

n° 48 dicembre 2005

indice

Reviews ed Editoriali

- *Injury Prevention* Teen crash victims: Who are these people and why are they here? *Ann Emerg Med.* 2005 Feb;45(2):155-6.

Lavori

- Value and Limitations of Chest pain History in the Evaluation of Patients with Suspected Acute coronary Syndrome. *JAMA* 2005; 294: 2623-2629
- Efficacy of intranasal naloxone as a needless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting. *J of Em Med, Vol.29, No. 3, pp. 265-271.*
- Recombinant Factor VIIa as Adjunctive Therapy for Bleeding Control in Severely Injured Trauma Patients: Two Parallel Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care.* 59(1): 8-18, July 2005.
- Impact of Rapid Entry and Accelerated Care at Triage on Reducing Emergency Department Patient Wait Times, Lengths of Stay, and Rate of Left Without Being Seen. *Annals of Emergency Medicine* 2005;46491-497.
- A Clinical Prediction Rule for Early Discharge of Patients With Chest Pain. *Annals of Emergency Medicine* 2005; (in press)
- Emergency Physicians' Fear of malpractice in Evaluating Patients With Possible Acute Cardiac Ischemia. *Annals of Emergency Medicine* 2005; 46:525-533.
- Quality of Care by Classification of Myocardial Infarction Treatment Patterns for ST-Segment Elevation vs Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1630-1636.

In breve

- Admission Hyperglycemia Is Predictive of Outcome in Critically Ill Trauma Patients. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care.* 59(1):80-83, July 2005. • Prehospital Chest Tube Thoracostomy: Effective Treatment or Additional Trauma? *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care.* 59(1):96-101, July 2005. • New Risk Score for Patients With Acute Chest Pain, Non-ST-Segment Deviation, and Normal Troponin Concentrations *J Am Coll Cardiol,* 2005; 46: 443-449. • Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. *Heart* 2005; 91:1141-1147

Recensioni

- *Emergency Care Journal* a cura di Luca Iaboli

Aggiornamenti

- La terapia antiaggregante a cura di Alessandro Carbonaro
- Prescrizione FANS a Boston a cura Luca Iaboli



Buone Feste

Redattore Capo: Mauro Fallani¹ ✉ **Redazione:** Andrea Fabbri² ✉ Paolo Groff³ ✉ Luca Iaboli⁴ ✉
Paolo Mule³ ✉ **Supervisore:** Alberto Vandelli² ✉

¹U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza ASUR Marche Zona Territoriale 3 Fano, ²DEA AUSL di Forlì, ³DEA AO S.Orsola Malpighi di Bologna, ⁴DEA Policlinico di Modena

i numeri già usciti sono disponibili all'indirizzo <http://www.simeu.it/emiliaromagna/index.html>

- **Reviews ed Editoriali**

***Injury Prevention* Teen crash victims: Who are these people and why are they here? *Ann Emerg Med.* 2005 Feb;45(2):155-6.**

Questo Editoriale apre un dibattito per gli Emergency physicians negli USA:

Una cosa che ogni buon medico di emergenza impara a fare è capire i fattori di rischio che contribuiscono alle malattie che portano pazienti al reparto di emergenza (Ed).

I giovani sono in perfetta salute fino al momento di un incidente automobilistico.

Gli incidenti stradali sono la causa principale di morte, gravi lesioni e disabilità per adolescenti e giovani negli Stati Uniti e in tutto il mondo sviluppato. I nostri sforzi di medici di emergenza sono diretti a trattare nel modo ottimale questi pazienti, per evitarne la morte o i maggiori danni secondo le linee guida più validate (ATLS). Qualche volta ci riusciamo, altre volte i nostri sforzi sono vani.

Se vogliamo davvero evitare inutili morti dobbiamo impegnarci nella 'identificazione di fattori di rischio' e realizzare contromisure preventive.

Questo editoriale solleva la problema: "Chi sono queste persone e perché sono qui?" e si riferisce all'articolo di Gonzales "Student drivers: A study of fatal motor vehicle crashes involving 16-year-old drivers" pubblicato sullo stesso numero della rivista. Questa ricerca focalizza i fattori causali di incidenti fatali in Colorado nei quali sono coinvolti conducenti adolescenti al di sotto dei 25 anni. Il comportamento di questi differisce marcatamente da quello di conducenti della classe di età tra 25 e 49 anni. Anche se il consumo di alcol è più basso, i fattori causali più importanti in questo gruppo di età sono gioventù ed inesperienza. È vero che gli adolescenti, in generale, hanno sensi più acuti, migliori tempi di reazione e riflessi più veloci; nessuno di questi elementi compensa però prudenza ed errori di guida che vengono dall'inesperienza. La ricerca mostra che il rischio di incidente è maggiore nei primi 12 mesi e nei primi 2,000 Km dopo la patente. Gli adolescenti sono conducenti immaturi, la maturità è una funzione del tempo e della esperienza Perché non si può comprimere il tempo o accelerare l'esperienza, cosa può essere fatto?

