

N° 87 - Marzo 2009

Indice

Reviews e Linee guida

- Acute Pulmonary Embolism. Stavros Kostantinides. N Engl J Med 2008;359:2804-13
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2008; 135: 1383-1391, 1392-1413.
- Recent advances in exacerbations of asthma. Annemarie Sykes, Terence Seemungal, ICEAD contributors. Thorax 2008;63:758-760

Lavori

- Vasopressin, Epinephrine and Corticosteroids for In-Hospital Cardiac Arrest. Mentzelopoulos SD et Al. Arch Intern Med. 2009; 169 (1): 15-24.
- A Critical Comparison of Clinical Decision Instruments for Computed Tomographic Scanning in Mild Closed Traumatic Brain Injury in Adolescents and Adults. Stein SC. Et al. Annals of Emergency Medicine 2009;53:180-188.
- Time to coronary angiography in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: how fast should patients go to the catheterization laboratory? Tricoci P. Curr Opinion in Cardiology 2008; 23: 585-590
- Outcomes after out-of-hospital endotracheal intubation errors. Henry E. Wang et al. Resuscitation 2009;80:50-55.
- Exercise tolerance as a predictor of acute myocardial infarction in emergency department patients with potential acute coronary syndromes. Siu Fai Li et al. J Emerg Med. 2009; 36(1): 8-11
- The use of simulation in the development of individual cognitive expertise in emergency medicine. Bond et al. Academic Emergency Medicine 2008; 15: 1037-1045.
- BNP-Guided vs. Symptom-Guided Heart Failure Therapy. The Trial of Intensified vs. Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. Pfisterer M, et al. JAMA 2009; 2009;30:383-392.

Aggiornamenti

- United Kingdom Emergency Oxygen Guidelines e le labili certezze della medicina. A cura di Luca Iaboli
- Quando un rappresentante farmaceutico vuota il sacco: cosa ci insegna la vicenda del Neurontin. A cura di Giovanni Peronato
- Nota della redazione.

Redattore Capo: Mauro Fallani¹ mauro.fallani@sanita.marche.it **Redazione:** Andrea Fabbri² dr.andrea.fabbri@gmail.com Rodolfo Ferrari³ dr.rofer@libero.it Luca Iaboli⁴ liaboli@hotmail.com Rita Previati⁵ prei@libero.it

¹U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza ASUR Marche Zona Territoriale 3 Fano, ²DEA AUSL di Forlì, ³DEA S.Orsola-Malpighi Bologna, ⁴DEA Reggio Emilia, ⁵DEA Ferrara

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

Review e linee guida

Acute Pulmonary Embolism.

Stavros Kostantinides. *N.Engl. J. Med.* 2008;359:2804-13

Essenziale e sintetico punto della situazione sulla tromboembolia polmonare acuta (APE) che merita la lettura completa con particolare attenzione alle utili tabelle riassuntive.

Riguardo al processo diagnostico si sottolinea: il punto di partenza deve essere uno degli score (Wells o Geneva) per definire una probabilità clinica pre-test di APE; il D-dimero (in metodica ELISA ad alta sensibilità) se negativo esclude la APE e conclude l'iter diagnostico per i casi a probabilità clinica bassa o moderata, ma non è di alcuna utilità e va pertanto omesso nei casi a probabilità elevata (così come nei soggetti di età > 80 anni, negli ospedalizzati, nei soggetti affetti da neoplasia, o in gravidanza); l'ecografia a compressione (CUS) positiva per trombosi venosa conferma la diagnosi di APE (nel 20% dei casi CUS prossimale positiva, idem per la CUS distale); la tomografia computerizzata (CT) multi-detector rappresenta oggi lo strumento diagnostico più diffuso ed affidabile nel confermare o escludere la APE (fornendo anche altri elementi diagnostici di rilievo, ad esempio riguardo al ventricolo destro) portando, al termine dell'algoritmo qui proposto, ad un 98% di casi gestiti correttamente; la CT venografia presenta un rapporto costi benefici non vantaggioso; la scintigrafia ventilo perfusionale resta un'alternativa all'angioCT, e se negativa esclude la APE (ma è negativa solo nel 30% dei casi sospetti e spesso il risultato non è dirimente); l'angiografia polmonare selettiva va riservata a casi in cui sia indicato il trattamento mediante cateterismo; l'ecocardiografia ha un ruolo nella APE con ipotensione o shock nei quali l'instabilità emodinamica del paziente ne escluda l'invio alle sale radiologiche.

Riguardo alla condotta terapeutica: i casi di APE a rischio di mortalità non elevato (normali valori di pressione arteriosa alla presentazione) meritano trattamento anticoagulante con eparina non frazionata (UH) o a basso peso molecolare (LMWH) in attesa dei risultati dei test diagnostici, poi la prosecuzione con LMWH o fondaparinux sottocute; nella APE submassiva a rischio intermedio (nei normotesi con segni di disfunzione ventricolare destra all'ecocardio o alla CT, o danno miocardico con elevazione di troponina o peptide natriuretico) sono consigliati LMWH o fondaparinux, riservando eventualmente l'opzione della trombolisi precoce in casi selezionati a più elevato profilo di rischio (ad esempio preesistente insufficienza cardiaca o respiratoria); per i pazienti con APE massiva ad alto rischio (con shock cardiogeno e/o persistente ipotensione arteriosa) è indicato trattamento immediato con bolo di UH e, una volta confermata la diagnosi, con agenti trombolitici endovenosi quali urokinasi, streptokinasi o alteplase. In casi limite (controindicazione o fallimento della trombolisi, trombi fluttuanti nelle cavità cardiache, embolizzazioni paradosse da forame ovale pervio) possono trovare indicazione l'embolectomia chirurgica o il cateterismo percutaneo per la frammentazione o suzione del trombo. La via intraarteriosa di trombolisi non presenta particolari vantaggi rispetto all'endovenosa; il posizionamento di filtri cavali va riservato alla APE ricorrente, o per i casi ad elevato rischio emorragico con la terapia anticoagulante, o nel postoperatorio neurochirurgico, o in gravidanza in prossimità del parto.

Commento di Rodolfo Ferrari

American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastro-esophageal Reflux Disease.

Gastroenterology 2008; 135: 1383-1391, 1392-1413.

Fra le altre diagnosi differenziali nel dolore toracico che il Medico dell'Urgenza affronta quotidianamente vi è la malattia da reflusso esofageo-GERD. Non essendo poi indifferente la quota di Pz che esce con questa diagnosi credo utile riportare le indicazioni di trattamento proposte dall'AGA.

Raccomandazioni di grado A (fortemente raccomandate sulla base di una buona evidenza e che migliorano la prognosi quoad valetudinem)

- Il trattamento con antisecretivi è raccomandato per guarire e prevenire la recidiva di esofagite e per il sollievo sintomatico. I PPI si sono dimostrati più efficaci degli antistaminici, che a loro volta sono più efficaci del placebo;
- Solo i PPI si sono dimostrati efficaci nell'esofagite; la terapia va protratta a lungo termine e titolata al minor dosaggio efficace sui sintomi;
- I PPI sono più sicuri della terapia chirurgica e sono quindi l'opzione di prima scelta;
- La chirurgia dovrebbe essere raccomandata nei casi con intolleranza alla terapia medica;
- Nei Pz con sospetta GERD e toracoalgia un tentativo con PPI bis in die è raccomandata solo dopo una attenta valutazione per escludere cause cardio-vascolari.

Raccomandazioni di grado B (raccomandate sulla base di una leggera evidenza e che migliorano la prognosi quoad valetudinem)

- Ai Pz con sovrappeso e GERD deve essere indicata la riduzione del peso corporeo;
- Nei Pz con bruciore e rigurgito a letto può essere indicata l'elevazione del capo quando a letto; alcune modifiche dello stile di vita come evitare di mangiare tardi la sera o evitare alcuni cibi o attività scatenanti il rigurgito può essere utile;
- Se non vi è risposta ai PPI in monosomministrazione la doppia somministrazione può risultare utile;
- Se l'obiettivo è il controllo sintomatologico, nei Pz senza esofagite, una breve terapia antisecretiva è raccomandata; i PPI si sono dimostrati più efficaci degli antistaminici, che a loro volta sono più efficaci del placebo;
- In presenza di sfaglia è indicata una EGDS e le aree di metaplasma e displasia dovrebbero essere biopsiate.

