

n° 69 settembre 2007

## indice

### Review ed editoriali

- Acute respiratory distress syndrome. Susannah K. Leaver, Timothy W. Evans. *BMJ* 2007; 335: 389-94
- Acute Ischemic Stroke. van der Worp HB, van Gijn J. *N Engl J Med* 2007; 357: 572-579
- Hyponatremia: clinical diagnosis and management. Lien YH, Shapiro JI. *Amer J of Med* 2007; 120:653-658..

### Lavori

- Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. Annane D et al. *Lancet* 2007; 370:676-84.
- Carbon Monoxide Poisoning. Risk Factors for Cognitive Sequelae and the Role of Hyperbaric Oxygen. Lindell K. Weaver, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;176:491-7
- International comparison of prehospital trauma care systems. Roursari BS et al. *Injury, Int. J. Care Injured* (2007) 38, 993-1000.
- Bleeding Complications With Warfarin Use. Diane K. Wysowski, et al. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-9
- Video-recording and time-motion analyses of manual versus mechanical cardiopulmonary resuscitation during ambulance transport. Wang HC, et al. *Resuscitation* (2007) 74, 453-460.
- Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. Knafelj R et al. *Resuscitation* 2007; 74:227-234.
- Occult Pneumothorax in Trauma Patients: development of an Objective Scoring System. *J Trauma* 2007; 63: 13-17
- Cumulative CT exposures in Emergency Department patients evaluated for suspected renal colic. Broder J et al. *J Emerg Med* 2007;33:161-168.
- Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke. The clinically relevant number needed to harm. Saver JL. *Stroke* 2007;38:2279-2283.
- Emergency ultrasound of the abdominal aorta by UK emergency physicians: a prospective cohort study. Dent B et al. *Emerg Med J* 2007; 24: 547-549.
- Can brain natriuretic peptide predict outcome after cardiac arrest? An observational study. Sodeck GH et al *Resuscitation* 2007; 74: 439-445.
- Can risk stratification of transient ischaemic attacks improve patient care in the emergency department? Byrne A et al. *J. Emerg Med J* 2007; 24: 637-640.

### Recensione

SICKO di Michael Moore a cura di Luca Iaboli

### Aggiornamenti

- Il ruolo sociale della Medicina d'Urgenza. A cura di Luca Iaboli e Gianluca Ganzerla
- Pronto Soccorso come ponte tra Medicina e Società: l'esperienza del Policlinico di Modena. Alessandra Colantoni, Massimo Bettelli, Daniele Giovanardi, Antonio Luciani, Gianluca Ganzerla
- Il ruolo della "DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE" nei pazienti coronaropatici trattati con impianto di "STENTS", medicati e non. A cura di Alessandro Carbonaro

**Redattore Capo:** Mauro Fallani<sup>1</sup> [mauro.fallani@asl3.marche.it](mailto:mauro.fallani@asl3.marche.it) **Redazione:** Andrea Fabbri<sup>2</sup> [andfabbri@libero.it](mailto:andfabbri@libero.it) Rodolfo Ferrari<sup>3</sup> [dr.rofer@libero.it](mailto:dr.rofer@libero.it) Paolo Groff<sup>4</sup> [p.groff@virgilio.it](mailto:p.groff@virgilio.it) Luca Iaboli [liaboli@hotmail.com](mailto:liaboli@hotmail.com) Rita Previati<sup>5</sup> [preri@libero.it](mailto:preri@libero.it) **Supervisore:** Alberto Vandelli<sup>2</sup> [a.vandelli@ausl.fo.it](mailto:a.vandelli@ausl.fo.it)

<sup>1</sup>U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza ASUR Marche Zona Territoriale 3 Fano, <sup>2</sup>DEA AUSL di Forlì, <sup>3</sup>DEA Faenza, <sup>4</sup> Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza ASUR Marche Zona Territoriale 12 S.Benedetto del T. <sup>5</sup>DEA Ferrara

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

- **Review ed editoriali**

**Acute respiratory distress syndrome.** Susannah K. Leaver, Timothy W. Evans. **BMJ 2007; 335: 389-94**

Il riconoscimento precoce dell'Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) e dell'Acute Lung Injury (ALI) è fondamentale per un rapido trattamento delle stesse e della condizione (spesso extrapolmonare) che ne sta alla base. In questa review si fa riferimento sostanzialmente all'entità patologica definita come ALI e si affrontano molti punti di vivo interesse per il medico del DEA.

L'incidenza dell'ALI-ARDS è stimata tra il 4.8 ed il 78.9 per 100.000 abitanti ed è condizionata dal substrato clinico (più spesso sepsi, sepsi severa e shock settico). La mortalità in Europa in unità di terapia intensiva ed intraospedaliera si assesta rispettivamente sul 22.6% e 32.7% rispettivamente per l'ALI, e 49.4% e 57.9% per l'ARDS. La presentazione clinica (dispnea) si inserisce in un quadro di edema polmonare a severità variabile, con segni di flogosi e danno alveolare, aumentata permeabilità capillare, con aspetti evolutivi (in un tempo variabile fino alle 3 settimane verso una fase essudativa, infiammatoria e fibroproliferativa) ed ipossiemia refrattaria a genesi multifattoriale (mismatch ventilo-perfusionale, shunt, atelettasia, ridotta compliance). Le indagini strumentali (tomografia del torace) mirano sia alla diagnosi che alla definizione dell'entità e dell'estensione del danno.

Il trattamento è mirato alla condizione causale cui si associa una terapia di supporto del quadro di insufficienza respiratoria, spesso in associazione ad insufficienza multiorgano (principale causa di morte in questi pazienti), polmonite nosocomiale, trombosi venosa profonda ed emorragia digestiva. Punti critici della terapia sono: la gestione "conservativa" del bilancio dei fluidi (restrizione per ridurre l'edema alveolare, ma non tanto da compromettere il volume circolante alla base della gittata cardiaca, del trasporto di ossigeno e della perfusione renale) monitorato secondo i valori di pressione venosa centrale e lo stato di perfusione; la ventilazione meccanica (nella maggior parte dei casi invasiva) a volume corrente ridotto (6 ml/kg) con ipercapnia permissiva (senza causare eccessiva ipossiemia e per valori di pH comunque > 7.2) ed applicazione di una PEEP (pressione positiva di fine espirazione, settata subito al di sopra del punto di flesso della curva pressione volume); lo stretto controllo glicemico e la nutrizione enterale. Nessuno dei farmaci storicamente utilizzati ha dimostrato evidente efficacia (ossido nitrico inalatorio, prostaciclina nebulizzata, surfattante, corticosteroidi, ecc.) e ad oggi non vi sono gli estremi per raccomandare o consigliare alcuno specifico approccio farmacologico.

**Commento di Rodolfo Ferrari**

**Acute Ischemic Stroke.** van der Worp HB, van Gijn J. **N Engl J Med 2007; 357: 572-579**

Lo stroke è secondo solo alla cardiopatia ischemica come causa di disabilità nei paesi industrializzati e di morte nell'intero mondo. La diagnosi e gran parte della terapia sono di pertinenza del Medico d'Urgenza. Il ruolo chiave è giocato dall'imaging (TC o RMN) senza il quale non è possibile distinguere un evento ischemico da uno emorragico. Terapia emergente è quella trombolitica, entro le 3 ore dell'insorgenza dell'evento, con alteplase 0.9 mg/kg (10% in bolo ed il restante in 1 ora) che, pur non modificando la mortalità, si è dimostrata efficace nel migliorare l'outcome funzionale a 3 mesi. Alternativamente anche l'ASA ha dimostrato la sua efficacia a 6 mesi riducendo mortalità e dipendenza. Tutte le altre terapie al momento non hanno dignità di evidence-based.

**Commento di Mauro Fallani**

**Hyponatremia: clinical diagnosis and management.** Lien YH, Shapiro JI. **Amer J of Med 2007; 120:653-658.**

L'iponatremia (concentrazione del sodio nel siero < 130 mEq/L) è una situazione clinica più frequente di quanto non si creda, avendo una prevalenza nei pazienti ospedalizzati del 2.5%, con

una incidenza giornaliera approssimativamente dell'1%. La prognosi è severa, essendo riportata una percentuale di complicanze fatali superiore di 60 volte nei pazienti ospedalizzati con iponatremia rispetto ai pazienti ospedalizzati senza iponatremia. In questa review vengono analizzati i meccanismi fisiopatologici che portano all'iponatremia, i quadri clinici più comuni, che quando insorgono acutamente interessano in primis il medico d'urgenza, le complicanze più gravi e le possibilità terapeutiche.

- Il metabolismo dell'acqua e i meccanismi dell'iponatremia. Le urine, in presenza di una normale funzionalità renale, possono avere una concentrazione di soluti variabile da 100 mosm/L a 1000 mosm/L. Ciò avviene grazie a specifici meccanismi a livello del glomerulo, del tubulo prossimale, dell'ansa di Henle e del dotto collettore. In breve, i soluti e l'acqua sono filtrati a livello del glomerulo e una parte di essi vengono poi riassorbiti nel tubulo prossimale, in cui il passaggio dell'acqua è un fenomeno passivo. Nel tratto ascendente dell'ansa di Henle il riassorbimento dei soluti avviene con un meccanismo attivo di pompa, mentre sul dotto collettore agisce la vasopressina, sintetizzata nell'ipotalamo e secreta dall'ipofisi posteriore. In assenza di vasopressina, o se il dotto collettore non risponde ad essa, le urine rimangono diluite, in presenza di vasopressina, con una risposta del dotto collettore ad essa, viene riassorbita acqua e le urine sono concentrate. La secrezione di vasopressina è regolata da meccanismo osmotici e non (ad esempio angiotensina, endotelina, oppioidi).
- Cause cliniche di iponatremia. Escluse le "pseudoiponatremie" (da iperlipemia e iperproteinemia, che determinano artefatti di laboratorio, o da iperglicemia, in cui effettivamente la concentrazione serica di sodio è ridotta a causa dell'accumulo nel siero di glucosio, osmoticamente attivo), un gruppo rilevante di iponatremie è dato da quelle situazioni cliniche in cui è presente un rilascio non osmotico di vasopressina. Tali situazioni sono distinte in 3 gruppi, a seconda del volume del fluido extra-cellulare:
  1. volume extra-cellulare ridotto: vomito, diarrea, emorragie, perdite renali
  2. volume extra-cellulare aumentato: scompenso cardiaco, insufficienza epatica, sindrome nefrosica, gravidanza
  3. volume extra-cellulare normale: ipotiroidismo, m. di Addison, sindrome da inappropriata secrezione di ADH.