I corsi di istruzione ed abilitazione alla guida sono indirizzati solo a raggiungere lo scopo di far superare l'esame per conseguire la patente, ma non modificano l'attitudine o il comportamento alla guida e non fanno decrescere il rischio di incidente. La proposta avanzata negli USA di istituire un periodo di "Graduated driver licensing" per i nuovi patentati è sostenuta in questo editoriale: questa proposta prevede un periodo iniziale di permesso di guida con un supervisore, un periodo successivo senza supervisore ma con guida consentita solo nelle ore diurne e con un numero limitato di passeggeri, infine la concessione della patente senza restrizioni; la progressione da un livello all'altro è consentita solo se il neo-patentato non ha avuto incidenti, contravvenzioni in particolare sull'uso delle cinture di sicurezza o sui limiti di velocità.

La proposta prevede la tolleranza zero (assenza di ogni quantità di alcool) sul tasso alcolemico prima dei 21 anni.

In alcuni stati degli USA le legislazioni stanno orientandosi verso l'adozione di questi provvedimenti. I medici di emergenza negli USA, come fonte di informazioni e come importante gruppo di opinione, possono orientare queste discussioni.

Sostenere questi provvedimenti con una loro seria applicazione è un compito dei medici d'emergenza, singolarmente e come categoria, in modo che il giovane guidatore possa percorrere la strada verso l'età adulta senza transitare da un tragico evento che lo conduca in Pronto Soccorso.

Insomma la promozione della salute, a livello individuale e generale cioè pubblico, fa parte dei nostri compiti, anzi ne è alla base.

In Italia sono stati pubblicati recentemente i dati ISTAT 2004; questi mostrano un calo del numero dei morti e feriti, anche se sono ampiamente sotto dimensionati rispetto alla realtà del fenomeno in quanto rilevano dati su elementi sanitari (morti e feriti) da fonti non sanitarie (moduli compilati dalle Forze dell'Ordine che intervengono in caso di incidente).

ANNI	Totale incidenti	Morti	Feriti
2001	235.409	6.691	335.029
2002	239.354	6.739	341.660
2003	231.740	6.065	327.324
2004	224.553	5.625	316.630

Perchè non iniziare un dibattito su questi temi anche in Italia e sul bollettino?

Chi è interessato può mandarmi le sue opinioni a questo indirizzo: Carlo Zanotti DEA Valle Oppedola di Lagosanto c.zanotti@ausl.fe.it

• Lavori

Value and Limitations of Chest pain History in the Evaluation of Patients with Suspected Acute coronary Syndrome. JAMA 2005; 294: 2623-2629

Nei casi afferiti al DEA per dolore toracico acuto i dati clinico anamnestici, l'esame obiettivo, i fattori di rischio cardio-vascolare e l'ECG di presentazione sono gli elementi sui quali si fonda il sospetto clinico di probabilità di un infarto miocardico acuto o di una sindrome coronarica acuta. Esistono opinioni contrastanti sull'utilità delle caratteristiche del dolore e sugli aspetti che rivestono un'importanza significativa ai fini della diagnosi. L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare se le caratteristiche del dolore contribuivano alla diagnosi di sindrome coronarica acuta nei pazienti afferiti al DEA per ragione di un dolore toracico.

L'analisi è stata realizzata attraverso l'acquisizione della letteratura mediante le banche dati MEDLINE e OVID dagli anni 1970 al 2005 attraverso le parole chiave contenute nei termini del Medical Subject Heading. I risultati evidenziano che certe caratteristiche di dolore si associano ad una bassa probabilità di sindrome coronarica acuta, in particolare il dolore lacerante, con caratteristiche tipo pleurico, correlato alla postura, sensibile alla palpazione. Al contrario il dolore che si irradia ad una spalla o agli arti superiori oppure è accentuato dall'esercizio si associa a caratteristiche tipiche per sindrome coronarica. La storia di dolore toracico di per sé pare non essere elemento clinico significativo. Diverse combinazioni di questi elementi hanno delineato aspetti che possono permettere una dimissione del paziente con minimo rischio di evento sfavorevole. Le conclusioni suggeriscono che, nonostante certi elementi clinico - anamnestici suggeriscano maggiore o minore probabilità di diagnosi di sindrome coronarica acuta, nessuno di essi singolarmente o in combinazione identifica un gruppo di pazienti dimissibili senza rischi.

Commento di Andrea Fabbri

Numeric instability of Predictive Value. Ann of Emergency Med 2005; 46: 311-313

Uno studio recente (1) pubblicato sugli Annals of Emergency Medicine analizza l'utilità del D-dimero per escludere tromboembolia polmonare (TEP) in pazienti che si presentano con dolore toracico pleurico. Sono interessanti i risultati: il D-dimero ha un valore predittivo negativo del 99%, quasi perfetto, che non è sufficiente ad escludere TEP. Come è possibile?

Per rispondere alla domanda bisogna fare alcuni passi indietro alle matrici che definiscono le caratteristiche di performance di un test diagnostico (v. tab 1).

		Malattia		
		Malattia Presente	Malattia assente	
Risultato del Test	Test +	VP	FP	VP = vero positivo
	Test -	FN	VN	FP = falso positivo FN = falso negativo VN = vero negativo

La sensibilità è la capacità del test di conoscere i soggetti malati: $VP/(VP + FN)$.

La specificità è capacità del test di riconoscere i sani: $VN/(FP + VN)$.

Il valore predittivo negativo: è la proporzione di pazienti con un test negativo che non hanno la malattia: $VN/(VN + FN)$.

