

n° 94 ottobre 2009

## Indice

### Review e linee guida

- When to suspect child maltreatment: summary of NICE guidance. Julia Saperia, *et al*, on behalf of the Guideline Development Group and Technical Team. *BMJ* 2009;339:b2689 (230-2)
- Are we closer to a new strategy in the treatment of cardiac arrest? Pytte M. *Resuscitation* 2009; 80: 613-614.
- Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: Review and compilation of recent experiences. Emily Sagalyn, *et al*. *Crit Care Med* 2009;37S:S223-6

### Lavori

- Pharmacodynamic Effect and Clinical Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel with or without a Proton-Pump Inhibitor: an Analysis of Two Randomised Trials. Michelle L O'Donoghue, *et al*. *Lancet* 2009; 374: 989-996
- Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. Witze Laméris, *et al*, on behalf of the OPTIMA study group. *BMJ* 2009;339:b2431 (online first:1-8)
- Passive oxygen insufflations is superior to bag-valve-mask ventilation for witnessed ventricular fibrillation Bentley J. Bobrow *et al* *Ann Emerg Med* 2009; article IN PRESS (doi:10.1016/j.annemergmed.2009.06.011)
- Cardiac Troponin I Elevation in Hospitalized Patients Without Acute Coronary Syndromes. Miry Blich *et al*. *AM J Cardiol* 2008; 101: 1384-1388
- Relation of Adult-Onset Asthma to Coronary Heart Disease and Stroke. Stephen J. Onufrak *et al*. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1247-1252

### Aggiornamenti

- Protezione gastrica con PPI nei Pz in terapia antia aggregante con clopidogrel. A cura di Rita Previati
- Pubblicità ai farmaci. Una volta si chiamava réclame. A cura di Eleonora Belletti e Luca Iaboli

**Direzione Redazionale:** Mauro Fallani<sup>1</sup> [mauro.fallani@sanita.marche.it](mailto:mauro.fallani@sanita.marche.it) Andrea Fabbri<sup>2</sup>  
[dr.andrea.fabbri@gmail.com](mailto:dr.andrea.fabbri@gmail.com)

**Redazione:** Carlo Arrigo<sup>3</sup> [carrigo@vodafone.it](mailto:carrigo@vodafone.it) Rodolfo Ferrari<sup>4</sup> [dr.rofer@libero.it](mailto:dr.rofer@libero.it) Luca Iaboli<sup>5</sup>  
[liaboli@hotmail.com](mailto:liaboli@hotmail.com) Rita Previati<sup>6</sup> [preri@libero.it](mailto:preri@libero.it)

<sup>1</sup>U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza ASUR Marche Zona Territoriale 3 Fano, <sup>2</sup>Dipartimento Emergenza, Presidio Ospedaliero Morgagni-Pierantoni, Azienda USL di Forlì, <sup>3</sup>DEA Montichiari (BS), <sup>4</sup>DEA S.Orsola-Malpighi Bologna, <sup>5</sup>DEA Carpi, <sup>6</sup>DEA Ferrara

i numeri già usciti sono disponibili all'indirizzo

<http://www.simeu.it/regioni/EmiliaRomagna/index.html>

## • Review e linee guida

**When to suspect child maltreatment: summary of NICE guidance.** Julia Saperia, *et al*, on behalf of the Guideline Development Group and Technical Team. **BMJ 2009;339:b2689 (230-2)**

Poche pagine, chiare, dirette e suggestive, che meritano senza dubbio la lettura completa. I maltrattamenti sui bambini possono presentarsi in modi e forme e con aspetti estremamente variegati, e come tali giungere all'attenzione dei professionisti della sanità. Le conseguenze fisiche e psicologiche per la persona, sia nella fase dello sviluppo che per l'età adulta, possono essere letali o comunque devastanti sia sul breve che sul lungo termine. Il maltrattamento infantile è ad oggi sottovalutato, sotto-riconosciuto e sotto-riportato in ambiente medico; con l'obiettivo di correggere questo atteggiamento le recenti linee guida del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) intendono elevare il livello di attenzione, consapevolezza e conoscenza al riguardo, e fornire un supporto ed un orientamento ai professionisti non specialisti per rimuovere gli ostacoli che limitano la capacità di identificare i bambini che potrebbero essere vittima di maltrattamento o per cui sia opportuna o indispensabile un'ulteriore e più accurata valutazione per confermare o escludere abusi e o privazioni, evitando ulteriore danno ed ingiustificati ritardi nell'intervento.