Vi sono poi alcune situazioni, non rare nel Dipartimento d'Emergenza, in cui non è implicato il rilascio di vasopressina. Fra queste, da ricordare sono:

1. la "Cerebral Salt Wasting Syndrome": perdita di sodio in seguito a rilascio eccessivo di peptide natriuretico cerebrale (in patologie cerebrali come emorragie subaracnoidee, meningiti, interventi chirurgici cerebrali)
  2. l'insufficienza renale cronica, con incapacità del rene a diluire o concentrare le urine
  3. la polidipsia psicogena: eccessiva introduzione di acqua in pazienti psichiatriche
  4. l'iponatremia associata all'esercizio fisico, causata da eccessivo consumo di fluidi.
- Il cervello e l'iponatremia. Il cervello è l'organo più sensibile al calo della concentrazione di sodio, in quanto confinato in un contenitore rigido. Sintomi iniziali sono nausea, vomito e confusione, poi delirio, convulsioni, sopore e coma. Altra complicazione cerebrale grave è la mielinolisi centrale pontina, caratterizzata da una perdita di oligodendrociti e mielina alla base del ponte, con neuroni relativamente ben conservati. Il rischio che si verifichi una mielinolisi pontina è correlato alla severità e cronicità della iponatremia e alla velocità di correzione del deficit di sodio. E' infatti raro che si verifichi se la concentrazione di sodio è  $> 120$ , se l'iponatremia è ad esordio acuto e se la correzione è graduale.
  - Terapia della iponatremia. Dipende da 3 fattori: 1) gravità dell'iponatremia 2) esordio acuto ( $< 48$  ore) o lento ( $> 48$  ore) 3) stato volemico. L'iponatremia severa sintomatica, specie se associata a ipossia, è una emergenza medica in cui è necessario incrementare la concentrazione di sodio di 8-10 mEq /L in 4-6 ore con salina ipertonica. Per l'iponatremia cronica sono consigliate invece velocità di correzione inferiori, ad es 10-12 mEq/L in 24 ore. Alla base della terapia vi sono le soluzioni saline allo 0.9 e al 3% e la furosemide. Esistono in letteratura varie formule per calcolare i liquidi da infondere, ma quello che è sottolineato nella review è che, qualunque formula venga usata, è importante valutare caso per caso in base alla risposta renale

(output urinario) e alle modifiche negli elettroliti serici. Prospettive future di terapia sono date dagli antagonisti dei recettori della vasopressina, attualmente in fase di studio. Uno di questi già sperimentato è il conivaptan, somministrato per os nelle iponatremie normovolemiche o ipervolemiche, senza complicanze neurologiche legate ad una rapida correzione del deficit.

**Commento di Rita Previati**

## • **Lavori**

### **Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial.** Annane D et al. **Lancet 2007; 370:676-84.**

In questo studio francese prospettico, randomizzato, multicentrico e in doppio cieco, sono stati valutati 330 pazienti con shock settico trattati o con adrenalina o con noradrenalina+dobutamina, titolati per mantenere la PA > 70 mmHg. Linee Guida internazionali recenti (*Crit Care Med* 2004; 32:858-73) raccomandano dopamina o noradrenalina come farmaci di prima linea, riservando l'adrenalina ai casi che rispondono poco alla dopamina e noradrenalina. L'adrenalina, in studi precedenti, aveva dimostrato effetti negativi, anche se transitori, sul circolo splancnico e sull'equilibrio acido base. I pazienti inclusi in questo studio presentavano i seguenti criteri: 1) almeno 2 dei criteri per definire una sindrome infiammatoria sistemica (temperatura >38 o < 36, FC > 90/m', FR > 20/m' e Pa CO<sub>2</sub> <32 mmHg o necessità di ventilazione meccanica, neutrofili > 12x10<sup>9</sup>/L o < 4x10<sup>9</sup>/L e 2) almeno 2 segni di ipoperfusione tissutale (PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> < 280, output urinario <0.5 ml/kg/h o 30 ml/h per almeno 1 ora). Criteri di esclusione erano: gravidanza, cardiomiopatia ostruttiva, ischemia miocardica acuta, embolia polmonare.

Non sono state riscontrate differenze riguardo la mortalità (per ogni causa) sia a breve che a lungo termine fra i due gruppi di pazienti. Non sono state riscontrate differenze nemmeno riguardo i tempi della stabilizzazione emodinamica, la risoluzione della disfunzione d'organo, gli eventi avversi. Non sono state rilevate differenze riguardo l'insorgenza di aritmie, ischemie miocardiche o cerebrali. L'adrenalina è stata associata ad un ritardo nella normalizzazione del pH arterioso e della concentrazione di lattati, rispetto alla dopamina+noradrenalina, anche se questi parametri si normalizzavano dopo 4 giorni senza differenti effetti in termini di danno d'organo.

La conclusione dell'articolo è che, stante la gravità in termini di prognosi dello shock settico, sulla base dei dati forniti il medico può scegliere il trattamento con noradrenalina+dopamina o con adrenalina da sola, essendo simili le percentuali sia di successo terapeutico sia eventi avversi.

Questo articolo ha suscitato un vivace dibattito scientifico. Sullo stesso numero di Lancet è uscito un commento all'articolo stesso (**Catecholamine treatment for shock: equally good or bad.** **Lancet 2007; 370:636-637**), in cui vengono ribaditi gli effetti collaterali avversi di tutte le catecolamine e come il loro uso nello shock settico vada riservato a casi selezionati e sempre con estrema cautela. Fra gli effetti negativi delle catecolamine sono ricordati: tachiaritmie, ischemie distrettuali, stimolazione della crescita batterica mediata da interazioni sulle citochine dell'infiammazione, insulino resistenza con iperglicemia e catabolismo muscolare, insufficienza miocardica. Questo commento si conclude auspicando un maggiore uso di farmaci alternativi alle catecolamine, come la vasopressina, il levosimendan o, in futuro, inibitori specifici della sintesi dell'ossido nitrico.

**Commento di Rita Previati**

### **Carbon Monoxide Poisoning. Risk Factors for Cognitive Sequelae and the Role of Hyperbaric Oxygen.** Lindell K. Weaver, et al. **Am J Resp Crit Care Med 2007;176:491-7**

L'indicazione al trattamento con ossigeno iperbarico (HBO<sub>2</sub>) nell'intossicazione acuta da CO viene posta quando il livello di carbossiemoglobina (COHb) sia > 25% (o 40%), o l'eccesso di basi (BE) sia < -2mmol/l, o quando ne sia conseguita una perdita di coscienza. Questo studio statunitense, derivato da parte dei dati raccolti in un precedente trial (relativo all'utilizzo del HBO<sub>2</sub>

nell'intossicazione da CO sintomatica, con livello di COHb stimato mediamente al 35% al termine dell'esposizione), si pone l'obiettivo di ricercare elementi clinici che possano identificare i soggetti ad alto rischio di sequele sul piano cognitivo (valutato secondo test neuropsicologici), e di verificare se il HBO<sub>2</sub> sia in grado di ridurre tale rischio.

A 238 pazienti reclutati tra il novembre 1992 ed il febbraio 1999 (147 coinvolti nel precedente trial, di cui 75 randomizzati ad HBO<sub>2</sub> e 72 ad O<sub>2</sub> normobarico; 91 non inclusi nello studio) è stato somministrato dapprima O<sub>2</sub> mediante maschera facciale con reservoir, poi HBO<sub>2</sub> o prosecuzione della terapia normobarica in maschera, con durate e livello di pressione di trattamento stabiliti secondo un protocollo preimpostato. Un sottogruppo di 17 individui non ha ricevuto alcuna ossigenoterapia (avendo livelli di COHb normali, essendosi presentati tardivamente al DEA).

A 6 settimane, 6 mesi e 12 mesi rispettivamente, sequele cognitive sono state riscontrate complessivamente nel 37%, 26% e 17% dei soggetti; nel 42%, 30% e 18% dei 163 pazienti trattati con O<sub>2</sub> normobarico, e nel 24%, 17% e 14% dei 75 soggetti sottoposti a HBO<sub>2</sub>. Non sono emerse differenze nell'entità del deficit cognitivo tra i diversi gruppi di trattamento e nei diversi periodi. All'analisi multivariata l'età  $\geq 36$  anni (sic!) con odds ratio (OR) 2.6, e la durata di esposizione al CO  $\geq 24$  ore (OR 2.4) si confermano come fattori di rischio per sequele cognitive a 6 settimane; intraprendere HBO<sub>2</sub> nei soggetti di età  $\geq 36$  anni riduce il tasso di sequele a 6 settimane, mentre nei casi di esposizione  $\geq 24$  ore il risultato non possiede altrettanta forza (probabilmente per il numero insufficiente di casi dato che nessuno dei 5 soggetti esposto per  $\geq 24$  ore e sottoposti a HBO<sub>2</sub> ha poi presentato sequele cognitive). Dai dati raccolti non è possibile pronunciarsi se il trovarsi a meno o più di 6 ore di distanza dal termine dell'esposizione debba modificare l'atteggiamento terapeutico. Bisogna anche tenere in considerazione il rapporto rischi / benefici secondo i pur rari effetti e complicanze connessi al trattamento stesso ed al trasporto.