La prevalenza (probabilità pretest) della malattia è la proporzione di pazienti in una popolazione che ha la malattia, $(VP + FN)/(VP + FN + VN + FP)$.

Una proprietà del valore predittivo (sia positivo che negativo) è l'instabilità numerica dovuta alla fluttuazione nella prevalenza della malattia nella popolazione considerata.

Quando la prevalenza della malattia aumenta, il valore predittivo negativo di un test diagnostico diminuisce; viceversa se la prevalenza diminuisce, aumenta il valore predittivo negativo.

Per usare in modo sensibile il valore predittivo, occorre avere una precedente conoscenza della prevalenza della malattia nella popolazione in esame. Nella pratica della medicina d'urgenza si hanno solo informazioni grezze di questo tipo, ed il valore predittivo può diventare un dato che confonde, meno interessante per usi clinici rispetto a specificità, sensibilità e rapporto di verosimiglianza.

Più semplice con un esempio: usando i dati dello studio (1) sull'uso del D-dimero in pazienti con dolore toracico pleurico (tab. 2) e dati teorici in cui la prevalenza di malattia è differente (tab. 3).

Tab 2: dati dello studio: D-dimero per diagnosi di TEP in pazienti con dolore toracico pleurico (prevalenza TEP 5%)				Tab 3: dati teorici: D-dimero per diagnosi di TEP in pazienti con dolore toracico pleurico (prevalenza TEP 20%)			
	Malattia			Malattia			
	TEP Presente	TEP assente		TEP Presente	TEP assente		
D-dimero +	18	102	D-dimero +	82	102	Sensibilità = 82%	
D-dimero -	4	293	D-dimero -	18	293	Specificità = 74%	
Valore Predittivo Negativo = 99%			Valore Predittivo Negativo = 94%				

1. Hogg KE, Dawson D, Mackway-Jones K. "The emergency department utility of Simplify D-dimer to exclude pulmonary embolism in patients with pleuritic chest pain". Ann Em Med 2005;46:305-310.

Commento di Luca Iaboli

Efficacy of intranasal naloxone as a needless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting. J of Em Med, Vol.29, No. 3, pp. 265-271.

E' testata la somministrazione di Naloxone intranasale: un metodo nuovo per un farmaco vecchio.

Il Narcan è usato comunemente in ambiente preospedaliero in pazienti in cui è sospettata un'overdose da oppiacei. E' evidente l'utilità di una via alternativa in questi pazienti ad alto rischio di malattie trasmissibili e spesso con accessi venosi difficili da reperire.



Il solo parziale successo dello studio (l'83% hanno risposto alla sola somministrazione intranasale (in), i rimanenti hanno richiesto anche Naloxone ev) è probabilmente dovuto al disegno dello studio che prevedeva: Naloxone in (2 mg) - reperimento dell'accesso venoso - Naloxone ev (2 mg). In molti casi la dose ev è stata somministrata talmente ravvicinata da non permettere l'effetto della sola via intranasale. Sono discussi limiti e prospettive per altri farmaci somministrabili per via intranasale.

Commento di Luca Iaboli

Recombinant Factor VIIa as Adjunctive Therapy for Bleeding Control in Severely Injured Trauma Patients: Two Parallel Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. 59(1): 8-18, July 2005.

Il sanguinamento non controllabile è una delle principali cause di morte nel traumatizzato. Il presente studio si compone di 2 trials (1 per i traumi chiusi e 1 per quelli penetranti) ambedue randomizzati, placebo-controllo, in doppio cieco per verificare l'effetto della somministrazione del fattore VIIa ricombinante (rFVIIa) come terapia aggiuntiva per il controllo del sanguinamento secondario a trauma. 301 Pz con severo sanguinamento (di cui 143 presentavano un trauma chiuso e 134 un trauma penetrante) sono stati randomizzati a rFVIIa (200, 100, and 100 [mu]g/kg) o placebo in aggiunta al trattamento standard; la prima dose è stata somministrata dopo la trasfusione dell'8^a unità di globuli rossi (RBC) con successive dosi a 1 e 3 ore.

A fronte di analoghi effetti collaterali la somministrazione di rFVIIa ha dimostrato vs placebo una riduzione della necessità trasfusionale nel trauma chiuso (riduzione stimata di 1.0 RBC unità, $p = 0.02$) ed una riduzione di necessità di massiva trasfusione, definita come necessità > 20 unità RBC, (14% vs. 33% of patients; $p = 0.03$). L'analisi nei traumi penetranti ha dimostrato un trend favorevole, ma non significativo sia per riduzione della necessità trasfusionale (riduzione stimata di 2.6 RBC unità, $p = 0.10$) che per necessità di massiva trasfusione (7% vs. 19% of patients; $p = 0.08$).

Da questo studio possiamo quindi desumere la sicurezza sull'uso del rFVIIa nei Pz con severo trauma associato a sanguinamento ed il suo probabile beneficio nel trauma chiuso; il dato richiede comunque conferma su una maggiore casistica. I dati sul trauma penetrante risultano al momento solo promettenti.

Commento di Mauro Fallani

Impact of Rapid Entry and Accelerated Care at Triage on Reducing Emergency Department Patient Wait Times, Lengths of Stay, and Rate of Left Without Being Seen. Annals of Emergency Medicine 2005; 46: 491-497.