E' necessario ascoltare ed osservare, cercare una spiegazione plausibile, registrare i dati, le osservazioni, le valutazioni, le azioni e gli esiti del caso, così come mostrato nell'algoritmo di riferimento. I punti chiave rimarcati nel documento sono le caratteristiche fisiche (vengono in particolare sottolineati gli aspetti e le caratteristiche peculiari di traumatismi seri, particolari o inusuali privi di una giustificazione o spiegazione credibile), i segni e sintomi di abuso sessuale (malattie a trasmissione sessuale, gravidanza, atteggiamenti e comportamenti sessualmente orientati), la presentazione clinica (nell'accedere ai servizi sanitari, nei sintomi e nelle versioni riportati con discrepanze, nelle assenze e nel rendimento scolastici imputati a cause di salute, nelle stigmate peculiari di malattia), segni di trascuratezza ed abbandono (eventi imputabili a mancanza di sorveglianza, scadute condizioni igieniche e della dentatura, situazione domiciliare insoddisfacente per igiene e sicurezza, mancata disponibilità di adeguata alimentazione e cure mediche). Allo stesso modo è indispensabile un'attenta valutazione dello stato del bambino dal punto di vista emotivo, comportamentale e nelle interazioni interpersonali (in particolare quando sproporzionati rispetto all'età, allo sviluppo e nelle risposte e reazioni agli eventi), soprattutto riguardo agli elementi salienti che emergono nel rapporto tra il genitore ed il bambino (forme di manifestazione di affettività, ostilità, aspettative, disciplina, abuso, disputa, socializzazione, isolamento, complicità, coinvolgimento in attività illegali).

Il messaggio è “considerare” e “sospettare”, secondo il diverso livello di allarme degli elementi che innescano il dubbio. Considerare significa che il maltrattamento è una possibile spiegazione e va incluso nelle diagnosi differenziali; bisogna allora escludere il maltrattamento, mantenere il caso sotto stretta osservazione, o passare al vero e proprio sospetto. Sospettare significa un elevato livello di preoccupazione e possibilità di maltrattamento senza che se ne abbiano le prove obiettive; ciò può portare ad una procedura di indagine che può esitare in provvedimenti di protezione per il bambino, nell'offerta di servizi di supporto sociale alla famiglia, o nel riconoscimento di una spiegazione alternativa della condizione iniziale di sospetto.

Migliorare la qualità del riconoscimento di condizioni a rischio può portare a far sì che il bambino maltrattato possa essere indirizzato a servizi specifici per un'ulteriore approfondimento della situazione e per la protezione da ulteriori maltrattamenti.

**Commento di Rodolfo Ferrari**

## **Are we closer to a new strategy in the treatment of cardiac arrest? Pytte M. Resuscitation 2009; 80: 613-614.**

Molti lavori valutano i meccanismi cellulari e molecolari che stanno alla base della cosiddetta "sindrome post arresto", che comprende quell'insieme di disfunzioni miocardiche e cerebrali connesse con l'ischemia e la successiva riperfusione che fa seguito al ROSC. La sindrome post arresto comprende molti aspetti in comune con la risposta infiammatoria sistemica che si ha in corso di sepsi, compreso modifiche nelle citochine e endotossine circolanti. Nell'obiettivo di ridurre il danno cellulare post arresto rientra ad esempio l'ipotermia terapeutica, ormai accettata come strategia efficace. In questo editoriale di Resuscitation vengono ricordati anche alcuni fattori di crescita, probabilmente utili a questo scopo. Fra questi, l'eritropoietina ha evidenziato effetti positivi, con riduzione dell'area infartuale, durante alcuni studi sperimentali su modelli in vitro in cui era stata indotta una ischemia miocardica distrettuale. L'eritropoietina protegge poi i neuroni dal danno ischemico in modelli sperimentali di stroke. Sulla base di questi dati, l'eritropoietina è stata studiata anche nell'ambito dell'arresto cardiaco. Già nel 2007 sull'Am J Ther era uscito un lavoro in cui è stata evidenziata nei ratti una più alta pressione di perfusione coronarica durante rianimazione cardiopolmonare se veniva somministrata eritropoietina. Purtroppo però il primo studio pubblicato su pazienti rianimati da arresto cardiaco (Resuscitation 2008; 80:631-637) non ha evidenziato effetti positivi dell'eritropoietina sull'outcome neurologico rispetto a casi controllo. Nel 2009 comunque altri lavori sono stati pubblicati a dimostrazione dell'interesse per la ricerca di nuove strategie per migliorare la perfusione e il metabolismo post ROSC. Sullo stesso numero di Resuscitation in cui è pubblicato questo editoriale (Resuscitation 2009;80: 631-637) è riportato uno studio in cui i pazienti trattati con eritropoietina endovenosa entro i primi 2 minuti di rianimazione avanzata presentavano una percentuale maggiore di ROSC, ricoveri in terapia intensiva e sopravvivenza. Anche se non vengono fornite indicazioni sulla qualità della RCP somministrata, questi dati sono comunque significativi e alimentano un dibattito che probabilmente offrirà nuove indicazioni già nelle linee guida 2010.