Appare quindi come il HBO<sub>2</sub> sia in grado di ridurre le sequele cognitive nei pazienti affetti da intossicazione acuta di CO, indipendentemente dai sintomi di esordio; oltre ai casi già noti, l'indicazione al trattamento va quindi posta anche nei soggetti di età  $\geq 36$  anni (indipendentemente dall'avvenuta perdita di coscienza o meno, dai valori iniziali di COHb e di BE) e la si dovrebbe estendere anche ad altri casi ad alto rischio (quali i soggetti esposti per oltre 24 ore).

**Commento di Rodolfo Ferrari**

### **International comparison of prehospital trauma care systems. Roursari BS et al. Injury, Int. J. Care Injured (2007) 38, 993-1000.**

La gestione e il trattamento pre-ospedaliero viene solitamente assicurato dalla scena dell'evento all'arrivo al DEA. Esistono fondamentalmente 4 tipi di organizzazione. In alcuni contesti non esiste affatto alcuna organizzazione dedicata e questo purtroppo rappresenta la modalità di soccorso più frequente nei paesi in via di sviluppo. La maggior parte dei sistemi emergenza praticano invece tecniche di supporto non invasivo (BLS). Per questo tipo di organizzazione i cosiddetti tecnici dell'emergenza (EMT) praticano un tipo di supporto che mira ad ottenere un trasporto il più rapido possibile con l'obiettivo primario di raggiungere la struttura sanitaria più vicina, preservando al meglio le funzioni vitali. Organizzazioni più sviluppate invece praticano un tipo di soccorso avanzato (ALS) fin dall'intervento sulla scena con l'obiettivo di praticare procedure invasive come l'intubazione, l'infusione di farmaci e supporti per via venosa fin dal momento del primo soccorso, anche da parte di paramedici. L'impiego di medici sul territorio rappresenta un punto fondamentale per queste organizzazioni, in quanto permette di praticare il più alto livello di trattamento durante tutto il percorso pre-ospedaliero.

In questo studio vengono messi a confronto i modelli organizzativi di assistenza al trauma di paesi diversi attraverso un confronto fra 2 modelli: la prima in grado di praticare ALS con tecnici dell'emergenza, la seconda che pratica ALS con personale medico. Per fare questo sono stati messi a confronto i dati dei registri trauma di 5 paesi che praticavano ALS con tecnici dell'emergenza e quelli di 4 paesi che praticavano ALS con dei Medici.

Il modello statistico è stato costruito prendendo a riferimento indicatori come l'indice di shock al momento della valutazione al Dipartimento Emergenza (PA < 90 mm/hg) e la mortalità entro 24

dall'evento. Dopo normalizzazione per le variabili età, tipo e dinamica di trauma, severità delle lesioni riportate (Injury Severity Score), pressione sistolica sulla scena, gli outcome considerati, in particolare l'indice di shock, non risultavano condizionati dal tipo di modello organizzativo (OR 1.16; 95% CI: 0.73—1.91). Le organizzazioni che praticano ALS utilizzando personale medico ottenevano peraltro migliori performance solo considerando la sopravvivenza nelle prime 24 ore (OR: 0.70, 95% CI: 0.54—0.91). Da segnalare infine un'ampia eterogeneità di outcome nelle varie organizzazioni dei diversi paesi anche nell'ambito di sistemi organizzativi dichiarati come simili.

Le conclusioni indicano che sistemi di assistenza pre-ospedaliera al trauma che prevedono l'impiego di personale medico per praticare ALS si associano ad una migliore sopravvivenza a breve termine, ma non a migliori risultati in termini di vantaggio a distanza.

**Commento di Andrea Fabbri**

### **Bleeding Complications With Warfarin Use. Diane K. Wysowski, et al. Arch Intern Med 2007;167:1414-9**

L'utilizzo del warfarin è capillarmente diffuso nella prevenzione e trattamento della trombosi venosa, dell'embolia polmonare, delle complicanze tromboemboliche della fibrillazione atriale e delle sostituzioni valvolari, nella cardiopatia ischemica postinfartuale (per ridurre il rischio di mortalità, le recidive di infarto miocardico acuto e gli eventi tromboembolici). Il warfarin risulta responsabile di una quota elevata di eventi avversi correlati ai farmaci (sia in assoluto, che nei DEA, che durante ospedalizzazione) e dei sovradosaggi non intenzionali, soprattutto nei soggetti di età > 50 anni. Le emorragie maggiori (intracraniche, retroperitoneali, tali da causare morte o ospedalizzazione o trasfusione) si presentano con percentuali variabili tra lo 0 ed il 16% dei casi, secondo le diverse casistiche; questi numeri contrastano decisamente con la frequenza in genere inferiore allo 0.1% di eventi avversi gravi correlati all'uso della maggior parte dei farmaci.

Per quantificare l'entità del problema (dati relativi ai soli U.S.A.) bisogna considerare che: le prescrizioni di warfarin nel 2004 ammontavano a 30,6 milioni (con aumento del 45% nei precedenti 8 anni); negli anni '90 erano stati riportati 5.324 casi di conseguenze serie imputate al farmaco (è verosimile che le segnalazioni al riguardo siano notificate ben di rado nei farmaci per i quali certi rischi sono già conosciuti ed "attesi"); tra il 1993 ed il luglio 2006 sono stati riportati 9.766 casi di sanguinamento correlato al warfarin, dei quali 8.415 (86%) con conseguenze serie e 999 (10%) fatali (per gli altri farmaci gli eventi seri o fatali risultano percentualmente molto inferiori, cioè rispettivamente il 30 ed il 7%); gli anticoagulanti (non il solo warfarin) sono menzionati tra le cause direttamente correlate al decesso nei certificati di morte in 0,53 su 100.000 abitanti (dati del biennio 2001 - 2002); si calcola in proiezione che tra il 1999 ed il 2003 circa 484.407 ( $\pm$  45.634) visite nel DEA abbiano riguardato soggetti in trattamento con warfarin e che di queste 28.682 ( $\pm$  6.492) fossero dovute a cause emorragiche (nel 46% a genesi gastroenterica).

Ciò ha portato a ridefinire le indicazioni fornite dal produttore nel cosiddetto "black box" che dovrebbe avvertire e puntare la massima attenzione informando (medico prescrittore e quindi paziente) sui rischi connessi all'utilizzo del farmaco. A rischio risultano in particolare i casi con INR > 4.0 (o con ampie oscillazioni), età > 65 anni, pregresse emorragie digestive, ipertensione arteriosa, patologia cerebrovascolare, cardiopatia severa, anemia, neoplasia, trauma, insufficienza renale, associazione con altri farmaci e maggiore durata del trattamento.

**Commento di Rodolfo Ferrari**

### **Video-recording and time-motion analyses of manual versus mechanical cardiopulmonary resuscitation during ambulance transport. Wang HC, et al. Resuscitation (2007) 74, 453-460.**

Studi del passato hanno sottolineato la carente performance degli operatori nel praticare un massaggio cardiaco efficace. La causa più frequente sembrerebbe l'insufficiente numero di compressioni, ventilazioni con la maschera pallone troppo rapide, mancanza di continuità nelle manovre di rianimazione con pause eccessive. Il risultato di queste inefficienze si associa indiscutibilmente con un peggioramento in termini di sopravvivenza. Negli ultimi anni sono stati

proposti dal mercato dei dispositivi meccanici per praticare il massaggio cardiaco. Tali dispositivi avrebbero il vantaggio di praticare un massaggio cardiaco efficace, liberando un operatore per altre pratiche di ALS.

In questo studio prospettico, attraverso la revisione in videoregistrazioni, si è cercato di verificare se l'impiego di tali dispositivi produceva vantaggi in termini di recupero dei soggetti sottoposti a pratiche di rianimazione cardiopolmonare. Lo studio, eseguito in un'area emergenza delle città di Taipei fra il gen 05 e il mar 06, ha preso in considerazione tutti i casi in cui è stato eseguito un massaggio cardiaco con metodo tradizionale e quelli in cui è stato applicato il dispositivo meccanico. Nel corso degli interventi verificate: 1) l'adeguatezza del massaggio 2) il numero di intervalli di tempo in cui non veniva praticato massaggio durante la rianimazione cardiopolmonare 3) la frequenza media del numero di massaggi. L'analisi eseguita su 20 ambulanze ha documentato che i tempi di ingiustificate pause senza massaggio erano analoghi (33.4% versus 31.6%,  $P = 0.16$ ) indipendentemente dal tipo di massaggio che praticavano. Minore è risultata invece la frequenza di compressioni negli interventi con massaggio manuale ( $113 \pm 47$  min. vs.  $52 \pm 14$  min.,  $P < 0.05$ ), maggiore la frequenza delle ventilazioni ( $16.1 \pm 4.9$  min. versus  $11.7 \pm 3.5$  min.,  $P < 0.05$ ) e più prolungati gli intervalli senza massaggio ( $5.7 \pm 9.9$  s versus  $18.7 \pm 9.1$  s,  $P < 0.05$ ). La causa principale per i casi in cui veniva interrotto il massaggio era operatore dipendente, mentre solo nel 15% dei casi risultava dipendente da fattori non legati all'operatore.

Le conclusioni indicano che durante una rianimazione cardio-polmonare esistono molti periodi di mancata pratica del massaggio cardiaco da parte del team. L'impiego di un dispositivo di massaggio meccanico riduce significativamente i periodi di interruzione del massaggio, anche se necessita di un certo intervallo di tempo per l'applicazione.