I pazienti che abbandonano il DEA prima di essere visitati rappresentano un problema. In questo studio si è organizzato un percorso accelerato di ingresso in ambulatorio con trattamenti già al triage allo scopo di ridurre il numero di questi casi e i tempi di attesa. Attraverso un'analisi pre-post-progetto, lo studio prevedeva la ridefinizione del percorso di identificazione in modo da permettere una registrazione diretta del paziente stesso, l'accoglienza diretta in letti del DEA dedicati, supporto diretto del medico, trattamenti direttamente al triage in caso di non disponibilità di letti. I risultati dimostrano una riduzione di questi casi del 3.2% (95%CI 1.9% - 4.6%) nonostante un incremento degli accessi. Si è riscontrato inoltre una significativa riduzione dei tempi medi di attesa (24 minuti; 95%CI 10-38) così come una riduzione dei tempi di permanenza al DEA (31 minuti; 95%CI 6-57).

Questo studio dimostrerebbe che un percorso di ingresso semplificato e accelerato è in grado di ridurre significativamente il numero di casi che abbandonano il DEA senza essere visitati, riduce il tempo di attesa al triage e la durata della permanenza.

Commento di Andrea Fabbri

A Clinical Prediction Rule for Early Discharge of Patients With Chest Pain. *Annals of Emergency Medicine* 2005; (in press)

Gli strumenti per la stratificazione del rischio in pazienti afferiti al DEA con dolore toracico non sono in grado di identificare un profilo a rischio così basso da permettere al medico di dimettere un paziente direttamente da DEA senza percorso di osservazione prolungata, percorsi diagnostici di esclusione o test di stimolo. In questo studio è stato sviluppato un protocollo che prevede di escludere con probabilità 98% una sindrome coronarica acuta, attraverso un percorso di 2-3 ore, permettendo la dimissione in almeno il 30% dei casi.

In 769 casi afferiti per dolore toracico, 77 (10.0%) hanno avuto una diagnosi di sindrome coronarica acuta, 88 (11.4%) di angina instabile. I casi a basso rischio con indicazione alla dimissione diretta dal DEA senza ulteriori accertamenti sono risultati quelli con un ECG normale alla presentazione, non precedenti per cardiopatia ischemica, età <40 anni. Con lo stesso indice di rischio sono risultati anche i casi con >40 anni con ECG normale e assenza di precedenti per cardiopatia ischemica, ma con caratteristiche di dolore cosiddetto atipico o non sospetto e infine livelli iniziali di CPK-MB < 3.0 mcg/L oppure livelli >3 mcg/L ma in assenza di incremento nelle 2 ore successive o modifiche ECG. La linea guida ha mostrato una sensibilità 98.8% ad una specificità del 32.5%.

Le conclusioni indicherebbero che il *Vancouver Chest Pain Rule* definisce un profilo di rischio coronarico così basso da permettere al medico dell'urgenza di identificare quei casi dimissibili senza ulteriori accertamenti a 2-3 ore dall'ingresso.

Commento di Andrea Fabbri

Emergency Physicians' Fear of malpractice in Evaluating Patients With Possible Acute Cardiac Ischemia. *Annals of Emergency Medicine* 2005; 46: 525-533.

Valutata l'associazione fra paura di riverse per "malpractice", triage e pattern di valutazione dei sintomi sospetti per sindrome coronarica acuta al DEA. È stato studiato il comportamento di 33 medici di 2 DEA prima e dopo la realizzazione di un percorso di diagnosi e trattamento dell'angina instabile secondo le linee guida dell'Agency for Health Care Policy and research Unstable Angina in 1.134 pazienti afferiti al DEA per dolore toracico. Lo studio prevedeva questionari a 6 item che riguardavano il timore di "malpractice" e l'utilizzo di strumenti di gestione del rischio. I risultati indicano che il gruppo di medici che manifestavano maggior timore di malpractice tendevano ad un maggior numero di ricoveri, specie in UTIC o in letti monitorizzati, pur in pazienti a basso profilo di rischio per sindrome coronarica acuta. Inoltre tali medici tendevano sia ad un maggior numero di richieste di radiografie del torace, sia di dosaggi di troponina e accertamenti diagnostici.

Le conclusioni indicano che la paura di "malpractice" influenza la decisione del medico al termine della valutazione di un paziente per dolore toracico aumentando il numero di ricoveri e accertamenti pur in presenza di un basso profilo di rischio.

Commento di Andrea Fabbri

Quality of Care by Classification of Myocardial Infarction Treatment Patterns for ST-Segment Elevation vs Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1630-1636.

Le linee guida prevedono terapie similari per l'IMA con (STEMI) o senza sopraslivellamento dell'ST (NSTEMI). In questo studio sono stati valutati gli outcomes e le terapie di 85.968 Pz con IMA (STEMI 53.417, 29% e NSTEMI 32.551, 71%). Le percentuali di mortalità intraospedaliera sono risultate alte sia per i NSTEMI (12.5%) che per gli STEMI (14.3%). L'uso dei farmaci raccomandati è stato subottimale in ambedue le categorie ma con maggiore attenzione per i Pz con STEMI sia nella somministrazione precoce che alla dimissione. Gli Autori concludono

con la necessità di una maggiore attenzione nel mettere in pratica le linee guida, ipotizzando una riduzione della importante mortalità riscontrata.