Conclusioni. Mentre non esistono dubbi sull'efficacia della rianimazione cardiopolmonare e delle defibrillazione per l'outcome da arresto cardiaco, sul versante farmacologico esistono tuttora molti limiti. Ho riportato questo articolo, anche se non di immediato impatto pratico, per ricordare come il dibattito internazionale sia alla continua ricerca di strumenti che migliorino la perfusione e riducano il danno ipossico. Può essere che anche l'eritropoietina possa essere in un immediato futuro parte di questi strumenti disponibili nell'urgenza.

**Commento di Rita Previati**

## **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: Review and compilation of recent experiences. Emily Sagalyn, et al. Crit Care Med 2009;37S:S223-6**

La capacità dell'ipotermia terapeutica (TH) di migliorare sopravvivenza ed esito neurologico dopo arresto cardiaco è stata dimostrata da trial clinici svolti nei grandi centri, ma l'estensione della metodica sta avvenendo più lentamente di quanto raccomandato dalle linee guida presenti al riguardo dal 2005. In questo lavoro si analizzano le esperienze, al di fuori dei grossi trial, pubblicate da centri variegati per caratteristiche, sia per protocolli organizzativi che per tecniche di raffreddamento. Si confermano i benefici dell'HT rispetto ai controlli normotermici sia sulla mortalità che sulle sequele neurologiche (OR combinato = 2.5, con 95% CI rispettivamente 1.8-3.3 e 1.9-3.4); la sopravvivenza alla dimissione nei casi di HT risulta del 59-65%, ed un esito neurologico favorevole (definito come funzione cerebrale sufficiente per eseguire le attività quotidiane o rientrare al lavoro in qualche forma) si ottiene nel 45-47%. Pur nella difficoltà di comparare i pochi dati disponibili (per materiali e metodi

non standardizzati), non emergerebbe alcuna sostanziale differenza tra soggetti trattati con HT e normotermici per quanto riguarda i principali eventi avversi (polmonite, sepsi, aritmie, sanguinamento, infezioni, brividi, coagulopatie, disionie). L'HT quindi sta confermando la propria efficacia nel mondo reale di per sé, in ambienti differenti, ed indipendentemente dalle tecniche di raffreddamento utilizzate.

**Commento di Rodolfo Ferrari**

## • **Lavori**

**Pharmacodynamic Effect and Clinical Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel with or without a Proton-Pump Inhibitor: an Analysis of Two Randomised Trials.** Michelle L O'Donoghue, et al. **Lancet** 2009; 374: 989-996

**Vedi anche l'aggiornamento curato da Rita Previati su questo numero**

Continua la discussione sul problema interazione farmacologica degli inibitori di pompa protonica (PPI) nei soggetti in terapia con tienopiridine (Clopidogrel, Prasugrel).

Background: Il Clopidogrel per essere efficace necessita di una bio-attivazione epatica ad opera del citocromo P450 in grado di attivare il recettore ADP P2Y delle piastrine circolanti. Analoga attivazione biochimica anche se più rapida viene seguita dal Prasugrel.

La necessità di una bio-attivazione rende le tienopiridine sostanze instabili e particolarmente vulnerabili alle interazioni farmacologiche, soprattutto in soggetti che assumono farmaci, in particolare PPI, statine, calcio antagonisti, o molecole che utilizzano cicli metabolici analoghi.

La discussione sul piano clinico di una possibile riduzione dell'effetto antiaggregante del Clopidogrel in caso di concomitante terapia con PPI è iniziata nel gennaio 2008 quando *Gilard* ha riportato i dati di uno studio clinico randomizzato, doppio cieco.

Studi successivi hanno poi specificato che l'interazione non riguardava l'intera classe dei PPI, ma solo l'Omeprazolo. Questo infatti con esclusione del Pantoprazolo e dell'Esomeprazolo sarebbe l'unico ad essere chiamato in causa sul piano biochimico, e senza conseguenze sul piano clinico. I risultati di questo studio risulterebbero gravati di significativi fattori di confondimento dipendenti dall'età avanzata dei soggetti trattati con PPI, da un maggior numero di co-morbidità e quindi da un profilo di rischio per eventi cardiovascolari più elevato rispetto ai soggetti non trattati con PPI. Tale effetto troverebbe conferma anche in un'analisi post-hoc dello studio CREDO in cui si dimostra che l'impiego dei PPI si associa ad un outcome peggiore indipendentemente dal trattamento con Clopidogrel. Causa le continue discussioni sul problema e in mancanza di certezze sia la Food and Drug Administration (FDA), che la European Medicines Agency (EMA) hanno preso posizione scoraggiando i clinici ad utilizzare l'associazione fra questi farmaci e limitandone l'uso in casi selezionati.

Il presente studio mette a confronto le popolazioni di due diversi studi randomizzati: un primo studio: PRINCIPLE (Prasugrel In Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation)-TIMI 44 e un secondo TRITON (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelets inhibition with Prasugrel)-TIMI38.

L'outcome principale considerato nel primo studio il grado di inibizione dell'aggregazione piastrinica a distanza di 6 ore dalla somministrazione verificata con metodo biochimico, nel secondo studio un end-point composito (morte per evento cardio-vascolare, infarto miocardico acuto, o stroke). Per entrambi l'indicazione alla prescrizione dell'inibitore di pompa veniva demandata a discrezione del clinico.