Raccomandazioni di grado D (non raccomandate)

- La metoclopramide in monoterapia non è raccomandata;
- In assenza di GERD esofagea i Pz con patologia da reflusso extraesofagea (laringite o asma) non andrebbero trattati con PPI o antistaminici
- L'endoscopia di routine per valutare la progressione della malattia non è raccomandata
- Nei Pz con diagnosi di esofagite erosiva non è raccomandato ridurre a meno di una dose giornaliera il mantenimento con PPI
- Non è indicato il trattamento chirurgico nei Pz con o senza danno esofageo se la terapia medica controlla i sintomi
- Non è indicata la terapia chirurgica come prevenzione antineoplastica nei Pz con metaplasma di Barret

Commento di Mauro Fallani

Recent advances in exacerbations of asthma.

A. Sykes, T. Seemungal, ICEAD contributors. **Thorax 2008;63:758-60.**

Altri passi avanti nell'inquadramento dell'asma acuto (AA) possono essere desunti da recenti studi. Circa l'80% dei casi è associato ad una virosi respiratoria di cui il Rhinovirus è il principale responsabile; tra i batteri, emerge invece l'importanza della Chlamydomphila pneumoniae. La terapia con terlitromicina ha mostrato la capacità di migliorare sia i sintomi che la funzionalità polmonare in corso di AA (per l'azione su infezioni atipiche o per intrinseche proprietà antinfiammatorie). Fattori di rischio per riacutizzazione e per stratificazione prognostica si confermano: un pregresso ricovero per asma, l'etnia Afro Americana o Ispanica, il basso reddito, l'esposizione al fumo di sigaretta. Tra gli indicatori precoci di esacerbazione d'asma trova spazio (come surrogato di flogosi eosinofila) l'ossido nitrico esalato (eNO); il ruolo tradizionale del PEF mostra sempre più limiti di applicabilità e accuratezza. Nessuna novità nella prevenzione farmacologica dell'AA i cui capisaldi

restano i β -agonisti long acting inalatori, i corticosteroidi inalatori, gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni, i trattamenti anti-IgE.

Commento di Rodolfo Ferrari

Lavori

Vasopressin, Epinephrine and Corticosteroids for In-Hospital Cardiac Arrest.

Mentzelopoulos SD et Al. *Arch Intern Med.* 2009; 169(1): 15-24.

disponibile su: www.mentzelopoulos-et-al.com

Dall'1 al 5% dei pazienti ospedalizzati va incontro ad arresto cardiaco e di questi soltanto il 20% sopravvive oltre la dimissione. L'arresto cardiaco refrattario (ricorso alla terapia con adrenalina per FV/TV e PEA/Asistolia, secondo le linee guida dell'European Resuscitation Council del 2005) ha una sopravvivenza ancora più bassa.

Nell'arresto cardiaco i livelli di cortisolo circolante risultano inferiori rispetto ad altre situazioni di stress, mentre il ritorno al circolo spontaneo è caratterizzato da elevati livelli di citochine mediatrici dell'infiammazione e ad insufficienza surrenalica. Analogamente, la vasopressina circolante risulta essere più elevata nei pazienti che sopravvivono all'arresto cardiaco rispetto a quelli che non sopravvivono.

Lo studio si propone dunque di misurare l'eventuale vantaggio derivante dall'impiego di vasopressina e corticosteroidi, in aggiunta al farmaco standard (adrenalina), nel trattamento dell'arresto cardiaco refrattario in ambito ospedaliero.

100 pazienti con arresto cardiaco refrattario (Evangelismos Hospital –Atene, Grecia) sono stati randomizzati in doppio cieco a 2 gruppi omogenei di trattamento: 1) il gruppo in studio (n=48) riceveva boli di adrenalina (1 mg)+vasopressina (20UI) ad ogni ciclo di RCP e per 5 cicli, e di metilprednisolone (40 mg) durante il primo ciclo di RCP; 2) il gruppo di controllo (n=52) riceveva il trattamento standard con sola adrenalina (1 mg)+ placebo. Se al termine della fase in studio (5 cicli di RCP con farmaci) non si era ottenuto il ripristino del circolo spontaneo, in entrambi i gruppi si procedeva secondo le linee guida ERC.

Ai pazienti sopravvissuti e che a 4 ore presentavano segni di shock post-arresto (ipotensione persistente > 4 ore o necessità di supportare il circolo con incremento del dosaggio di farmaci vasoattivi/inotropi > 50% rispetto al dosaggio pre-arresto), veniva somministrato idrocortisone 300 mg/die per un massimo di 7 giorni (gruppo in studio) o placebo (gruppo di controllo) in aggiunta alla terapia standard.

Rispetto al gruppo di controllo, i pazienti nel gruppo in studio avevano significativamente maggiore probabilità di recuperare il circolo spontaneo (81% vs 52%) e di essere vivi alla dimissione (9/48; 19% vs 2/52; 4%. $p<0,003$). I pazienti con shock post arresto assegnati alla terapia con idrocortisone 300 mg/die (gruppo in studio) avevano una sopravvivenza a 60 giorni significativamente maggiore rispetto ai pazienti assegnati al placebo (8/27; 30% vs 0/15; 0%. $p<0,01$).

Per quanto riguarda gli *end points secondari*, i pazienti del gruppo in studio presentavano valori di PA media post RCP e saturazione venosa centrale di O₂ a 72 ore superiori rispetto al gruppo di controllo nonché livelli plasmatici di citochine mediatrici dell'infiammazione inferiori (IL-6, TNF, IL-1 β).

Per escludere un *effetto Hawthorne* (condizionamento di un trattamento dalla consapevolezza di essere sotto studio) gli *end points primari* sono stati confrontati con gli esiti della RCP, effettuata secondo linee guida e nello stesso ospedale, durante gli anni precedenti.

I risultati di questo studio sembrerebbero da attribuire prevalentemente alla terapia corticosteroidea, infatti: 1) i presupposti appaiono più convincenti; 2) il maggior vantaggio in termini di sopravvivenza si è avuto sui pazienti con shock post arresto trattati con idrocortisone; 3) ad oggi

non è stata dimostrata una superiorità della vasopressina e dell'associazione vasopressina/adrenalina sull'adrenalina nella RCP (Stiell IG, Lancet 2001; Gueugniaud PY, N Engl J Med 2008).

Evidentemente per poter considerare un nuovo modello di trattamento dell'arresto, questi risultati devono necessariamente essere confermati in studi più ampi e, a mio parere, che considerino come *end point primario* anche lo stato neurologico del paziente sopravvissuto.

Paolo Pinna Parpaglia –PS e Med. Urg, PO SS Annunziata - ASL 1 Sassari

A Critical Comparison of Clinical Decision Instruments for Computed Tomographic Scanning in Mild Closed Traumatic Brain Injury in Adolescents and Adults.

Stein SC. Et al. **Ann. Emerg. Med.** 2009;53:180-188.

Negli ultimi anni numerose sono state le linee guida proposte sul problema trauma cranico lieve con l'obiettivo di ottenere la massima sensibilità diagnostica al costo di un'accettabile numero di TC da eseguire. Tali proposte si diversificano per l'importanza attribuita al numero e al tipo delle variabili predittive di lesione intracranica considerate.

Lo scopo di questo studio è stato quello di eseguire un'analisi di confronto fra principali linee guida disponibili in letteratura (Canadian CT Rules, New Orleans Rules, Neurotraumatology Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies, National Emergency X-Radiography Utilization Study II (NEXUS-II), National Institute for Clinical Excellence, Scandinavian Neurotrauma Committee). Il confronto, in termini di sensibilità e specificità, è stato eseguito attraverso un'analisi retrospettiva di un database Italiano (Azienda USL di Forlì) che includeva al momento dell'analisi 7,955 casi in soggetti di età >10 anni.

