativamente ai bambini dai dieci anni di età.

**Singulair, Lukasm, Montegen** - Sono state modificate le indicazioni terapeutiche. E' stata aggiunta la seguente indicazione:

"trattamento alternativo ai corticosteroidi inalatori a basso dosaggio, nei pazienti pediatrici da due a quattordici anni con asma lieve e persistente ad esclusione del dosaggio da 10 mg."