Il livello di associazione fra uso di inibitore di pompa e outcome clinici è stato verificato attraverso un modello di Cox dopo correzione per la propensione al trattamento (propensity score).

Nel primo studio PRINCIPLE-TIMI 44, 201 soggetti sottoposti ad una procedura in elezione di angioplastica coronarica sono stati randomizzati ad una terapia con prasugrel (102 casi) o ad un trattamento con alte dosi di Clopidogrel (99 casi). Dopo una dose di attacco di 600 mg

di Clopidogrel il livello di inibizione dell'attività piastrinica a distanza di 6 ore è risultato ridotto nei soggetti trattati con PPI (23.2% ± 19.5% vs. 35.2% ± 20.9%, P=0.02), mentre tale differenza risultava trascurabile dopo una dose di 60 mg di prasugrel (69.6% ± 13.5% vs. 76.7%±12.4%, P=0.054).

Nel secondo studio TRITON-TIMI 38, 13, 608 soggetti con sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati ad un trattamento con Prasugrel (6,813 casi) o Clopidogrel (6795 casi). In totale il 33% dei casi era in trattamento con PPI alla randomizzazione. I risultati non rilevavano associazioni fra il trattamento con PPI e maggior rischio di morte per evento cardio-vascolare, infarto miocardico acuto o stroke (adjusted hazard ratio PPI 0.94, 95%CI 0.80-1.11 o Prasugrel 1.00, 95%CI 0.84-1.20).

Conclusioni dello studio: i dati non chiariscono se esistano o meno effetti sfavorevoli all'impiego combinato di PPI e Clopidogrel/Prasugrel.

Ancora da chiarire: 1) per quale motivo la riduzione di efficacia sull'aggregazione piastrinica riportata dagli studi non si esprime con effetti sul piano clinico? Gli autori di questo ultimo studio infatti concludono in linea con i precedenti studi indicando che la perdita di attività antiaggregante sarebbe trascurabile e quindi insufficiente per procurare conseguenze sul piano clinico.

2) la aderenza alla terapia potrebbe essere un ulteriore elemento: la propensione alla terapia potrebbe essere maggiore nei soggetti arruolati in un trial randomizzati rispetto a quella della pratica clinica e questo potrebbe influenzare i risultati. I soggetti in terapia con PPI infatti sarebbero più intolleranti e meno disponibili al clopidogrel, causa la concomitanza di patologie in particolare quelle gastriche.

3) per quale motivo non si è mai dimostrato che i casi trattati con PPI presentano un maggior numero di eventi ischemici?. Nello studio TRITON-TIMI 38 i soggetti arruolati erano più giovani, un minor numero aveva il diabete, l'insufficienza renale cronica a confronto dei soggetti arruolati nei precedenti studi osservazionali. Le caratteristiche di questi soggetti infatti presentano un minor effetto sulla risposta piastrinica al clopidogrel. La presenza di questi fattori di rischio infatti potrebbe unitamente ai PPI giocare un ruolo sugli outcome clinici.

Conclusioni: l'interferenza fra tienopiridine e PPI è dimostrata o è ancora un'ipotesi? Dal punto di vista biochimico l'interazione è certamente dimostrata, mentre le eventuali conseguenze sul piano clinico ancora da verificare. Poiché la prudenza è comunque d'obbligo, l'atteggiamento ad oggi è stato quello di proporre l'impiego in casi selezionati.

**Commento di Andrea Fabbri**

### **Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. Witze Laméris, *et al*, on behalf of the OPTIMA study group. *BMJ* 2009;339:b2431 (online first:1-8)**

L'approccio diagnostico al dolore addominale acuto nel DEA prevede il ricorso alle metodiche di diagnostica per immagini in particolare con l'obiettivo di ridurre il numero di diagnosi mancate. Le diverse strategie devono tenere conto anche dei costi e dell'esposizione alle radiazioni, così come vari approcci sono stati proposti anche secondo età dei pazienti, BMI e localizzazione del dolore. In questo studio vengono analizzate 11 differenti strategie diagnostiche, dal confronto di dati multicentrici raccolti prospetticamente in 1021 soggetti giunti consecutivamente a DEA olandesi (per lo più indirizzati dal Medico di Medicina Generale) nell'arco di 21 mesi per dolore addominale acuto non traumatico (esclusi casi di shock emorragico da sanguinamento gastro-enterico o rottura dell'aorta addominale, la gravidanza, e tutti i casi in cui il medico abbia proceduto alla dimissione senza avvalersi di diagnostica strumentale), con attenzione particolare ai casi urgenti che hanno necessitato di trattamento nelle 24 ore, alle valutazioni effettuate da personale più esperto o in formazione specialistica, e a diagnosi ed esito finali valutati secondo il parere di un gruppo di esperti. La

dose di radiazioni associata ad una tomografia computerizzata (CT) per addome acuto è di circa 10 mSv, con rischio in un paziente di 25 anni di induzione di cancro pari a circa 1:900 e cancro fatale 1:1800 (rispettivamente 1:1500 e 1:2500 per un paziente di 50 anni); le informazioni diagnostiche che si ottengono da una CT vanno soppesate con il rischio di induzione di cancro e del rischio di cancro in assoluto; la risonanza magnetica in futuro potrà rappresentare un'alternativa.