Commento di Mauro Fallani

- **In breve a cura di Mauro Fallani e Paolo Mulè**

Admission Hyperglycemia Is Predictive of Outcome in Critically Ill Trauma Patients. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. 59(1):80-83, July 2005.

L'iperglicemia in questo studio risulta essere, come nei Pz medici, un predittore indipendente di outcome sfavorevole o infezione.

Prehospital Chest Tube Thoracostomy: Effective Treatment or Additional Trauma? Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. 59(1):96-101, July 2005.

Da questo lavoro su piccoli numeri l'utilizzo del tubo toracostomico nei Pz traumatizzati risulta un intervento sicuro ed efficace se praticato da personale qualificato.

New Risk Score for Patients With Acute Chest Pain, Non-ST-Segment Deviation, and Normal Troponin Concentrations J Am Coll Cardiol, 2005; 46: 443-449.

Da questo lavoro emerge il messaggio che i Pz che si presentano con dolore toracico senza alterazioni dell'ST o elevazione della Troponina hanno a 1 anno una percentuale non irrilevante di eventi; dai dati del lavoro gli Autori hanno poi derivato un risk score che ha permesso una stratificazione del rischio migliore rispetto al TIMI risk score.

Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. Heart 2005; 91: 1141-1147

Fra i Pz con sindrome coronarica acuta la presentazione con sopraelevazione dell'ST è strettamente associata al fumo, mentre l'ipertensione (nei 2 sessi) e una elevazione del body mass index (solo nella donne) sono meno frequentemente associate alla presentazione con sopraelevazione dell'ST.

- **Recensioni**

Emergency Care Journal a cura di Luca Iaboli

Questo il titolo di una nuova rivista nel panorama della medicina di emergenza italiana.

Il primo numero è disponibile, free, al sito: www.ECJ.it.

I contenuti riguardano tutte le materie attinenti alla medicina d'urgenza, interdisciplinare per vocazione. La volontà è quella di creare un punto di riferimento che interessi tutti gli addetti ai lavori.

In sintesi nel primo numero:

La trombosi della vena porta presentata tramite due casi clinici: una diagnosi rara ma a cui pensare.

La esacerbazione di BPCO: quali i pazienti che necessitano di trattamento antibiotico "aggressivo".

Un approfondimento sul Naloxone: se credevate di conoscere questo farmaco dovreste ricredervi.

La rete traumi in Italia: dagli inizi nati dalla volontà di alcuni sanitari all'organizzazione in rete.

L'esperienza di Padova sull'uso dei peptidi natriuretici atriali.

L'importanza della ricerca infermieristica (e non solo).

Un'introduzione alla bioetica che, in Italia, non può che partire da una difesa del relativismo etico.

Infine una revisione commentata della letteratura.

• Aggiornamenti

La terapia antiaggregante a cura di Alessandro Carbonaro U.O. Cardiologia Ospedale Ferrarotto Catania alexcarbonaro@tiscali.it

L' Antiplatelet Trialists' Collaboration ha pubblicato nel 1994 una metanalisi riguardante 145 studi coinvolgente 100.000 pazienti ad alto rischio con diverse manifestazioni, quali l'infarto acuto del miocardio, l'angina instabile, l'attacco ischemico cerebrale (Ictus-TIA), l'arteriopatia periferica, in trattamento con aspirina (dose 75 mg – 325 mg) che ha mostrato una riduzione del rischio di morte vascolare, infarto ed ictus pari al 27%; alla luce di questa metanalisi l'aspirina è risultata la terapia antiaggregante significativamente più efficace nel prevenire infarto miocardico, ictus e morte vascolare nei pazienti ad alto rischio (1994).

Una panacea chiamata...aspirina

La storia dell'aspirina è strettamente legata all'uso dell'acido acetilsalicilico, parte del suo principio attivo, e comincia circa quattro secoli prima della venuta di Cristo in Grecia, con quello che è considerato il padre della medicina, Ippocrate di Kos.

Egli, infatti, consigliava alle partorienti di bere la linfa estratta dalla corteccia del salice oppure un infuso delle sue foglie per calmare i dolori dovuti alle doglie.

Questo utilizzo si protrasse fino al Medioevo, quando la raccolta dei rami di salice fu proibita perché questi venivano adoperati per intrecciare i cesti. Da allora, l'estrazione della salicilina da corteccia e foglie del salice fu dimenticata come pratica medica.

Fu soltanto nel XVIII secolo che ritornò in auge questo medicamento, grazie al reverendo inglese Edward Stone che, per puro caso, come è successo per tante altre grandi scoperte, masticando una corteccia di salice durante una passeggiata, si accorse che il suo sapore amaro gli riportava alla mente quello della cincona, da cui si estraeva il chinino per curare la malaria. Poiché in quel periodo Napoleone aveva posto un embargo all'esportazione di questa medicina dal Perù, Stone ebbe l'idea di sostituire il chinino con l'acido salicilico, non sapendo che, pur abbassando la febbre, non era invece efficace contro il parassita che provoca la malaria.

Un altro passo avanti fu compiuto da Johan Buchner, il quale riuscì, nel 1809, a separare la salicilina dagli altri componenti.