Esclusi dall'analisi i casi con anamnesi dubbia di trauma come evento primario, Glasgow coma score <14, lesioni penetranti, instabilità dei parametri vitali (trauma severo), rifiuto alle decisioni del medico.

Il confronto fra le diverse linee guida non ha mostrato differenze di sensibilità per la diagnosi di lesione intracranica con indicazioni all'intervento chirurgico. La sensibilità è risultata 100% (95% CI 96% - 100%) per le linee guida NEXUS II, 98.1% (95% CI 93% - 100%) per quelle del National Institute of Clinical Excellence, e 99.1% (95% CI 94% - 100%) per le restanti 4 linee guida.

Il livello di sensibilità per la diagnosi di una lesione intracranica (TC positiva) variava da un livello minimo 95.7% (95% CI 93% - 97%) (Scandinavian) ad un livello massimo 100% (95% CI 98% - 100%) (National Institute of Clinical Excellence).

Per quanto riguarda la specificità invece, si sono osservate variazioni da un livello minimo del 30.9% (95% CI 30% - 32%) (National Institute of Clinical Excellence) ad un livello massimo del 52.9% (95% CI 52% - 54) (Scandinavian).

L'applicazione delle linee guida canadesi (Canadian CT Rules) avrebbe comportato un numero di TC cranio-encefaliche del 53%, Linee guida Canadian e Neurotraumatology Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies 56%, New Orleans 69%, NEXUS II 56%, NICE 71%, Scandinavian 50%.

Le conclusioni indicano che le linee guida NEXUS-II e quelle Scandinave propongono le migliori combinazioni di variabili in termini di rapporti sensibilità e specificità per la diagnosi considerando un'ampia popolazione di soggetti. Nonostante un'apparente superiorità delle linee guida NEXUS-II sulla diagnosi di lesione emorragica con indicazione all'intervento chirurgico in urgenza, non è possibile averne la prova dal punto di vista statistico. La superiorità di una linea guida va quindi valutata in rapporto alla soglia di rischio ritenuta accettabile sia per il clinico che per il paziente.

Commento di Andrea Fabbri

Time to coronary angiography in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: how fast should patients go to the catheterization laboratory?

Tricoci P. *Curr. Op. Cardiol.* 2008; 23: 585-590

In questa review sono discussi i dati attualmente disponibili riguardo i tempi ottimali per uno studio angiografico nei pazienti con NSTEMI. Se infatti è ormai condiviso sia da ESC che da AHA/ACC che una strategia invasiva precoce offre risultati maggiori in termini di mortalità e reinfarto a 2 anni rispetto a una strategia conservativa nei pazienti ad alto rischio, non è però indicato quali tempi siano ottimali per inviare il paziente alla coronarografia. Anche se questo è un argomento specialistico, coinvolge comunque il medico d'urgenza nel momento in cui si trova a gestire pazienti con UA/NSTEMI e a decidere quale percorso terapeutico scegliere, anche in base alle risorse disponibili nella struttura in cui si trova. Una strategia invasiva precoce offre molti vantaggi: possibilità di trattare precocemente una stenosi coronarica o di individuare precocemente potenziali candidati a una rivascolarizzazione chirurgica in caso di riscontro di una patologia plurivasale, riduzione del rischio di emorragie grazie ad un uso più breve di farmaci antitrombotici, riduzione della durata dell'ospedalizzazione. I tempi medi per la coronarografia nei vari studi variano da 22 ore a 5 giorni. Solo 1 trial randomizzato affronta il problema del tempo ottimale per la coronarografia, una volta stabilito di percorrere la strada della strategia invasiva. Si tratta dello studio ISAR-COOL (Intracoronary Stenting With Antitrombotic Regimen Cooling-off), pubblicato su JAMA. In questo studio vengono confrontati due gruppi di pazienti: il primo ha ricevuto una angiografia rapida entro 6 ore (mediana di 2.4 ore) e il secondo una angiografia entro 3-5 giorni (dopo trattamento con terapia medica antitrombotica). I pazienti del primo gruppo avevano una più bassa mortalità a 30 giorni o di reinfarto (5.9% vs 11.6%). Questo studio, però, si basava su un gruppo piccolo di pazienti (410) ed era svolto in due centri soltanto.

Conclusioni. La scelta della strategia terapeutica nelle sindromi coronariche tipo UA/NSTEMI è importante anche per il medico d'urgenza, per le potenziali implicazioni sull'outcome del paziente. Non è solo importante scegliere se attuare una strategia invasiva precoce o medica (in base alla stratificazione del rischio), ma, una volta scelta la strategia invasiva, appare più utile, in base agli studi attuali, che questa venga realizzata rapidamente (entro 6 ore).

Commento di Rita Previati

Outcomes after out-of-hospital endotracheal intubation errors.

H.E. Wang et al. *Resuscitation* 2009;80:50-5

Studio con approccio certamente originale condotto negli USA, per determinare l'associazione tra i più frequenti errori che si verificano nell'intubazione tracheale (ETI) extraospedaliera da parte del personale paramedico e l'esito dei pazienti (morte e, nei soggetti ricoverati, complicanze quali danno o perforazione delle vie aeree o digestive, PNX, polmonite, ARDS). Per la raccolta dei dati su 18 mesi sono stati utilizzati tre diversi registri del sistema di emergenza medica (EMS) di Pittsburgh, valutando poi separatamente alcuni sottogruppi di pazienti (arresto versus non arresto, causa traumatica vs medica, metodo di ETI, pressione arteriosa, setting urbano vs rurale, numero di servizi annuali dell'EMS, grado di instabilità clinica). Su 1954 casi nei quali è stato compiuto un tentativo di ETI, almeno un errore si è verificato in 444 (22.7%; malposizionamento o spostamento del tubo 3%, 4 o più tentativi in laringoscopia 3%, insuccesso 15%). Di 1196 pazienti si è potuto definire l'esito, con 872 decessi (73%; 118 sulla scena, 583 nel DEA prima del ricovero, 171 dopo). Riguardo alla mortalità: gli errori nell'ETI non risultano correlare con la precoce né la tardiva; l'arresto cardiaco correla con la precoce; l'instabilità clinica con la tardiva; l'ETI assistita da sola sedazione con riduzione del rischio sia per la precoce che per la tardiva. Tra le complicanze, il fallimento nell'ETI associa con la polmonite (da aspirazione).

E' evidente che i risultati di questa analisi non devono giustificare in alcun modo la sottovalutazione degli effetti di una gestione non ottimale delle vie aeree da parte dell'EMS. Tra i limiti intrinseci del lavoro emergono i seguenti: gli errori nell'ETI sono riportati dagli operatori stessi (per quanto in forma anonima) il che rappresenta un evidente bias; i numerosi casi di arresto cardiaco possono avere mascherato l'impatto infausto dell'errata ETI sull'esito e la prognosi; non sono stati valutati altri effetti connessi ad una non corretta ETI (ad esempio l'iperventilazione, il ritardo nelle manovre di massaggio cardiaco esterno, ecc.); si è potuta stabilire una connessione completa dei dati solo nel 60% dei casi dall'extra all'intraospedaliero. Lo studio è stato supportato, tra gli altri, anche dalla Laerdal Foundation for Acute Medicine.

Commento di Rodolfo Ferrari

Exercise tolerance as a predictor of acute myocardial infarction in emergency department patients with potential acute coronary syndromes.

SF Li *et al.* *J. Emerg. Med.* 2009; 36(1): 8-11

La capacità di esercizio fisico è un potente fattore predittivo della mortalità nella popolazione generale, una migliore capacità di esercizio si associa ad un miglioramento della sopravvivenza; in questo ambito, uno studio pubblicato qualche anno fa sul *N Engl J Med (Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing 2002; 346:793-801)* ha fatto da apripista. L'articolo di SIU FA LI, prende in considerazione 184 pazienti afferiti presso il loro dipartimento di emergenza (ED) con potenziale espressione di malattia coronarica acuta (SCA), sottoposti a screening per ischemia cardiaca.