Sono stati ricoverati 671 soggetti, dimessi 350 (di cui 19 ricoverati poco dopo); 483 individui sono stati trattati chirurgicamente; vi sono stati 14 decessi nel follow-up. La diagnosi di urgenza è stata posta in 661 casi (65%), con prevalenza di appendicite acuta e diverticolite acuta. La diagnosi clinica (con o senza Rx) ha dimostrato alta sensibilità e bassa specificità; l'aggiunta dell'ecografia (US) riduce i falsi positivi ma presenta ancora un 30% di casi urgenti non identificati (sensibilità 70% - tra 65 e 74%); la CT eleva la sensibilità all'89%. Pare allora preferibile per accuratezza e costi una strategia che preveda la CT non come prima istanza ma da riservare nei casi in cui l'US (raccomandata come prima indagine) sia risultata negativa o non diagnostica; tale approccio presenta una sensibilità superiore rispetto alla diagnosi clinica (94% versus 88%) ed un minor numero di casi urgenti non identificati rispetto alla sola CT (6% vs 11%); secondo i criteri condizionati dall'US, pertanto, con questa strategia la CT sarebbe utilizzata solo nel 49% dei casi, con riduzione dell'esposizione alle radiazioni rispetto agli altri protocolli diagnostici proposti.

**Commento di Rodolfo Ferrari**

### **Passive oxygen insufflations is superior to bag-valve-mask ventilation for witnessed ventricular fibrillation Bentley J. Bobrow et al Ann Emerg Med 2009; article IN PRESS** (doi:10.1016/j.annemergmed.2009.06.011)

L'arresto cardiaco (ACC) in ambiente extraospedaliero è una causa principale di morte negli Stati Uniti con stima variabile tra 166,000 e 310,000 eventi per anno. La sopravvivenza a lungo termine è tipicamente inferiore al 10%, ma recenti studi hanno dimostrato che l'utilizzo di nuovi protocolli può migliorarla significativamente con un migliore outcome neurologico. Pertanto, si è deciso di differire la gestione avanzata delle vie aeree (intubazione endotracheale - IOT) sostenendo in modo non invasivo la respirazione (maschera con reservoir ad alti flussi d'ossigeno) a favore delle compressioni toraciche efficaci e continue nel paziente in ACC testimoniato. Vari esempi di rianimazione cardiocerebrale vanno diffondendosi rapidamente, dal Wisconsin all'Arizona (USA) i protocolli utilizzati enfatizzano sempre più le compressioni toraciche con minime interruzioni, la ventilazione passiva, un tentativo singolo di defibrillazione con precoce somministrazione di adrenalina e differita IOT. Studi precedenti hanno spesso riportato l'eccessiva ventilazione durante la rianimazione di pazienti in ACC in ambiente extraospedaliero. Obiettivo di questo studio è stato mettere a confronto questi pazienti che hanno ricevuto compressioni toraciche con minime interruzioni ed iniziale ventilazione passiva vs pazienti rianimati con iniziale sistema maschera-pallone. Il protocollo di rianimazione consiste di 200 ininterrotte compressioni toraciche prima dello shock, 200 compressioni dopo lo shock, nel differire la IOT dopo tre cicli di 200 compressioni toraciche ed analisi del ritmo, somministrazione di adrenalina per via intravenosa od intraossea prima o durante il secondo ciclo di compressioni toraciche. Il personale dell'emergenza medica, nell'utilizzare il protocollo della ventilazione passiva eseguiva tre cicli di 200 compressioni toraciche ininterrotte alternate all'analisi del ritmo ed allo shock se indicato, successivamente, se idonea, veniva posizionata una via di management respiratoria avanzata (IOT). Outcome primario è stato determinare l'integrità neurologica del paziente alla dimissione dall'ospedale, outcome secondari sono stati il ritorno alla circolazione spontanea, la sopravvivenza al ricovero ospedaliero ed alla dimissione con favorevole outcome neurologico misurati mediante il Cerebral Performance Category (CPC) scale. I risultati sono stati ottenuti dall'analisi di 5,097 pazienti con ACC in ambiente

extraospedaliero che sono stati soccorsi tra il 1 gennaio 2005 ed il 28 settembre 2008 in Arizona. 1,019 pazienti sono stati trattati con minime interruzioni delle compressioni toraciche, di questi, 459 hanno ricevuto ventilazione passiva e 560 ventilazione con sistema maschera-pallone. L'integrità neurologica calcolata globalmente per tutti i pazienti sopravvissuti era sovrapponibile in entrambe le tipologie di ventilazione, differentemente, l'integrità neurologica nei pazienti con ACC testimoniato e ritmo defibrillabile che avevano ricevuto la ventilazione passiva risultava statisticamente superiore rispetto al sistema maschera-pallone, al contrario, nessun beneficio è stato visto in quei pazienti con ritmo non defibrillabile.