**Commento di Andrea Fabbri**

### **Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. Knafelj R et al. Resuscitation 2007; 74:227-234.**

L'angioplastica primaria è unanimemente noto essere la terapia ripercusiva ideale nello STEMI, effettuabile ed efficace anche nei pazienti che sviluppano uno STEMI dopo un arresto cardiaco. L'ipotermia indotta è stato recentemente provato migliorare l'esito neurologico dei pazienti rianimati. In questo studio è stata valutata la fattibilità e sicurezza della combinazione delle due strategie terapeutiche, cioè l'angioplastica primaria + l'ipotermia nei pazienti in coma rianimati da un arresto cardiaco che presentano uno STEMI alla ripresa del circolo. Sono stati confrontati 2 gruppi di pazienti: pazienti che nel periodo 2003-2005 sono stati trattati con angioplastica primaria + ipotermia e pazienti che nel periodo 2000-2003 sono stati trattati solo con angioplastica primaria. Tutti, dopo rianimazione secondo le correnti linee guida ACLS e dopo l'evidenza di STEMI alla ripresa del circolo spontaneo, sono stati trattati con eparina e.v., acido acetilsalicilico ev, clopidogrel con sondino naso gastrico. L'ipotermia è stata iniziata prima dell'accesso alla sala di emodinamica, durante coronarografia o subito al termine di essa. È stata effettuata, dopo sedazione con midazolam e paralisi muscolare con norcuronio, con soluzione fisiologica a 4 gradi (30 ml/Kg in 30 minuti) e con ghiaccio al capo, collo, ascelle, inguini, con un obiettivo di temperatura fra 32 e 34 gradi per 24 ore. Criteri di esclusione sono stati: gravidanza, coagulopatie, aritmie ventricolari ricorrenti e shock cardiogeno.

La conclusione è che questa strategia combinata è fattibile, sicura e migliora l'outcome neurologico dei pazienti. Non ci sono state differenze significative nell'incidenza di eventi avversi aggiungendo l'ipotermia all'angioplastica; in particolare non è stata incrementata l'incidenza di tachicardia ventricolare sostenuta, fibrillazione ventricolare, fibrillazione atriale, instabilità emodinamica, insufficienza renale. Non vi è stata necessità di maggiori defibrillazioni, cardioversioni o uso di farmaci antiaritmici nel gruppo con ipotermia.

Commento. Non vi sono ancora Linee Guida ufficiali AHA o ERC riguardo il trattamento ottimale raccomandato per i pazienti con segni di STEMI in coma dopo un arresto cardiaco. Mentre per i pazienti con STEMI il trattamento ripercusivo precoce ormai è l'obiettivo di ogni Emergenza Territoriale o DEA ospedaliero, sulla base di consolidate linee guida internazionali, non sono

ancora altrettanto ben consolidati i percorsi per attuare una terapia riperfusiva precoce per i pazienti rianimati da un arresto cardiaco con segni di STEMI dopo rianimazione (ad esempio può essere utile convergere verso una emodinamica preallertata e non solo trasportare il paziente in Rianimazione, rinviando l'angioplastica ad un momento successivo). D'altra parte l'ipotermia può essere efficacemente iniziata in ambiente extra-ospedaliero o in Pronto Soccorso, anche con minime risorse tecnologiche (nella prima ora sono sufficienti ghiaccio e soluzione salina raffreddata). Si tratta di concordare percorsi comuni nell'ambito di differenti specialisti (medico d'urgenza, cardiologo emodinamista, intensivista) al fine di garantire al paziente rianimato le maggiori probabilità di recupero emodinamico e neurologico attualmente possibili.

**Commento di Rita Previati**

### **Occult Pneumothorax in Trauma Patients: development of an Objective Scoring System.** Marc A. de Moya et al. **J Trauma 2007; 63: 13-17**

Ci sono dei pnx semplici, scoperti solo alla TC (pnx "occulti" non visibili all'RX standard AP) che vale la pena di non drenare?

Questi autori (Massachusetts General Hospital, e Los Angeles) analizzando la loro casistica propongono uno **score** basato sulla **somma** di alcune distanze calcolate sulle immagini TC:

1. ampiezza massima verticale della falda di pnx (dalla pleura parietale a quella viscerale) in mm
  2. se pnx oltrepassa linea orizzontale ilare polmonare punteggio 20, se non oltrepassa punteggio 10.
- Se il valore supera 30, il valore predittivo positivo della necessità di drenaggio è del 78%, se il valore è inferiore il valore predittivo della non necessità di drenaggi è del 70%.

Sicuramente questo articolo non ci cambierà la vita ma può fornirci un'utile guida per aiutarci nella decisione relativa ad un quesito comune per chi tratta pazienti traumatizzati..

**Commento di Carlo Coniglio, Rianimazione H Maggiore Bologna**

### **Cumulative CT exposures in Emergency Department patients evaluated for suspected renal colic.** Broder J et al. **J Emerg Med 2007;33:161-168.**

Nel percorso diagnostico del paziente con sospetta colica renale un'indagine TAC è diventata negli USA lo standard di riferimento. Il vantaggio dell'esecuzione di questa metodica è legato alla rapidità di esecuzione, all'elevata sensibilità, all'assenza di mezzo di contrasto, alla possibilità di verificare diagnosi alternative come un sospetto di appendicite, o un aneurisma dell'aorta addominale. Il costo dell'esame sembra paragonabile a quello di indagini comunemente eseguite in questi casi per esempio l'urografia endovenosa, o la radiografia standard con successiva ecografia dedicata. Osservazioni del passato tuttavia suggerirebbero che il 10% delle indagini TC eseguite nel sospetto di una colica renale permettono diagnosi alternative e inaspettate. Tale guadagno di informazioni aggiuntive presenta tuttavia un costo in termini di radio-esposizione esprimibile come rischio di cancro di 1 caso ogni 1000 esami TC eseguiti.

In questo studio è stata eseguita un'analisi retrospettiva sui pazienti con colica renale per verificare: 1) la percentuale di diagnosi possibile grazie all'esame TC; 2) la frequenza dell'esecuzione della TC; 3) la percentuale di soggetti in cui sono state diagnosticate complicazioni con necessità di procedure al momento del ricovero. Nei 356 soggetti studiati dal Gen. al Ott. 03, età media 39 anni, il 74% dei casi è risultato sottoposto a indagine TC per sospetta colica renale. L'indagine ha documentato una litiasi renale solamente nel 58% dei casi, mentre è risultata negativa nel 38%. L'1% è risultata la percentuale dei casi con una diagnosi di patologia alternativa e urgente. Complessivamente il 6% risulta poi essere stato sottoposto a procedura urologica urgente (<7 gg) per complicanze. Il 79% dei casi sono stati sottoposti a 2 o più indagini TC.

Le conclusioni: nei dipartimenti dell'emergenza degli USA la maggior parte di casi che afferiscono per un sospetto di colica renale vengono sottoposti ad una o più indagini TC. Il danno in termini di radio-esposizione non pare affatto trascurabile e sulla base di questo si auspicano indicazioni cliniche diverse dalle attuali.

**Commento di Andrea Fabbri**

**Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke. The clinically relevant number needed to harm. Saver JL. Stroke 2007;38:2279-2283.**

Il trattamento dell'ictus cerebrale di tipo ischemico con trombolitici raccoglie sempre più consensi diventando ormai uno standard di riferimento della pratica clinica. In questo studio si tenta di dare risposta ad un quesito fondamentale: quanti casi con indicazione al trattamento presentano poi esiti sfavorevoli per effetto di una complicanza emorragica conseguenza del trattamento trombolitico?

Attraverso un modello statistico a 15 variabili sono stati considerati tutti i casi degli studi 1 e 2 del famosissimo NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke tPA study) e verificate quali fossero le variabili associate ad un outcome sfavorevole, conseguenza del trattamento. Un totale di 20/312 casi trattati con r-TPA hanno presentato un outcome sfavorevole per effetto del trattamento. L'outcome sfavorevole risultava associato all'età avanzata, ad una maggiore compromissione neurologica di presentazione, a maggiori livelli della glicemia, ad aspetti TC di presentazione compatibili con ipertensione endocranica.

Il numero di soggetti da trattare con l'rTPA per realizzare un caso con outcome sfavorevole risulterebbe di 1 ogni 707 casi trattati. Il numero di casi da trattare pagando il prezzo di 1 solo disabile grave o 1 decesso è invece 126 casi trattati.

Le conclusioni indicherebbero che la maggior parte dei soggetti che presentano una complicanza emorragica e un outcome sfavorevole conseguenza di un trattamento trombolitico hanno già alla presentazione una situazione neurologica grave e già di per se destinata ad avere esito sfavorevole, indipendentemente dal tipo di trattamento. Un solo soggetto ogni 100 trattati con trombolisi avrà un esito sfavorevole per effetto delle complicanze emorragiche del trattamento trombolitico.

**Commento di Andrea Fabbri**

**Emergency ultrasound of the abdominal aorta by UK emergency physicians: a prospective cohort study. Dent B et al. Emerg Med J 2007; 24: 547-549.**

Si sta sempre più diffondendo l'utilizzo dell'ecografia nei DEA ad opera dei medici d'urgenza, con il fine di individuare precocemente situazioni potenzialmente gravi. Uno degli obiettivi dell'ecografia in urgenza è l'individuazione degli aneurismi dell'aorta addominale. In questo studio inglese, prospettico, sono stati valutati 120 casi indagati con ecografia da medici dell'urgenza. Questi medici avevano seguito un corso teorico-pratico di una giornata, seguito da un periodo di addestramento sotto la supervisione di un esperto e una valutazione pratica finale. I pazienti sottoposti ad ecografia erano adulti con dolore dorsale, addominale o altro sintomo sospetto per aneurisma dell'aorta addominale. Sono state ottenute immagini standard dell'aorta trasversale e longitudinale. Un diametro trasverso > 3 cm è stato considerato aneurismatico. Dei 120 pazienti valutati, il 22% era positivo per aneurisma. Di questi, il 46% era in fase di rottura. L'ecografia così eseguita dai medici d'urgenza si è rilevata avere una sensibilità del 96.3% e una specificità del 100% per l'identificazione dell'aneurisma, in accordo con altri studi internazionali pubblicati al riguardo. Ciò valga come stimolo ulteriore per la diffusione di questa tecnica diagnostica nei DEA.