E' stato chiesto ai Medici d'urgenza esperti di stimare per ogni paziente la tolleranza all'esercizio fisico distinguendola in eccellente, buona, insufficiente, scarsa; il grado di concordanza tra Medici è stato misurato mettendo in paragone le stime della tolleranza su 48 pazienti di due Medici in cieco l'un l'altro.

I pazienti dimessi dal ED sono stati contattati telefonicamente dopo un mese per l'acquisizione dei dati di outcomes (Primario: il rischio di IMA o morte in pz con ridotta tolleranza. Secondario: il rischio di IMA o morte associati con età, sesso o la presenza dei tradizionali fattori di rischio cardiaci e l'accordo interosservatore).

I risultati così ottenuti dimostrano una forte correlazione tra la tolleranza all'esercizio fisico, l'IMA e i fattori di rischi tradizionali, che la diminuita tolleranza è un fattore predittivo di IMA in pazienti con potenziale SCA, ma non è chiaro se vi è correlazione causa-effetto.

In conclusione, queste evidenze potrebbero avere un loro peso nella stratificazione del rischio presso il ED dei pazienti con potenziale SCA, ma sono certamente necessari ulteriori studi anche per superare un importante limite di questo articolo relativo alla grandezza limitata del campione preso in esame.

Commento di Carlo Arrigo, Montichiari (BS)

The use of simulation in the development of individual cognitive expertise in emergency medicine.

Bond *et al.* *Acad. Emerg. Med.* 2008; 15: 1037-1045.

In questo articolo sono pubblicate le indicazioni emerse dalla Consensus Conference della "Academic Emergency Medicine" riguardo le modalità didattiche in medicina d'emergenza. Già da anni si parla della tecnica della simulazione come strumento didattico (al pari di quanto accade in altri ambiti, come l'aeronautica, da dove questa tecnica è stata in origine mutuata), ma in questo articolo sono focalizzati gli obiettivi e i metodi per l'apprendimento della medicina d'emergenza, considerata la peculiarità di questa disciplina rispetto ad altre. L'uso della simulazione consente di migliorare le competenze e le abilità pratiche nel minor tempo possibile, di ottimizzare le strategie adattandole allo scenario, di consentire un rapido trasferimento di quanto appreso nel mondo reale.

La tecnica dei video e del debriefing viene ulteriormente valorizzata, sottolineando come consenta una acquisizione rapida e produttiva. L'apprendimento al letto del malato non sempre riesce in breve tempo a coinvolgere direttamente lo studente e a consentirgli un feedback di quanto appreso. Conclusioni. Anche in Italia attualmente è vivo il dibattito sull'insegnamento della medicina d'emergenza-urgenza e questo articolo può essere utile per puntualizzare gli elementi salienti della tecnica della simulazione.

Commento di Rita Previati

BNP-Guided vs. Symptom-Guided Heart Failure Therapy. The Trial of Intensified vs. Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial.

Pfisterer M, et al. *JAMA* 2009; 2009;30:383-392.

Questo studio analizza se l'impiego di un marcatore biochimico per decisioni sulla terapia dello scompenso cardiaco apporti vantaggi in termini di outcome rispetto ad un trattamento guidato dal solo giudizio clinico. Questo studio multicentrico controllato e randomizzato (TIMECHF) ha considerato 499 pazienti di età >60 anni, classe NYHA >2, frazione di eiezione <45%, precedenti per scompenso cardiaco da meno di un anno, valori di Nt-pro_BNP almeno 2 volte il valore normale. Lo studio prevedeva l'arruolamento in 15 servizi ambulatoriali Svizzeri e della Germania dal 2003 al 2008 con un follow-up di 18 mesi. Un primo gruppo di soggetti veniva trattato secondo il solo criterio clinico e con l'obiettivo di ridurre il punteggio della classe NYHA, mentre il secondo gruppo veniva trattato in base al livello di Nt-pro-BNP

L'outcome dello studio considerato la sopravvivenza a 18 mesi senza ospedalizzazione per uno scompenso cardiaco e la qualità della vita valutata secondo questionari strutturati. I risultati indicano che la sopravvivenza senza ospedalizzazione è risultata 41% nei soggetti del gruppo BNP, 40% nel gruppo trattato secondo criteri clinici; hazard ratio [HR], 0.91 [95% CI, 0.72-1.14]; $P=0.39$). Al follow up a 18 mesi si è ottenuto un analogo miglioramento della qualità della vita in entrambi i gruppi. L'analisi della sopravvivenza globale intesa come periodo senza necessità di ospedalizzazione indica un vantaggio per il gruppo Nt-pro-BNP 72% rispetto al gruppo solo giudizio clinico (62%); HR, 0.68 [95% CI, 0.50-0.92]; $P=0.01$).

Le conclusioni indicherebbero che le indicazioni terapeutiche per un paziente con lo scompenso cardiaco basate sul valore del NTproBNP non apporterebbero vantaggi rispetto alle indicazioni basate su soli indicatori clinici sia in termini di sopravvivenza che in termini di qualità di vita dei soggetti.

Commento di Andrea Fabbri

Aggiornamenti

United Kingdom Emergency Oxygen Guidelines (1) e le labili certezze della medicina. A cura di Luca Iaboli

L'uso di ossigeno (O_2) in emergenza è all'ordine del giorno.

Prescritto da medici, infermieri e volontari del soccorso è l'agente terapeutico più usato nel preospedaliero (2), e ogni anno, nelle ambulanze inglesi, si stimano 2.2 milioni di episodi in cui viene somministrato (3).

Comunque, come per ogni trattamento, ci sono indicazioni, controindicazioni e complicazioni. Alti flussi di O_2 possono salvare un paziente prevenendo un'ipossiemia severa, ma una somministrazione eccessiva può causare danni.



Come evidenzia una recente indagine (3), la qualità dell'uso dell'O₂ in emergenza è meno che ottimale, soprattutto in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la realtà è che gli equipaggi delle ambulanze tendono a iperossigenare tali pazienti (2).

Uno dei motivi è la scarsa aderenza a protocolli esistenti; un secondo motivo, l'assenza di semplici e condivise linee guida; ad aggravare la situazione, i messaggi conflittuali che i professionisti della salute ricevono nel corso della loro formazione che possono essere causa di confusione nella prescrizione di questo farmaco.

Per queste ragioni, a novembre 2008, la società toracica inglese ha pubblicato linee guida sull'uso e la prescrizione di O₂ in emergenza (1).

Il documento, che è il prodotto di un'ampia consultazione di ventuno importanti società professionali, ha il solo limite di raccogliere evidenze basate prevalentemente su studi osservazionali e opinioni di esperti. Questo del resto è il meglio che offre la letteratura scientifica sull'argomento: a oggi, nei pazienti affetti da **BPCO riacutizzata**, non è stato pubblicato nessuno (!) studio robusto e ben disegnato che può rilevare se differenti terapie di O₂ nel corso del trasporto in ospedale abbiano un effetto sulla prognosi di questi pazienti (4), e si attendono risposte da due lavori in corso (5-6).

Secondo le linee guida dell'autorevole NICE (7) *“non è desiderabile una SatO₂ > 93%”* ... e *“la terapia con O₂ dovrebbe essere iniziata al 40% di O₂, quindi aumentata se la SatO₂ è < 90% e ridotta se la SatO₂ è > 93-94%”*, con un'attenzione particolare in pazienti a rischio di insufficienza respiratoria ipercapnica che richiedono un lungo viaggio in ambulanza o un periodo prolungato in cui è stato somministrato O₂ prima che l'ambulanza arrivi (7).

D'altronde, sempre nei pazienti BPCO, preoccupazioni non necessarie circa il rischio di ritenzione di CO₂ possono negare un trattamento potenzialmente salvavita, ad esempio quando una polmonite è la causa acuta della riacutizzazione.

Se i pazienti con BPCO riacutizzata sono solamente un piccolo gruppo vulnerabile all'iperossigenazione, evidenze suggeriscono che molti altri pazienti possono essere a rischio.