**Commento di Carlo Arrigo**

### **Cardiac Troponin I Elevation in Hospitalized Patients Without Acute Coronary Syndromes** Miry Blich et al. **AM J Cardiol 2008; 101: 1384-1388**

La troponina aumenta in diverse situazioni patologiche anche in assenza di una sindrome coronarica acuta-SCA concomitante. In questo studio sono stati studiati 883 Pz ospedalizzati con un aumento di livelli di troponina. I Pz sono stati classificati per presenza di SCA (562 PZ, 64,8%) o assenza di SCA (311, 35,2%) e successivamente seguiti con un follow-up con una mediana di 30 mesi. Il dato che emerge è il maggior rischio di morte in-hospital (hazard ratio 2.8, 95% confidence interval 2.0 to 3.8) o a lungo termine (hazard ratio 2.0, 95% confidence interval 1.6 to 2.5) dei Pz con elevazione della troponina in assenza di SCA.

**Commento di Mauro Fallani**

### **Relation of Adult-Onset Asthma to Coronary Heart Disease and Stroke.**

Stephen J. Onufrak et al. **Am J Cardiol 2008; 101: 1247-1252**

Nelle donne con asma ad esordio nell'età adulta il rischio di cardiopatia ischemica e stroke aumenta di due volte. L'asma ad esordio in età adulta risulta un fattore di rischio indipendente dagli altri fattori studiati (fumo, BMI, attività fisica); il rischio permane anche restringendo l'analisi alle donne non fumatrici.

**Commento di Mauro Fallani**

### **• Aggiornamenti**

### **Protezione gastrica con PPI nei Pz in terapia anti-aggregante con clopidogrel. A cura di Rita Previati**

**Vedi anche il commento di Andrea Fabbri su questo numero**

Attualmente molti pazienti con sindrome coronarica acuta sono trattati con clopidogrel, a cui spesso si associa un inibitore di pompa come gastroprotettore. Talvolta non solo questi pazienti sono trattati in acuto con tali farmaci, ma questa associazione viene prescritta anche alla loro dimissione dopo l'evento acuto. Negli ultimi due anni sono stati pubblicati vari lavori che valutano l'interazione fra questi due farmaci, soprattutto a proposito dell'effetto antiaggregante del clopidogrel. I primi due articoli citati non sono che due degli ultimi articoli pubblicati in letteratura al riguardo. Nel terzo breve articolo uscito su Am J Cardiol vengono rivisti e commentati i lavori sull'argomento, a riprova dell'interesse attuale che riveste, visto l'elevato numero di pazienti potenzialmente coinvolti. Nel primo studio su una popolazione di pazienti di età > 66 anni l'uso di PPI in associazione al clopidogrel era associato ad un maggiore rischio di reinfarto. Anche in un altro studio del 2008 pubblicato su Circulation (Circulation 2008; 118: S 815) è stato rilevata una maggior percentuale di eventi cardiovascolari maggiori entro 1 anno nel gruppo di pazienti che assumevano un PPI associato al clopidogrel, rispetto ai pazienti che non lo assumevano (32.5% vs 21.2%). Questi dati hanno portato i ricercatori a concludere che l'uso contemporaneo di clopidogrel e PPI alla

dimissione dopo un evento coronarico acuto era associato ad un rischio aumentato di eventi avversi.

**Conclusioni.** L'argomento presenta un impatto clinico significativo anche per il medico d'urgenza, che spesso si ritrova a gestire nei dipartimenti d'emergenza pazienti con sindromi coronariche acute fino alla dimissione ospedaliera, quindi con relativa prescrizione di farmaci per prevenzione secondaria (come gli antiaggreganti). L'associazione dell'aspirina e del clopidogrel ad esempio si accompagna spesso alla prescrizione anche di un gastroprotettore, che, alla luce dei dati attualmente disponibili, potrebbe interferire con lo stesso effetto antiaggregante (quindi causando una potenziale resistenza farmacologica). Anche se sono necessari ulteriori studi randomizzati sull'argomento (esiste una resistenza al clopidogrel, così come all'aspirina), la conoscenza del problema impone una attenta valutazione della reale necessità di questa associazione farmacologica a fronte di un documentato maggior rischio di eventi avversi cardiovascolari.

Bibliografia:

1. **A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel.** Juurlink DN, Gomes T, Koo DT, et al. CMAJ 2009; 180:187.
2. **Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome.** Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. JAMA 2009; 301: 937-944.
3. Commento su American Journal of Cardiology online: **Impact of combining proton pump inhibitors and clopidogrel.** (doi:10.1016/j.amjcard 2009.03.031).