**Commento di Rita Previati**

**Can brain natriuretic peptide predict outcome after cardiac arrest? An observational study. Sodeck GH et al. Resuscitation 2007; 74: 439-445.**

Non sono stati finora identificati marcatori attendibili che possano predire l'outcome neurologico di pazienti rianimati dopo un arresto cardiaco. Previsioni al riguardo vengono abitualmente effettuate valutando i tempi di intervento dell'equipe di rianimazione, il GCS, la presenza o meno di riflessi dopo il ROSC. In questo articolo sono stati valutati 155 pazienti fra il 1999 e il 2005 giunti in coma al DEA dopo una rianimazione extra-ospedaliera. Sono stati sottoposti a prelievo ematico per il dosaggio del BNP subito dopo l'arrivo in ospedale.

La conclusione dello studio è che la concentrazione del BNP all'arrivo in ospedale fornisce informazioni utili per la stratificazione del rischio dei pazienti dopo un arresto cardiaco. In particolare, concentrazioni > 230 pg/ml sono risultate predittive di un esito neurologico sfavorevole

a 6 mesi, indipendentemente dalle cause che avevano portato all'arresto cardiaco ( cardiache, cerebrali, polmonari, tossicologiche).

**Commento di Rita Previati**

### **Can risk stratification of transient ischaemic attacks improve patient care in the emergency department? Byrne A et al. *Emerg Med J* 2007; 24: 637-640.**

L'attacco ischemico transitorio (TIA) può essere un segnale che è imminente uno stroke. I pazienti con TIA sono più a rischio di stroke nei primi 7 giorni dopo il TIA: è stato calcolato che fino al 10% dei pazienti con TIA avranno uno stroke entro 7 gg, soprattutto nei primi 2 gg. Per il medico d'urgenza può essere utile disporre di un metodo per discriminare i pazienti a rischio maggiore, per decidere quali ospedalizzare e quali rinviare ad un follow up ambulatoriale. In questo articolo viene valutato l'"ABCD scoring system" e la sua applicabilità da parte del medico d'urgenza. Questo score valuta 4 parametri attribuendo un punteggio numerico. I parametri sono:

A = Age (se > 60 anni = 1)

B = Blood pressure (se SBP >140 o DBP >90 all'arrivo= 1)

C = Clinical features (se segni di lato al volto, braccia o gambe =2 ; se disturbi del linguaggio=1)

D = Durata ( se > 60 minuti = 2; se fra 10 e 59 = 1 ; se < 10 = 0)

Pazienti con uno score di 5 o 6 sono stati considerati ad alto rischio e ricoverati. Il rischio di stroke nei primi 7 giorni aumenta esponenzialmente, passando da 0% per uno score di 0 al 35.5% per uno score di 6.

Sono stati valutati 75 pazienti. Gli autori concludono per una riduzione nel numero di pazienti ricoverati, senza incremento di dimissioni inappropriate. Rimane comunque la necessità, anche per i pazienti con basso score non ricoverati (eccetto quelli con score=0), di prevedere un percorso di controllo a breve termine (entro 7 gg).

**Commento di Rita Previati**

## • **Recensione**

### **SICKO di Michael Moore a cura di Luca Iaboli**

Il 24 agosto è uscito in Italia Sicko, il controverso documentario sul sistema sanitario americano.

Se è vero che lo sguardo di Moore, sceneggiatore, regista e produttore è partigiano, innegabile è la verità di fondo: la potente e ricca America, non ha un sistema sanitario accessibile a 50 milioni dei propri cittadini; una riflessione sul diritto alla salute e sul sistema pubblico, interessi che hanno direzione opposta rispetto a quelli del profitto.

La medicina è, sempre più, un nodo del potere, e di potere gli uomini vivono e muoiono: "fare scienza, vuol dire oggi e in ogni caso, lavorare per o contro l'uomo, e ogni uomo è oggi raggiunto dalla scienza per esserne fatto più libero o più oppresso" (1).

Anche il NEJM (2) ammette che il sistema è malato, ma critica il regista per non aver parlato di "Medicare", che copre tutti i cittadini disabili o sopra i 65 anni.

Molto criticato in USA il finale: alla ricerca di un sistema sanitario universale, pubblico, Moore sbarca a Cuba e vi trova assistenza sanitaria. Un bel documento: se non l'avete già fatto, andatelo a vedere.

1. Maccacaro G. "Per una medicina da rinnovare. Scritti 1966-1976" Feltrinelli, Milano 1979
2. Hacker JS. "Healing Our Sicko Health Care System" N Engl J Med 357;8: 733-735

## • Aggiornamenti

### Nota della Redazione

Nel numero di questo mese si tratta, tra le altre cose, di un argomento spesso negletto nelle riviste scientifiche, cioè di quei pazienti che meno piacciono: eroinomani, alcolizzati, senz'attecchio, clandestini in condizioni di indigenza. Che cosa può fare il Pronto Soccorso per questi pazienti?

Una revisione della letteratura “Ruolo sociale della medicina d'urgenza”, prova a dare una traccia.

Ma sino a qui si tratta di teoria, che non ha più pretese di una favola vana.

Molto più interessante è il progetto nato e sviluppato al Policlinico di Modena nel 2006: l'applicazione di queste idee nella pratica quotidiana.

L'articolo originale, “Pronto Soccorso come ponte tra Medicina e Società: l'esperienza del Policlinico di Modena” espone una sintesi del lavoro svolto e dei dati raccolti.

Il modello proposto è a costo zero, semplice e replicabile ovunque; la lettura è sconsigliata per chi pensa che Medicina d'Urgenza siano solo intubazione e massaggio cardiaco.

**Il ruolo sociale della Medicina d'Urgenza.** A cura di Luca Iaboli e Gianluca Ganzerla\*  
(\*DEA Policlinico Modena)

### Introduzione

Poche sono le istituzioni che possono garantire assistenza a coloro che hanno più bisogno.

Il pronto soccorso (PS) è forse uno dei pochi luoghi capaci di aiutare tutte le persone: ampiamente usato, sempre aperto, facilmente accessibile, disponibile a ciascuno che vuole essere visitato.

Per legge chiunque si presenta cercando aiuto deve essere valutato.

Ad oggi il PS è tradizionalmente visto come una pura entità medica. Questo non è ciò che accade: più persone in bisogno (anziani, senza fissa dimora, immigrati, tossicodipendenti, donne sole, disoccupati, ...) passano dal PS piuttosto che in ogni altra istituzione della comunità, rendendolo il luogo razionale non solo per trattare patologie acute, ma anche, idealmente, per identificare bisogni di base e coordinare le risorse della comunità esistenti.

Il ruolo del PS, incorporato nel sistema della propria comunità, può essere quello di leader nel disegno e nell'implementazione del sistema di cure socio-mediche: una vera e propria risorsa sociale.

### Ruolo sociale del PS

Esiste una forte relazione empirica tra stato socioeconomico e salute (sia nel senso che uno stato di salute precaria può condurre ad una “deriva sociale”, sia nel senso che uno svantaggio socioeconomico può determinare problemi di salute). Che cosa può fare il pronto soccorso per le persone più svantaggiate? Forse la risposta è considerare il PS in un sistema disegnato in collaborazione con gli altri Servizi che comprende: screening sociale, valutazione, coordinamento dei servizi e affidamento. L'idea non è nuova. Sono già state fatte alcune esperienze negli Stati Uniti che hanno identificato il PS come il luogo per il coordinamento multidisciplinare dei servizi e dei piani di dimissione. Pazienti che si rivolgono al PS sono già inquadrati e trattati secondo le loro necessità mediche, ma i loro pressanti problemi sociali (povertà, disoccupazione, housing, trasporti, problemi legali e finanziari) sono spesso ignorati. Il PS potrebbe stabilire un “triage sociale”, in cui, identificati i pazienti con bisogni sociali pressanti, questi potrebbero essere “agganciati” per una valutazione più approfondita usando risorse preesistenti nella comunità. In mancanza di un vero e proprio triage sociale si potrebbero fornire informazioni adeguate per aiutare chi ha bisogno e dimettere in sicurezza. Questo triage sociale potrebbe essere svolto all'interno o nelle vicinanze del PS: ad esempio un ufficio affidato a un assistente sociale. Potrebbe bastare una scrivania con studenti o volontari adeguatamente addestrati a provvedere all'anamnesi ed ad un “aggancio alle risorse della comunità” prima della dimissione. (In un sistema a grandi volumi si potrebbero “invitare” assistenti sociali nel PS).

### Un esempio in pratica

Tutti i pazienti che si presentano in PS (o i loro accompagnatori, quando appropriato) potrebbero essere “screenati” da una breve serie di domande disegnate così da individuare bisogni sociali

primari (economici, materiali e di salute per uno standard minimo di benessere: può pagare l'affitto? sta lavorando? ha abbastanza da mangiare e bere? ha un dottore che la segue? può comperare la medicine?), storia di abuso di sostanze, maltrattamenti.

Questo non interferisce con il motivo per cui il paziente si è presentato: la visita medica. Essa pertanto deve tenere in considerazione le problematiche emerse (ad esempio in caso di paziente senza fissa dimora l'esame clinico deve comprendere una attenta ispezione della cute alla ricerca di parassitosi, ferite, ... che possono imporre il ricovero).

Qualora si ritenga il paziente dimissibile (scelta da preferirsi per garantire l'appropriatezza dei ricoveri), la dimissione deve avvenire in sicurezza.

Se viene identificata una categoria maggiore di deprivazione (problema socio-economico, abuso etilico/sostanze, violenza), si forniranno al paziente una serie di informazioni e numeri di telefono di riferimento a cui, se intenzionato, potrà rivolgersi (centro stranieri, servizi sociali di competenza, comunità di accoglienza, centro violenza per maltrattamenti, Sert, Alcolisti Anonimi, Acat, ...).