I potenziali effetti negativi dell'iperossiemia sulle arterie cerebrali e coronarie sono conosciuti e non è scontato come molti credono che alte concentrazioni di O₂ siano di beneficio nell'infarto miocardico non complicato e nell'ictus (8).

Nel caso della **Sindrome Coronarica Acuta** (SCA), secondo linee guida ACLS (9) i professionisti dell'emergenza possono somministrare ossigeno a tutti i pazienti: *“se il paziente è ipossiémico l'O₂ deve essere tritato basandosi sul monitoraggio della saturazione di O₂ (raccomandazione di classe I)”*.

Anche in pronto soccorso *“è consigliata l'immediata terapia con O₂ a tutti i pazienti con congestione polmonare o SatO₂ < 90% (raccomandazione di classe I)”*. Fermo resta quindi che la somministrazione di O₂ è di beneficio in quei pazienti con ipossiémia non riconosciuta e funzione polmonare instabile.

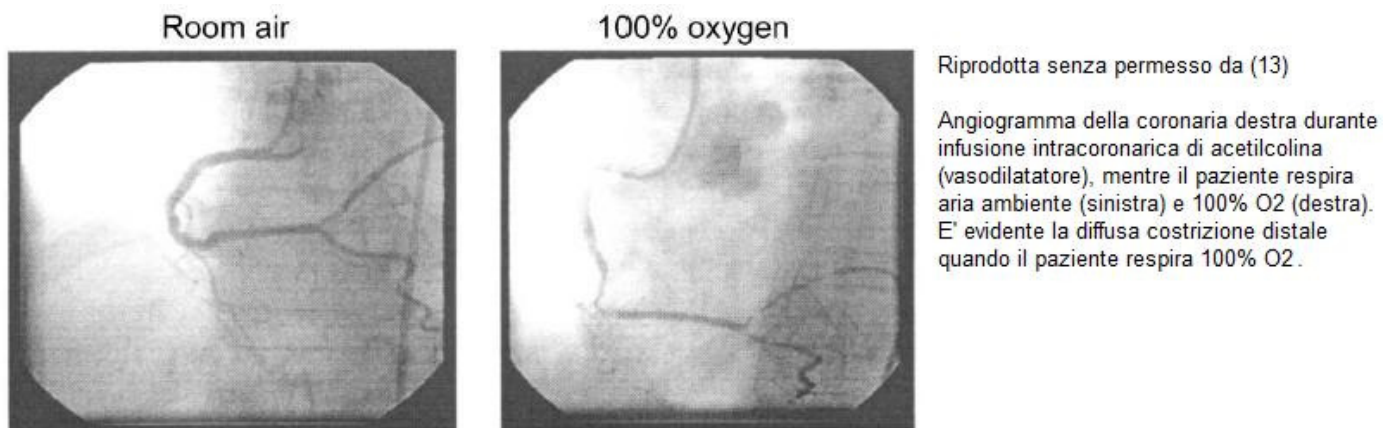
Le linee guida ACLS proseguono con una raccomandazione ulteriore: *“è ragionevole somministrare O₂ supplementare per le prime 6 ore a tutti i pazienti con SCA (raccomandazione di classe 2a)”*.

L'ipotesi pragmatica ma mai provata che alti flussi di O₂, a prescindere dall'ipossiémia, sono un'importante misura terapeutica, si basa sulla semplicistica teoria che l'O₂-terapia è il modo migliore di far arrivare più O₂ a un tessuto ischemico, e aumentare la concentrazione ematica di O₂ riduce l'entità dell'infarto.

Secondo un lavoro del 1976 (10), la terapia con O₂ in pazienti con STEMI riduce l'ampiezza dell'elevazione del segmento ST. Questo studio, che rappresenta la migliore evidenza clinica del beneficio della terapia con O₂ in pazienti con SCA, merita di essere considerato nel dettaglio e si evidenziano così le lacune del disegno sperimentale (la mancanza di randomizzazione, lo studio non in cieco, e la durata della terapia con O₂ non standardizzata) che ne limitano il valore (11).

Non è tutto così semplice dato che il solo trial randomizzato e controllato, sempre del 1976, suggerisce che *“l'uso di O₂ in pazienti non ipossiémici con infarto miocardico può essere associato*

con prognosi peggiore” (12) e recentemente è stata fornita la prova diretta dell’evidenza che somministrare O₂ al 100%, riduce il flusso coronarico in pazienti stabili con ischemia cardiaca (13).



In sintesi, l’unica limitata evidenza (207 pazienti!) suggerisce che *“l’uso di O₂ ad alti flussi nell’infarto non complicato può risultare in una maggiore area di infarto e potenzialmente aumentare il rischio di mortalità”* (14).

Le linee guida Neozelandesi (15), preso atto dell’incertezza del beneficio dell’O₂, sin dal 2005 si distanziano dalle linee guida dell’American Heart Association e suggeriscono che *“O₂ dovrebbe essere somministrato per mantenere una saturazione attorno al 96%... l’ipossiemia di frequente complica l’infarto miocardico e la terapia con O₂ è indicata per alleviare l’ipossiemia identificata tramite il monitoraggio dell’ossimetria”*.

Simili le indicazioni delle recenti linee guida Europee sull’infarto miocardico sopraST (16), secondo cui *“O₂ (2-4 L/min) dovrebbe essere somministrato a pazienti affetti da dispnea o con scompenso cardiaco o shock”* e delle linee guida inglesi (1), secondo cui O₂ è indicato solo se è presente ipossiemia: *“nell’infarto miocardico e nella SCA, l’obiettivo è una SatO₂ di 94-98% o 88-92% se il paziente è a rischio di insufficienza respiratoria ipercapnica (grado di raccomandazione D)”*.

Mettere alla prova le consuetudini mediche (17) può essere di beneficio a pazienti con infarto miocardico non complicato: una prospettiva storica che considera i riscontri scientifici degli ultimi 100 anni rileva come oggi più che mai siano necessari e urgenti studi randomizzati e controllati (11), e il più antico principio “primo, non nuocere”, impone di trovare una risposta a un quesito non secondario.

Per quanto riguarda la gestione dell’**ictus acuto**, linee guida italiane (18) suggeriscono di somministrare O₂ nel preospedaliero *“se necessario”*. Anche nella fase di stato ospedaliera, *“la somministrazione di routine di O₂ non è indicata nei pazienti con ictus acuto, e risulta sconsigliata negli ictus di gravità lieve o moderata”* (19). *“Va invece indirizzata a quei pazienti in stato di ipossia documentata dall’emogasanalisi o in stato di desaturazione alla pulsossimetria (SatO₂ < 92%)”*. In generale la somministrazione di O₂ a 2-4 L/min, migliora lo stato di ossigenazione ematica e risulta sufficiente per la correzione dell’ipossiemia moderata in assenza di alterazioni del respiro (19).

Anche secondo le linee guida ACLS (20), *“personale preospedaliero e ospedaliero dovrebbe somministrare O₂ supplementare a pazienti ipossiemicici (ad esempio con SatO₂ < 92%, raccomandazione questa di Classe I), o a quelli con SatO₂ non nota”*. Poi però lascia un dubbio: *“i clinici possono considerare di somministrare O₂ a pazienti che non sono ipossiemicici (raccomandazione di Classe IIb)”*.

Dubbio è pure il ruolo dell’O₂ nelle emergenze ostetriche e in molti avvelenamenti (a meno che non siano presenti shock e ipossiemia), così come è tutto da provare che l’O₂ allevia la dispnea in pazienti non ipossiemicici.

In questo contesto, sono benvenute indicazioni circa l'uso dell'O₂ in emergenza.

La novità alla base di queste linee guida è che l'O₂ prescritto deve essere somministrato sino al raggiungimento di un obiettivo di saturazione stabilito e la concentrazione di O₂ variata per mantenere un intervallo predeterminato, così come si aggiusta il dosaggio di insulina con un obiettivo glicemico (8).