## **Publicità ai farmaci. Una volta si chiamava réclame. A cura di Eleonora Belletti<sup>1</sup> e Luca Iaboli<sup>2</sup>**

1 Biblioteca di Scienze della Salute, Azienda Ospedaliera Universitaria Arcispedale S. Anna, Ferrara

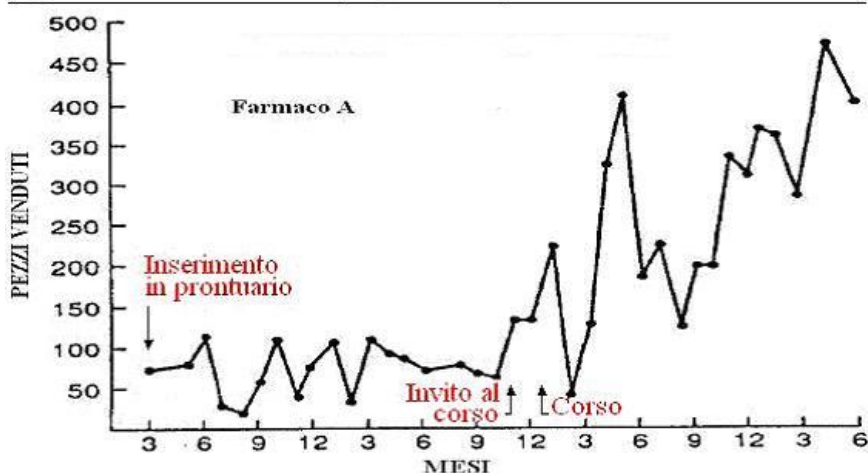
2. Medico emergenza-urgenza, DEA Carpi

\* Articolo pubblicato nel settembre 2009 sul sito [www.partecipasalute.it](http://www.partecipasalute.it)

La pubblicità è l'anima del commercio e lo si deduce da quanto spendono le Aziende in marketing. Solo negli Stati Uniti, nel 2004, sono stati spesi circa 60 miliardi di \$ (1), una cifra enorme se paragonata ai 12 miliardi di \$ dei fondi destinati alla cooperazione sanitaria internazionale (2).

Il sistema funziona, ed è noto il rapporto diretto tra promozione e aumento delle prescrizioni. L'immagine che segue ha 15 anni (fig.1), ma rappresenta bene l'incremento delle prescrizioni a seguito della visita di un rappresentante e ci insegna quanto vale un pasto gratis. La vendita delle confezioni aumenta dopo l'invito ad un corso di aggiornamento sponsorizzato e va alle stelle dopo il corso, tenuto al termine di una cena offerta dalla azienda produttrice (3).

Fig.1: Effetto di una cena pagata sulla prescrizione di un farmaco



Se la maggior parte degli investimenti delle aziende sono dirette ai medici, negli Stati Uniti e in Nuova Zelanda, la pubblicità diretta al consumatore (Direct To Consumer Advertising, DTCA) è legale, comune e ben finanziata (1).

Secondo gli agiografi della DTCA, si tratta di un mezzo per educare ed informare i consumatori, incoraggiare il dialogo produttivo tra paziente e medico, e facilitare la diagnosi e la cura di problemi prima non riconosciuti (4). Di sicuro stimola le vendite e le aziende aumentano i profitti: nel 2005, una ricerca di mercato ha riportato un profitto medio di 2,20 \$ per ogni dollaro speso in DTCA, con 4 prodotti che guadagnano oltre 4,50 \$ per ogni dollaro speso (5).

Ma è forte l'evidenza che i danni conosciuti e potenziali della pubblicità diretta ai consumatori sono maggiori dei teorici benefici (6) e i pazienti rischiano una sovra-diagnosi, un sovra-trattamento e di conseguenza un maggior numero di effetti collaterali.

L'esperimento degli Stati Uniti offre una lezione utile anche sul deterioramento della relazione medico-paziente dato che la pubblicità mette sotto pressione i medici (7), è causa di prescrizione inappropriata e di un aumento non necessario della spesa sanitaria.

Fatto sta che sin dal 1992 la pubblicità rivolta al pubblico dei farmaci con obbligo di prescrizione medica è vietata in Europa, mentre è consentita la pubblicità dei farmaci da banco (8-9-10).

Oggi si cerca ancora, come era già successo nel 2002 (11), di modificare il sistema in vigore e una proposta legislativa sarà discussa nel prossimo ottobre al Parlamento Europeo. Pur senza rimuovere il divieto sulla pubblicità diretta dei farmaci da prescrizione, si vuole permettere alle aziende farmaceutiche la possibilità di diffondere direttamente l'*informazione* sui farmaci da prescrizione in TV, radio, internet, e attraverso materiale stampato distribuito direttamente o tramite gli operatori sanitari ai pazienti. Le informazioni riportate nella pubblicità saranno vagliate prima di essere diffuse e monitorate dalle autorità nazionali anche dopo la loro diffusione.