Sarebbe opportuno avvertire sempre il medico di famiglia, responsabile della continuità della gestione del paziente.

### **Il ruolo del medico**

I Medici d'Urgenza condividono una relazione unica con la comunità e sono fra i soli medici competenti a 360 gradi. Data l'importanza dei fattori sociali sulla salute, il medico di pronto soccorso, che lavora quotidianamente come interfaccia tra la medicina e la società, può vedere questo aspetto come un ampliamento della sua missione: la responsabilità di fare il massimo per i suoi pazienti, intesa come l'abilità di rispondere ad un'esigenza del paziente. Questo senza perdere tempo, senza compromettere le cure mediche ai pazienti acuti, senza personalmente screenare ogni paziente con bisogni sociali, e senza aumentare il già pesante carico di responsabilità.

### **Costi/benefici**

La maggior parte delle comunità manca di un sistema di coordinamento, e quelle che lo hanno escludono l'ospedale da questo processo: relativamente poche risorse sociali sono qui dirette, sebbene di fatto il PS sia un'agenzia sociale".

Un intervento sociale intensivo potrebbe diminuire ricoveri impropri, anche se non c'è evidenza nella letteratura di un risparmio delle risorse. Del resto questo ruolo di coordinamento si potrebbe considerare come un servizio pubblico, senza un necessario ritorno economico: idealmente il costo dovrebbe essere assorbito dalla comunità e non ricadere sull'ospedale o sul PS (i fondi potrebbero essere pubblici e privati). Una valutazione più appropriata potrebbe essere piuttosto che su indici economici, sul numero degli accessi e su misure della qualità di vita.

Là dove è stato provato questo "esperimento" non si è riscontrato nessun problema per pazienti e medici; mentre gli assistenti sociali, che temevano di vedere decuplicato il loro lavoro, hanno ottimizzato il livello di assistenza.

In realtà si tratta solo di coordinare bene le risorse presenti nella comunità (la maggior parte delle comunità hanno pasti per indigenti, associazioni filantropiche locali e mediche che possono gestire richieste per farmaci, si possono trovare accordi per i trasporti...).

Ovviamente le risorse in qualsiasi sistema sono limitate: nessun sistema può accontentare tutti, ma un'assistenza relativamente semplice in un momento difficile può avere importanti effetti.

### **Conclusione**

Il sistema di "aiuto sociale" è frammentato in tante comunità. Il coordinamento del servizio può essere più problematico della disponibilità del servizio stesso. Persone che necessitano di assistenza di base possono non conoscere le risorse disponibili o essere meno capaci nello sfruttarle.

Come esistono protocolli condivisi per le più comuni patologie, deve esserci uniformità di comportamento anche nei confronti di queste problematiche. In un contesto di risorse limitate il pronto soccorso può e deve diventare una parte effettiva e integrata delle risorse della comunità!

**Pronto Soccorso come ponte tra Medicina e Società: l'esperienza del Policlinico di Modena.** Alessandra Colantoni, Massimo Bettelli, Daniele Giovanardi, Antonio Luciani, Gianluca Ganzerla (DEA Policlinico Modena)

È un dato di fatto che al Pronto Soccorso (PS) accedono sempre più persone.

Le problematiche e le richieste sono le più diverse, talune prettamente mediche, altre che potremmo definire socioeconomiche o di disagio. I nostri pazienti sono inevitabilmente sempre di più, provenienti dalle più diverse nazioni, classi sociali, con diversi livelli culturali e costumi.

È necessario pertanto riflettere su questi cambiamenti che derivano da una società in mutamento ed è saggio riuscire ad adattare le nostre competenze professionali ed il nostro modo di lavorare per dare, per quanto possibile, una risposta a tutti.

Ancora, un problema non risolto si ripresenta, a dirsi che una mancata risposta o il non fornire una indicazione per il proprio problema porta il paziente a ritornare spesso molte volte, aumentando sempre di più il numero degli accessi. Le strutture del settore sociale sul territorio, ben più adatte a dare una risposta a determinate problematiche, sono spesso sconosciute dai pazienti, mancano di una coordinazione tra loro, e l'accesso è raramente immediato.

Sulla base dei suddetti concetti abbiamo voluto analizzare più approfonditamente il problema tentando di dare una risposta. Siamo partiti con l'identificare i pazienti con disagio classificandoli in: pazienti con abuso di sostanze (alcol e droghe) in acuto e cronico, pazienti con subita violenza domestica, pazienti con disagio sociale (anziani soli, persone senza fissa dimora), pazienti con disagio psichico. Abbiamo poi identificato e preso contatto con le strutture del territorio, pubbliche o private, che si occupano di tali problematiche, incontrando peraltro grande disponibilità ed entusiasmo. Tra i pazienti visitati da due medici in 6 mesi, abbiamo selezionato quelli con le suddette problematiche. Questi rappresentano il **4,5%** del totale dei pazienti visitati, con una età media di **40,3 anni**, il **64 %** di tali pazienti è di nazionalità italiana, il restante 46% si suddivide tra pazienti provenienti da paesi extracomunitari, con predilezione per il Nord Africa. A ciascuno, se consenziente, sono stati dati, oltre alle cure mediche necessarie, un indirizzo e un numero di telefono, indirizzandoli ai servizi sociali o delle strutture del territorio. Abbiamo chiamato tale operazione "Bridging" cioè il creare un ponte tra il paziente stesso e chi lo può accogliere definitivamente per il suo problema. Un dato importante è che solo il 20% di tale campione era noto ai servizi del territorio. La percentuale di ricovero rimane alta circa il 28% contro il 13% della restante popolazione. Andando a rivedere lo storico degli accessi prima dell'inizio dello studio abbiamo visto che il 75% di questo campione si era già rivolto al nostro PS molte volte (in media di 5,2). È stato poi fatto un follow up sul campione dei pazienti dopo l'operazione di bridging e si è visto che il 78% non si è più rivolto al PS.

#### Considerazioni

L'analisi dei dati ci ha colpito per la bassa età media dei pazienti e per la prevalenza dei connazionali sugli extracomunitari. Il Bridging è una operazione a costo zero, può essere fatta dal Medico, ma anche dal personale paramedico. Costituisce un tentativo di risposta, può evitare il ricovero e permette una dimissione in sicurezza affidando il paziente alle strutture competenti.

Tale studio ci ha permesso di conoscere le realtà del territorio e di iniziare un dialogo che, almeno nella realtà modenese, è bello e costruttivo. Abbiamo costituito una bacheca posta in sala d'attesa ove sia per tutti reperibile materiale informativo sulle strutture del terzo settore, a scopo conoscitivo e di prevenzione (ciò acquista una particolare importanza per il problema alcool, droghe, violenza domestica). Ad ogni posizione di lavoro è stato posizionato un elenco dei recapiti da poter fornire ai pazienti.

#### Conclusioni

Al di là della definizione dell'OMS di salute (condizione di benessere fisico e psichico della persona), del codice deontologico medico, crediamo che il provare dare una risposta a tali problematiche in un momento difficile possa avere effetti importanti.

Dalla sua posizione privilegiata, situato com'è a ponte tra medicina e pubblico, il PS può giocare un ruolo prioritario in un modello "sociomedico" di integrazione della salute pubblica in senso lato e che questo contribuisca ancora di più a caratterizzarlo come specialità medica.

Al di là dello studio o delle problematiche considerate, che possono essere ritenute più o meno interessanti, pensiamo che il sempre crescente numero di accessi, le richieste sempre più diverse, interrogino sul futuro della nostra professione chiedendo nuove risposte.

Speriamo che questo articolo sia in tal senso, quantomeno, uno spunto di riflessione.

**Il ruolo della “DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE” nei pazienti coronaropatici trattati con impianto di di “STENTS”, medicati e non.** A cura di Alessandro Carbonaro, U.O. Cardiologia UTIC, Ospedale Ferrarotto, Catania

La doppia terapia antiaggregante, ovvero una combinazione di aspirina (che blocca la cicloossigenasi) e di tienopiridine (ticlopidina o clopidogrel, che bloccano il recettore dell’ADP), si è dimostrata **superiore** alla sola somministrazione di aspirina o di anticoagulanti orali per la prevenzione di eventi cardiaci avversi dopo il posizionamento di stents nei pazienti con coronaropatia ostruttiva.

| Studio                              | N° Pt Studiati | N° Pt Trattati | MACE,%*           |              |          | P      |
|-------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|--------------|----------|--------|
|                                     |                |                | ASA Tienopiridine | ASA Warfarin | ASA solo |        |
| ISAR <sup>32</sup>                  | 517            | 626            | 1.6               | 6.2          | ...      | 0.01   |
| <sup>3</sup> FANTASTIC <sup>2</sup> | 473            | 485            | 5.7†              | 8.6†         | ...      | 0.37   |
| STARS <sup>24</sup>                 | 1653           | 1965           | 0.5               | 2.7          | 3.6      | 0.0001 |
| MATTIS <sup>25</sup>                | 350            | 350            | 5.6               | 11.0         | ...      | 0.07   |
| Hall et al <sup>26</sup>            | 226            | 358            | 0.8               | ...          | 3.9      | 0.1    |

Sebbene sia stata inizialmente utilizzata la ticlopidina, oggi la tienopiridina di scelta è **il clopidogrel**. L’evidenza deriva da meta-analisi, per quanto concerne la superiore efficacia e da studi clinici randomizzati, per quanto riguarda la tollerabilità e la sicurezza.