Su questa strada lo seguirono poi anche il napoletano Raffaele Piria, il tedesco Hermann Kolbe ed il suo allievo Von Heyden. Purtroppo, però, sebbene l'acido salicilico avesse grandi effetti antipiretici e antinfiammatori, soprattutto nella terapia contro i reumatismi e l'artrite reumatoide, aveva anche due enormi difetti: innanzitutto, aveva un pessimo sapore amaro e, cosa molto più grave, era dannoso per l'integrità gastrica.

Così si arrivò alla fine del XIX secolo; Felix Hoffman, un chimico della casa farmaceutica Bayer, fece reagire l'acido salicilico con l'acido acetico, ottenendo l'acido acetilsalicilico. Sperimentò sul proprio padre, affetto da reumatismi, questo nuovo composto e scoprì che non soltanto i dolori diminuivano, ma non si riscontravano effetti dannosi per l'organismo.

Il 6 marzo 1899 questo composto fu brevettato dalla Bayer con il nome di Aspirina ("A" per "acetil", "spir" da "acido spireico", sinonimo di acido salicilico, ed il suffisso "ina" che viene solitamente utilizzato per le sostanze scoperte in natura) come medicamento antipiretico ed analgesico.

Inoltre, l'Aspirina fu il primo prodotto ad avere una formulazione in compresse, il che rendeva più semplice l'assunzione di precise quantità di principio attivo.

Da allora l'Aspirina è diventato l'analgesico, l'antinfiammatorio e l'antipiretico più venduto al mondo, tanto da entrare nel Guinness dei primati già nel 1950.

Con il passare degli anni si sono scoperti anche nuovi impieghi terapeutici: oltre ai reumatismi, all'artrite reumatoide, ai dolori vari (mal di denti, nevralgie, mal di testa, ecc.) e al raffreddore ed alla febbre, l'Aspirina viene utilizzata per combattere la trombosi venosa, prevenire il danno

ischemico cerebrale, e soprattutto per migliorare la circolazione e proteggere il cuore ed il sistema cardiovascolare.

Come funziona l'Aspirina: in una ricerca che gli valse un premio Nobel, il londinese John Vane dimostrò che l'aspirina nell'organismo umano blocca la produzione delle prostaglandine e dei trombossani.

Questo avviene perché l'enzima cicloossigenasi - coinvolto nella loro sintesi - viene inibito irreversibilmente quando l'aspirina lo acetila.

Le prostaglandine sono ormoni locali prodotti dal corpo ed assolvono a svariate funzioni, tra le quali vi sono la trasmissione del segnale del dolore al cervello e la modulazione della temperatura corporea a livello dell'ipotalamo.

I trombossani sono responsabili dell'aggregazione delle piastrine, che formano i coaguli di sangue.

I limiti di questa molecola, ad oggi, sono rappresentati da :

- Intolleranza e controindicazioni 5-10%
- Aspirin failure fino al 16%
- Sviluppo di Aspirin resistance 8% a sei mesi

È tuttavia ancora discusso il suo uso come strumento di prevenzione cardiovascolare su larga scala, visto che oltre ai benefici non sono pochi gli effetti avversi (in particolare emorragie).

A tal proposito nel Giugno 2005 un gruppo australiano ha pubblicato sul British Medical Journal uno studio che ha cercato di dare una risposta a questa questione, analizzando gli effetti dell'assunzione giornaliera di acido acetilsalicylico a basse dosi (75-150 mg) in 20 mila persone sopra i 70 anni (metà uomini e metà donne) senza precedenti malattie cardiovascolari.

Il risultato lascia pochi dubbi: il beneficio dato da aspirina e simili nel prevenire il rischio di infarto o ictus è sorpassato dal numero elevato di emorragie cerebrali o gastrointestinali.

Una nuova ricerca condotta negli Stati Uniti d'America e pubblicata nel Settembre 2005 nel Journal of the American Medical Association, afferma che le persone che assumono l'acido acetilsalicylico (aspirina) regolarmente, oltre a ridurre sensibilmente il rischio di attacchi cardiaci, possono anche allungare notevolmente la propria vita.

Lo studio condotto su 6.174 adulti con accertata patologia cardiaca ha verificato che chi usa regolarmente l'aspirina ha un rischio di mortalità del 33 per cento più basso, rispetto a chi non assume il farmaco.

CLOPIDOGREL...il "nuovo" antiaggregante

Il futuro è già presente: con il clopidogrel sono stati effettuati decisivi passi in avanti nella lotta alla malattia coronarica.

Il Clopidogrel è una tienopiridina che agisce antagonizzando il recettore dell'adenosin difosfato (ADP) a livello piastrinico.

Il Clopidogrel è un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica, impiegato negli interventi coronarici percutanei (PCI) e nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Nel Novembre 1996 sulla rivista scientifica "The Lancet" viene pubblicato lo studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patient at Risk of Ischemic Events) che si proponeva di valutare, in pazienti con manifestazioni aterotrombotiche l'efficacia e la tollerabilità del Clopidogrel versus Aspirina nella prevenzioni di eventi quali infarto, ictus e morte vascolare.

Le conclusioni di tale studio hanno evidenziato che Clopidogrel è più efficace dell'aspirina nel ridurre il rischio di Infarto acuto del Miocardio, Ictus e morte vascolare di un ulteriore 8.7% oltre la riduzione del 27% accertata per l'aspirina.

Inoltre lo studio Caprie ha mostrato un favorevole profilo di sicurezza rispetto l'Aspirina con miglior tollerabilità rispetto all'aspirina a 325 mg e minor sanguinamento gastro-intestinale.