La filosofia delle linee guida è di ottenere livelli di O₂ fisiologici piuttosto che sopra la norma, eccetto che in alcune circostanze (esempio paradigmatico è l'intossicazione da monossido di carbonio, in cui l'iperossiemia, raggiunta respirando O₂ al 100%, è vero e proprio antidoto, riducendo l'emivita della COHb da 4-5 ore a circa 40 minuti).

In sintesi, il target di saturazione di O₂ raccomandato è 94-98% se il paziente non è ipercapnico o a rischio di ipercapnia dove è suggerito un obiettivo inferiore (SatO₂ 88-92%).

E' enfatizzata l'importanza di stabilire e risolvere la causa dell'ipossia (correggere l'anemia, migliorare la gettata cardiaca, correggere ipoventilazione e alterazioni di ventilazione/perfusione).

La somministrazione di ossigeno e il monitoraggio della saturazione, quinto parametro vitale, devono essere registrati e documentati.

L'aderenza alle linee guida, migliore se queste sono semplici e basate su target di SatO₂, piuttosto che su quantità di flusso di ossigeno o sull'uso di appositi strumenti, implica la disponibilità del pulsossimetro, e la conoscenza dei suoi potenziali limiti (vedi tab. 1).

Tab. 1: pulsossimetro e misura della saturazione di O₂ (21)

Quando la SatO₂ è > 60%, il pulsossimetro può errare dell'1-2%, ma vari fattori ne limitano efficacia e accuratezza della lettura: un'alterata perfusione locale (pazienti ipotermici o trattati con vasopressori), la luce ambientale, soprattutto se fluorescente (effetto eliminabile posizionando un telino sopra lo strumento), lo smalto sulle unghie (soprattutto se blu), l'anormalità dell'emoglobina e una PO₂ elevata.

La carbossiemoglobina eleva falsamente la saturazione poiché viene letta dallo strumento come ossiemoglobina. Al contrario la metaemoglobina abbassa falsamente la saturazione (a livelli elevati, come può avvenire a seguito del trattamento dell'avvelenamento da cianuri, il pulsossimetro leggerà una SatO₂ dell'85%, a prescindere dall'attuale ossigenazione ematica).

Da ricordare che quando viene usato O₂ supplementare, il pulsossimetro non offre una misura adeguata della ventilazione: un paziente in O₂ al 50%, può aumentare la PaCO₂ oltre i 230 mmHg prima che la saturazione si riduca sotto il 90% [$PaO_2 = (713)(0.5) - 230/0.8 = 356 - 287 = 69$]

Una nota interessante contenuta nella sezione delle linee guida inglesi riguarda la fisiopatologia dell'ipercapnia in pazienti BPCO e altri a rischio di ipoventilazione. Nelle linee guida è corretta un'altra troppo semplice ipotesi, insegnata nei libri di testo sino a poco tempo fa, secondo cui la causa della progressiva ipercapnia è l'iperossigenazione che riduce il drive respiratorio mantenuto dall'ipossia. Già sin dagli anni '60 l'ipotesi del "drive ipossico" era proposta solamente in congiunzione con un'alterazione dell'equilibrio di ventilazione perfusione. In pazienti BPCO, in regioni poco ventilate l'ipossia crea una vasocostrizione nei capillari polmonari per bilanciare la perfusione; la supplementazione di O₂ limita la vasocostrizione e vasodilata i capillari, alterando l'equilibrio creatosi (1-2). Emerge oggi un quadro più complesso e credibile che enfatizza anche il ruolo dell'acidosi e della stessa ipercapnia nella riduzione della ventilazione minuto.

Al sito della British Thoracic Society, è disponibile una versione sintetica delle raccomandazioni (18).

Implementare le nuove linee guida e modificare la pratica professionale di molti richiederà educazione, risorse e un cambio nella cultura dell'ossigeno, per il quale è necessario si accettino i potenziali danni causati dall'iperossigenazione (8).

In Italia? Si continuerà a gestire l'O₂ come sempre fatto, magari con uno sguardo all'estero.

Bibliografia

- (1) O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG on behalf of the British Thoracic Society. "BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients." *Thorax* 2008;63(Suppl VI):vi1-vi68
- (2) New A. "Oxygen: kill or cure? Prehospital hyperoxia in the COPD Patient." *Emerg Med J* 2006;23:144-146
- (3) Hale KE, Gavin C and O'Driscoll BR. "Audit of oxygen use in emergency ambulances and in a hospital emergency department." *Emerg Med J* 2008;25:773-776
- (4) Austin MA, Wood-Baker R. "Oxygen therapy in the pre-hospital setting for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3
- (5) Eiser DN. "Comparison of controlled oxygen with standard oxygen therapy for COPD patients during ambulance transfer to hospital." London Ambulance Service NHS Trust 2004:Ongoing. [: N0352136077]
- (6) Elliott DM. "A prospective randomised controlled trial of oxygen targeted to maintain an oxygen saturation between 88 and 92% compared with standard therapy for patients with COPD during ambulance transfer to hospital." Leeds Teaching Hospitals NHS Trust 2004:Ongoing. [: N0436146646]
- (7) NICE (National Institute for Clinical Excellence). "Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care." Issue date: february 2004, www.nice.org.uk/Guidance/CG12
- (8) Leach RM, Davidson AC. "Use of emergency oxygen in adults" *BMJ* 2009;338:a2790. 366-367
- (9) Linee guida ACLS. "Part 8: stabilization of the patient with acute coronary syndromes." *Circulation* 2005; Issue 24 Supplement ;112:IV-89-IV-110
- (10) Madias JE, Madias NE, Hood WB Jr. "Precordial ST-segment mapping: 2: effects of oxygen inhalation on ischemic injury in patients with acute myocardial infarction." *Circulation* 1976;53:411- 417
- (11) [Beasley R](#), [Aldington S](#), [Weatherall M](#), [Robinson G](#), [McHaffie D](#). "Oxygen therapy in myocardial infarction: an historical perspective." *J R Soc Med* 2007 Mar;100(3):130-3
- (12) Rawles JM, Kenmure AC. "Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction." *BMJ* 1976;1:1121-3
- (13) McNulty PH et al. "Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients undergoing cardiac catheterization." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(3):H1057-H1062
- (14) Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, Weatherall M, Beasley R. "Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: systematic review." *Heart* 2009;95:198-202
- (15) New Zealand Branch of the Cardiac Society of Australia and New Zealand. "STelevation myocardial infarction: New Zealand management guidelines." *N Z Med J* 2005;118:U1680
- (16) The Task Force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation." *Eur Heart J* 2008; 29: 2909 - 2945
- (17) Danchin N and Chemla D. "Challenging doctors' lifelong habits may be good for their patients: oxygen therapy in acute myocardial infarction." *Heart* 2009;95(3):176-177
- (18) Spread (Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion). "Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento." V Edizione 2007. www.spread.it
- (19) Ronning OM, Guldvog B. "Should stroke victims routinely receive 6 supplemental oxygen. A quasi-randomized controlled trial." *Stroke* 1999;30:2033-7
- (20) Linee guida ACLS. "Part 9: adult stroke" *Circulation* 2005; Issue 24 Supplement; 112:IV-111-IV-120
- (21) Grogan Kelly L, Pronovost Peter, "Chapter 26. Blood Gases: Pathophysiology and Interpretation." *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 6th Edition
- (22) British Thoracic Society. "Guideline for emergency oxygen use in adult patients: executive summary." October 2008. www.brit-thoracic.org.uk (In guidelines and statements)

Quando un rappresentante farmaceutico vuota il sacco: cosa ci insegna la vicenda del Neurontin.

A cura di Giovanni Peronato (UOS Reumatologia Ospedale S.Bortolo Vicenza)

I vecchi farmaci svaniscono nel nulla, qualche volta però ci lasciano un'eredità sorprendente. Inizia così l'editoriale del NEJM del 8 gennaio scorso (1). Uno degli autori, M. Steinman, torna così a scrivere del Neurontin, delle cui vicende commerciali e legali si era già estesamente occupato (2). Il gabapentin, brevettato nel 1977 da Warner Lambert, consociata Parke-Davis, venne commercializzato dal 1993 come Neurontin. Le indicazioni ufficiali registrate alla FDA ne prevedevano l'impiego come antiepilettico di seconda linea, per crisi convulsive parziali complesse, alla posologia massima 1800 mg die.