Problema non da poco è la distinzione tra pubblicità e informazione, i cui confini non sono netti, e l'individuazione delle fonti su cui sarà possibile effettuare l'informazione non promozionale (12).

### La prova del tempo. C'era una volta la réclame dei farmaci.

Vendere salute è un affare e le multinazionali del farmaco sono le aziende con i profitti più alti. Niente di male, se non fosse che negli anni l'industria farmaceutica ha espanso la sua influenza ad ogni livello ed in ogni settore che ha a che fare con forniture sanitarie, a partire dagli studi clinici iniziali che portano alla scoperta ed allo sviluppo di nuovi farmaci, sino alla

promozione dei farmaci presso la classe medica o gruppi di pazienti, ed alla compilazione delle linee guida (13).

E' interessante notare che il monopolio nella valutazione e promozione dei propri prodotti è pressoché assoluto, dato che, nelle nazioni in cui le aziende farmaceutiche sono tra i grandi finanziatori dell'economia nazionale, nessun governo può ignorare il benessere commerciale dell'industria e anzi deve bilanciare gli interessi dei pazienti e l'interesse e l'economia nazionale.

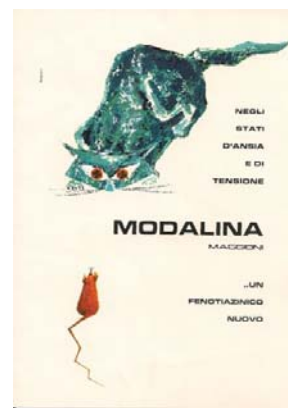
Avendo questo chiaro, sono ancora più evidenti i problemi legati alla pubblicità diretta ai farmaci e cosa succederà se la direttiva Europea sarà approvata non lo sappiamo, ma lo immaginiamo.

Animati da un salutare scetticismo, abbiamo dato uno sguardo a com'era una volta la promozione ai medici, prima che la pubblicità dei farmaci venisse regolamentata.

E' possibile imparare qualcosa da quei tempi? Crediamo di sì, dato che in fondo nulla cambia. L'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna di Ferrara ha dedicato una pagina web, all'interno del Virtual Museum of Health Sciences, che raccoglie opuscoli di pubblicità degli anni '50-'60-'70. E' interessante notare che la maggior parte di questi farmaci sono stati ritirati dal commercio.

Se siete curiosi, ancora più interessante è ricordare come erano allora la pubblicità/informazione sui farmaci.

Comico il *Gelovith*, l'asma si arrende con *Asmafin*. Non perdetevi il *Pectamol* che arresta la tosse e la *Modalina* che salva il topo dallo stress.



In effetti forse qualcosa cambia: oggi ci si prende più sul serio ed è scomparsa l'ironia. Ieri era réclame, oggi informazione.

Accedi alle pubblicità ai farmaci  
anni '50 - '60 - '70

[http://www.ospfe.it/index.phtml?id=3967&cat\\_vis\\_start=0](http://www.ospfe.it/index.phtml?id=3967&cat_vis_start=0)

#### Bibliografia

1. Gagnon M-A, Lexchin J "The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States" **PLoS Med** 2008;5(1): e1. doi:10.1371/journal.pmed.0050001
2. "Dichiarazione di Erice 2008", **Salute e Sviluppo** 2007;3:8-13
3. Orłowski JP, Wateska L "The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns: there's no such thing as a free lunch." **Chest** 1992;102:270-3
4. Braun C, Mosconi P "Il punto sulla pubblicità diretta ai consumatori" **Ricerca e Pratica** 2009; 25:19-28
5. Arnold M. "Changing channels" **Medical Marketing and Media** 2005;40:34-9
6. Gilbody S, Wilson P, Watt I "The benefits and harms of direct to consumer advertising: a systematic review" **Qual Saf Health Care** 2005;14:246-50

7. Aikin KJ "Direct-to-consumer advertising of prescription drugs: physician survey." Jan 2003. <http://www.fda.gov/cder/ddmac/globalsummit2003/sld001.htm>
8. D.lgs n. 541 del 30 dicembre 1992 "Attuazione della direttiva 92/28/CEE concernente la pubblicità dei medicinali per uso umano" in GU n. 7 del 11/01/1993
9. D.lgs n. 219 del 24 aprile 2006 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive direttive di modifica relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano"
10. Direttiva Europea 2003/94/CE, in GU n. 142 del 21/06/2006, supplemento ordinario n. 153
11. "Europe on the brink of direct-to-consumer drug advertising" **Lancet** 2002 may 18;359(9319):1709
12. "Pharmaceutical Forum. Quali conclusioni?" **BIF XVI N.1** 2009
13. "House of commons Health Commitee – Fourth Report of Session 2004-05" **Informazione sui Farmaci** 2005;3