Il Clopidogrel è un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica, impiegato negli interventi coronarici percutanei (PCI) e nei pazienti con sindrome coronarica acuta STEMI (sopralivellamento del TRATTO S-T) sia NSTEMI (senza sopralivellamento del TRATTO S-T), quali l'angina instabile e l'infarto acuto del miocardio non "Q".

STUDIO CLARITY nello STEMI (sindromi coronariche acute con sopralivellamento del tratto S-T). I risultati dello studio CLARITY hanno mostrato che i pazienti che assumono l'antiaggregante piastrinico Clopidogrel prima, piuttosto che al momento dell'intervento coronarico percutaneo (PCI), presentano una riduzione della morte cardiovascolare, di infarto miocardico e di ictus del 46%.

Lo Studio Clarity ha valutato se il beneficio del pretrattamento con Clopidogrel prima di un intervento coronarico percutaneo nei pazienti con recente infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST (STEMI) fosse superiore ad un trattamento con Clopidogrel iniziato al momento dell'intervento coronarico percutaneo per prevenire i maggiori eventi cardiovascolari avversi. I partecipanti allo studio sono stati trattati con Aspirina, e sono stati assegnati in modo random a ricevere un trattamento con Clopidogrel (dose di carico da 300mg, poi 75mg una volta al giorno) o placebo, al momento della fibrinolisi e somministrati fino all'angiografia coronarica, che è stata effettuata 2-8 giorni dopo la randomizzazione.

L'outcome primario composito era rappresentato dall'incidenza di morte cardiovascolare, recidiva di infarto miocardico o ictus dall'intervento coronario percutaneo a 30 giorni dalla randomizzazione.

Il pretrattamento con Clopidogrel ha prodotto una riduzione altamente significativa nella mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o nell'ictus dalla randomizzazione e fino a 30 giorni (70 versus 112; OR aggiustato = 0.59; p = 0.001;).

Non è stato riscontrato un significativo aumento nella percentuale di sanguinamento. Lo studio ha dimostrato che il pretrattamento con Clopidogrel ha ridotto notevolmente l'incidenza di morte cardiovascolare o di complicanze ischemiche sia prima che dopo l'intervento coronarico percutaneo senza significativi incrementi nel sanguinamento maggiore o minore. Sempre in tema di STEMI un altro studio (ARMYDA-2) ha mostrato come un alto dosaggio di carico di Clopidogrel (600 mg) fornisce una migliore protezione nei confronti dell'infarto miocardico peri-procedura.

L'obiettivo dello studio ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty Study) è stato quello di valutare se un'alta dose di carico dell'antiaggregante piastrinico Clopidogrel fosse associata ad una riduzione dell'infarto miocardico peri-procedura rispetto alla dose di carico standard di Clopidogrel nel corso di un intervento coronarico percutaneo (PCI) con impianto di stent.

I pazienti sono stati assegnati in modo random ad un'alta dose di carico di Clopidogrel (600 mg; n = 126) o ad una dose di carico standard (300 mg; n = 129) da assumere 6 ore prima dell'intervento PCI.

L'end point primario di morte, infarto miocardico, o rivascolarizzazione del vaso bersaglio a 30 giorni è risultato significativamente più basso nel gruppo Clopidogrel ad alto dosaggio (4% versus 12%; p = 0,041).

CLOPIDOGREL E NSTEMI (sindromi coronariche acute senza sopralivellamento del tratto ST – angina instabile e ima non "Q")

La somministrazione precoce e prolungata nel tempo dell'antiaggregante piastrinico clopidogrel riduce del 20% il rischio di infarto, ictus e morte cardiovascolare nei pazienti con sindrome coronarica NSTEMI.

Lo dimostra uno studio, denominato CURE, coordinato dal professor Salim Yusuf, dell'Università McMaster di Hamilton (Canada), condotto su 12.562 pazienti di 28 paesi del mondo.

I risultati dello studio hanno dimostrato che l'impiego del farmaco, in aggiunta alla terapia standard (acido acetilsalicilico incluso), può prevenire 28 eventi gravi ogni mille pazienti trattati per 9 mesi,

mentre solo 6 soggetti su mille presentano un sanguinamento che richiede trasfusione a testimonianza di un'ottima tollerabilità.

Nello studio CURE tutti i pazienti assumevano la terapia tradizionale con acido acetilsalicilico più eventualmente altri farmaci antitrombotici, ad una metà dei pazienti veniva somministrato anche il clopidogrel (il primo giorno 300 mg, poi 75 mg al dì), l'altra metà dei pazienti assumeva invece il placebo (terapia tradizionale).

La durata media del periodo d'osservazione è stata di 9 mesi (massima 12 mesi).

I risultati hanno dimostrato i benefici del clopidogrel associato alla terapia tradizionale rispetto ai pazienti trattati con placebo: nel gruppo che assumeva clopidogrel in associazione ad ASA (più eventualmente altri farmaci antitrombotici), è stata osservata una riduzione del 20% del rischio di sviluppare una delle tre manifestazioni più gravi correlate alla sindrome coronarica acuta e cioè: infarto del miocardio, ictus e morte cardiovascolare.

Nello stesso gruppo è stata registrata anche una significativa riduzione, del 24%, dei nuovi episodi di angina instabile grave.