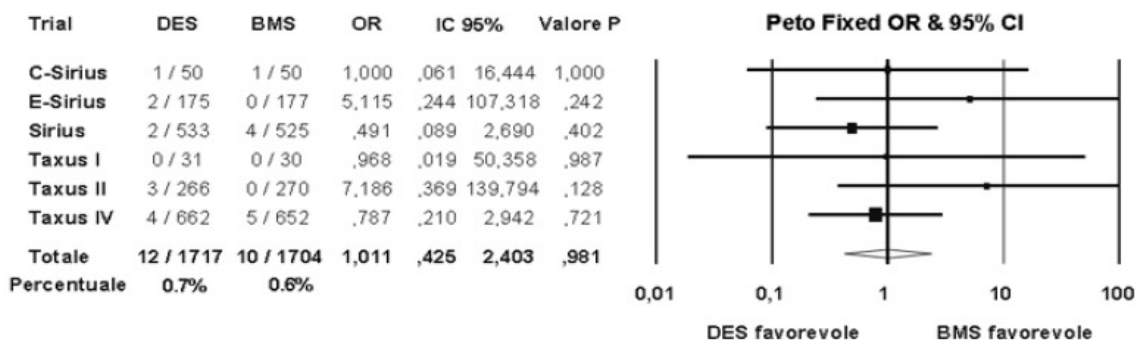
Il principale evento avverso legato alla sospensione, specie se prematura, della doppia antiaggregazione è **la trombosi dello stent**, che si manifesta per lo più come infarto miocardio acuto, spesso ad esito fatale in circa il 50% dei casi.

Le linee guida attuali consigliano la doppia antiaggregazione con aspirina 325 mg e clopidogrel 75 mg per 1 mese dopo impianto di stent metallico (BMS), 3 mesi dopo impianto di stent a rilascio di sirolimus (SES) e 6 mesi dopo impianto di stent con rilascio di paclitaxel (PES).

Per nuovi DES valgono le indicazioni derivanti dagli studi di approvazione, ovvero 3 mesi di doppia antiaggregazione.

Nell’uomo, un’incompleta riendotelizzazione è stata documentata fino ad un massimo di 4 anni dopo l’impianto di DES e ciò ha sollevato non poca preoccupazione riguardo la possibilità di una maggiore suscettibilità dei DES a sviluppare un tasso di trombosi tardive assai maggiore rispetto ai BMS (allo stato attuale dell’arte ~1%).

Una **recente metanalisi**, però, ha documentato una incidenza di trombosi sovrapponibile (0.7% vs 0.5%) nel medio periodo ( 6-12 mesi) rispetto ai BMS. I SES non hanno mostrato differenza rispetto ai controlli (0.5% vs 0.5%), mentre i i PES hanno mostrato un minimo aumento (0.7% vs 0.5%), ancora maggiore nel gruppo PES senza polimero (0.9% vs 0.5%).



Gli studi clinici randomizzati di comparazione diretta tra i due tipi di stents (SES vs. PES) hanno documentato una incidenza di trombosi subacuta simile, ~1%, e, ancora una volta, sovrapponibile a quella documentata per i BMS. La variabilità della durata della doppia antiaggregazione piastrinica nei trials randomizzati risulta estremamente ampia, variando da 2 a 12 mesi.

In tempi recentissimi sono state pubblicate una serie di meta-analisi che hanno confermato l'assenza di una maggiore incidenza di trombosi dello stent dei DES, sia a "breve" (<30 giorni) (OR 1.15, IC 95% 0.63-2.11, p=0.7) che a "lungo termine" (dal 31 giorno fino 4 anni di follow-up; OR 1.33, IC 95% 0.68-2.58, p=0.13). Quest'ultimo dato, anche se non formalmente significativo dal punto di vista statistico, dal punto di vista clinico appare poco tranquillizzante, specie se sommato alle evidenze derivanti dallo studio BASKET-LATE, il quale documenta che gli eventi legati alla trombosi dello stent sono da 2 a 3 volte più numerosi nel periodo tra il 7° ed il 18° mese di follow-up, dopo sospensione, per protocollo, della doppia antiaggregazione.

Riassumendo è possibile affermare che l'impianto di DES in pazienti con il profilo clinico-anatomico sovrapponibile a quello dei soggetti arruolati nei trials clinici randomizzati (indicazioni "on-label" per l'impianto di DES, ovvero lesioni "de novo" di grado A-B2 di diametro tra 2,5-3 mm e di lunghezza <30 mm in pazienti con coronaropatia stabile o stabilizzata) presenta un rischio di trombosi dello stent non dissimile dai BMS, sia a breve che a lungo termine.

Tuttavia, questo tipo di indicazioni oggi non rappresenta più del 40% degli impianti.

I registri, che hanno incluso pazienti del "mondo reale" con uso liberale dei DES, hanno riportato dati assai meno rassicuranti per quanto riguarda il tasso di trombosi subacuta. **Iakovou e colleghi**, in oltre 2.200 pazienti sottoposti ad impianto di DES, hanno documentato un tasso globale dell'1,3% a 9 mesi di follow-up, con una marcata differenza tra SES (0.8%) e PES (1.7%).

La mortalità, nei 29 pazienti che hanno avuto l'evento, è stata del 45% (13/29 pazienti).

La durata della doppia antiaggregazione piastrinica è stata di 3 mesi per i SES e 6 mesi per i PES.

La **figura mostra** i predittori clinici ed angiografici associati alla trombosi dello stents in caso di impianto di DES; in presenza di una o più di queste caratteristiche è fortemente consigliato prolungare la doppia antiaggregazione fino a 12 mesi se il paziente è a basso rischio di sanguinamento, oppure scartare l'idea di mettere un DES.

| Predittori Clinici        | Predittori Angiografici  |
|---------------------------|--|
| Età avanzata              | Stents lunghi  |
| SCA                       | Lesioni multiple   |
| Diabete                   | Stents sovrapposti   |
| Frazione d'azione ridotta | Lesioni ostiali o di biforcazione  |
| Brachiterapia pregressa   | Vasi di piccolo calibro  |
| Insufficienza renale      | Impianto di stent subottimale (malapposizione, sottoespansione o dissezione residua) |

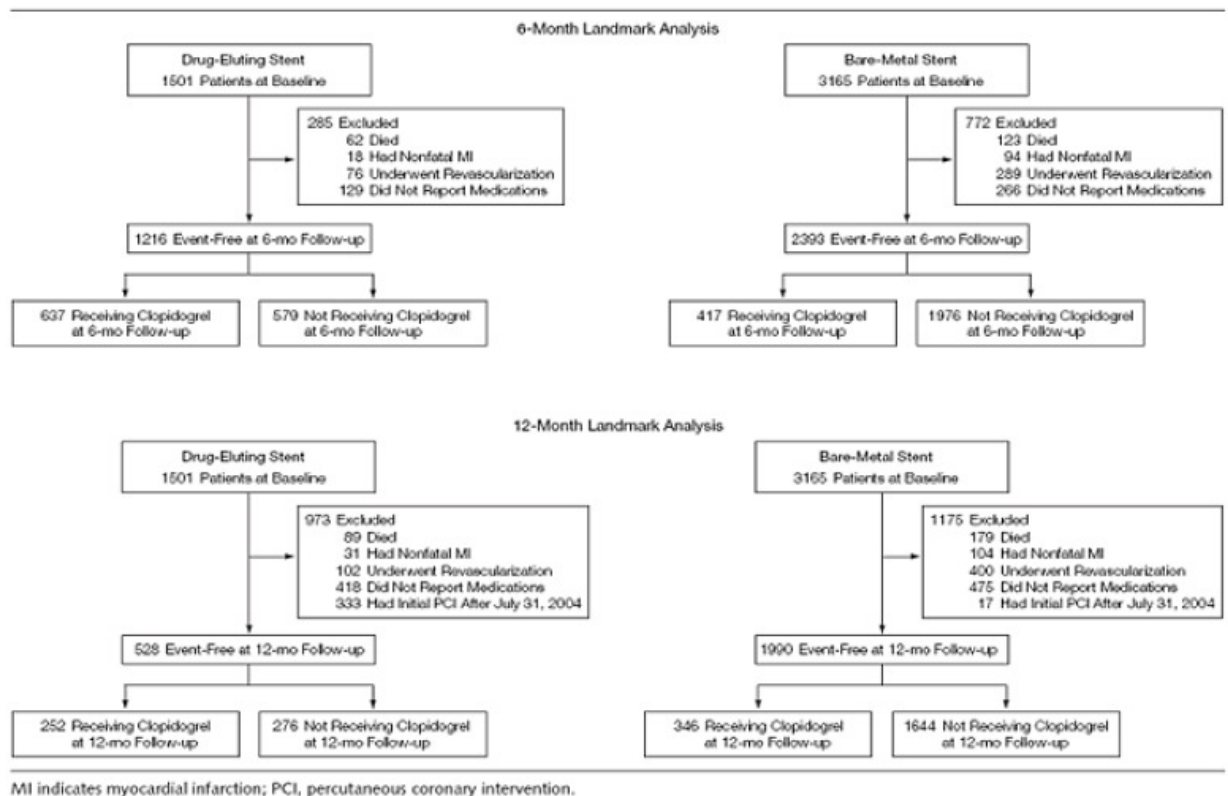
La "stretta compliance" al regime terapeutico della doppia antiaggregazione piastrinica è ribadito anche dai risultati del registro **PREMIER**.

**Spertus e colleghi** hanno esaminato i dati prospettici di 500 pazienti con IMA trattati con un DES documentando che, entro 30 giorni dall'impianto, 68 pazienti (13.6%) hanno interrotto la doppia antiaggregazione.

Tali pazienti sono risultati essere più anziani, con un minor grado di istruzione o non sposati rispetto ai pazienti che si mantenevano in terapia; è stata documentata anche una notevole preoccupazione per i costi della terapia ed una percentuale più alta di essi ha sofferto di anemia in passato.