Nonostante gli usi così limitati i profitti delle vendite crebbero enormemente, dai 98 milioni del 1995 ai quasi 3 miliardi di dollari del 2004, quando il farmaco venne 'abbandonato' per scadenza brevetto e comparsa dei generici.

Un antiepilettico di seconda scelta che diventa blockbuster, com'è possibile?

Non saremo forse mai giunti a conoscenza dei meccanismi di questo 'miracolo' se nell'aprile 1996 il destino non avesse portato in Warner Lambert un giovane microbiologo, David Franklin.

Fresco di studi ad Harvard, venne assunto come collaboratore scientifico e in soli 4 mesi di tirocinio si accorse che il suo lavoro sarebbe consistito essenzialmente nel mentire ai medici. Durante le visite avrebbe dovuto illustrare falsi requisiti del Neurontin, così da spingere le prescrizioni, in gran parte per indicazioni off label. Gli venne spiegato di arrivare a suggerire fino a 4800 mg die, cercando di non accennare mai agli effetti collaterali. Il dr Franklin non accettò un ruolo siffatto e appena raccolta una documentazione sufficiente, quattro mesi dopo, nell'agosto 1996, denunciò la Parke-Davis.

Ebbe così inizio un processo clamoroso conclusosi nel maggio 2004. Pfizer che nel frattempo aveva acquisito Parke-Davis nel 2000, venne condannata a pagare una ammenda pari 430milioni di dollari. Dopo la sentenza un portavoce dichiarò alla stampa che Pfizer era del tutto ignara delle vicende e non responsabile di quanto avvenuto prima della acquisizione di Warner-Lambert.

Il caso giudiziario era stato incentrato sulle prescrizioni off label, vietate negli USA dal Food, Drug and Cosmetic Act e non sul modo spregiudicato con il quale ciò era avvenuto. Si poteva chiudere un occhio su alcune pratiche di marketing se non legali, almeno consolidate nell'ampia 'zona grigia' della legalità di fatto (2).

Come venivano invitati i medici a prescrivere Neurontin?

Le occasioni potevano derivare da seminari, incontri ECM, colazioni di lavoro, arruolamento di esperti, ma soprattutto dalla pubblicità porta a porta. Secondo quanto testimoniato dal dr Franklin, il responsabile anziano del settore marketing così si esprimeva durante un meeting con i giovani assunti: "fuori di qui, ogni santo giorno a vendere il Neurontin... stringere la mano ai medici e sussurrare intanto alle loro orecchie - Neurontin per il dolore, Neurontin in monoterapia, Neurontin per il disturbo bipolare, Neurontin per ogni occasione- ..." (3).

Questo ed altro nelle oltre 8000 pagine di documenti prodotti nel primo processo dai quali emergono nel dettaglio strategia e tattica usate (4).

Basandosi su questi un gruppo di ricercatori dell'università di S. Francisco ha studiato le modalità con cui venivano contattati i medici. Le visite, avvenute tra il 1995 e il '99, non duravano in media più di 5 minuti, nel 40% dei casi erano incentrate su indicazioni off label del Neurontin e ottenevano in più della metà dei casi ottenevano la promessa di un incremento di prescrizione (5).

Un altro settore di intervento era legato ai cosiddetti leader di opinione, attentamente selezionati nelle università e ripagati con somme che arrivarono a superare i 150mila dollari in 4 anni. Venne attuata una vera e propria strategia di mercato per fare del Neurontin il farmaco di punta per il

disturbo bipolare ed il dolore neuropatico.

Il programma di marketing prevedeva la ricerca di medici ad alta attività prescrittiva, individuati nelle comunità locali attraverso incontri capillari. Dovevano essere disponibili a diventare 'consulenti'. Una volta scelti venivano spesati e condotti in amene località di villeggiatura, dove venivano loro illustrati gli usi alternativi del Neurontin. I pagamenti a queste migliaia di 'consulenti' erano fatti anche con fondi non dichiarati in bilancio. Così il prodotto venne spinto attraverso messaggi educazionali, pubblicazioni, ricerca a scopo promozionale, teleconferenze con moderatori pagati in 4 anni fino a 176mila dollari.

Il Neurontin ebbe un valido sostegno dalla pubblicazione di lavori in gran parte 'addomesticati'. Parke Davis era preoccupata perché il brevetto del Neurontin sarebbe scaduto nel dicembre 1998 e registrare altre indicazioni sarebbe stato troppo complesso e costoso. Si pensò allora di sfruttare le pieghe della legge che non impediva di distribuire articoli incentrati su usi alternativi del farmaco, purché scritti da terze parti e su richiesta del medico. Vennero pagati autori esterni per lavori scritti in realtà da personale Pfizer, e affidati ad organizzazioni terze solo per la pubblicazione. Nella documentazione processuale si ritrovano almeno 10 articoli giunti così alle riviste scientifiche. In questo modo le prescrizioni off label del Neurontin crebbero fino ad arrivare al 78% del totale (6).

Dopo il primo processo ed una multa così salata Pfizer poteva giudicare conclusa la vicenda Neurontin, ma non è stato così. Una nuova azione legale, condotta dallo stesso giudice, Thomas Green, è iniziata subito dopo la disamina di altri documenti interni. Questi, oltre a confermare l'uso off label del Neurontin, comproverebbero come Pfizer, al contrario di quanto si affrettava a dichiarare dopo il processo, fosse pienamente a conoscenza dell'inefficacia del farmaco per molte condizioni per le quali lo pubblicizzava così attivamente.

L'eco di tutto ciò è rimbalzato ampiamente sulla stampa statunitense. Il dr John Abramson, docente ad Harvard e perito al processo, ha commentato come alterando le regole del gioco il marketing possa facilmente sconfiggere la ricerca scientifica ed ha aggiunto che l'unico modo per fare del Neurontin un blockbuster era quello di commercializzarlo per indicazioni per le quali non era efficace (7). "C'è stata una spregiudicata manipolazione di dati che i medici pensano siano veridici, i medici devono potersi fidare, non possono andare a cercare la letteratura di tutto ciò che prescrivono, ma Pfizer conosceva bene quei dati e sapeva come manipolarli".

Uno dei periti al processo, la epidemiologa Kay Dickersin, della Johns Hopkins Bloomberg school of Public Health, analizzando alcuni studi sponsorizzati ha rilevato la presenza di una strategia editoriale atta a convincere i medici dell'efficacia del Neurontin attraverso falsa presentazione o soppressione dei dati. Su 21 studi da lei analizzati, cinque erano positivi e sedici negativi, cioè non dimostravano l'efficacia del Neurontin. Dei cinque studi positivi, quattro vennero pubblicati integralmente, mentre dei sedici negativi ne furono pubblicati solo sei, due dei quali in forma sintetica (8).

L'esempio forse più interessante di trial manipolato è rappresentato dal cosiddetto studio "Backonja" dal cognome di uno degli autori, neurologo all'Università Wisconsin-Madison. Lo studio si proponeva di valutare l'efficacia del Neurontin sul dolore neuropatico con posologie elevate, fino a 3600 mg die. Il disegno prevedeva la cecità che venne inficiata dall'abbandono di circa la metà dei pazienti. Gli effetti collaterali, sonnolenza e vertigine, potevano suggerire infatti l'essere in trattamento attivo. Nicholas Jewell, biostatistico all'università di Barkley, rianalizzando lo studio come perito di parte, ha scritto che l'efficacia apparente del Neurontin scompariva quando questo bias di cecità veniva eliminato (9). Vi furono altri tre studi sul dolore neuropatico, tutti negativi e noti a FDA. Anche consulenti interni alla compagnia farmaceutica confermarono che il farmaco non funzionava per questa indicazione, ma Pfizer ignorò i dati e tirò diritto. Così in uno studio si cambiarono le conclusioni da "modesto miglioramento" a "riduzione sostanziale" del dolore. Un altro studio la cui conclusione era "non differenza significativa" scatenò un ridda di e-mail interne del tipo "possiamo limitare i danni ritardando la pubblicazione il più a lungo possibile", come ebbe a scrivere John Marino, market executive presso Pfizer nel 2000 ad Angela Crespo,

senior manager per il Neurontin (7).