In definitiva, i dati emersi dallo studio CURE sono stati tali da condurre alla modifica delle linee guida americane ed europee per la capacità del farmaco di fornire, con una singola dose giornaliera, un vantaggio immediato e protratto nel tempo, pari al 20% di riduzione di rischio di eventi cardiovascolari maggiori.

In un sottogruppo dei pazienti del CURE, è stato condotto parallelamente un sottostudio (studio PCI-CURE) con le stesse modalità (aspirina, ed eventualmente altri farmaci antitrombotici, a tutti, clopidogrel a una metà, placebo all'altra metà), su 2.658 pazienti sottoposti a PCI con o senza posizionamento di stent.

Si è così potuto valutare l'effetto del clopidogrel anche sui pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a un trattamento interventistico: nel gruppo che riceveva sia aspirina che clopidogrel è stata registrata una diminuzione del 31% del rischio relativo di infarto o morte cardiovascolare rispetto al gruppo che riceveva solo aspirina, più eventualmente altri farmaci della terapia antitrombotica tradizionale. Tale riduzione si è mantenuta costante, sia nei primi 30 giorni sia fino a 12 mesi dall'intervento e dall'inizio della terapia.

Anche i risultati dello studio CREDO confermano che la doppia antiaggregazione a lungo termine con clopidogrel e aspirina riduce in maniera significativa il rischio di eventi avversi ischemici dopo procedure interventistiche percutanee elettive.

Lo studio CREDO è il primo trial randomizzato che ha dimostrato i benefici della doppia terapia antiaggregante con clopidogrel e aspirina a lungo termine in pazienti sottoposti elettivamente a rivascularizzazione miocardica percutanea.

Lo scopo dello studio CREDO, inoltre, è stato quello di definire la durata ottimale della terapia antiaggregante, sia prima che dopo un intercento di PCI elettiva.

2.116 pazienti furono randomizzati ad assumere placebo o 300 mg di clopidogrel da 3 a 24 ore prima della procedura in aggiunta ad una dose variabile da 81 a 325 mg/die di aspirina. Dopo la procedura tutti i pazienti hanno assunto aspirina e clopidogrel per 28 giorni, al termine dei quali, coloro i quali avevano ricevuto la dose di carico di clopidogrel pre-procedurale, continuavano ad assumere 75 mg/die del farmaco per altri 12 mesi; chi, invece aveva assunto placebo prima della procedura, continuava ad assumerlo per lo stesso periodo. Per tutta la durata dello studio a tutti i pazienti fu somministrata l'aspirina.

Nei pazienti pretrattati con clopidogrel si è ottenuti una riduzione relativa del 18.5% dell'incidenza degli end points compositi, sebbene tale riduzione non fosse presente in pazienti pretrattati meno di 6 ore prima rispetto alla procedura. Analizzando solo coloro che erano stati pretrattati almeno 6 ore prima della procedura, la percentuale di riduzione degli eventi era del 38.6% (da 9.4% a 5.8% (p=0.05)).

Il follow up ad un anno ha dimostrato che il trattamento protratto con clopidogrel e aspirina riduce in maniera significativa (26.9%) il rischio di morte, infarto miocardico e stroke.

Alla luce di tali studi sono, ormai, molti i dati relativi alla sicurezza e tollerabilità del clopidogrel dopo impianto di stent coronario; tuttavia nessuno degli studi fin qui eseguiti ha avuto come scopo la valutazione dell'efficacia del farmaco, versus ticlopidina, nel ridurre gli eventi ischemici in questo gruppo di pazienti.

E' stata quindi condotta una meta-analisi di questi trials e registri di trattamento (13.955 pazienti) analizzando l'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori a 30 giorni dalla rivascolarizzazione meccanica mediante impianto di stent: una minor incidenza di eventi cardiaci maggiori ed anche una minor mortalità si sono verificate nel gruppo di pazienti in trattamento antiaggregante con clopidogrel ($p < 0.002$ e $p < 0.003$, rispettivamente).

E' possibile quindi concludere che nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica con impianto di stent il clopidogrel è almeno altrettanto efficace (e meglio tollerato) della ticlopidina nel ridurre gli eventi coronarici avversi e dovrebbe essere raccomandato in associazione all'aspirina.

Prescrizione FANS a Boston a cura Luca Iaboli

Un semplice, razionale score utilizzato ad Harvard (1) per prescrivere Fans.

Si tratta del punteggio ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System), un modello per stimare il rischio di ulcera gastrica assumendo antinfiammatori non steroidei non selettivi (o la necessità di un trattamento profilattico concomitante). E' un sistema a 5 gradini:

1. Si inizia da 0
2. Si aggiunge 0.3 per ogni 5 anni sopra i 60
3. Si aggiunge 1.2 se il paziente sta assumendo steroidi
4. Si aggiunge 1.4 se c'è stata una precedente emorragia gastrointestinale
5. Si aggiunge 0,5 se il paziente ha una sostanziale disabilità

Se il punteggio complessivo è $\geq 1,5$ c'è un alto rischio di sanguinamento [e sono controindicati i Fans non selettivi (non Cox1inibitori) o senza contemporanea profilassi gastrica].

(1) Tratto da "The Massachusetts General Hospital handbook of pain management", third edition 2006, editor Jane C. Ballantyne.