La mortalità ad 1 anno è risultata 11 volte maggiore (7.55 vs 0.7%,  $p < 0.001$ ; HR=9.0, IC95% = 1.3 – 60.6) rispetto ai pazienti che si sono mantenuti in terapia. In sostanza 1 paziente su 7 ha interrotto la terapia entro 30 giorni dall'impianto di DES con importanti ricadute in termini di mortalità. Lo studio sottolinea la stretta dipendenza degli effetti benefici dell'impianto di un DES da una terapia a lungo termine con doppia antiagggregazione piastrinica e la enorme difficoltà di spiegare questo concetto al paziente (al fine di ottenerne la massima collaborazione) e di informare adeguatamente anche i medici di base sulla necessità di sospendere la terapia antiaggregante solo in accordo con il cardiologo curante (rapporto ospedale – territorio). Questi dati hanno trovato una conferma importante nello **studio di Eisenstein** e colleghi in cui sono stati osservati 4.666 pazienti con un follow-up a 6, 12 e 24 mesi dopo “stenting” coronarico .

## Diagramma di flusso dell'analisi a 6 e 12 mesi dello studio osservazionale di Eisenstein e colleghi



Tra i pazienti, trattati con DES e liberi a 6 mesi da eventi (637 in terapia con clopidogrel e 579 senza), l'uso della doppia antiagggregazione si è associata ad un ridotto tasso di mortalità (2.0% vs 5.3%,  $p=0.03$ ) e di mortalità e reinfarto non fatale (3.1% vs 7.2%,  $p=0.02$ ) rispetto ai pazienti in sola aspirina, nel periodo compreso tra 6 e 24 mesi .

Al contrario, tra i pazienti con BMS (417 in terapia con clopidogrel e 1976 senza) non si sono documentate differenze del tasso di mortalità (3.7% vs 4.5%,  $p=0.50$ ) e di morte e reinfarto non fatale (5.5% vs 6.0%,  $p=0.70$ ).

Tutto ciò suggerisce che **l'uso esteso della doppia antiagggregazione dopo DES conferisca un significativo beneficio in termini di prognosi** anche se la prova “provata” può scaturire solo da trial clinici randomizzati di dimensioni adeguate.

La cessazione precoce o prematura della doppia antiagggregazione (con sospensione riguardante per lo più la componente tienopiridinica) può avvenire per diverse ragioni, tra cui anche **il problema del costo della terapia** e ciò riguarda anche la realtà italiana, alla luce della pubblicazione delle note AIFA nella Gazzetta Ufficiale (GU) n°7 del 10 gennaio 2007. Suppl Ord n 6, in vigore dal 25 gennaio 2007.

La prescrizione è a carico del SSN solo se risponde ad una delle seguenti condizioni:

- SCA NSTEMI in associazione ad ASA (trattamento di 6 mesi rinnovabili per 1-2 volte)

- Angioplastica percutanea con impianto di stent:

a) non medicato (trattamento per 1 mese in associazione ad ASA)

b) medicato (trattamento per 6 mesi in associazione ad ASA)

□ -Terapia a breve termine per la prevenzione secondaria dell'IMA (STEMI) in associazione ad ASA.

□ -Terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione dell'infarto e dell'ictus in pazienti per i quali esista controindicazione ad ASA e ticlopidina.

In sostanza l'adozione del nuovo PT-AIFA rende possibile prescrivere il clopidogrel per 6 mesi in tutti pazienti che ricevono un DES, indipendentemente dal quadro clinico di riferimento (prima ciò era possibile solo per le SCA NSTEMI).

Tuttavia, il PT-AIFA lascia aperto un problema urgente nella pratica clinica quotidiana, ovvero la necessità estendere ad almeno 12 mesi la doppia antiaggregazione nei pazienti che ricevono un DES, presentino una o più delle caratteristiche favorevoli all'insorgenza della trombosi subacuta dello stent, ma non appartengano alla categoria dei pazienti con SCA NSTEMI.

Ciò è motivo di fondato timore di sospensione precoce, laddove il prolungamento della doppia antiaggregazione, a fronte di un basso rischio emorragico, presenta sostanziali vantaggi clinici.

Tuttavia la doppia antiaggregazione piastrinica protratta non è priva di rischi e le sue limitazioni sono solo parzialmente esplorate. Ad esempio nello studio CHARISMA, il trial con il follow-up più lungo (28 mesi di mediana) che ha studiato la doppia antiaggregazione in pazienti coronaropatici, più del 20% dei pazienti del braccio doppia antiaggregazione ha interrotto il trattamento. Inoltre, la doppia antiaggregazione ha determinato un 25% in più di sanguinamenti severi (1.7% vs 1.3%,  $p=0.09$ ; RR 1.25 (0.97-1.61)) ed un 62% in più di sanguinamenti moderati (2.1% vs 1.3%,  $p<0.001$ ; RR 1.62 (1.27 – 2.10)) rispetto all'aspirina. Nello studio ACTIVE W, che ha valutato l'efficacia della doppia antiaggregazione piastrinica versus la terapia anticoagulante orale con warfarin nella fibrillazione atriale per la prevenzione degli eventi vascolari, il regime clopidogrel + aspirina ha mostrato un tasso di emorragie maggiori (inclusi i casi fatali) **non dissimile** dal warfarin.

Al di là del rischio emorragico potenziale, la doppia antiaggregazione può essere sospesa per ragioni correlate a procedure invasive o chirurgiche nel timore, a volte infondato (ad esempio, interventi di chirurgia minore, estrazioni dentarie o pulizia dentaria), di un eccesso di sanguinamenti procedura-correlati. Un recente studio prospettico riguardante l'estrazione di un singolo dente ha documentato l'assenza di differenze in termini di sanguinamento tra coloro che venivano sottoposti alla procedura mantenendo l'aspirina rispetto a coloro in cui invece l'antiaggregante era stato sospeso. A fronte della facilità di contenere gli eventuali sanguinamenti con misure locali di sutura o tamponi emostatici riassorbibili, non vi sono indicazioni a sospendere la terapia antiaggregante per procedure dentali.

In caso di chirurgia maggiore, se la sospensione delle tienopiridine è attuata al fine di ridurre il rischio eccessivo di sanguinamenti, la prosecuzione di aspirina dovrebbe essere tenuta in considerazione al fine di mitigare il rischio di una trombosi subacuta dello stent.

### **Conclusioni.**

In conclusione la terapia basata sulla "doppia antiaggregazione" piastrinica mediante somministrazione di aspirina e tienopiridine (clopidogrel in particolare) è, oggi, la base per la **prevenzione della trombosi dello stent.**

La sospensione precoce della doppia antiaggregazione porta ad un marcato incremento del rischio di trombosi con conseguenze spesso catastrofiche in termini di prognosi.

Alcune raccomandazioni possono essere però formulate, sulla base delle evidenze, così come proposto dall'Advisory board dell'American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons e American Dental Association:

1) prima dell'impianto di stent, il medico dovrebbe discutere della necessità della doppia antiaggregazione. Se il paziente non è in grado di garantire una aderenza al regime terapeutico per

12 mesi o anche oltre, sia per motivi economici che per altre ragioni, si dovrebbe seriamente considerare di evitare l'impianto di un DES.

2) I pazienti che hanno in previsione un una procedura invasiva o un intervento nei 12 mesi a venire dall'impianto di stent, dovrebbero essere candidati all'impianto di BMS, piuttosto che all'uso routinario di un DES.

3) Una corretta "educazione" riguardo la doppia terapia antiaggregante dovrebbe essere fornita al paziente prima della dimissione in modo che abbia ben chiara la bilancia rischi/benefici della terapia.

4) I paziente dovrebbero essere istruiti anche a contattare il proprio cardiologo di riferimento o il reparto di cardiologia di riferimento in caso di necessità di sospensione della terapia tienopiridinica, anche se ciò è stato consigliato dal un altro specialista.

5) Gli specialisti che eseguono procedure invasive o chirurgiche dovrebbero essere a conoscenza della conseguenza della sospensione prematura della terapia antiaggregane e nel caso contattare il collega cardiologo o la cardiologia di riferimento.

6) Procedure elettive in cui esista un rischio significativo di sanguinamento peri o post operatorio dovrebbero essere dilazionate fino al completamento del periodo di doppia antiaggregazione (12 mesi per un DES, 1 mese per un BMS).

7) I pazienti portatori di DES che debbono essere sottoposti a procedure invasive/interventi chirurgici dovrebbero essere mantenuti in aspirina e la componente tienopiridinica della doppia antiaggregazione dovrebbe essere ricominciata il prima possibile dopo l'intervento.

## Bibliografia

- 1) Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JL. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 576S-599S.
- 2) Casella G, Ottani F, Pavesi PC, Sangiorgio P, Rubboli A, Galvani M, Fontanelli A. Safety and efficacy evaluation of clopidogrel compared to ticlopidine after implantation: an updated meta-analysis. *Ital Heart J* 2003; 10: 677-684
- 3) Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629
- 4) Sousa JE, Costa MA, Farb A et al. Images in cardiovascular medicine. Vascular healing 4 years after the implantation of sirolimus-eluting stent in humans: a histopathological examination. *Circulation* 2004; 110: e5-6
- 5) Babapulle MN, Lawrance J, Belisle P et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364: 583-591
- 6) Kastrati A, Dibra A, Eberle S et al. Sirolimus-eluting stents vs Paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *JAMA* 2005; 294: 819-825
- 7) Windecker S, Remondino A, Eberli FR et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653-662
- 8) Nordman AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2784-814.
- 9) Mauri L, Hsieh W, Massaro JM et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drugeluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-1029
- 10) Pfister M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drugeluting stents vs bare metal stents. *JACC* 2006; 48: 2584-2591
- 11) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130
- 12) Spertus JA, Kettekkamp R, Vance C et al. Prevalence, predictors, and outcome of premature

discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement. Results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-2809

13) Eisenstein EI, Anstrom KJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297:159-168

14) Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1-12

15) The ACTIVE Writing Group. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartn for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912

16) Valerian MA, Brennan MT, Noll JL et al. Relationship between aspirin use and postoperative bleeding from dental extractions in a healthy population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 326

17) Grines CL, Bonow RO, Casey DE et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *JACC* 2007; 49: 734-739.