Il problema del bias di pubblicazione è stato oggetto di una recente analisi apparsa sul NEJM. Di 74 studi registrati alla FDA, riguardanti l'uso di antidepressivi, il 31% non è stato mai pubblicato. Di 38 studi con esito positivo a parere FDA solo uno non venne pubblicato. La gran parte degli studi negativi non arrivò alla stampa, tre vennero pubblicati di fatto come negativi, di altri furono alterate le conclusioni e rese favorevoli al farmaco testato. In conclusione del 94% dei trials pubblicati come positivi solo il 51% lo era veramente secondo il parere FDA. Le alterazioni atte a mostrare positivi studi che non lo erano riguardavano il 34% dei farmaci testati (range per singola molecola da 11 a 69%) (10).

Non è la prima volta che una ditta farmaceutica addotta metodi spregiudicati per promuovere i suoi prodotti. Lo studio ADVANTAGE è stato citato come esempio di *seeding trial* (studio di disseminazione), creato cioè appositamente per favorire l'uso di un farmaco appena uscito, in quanto avrebbe spacciato per ricerca scientifica una mera operazione di marketing del Vioxx (11). Così è avvenuto per lo studio ENHANCE, giudicato in un editoriale di JAMA come semplice operazione di lancio del Vytorin (12).

Il danno creato da questo tipo di marketing è immenso, sia per i privati che per le organizzazioni pubbliche come il Medicare. Meredith Rosenthal, docente alla Harvard School of Public Health di Boston, ha prodotto come consulente dell'accusa un documento di oltre 120 pagine nel quale è arrivata a documentare 43 milioni di prescrizioni riguardanti il Neurontin. Una promozione illegale, per usi non ammessi e/o per posologie superiori a quella registrata di 1800 mg die (13).

L'aspetto più disgustoso di questa vicenda è il numero di persone e di istituzioni coinvolte: ospedali, università, medici e ricercatori fino a FDA, accusata di aver fallito il suo mandato non intervenendo per tempo.

Questo è potuto accadere perché le tattiche di mercato sono percepite come semplice "*business as usual*". Gran parte di questo mercato è stato sostenuto con iniziative che dovrebbero essere indipendenti dal controllo dell'industria, come l'aggiornamento dei medici, ed invece in un documento aziendale della Parke-Davis è stato scritto che è proprio "l'educazione medica che fa funzionare il mercato" (5).

Il 14 gennaio scorso FDA ha emesso nuove linee guida che permettono ai rappresentanti del farmaco e di prodotti medicali, seppure con alcune restrizioni, di distribuire liberamente ai medici letteratura riguardo gli usi off label dei loro prodotti (14).

Profeticamente Henry Waxman, rappresentante al Congresso per la California, membro della commissione commercio, appena visionata la bozza del documento nel febbraio 2008, dichiarò alla stampa che i cambiamenti introdotti dalla FDA avrebbero minato dalle fondamenta i parametri cui le compagnie farmaceutiche dovrebbero sottostare per comprovare che ogni nuova indicazione dei loro farmaci è sicura ed efficace (15).

A conclusione il lascito del Neurontin viene riassunto in tre punti dall'editorialista del NEJM (1). Primo, vigilare perché sotto l'aspetto della ricerca e didattica si può insinuare una mera azione di marketing, il cui potere di corruzione arriverebbe ad inquinare tanto il mondo scientifico che la pratica quotidiana della medicina. Secondo, queste strategie illegali e sofisticate di mercato possono coinvolgere e manipolare in maniera inconscia tutto il cammino del farmaco, da medico che lo prescrive su e su fino agli organismi regolatori. Terzo, è necessaria una azione drastica perché non si ottengano più profitti illegali nel campo della scienza e medicina.

Parole sante, ma che sembrano gridate al vento. Solo alcuni giorni dopo essere state pubblicate si è conclusa la vicenda giudiziaria che ha visto Eli Lilly pagare una ammenda di 1.2 miliardi di dollari proprio per prescrizioni off label di Zyprexa (16).

BIBLIOGRAFIA

1. Landefeld C.S. et al. "The Neurontin Legacy — Marketing through Misinformation and Manipulation." N Engl J Med 2009; 360:103-6

2. Steinman MA. et al. "Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents." *Ann Int Med* 2006;145:284-293
 3. <http://dida.library.ucsf.edu/pdf/rab00a10> - pag 11
 4. disponibili al sito www.dida.library.ucsf.edu
 5. Steinman MA et al. "Characteristics and Impact of Drug Detailing for Gabapentin." *PLoS Med* 2007; 4(4): e134 doi:10.1371/journal.pmed.0040134
 6. Whistleblower LJ. "Charges drug company with deceptive practices." *BMJ* 2003;326:620
 7. Kowalczyk L. "E-mails suggest Pfizer tried to suppress study on drug." *Boston Globe*, oct 10 2008
http://www.boston.com/news/local/articles/2008/10/08/e_mails_suggest_pfizer_tried_to_suppress_study_on_drug/
 8. Saul S. "Experts Conclude Pfizer Manipulated Studies." *The New York Times* oct 8, 2008
<http://www.nytimes.com/2008/10/08/health/research/08drug.html>
 9. Carmichael M. "Pfizer's Headache. Lawsuit charges drugmaker was deceptive about Neurontin." *Newsweek* oct 8, 2008 <http://www.newsweek.com/id/162906/page/2>
 10. Turner EH. et al. "Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent." *Efficacy. N Engl J Med* 2008; 358:252-260
 11. pays record \$1.4bn for promoting off-label use of olanzapine." *BMJ* 2009;338:191
 12. Hill KP. "The ADVANTAGE Seeding Trial: A Review of Internal Documents." *Ann Intern Med.* 2008;149:251-258.
 13. Greenland P. and Donald Lloyd-Jones D. "Critical Lessons From the ENHANCE Trial." *JAMA* 2008;299(8):953-955
 14. <http://dida.library.ucsf.edu/pdf/oxx18j10>
 15. Food and Drug Administration. Guidance for industry. January 2009. Available at: <http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html>
 16. Reperibile su Medscape <http://www.theheart.org/article/933731.do>
- Kmietowicz Z. "Eli Lilly

Nota della redazione.

Che cosa significa essere migranti in Italia? Per capirlo bisogna passare dalla BBC (Card-board-city for italian migrant).

Guardate la città di cartone, in cui vivono 650 persone senza elettricità ed acqua potabile, standard peggiori di quelli minimi previsti per i campi rifugiati (1). In Italia, da anni c'è chi si occupa di questo problema collettivamente rimosso (2). Ci accontentiamo di mangiare buone arance e ottimi pomodori a poco prezzo, senza pensare alle condizioni di vita di chi li raccoglie (3-4).

Dopo 30 secondi di pubblicità, accesso gratuito al video. Buona visione:

<http://news.bbc.co.uk/2/hi/europe/7908910.stm>

Bibliografia

1. Medecins Sans Frontieres. "Refugee Health. An approach to emergency situations." Macmillan Edition 2008
2. http://www.medicisenzafrontiere.it/cosafacciamo/dettaglio_missione.asp?id=20
3. "Una stagione all'inferno", rapporto msf, indagine sulle condizioni di salute, di vita e di lavoro degli immigrati impiegati come lavoratori stagionali nelle regioni del Sud Italia.
4. http://www.medicisenzafrontiere.it/cosafacciamo/dettaglio_missione.asp?id=20
5. Il reportage del Guardian è del dicembre 2006. Purtroppo, a dicembre 2008, dopo due anni, è ancora assolutamente attuale: <http://www.guardian.co.uk/world/2006/dec/19/italy.ethicalliving>
6. Reportage fotografico: <http://www.guardian.co.uk/slideshow/page/0,,1975338,00.html>