PisaMedica

Periodico bimestrale dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della provincia di Pisa

Sped. a. p. 45% - art. 2 comma 20/b - Legge 662/96 Filiale di Pisa - € 2,00
Contiene I.P.

in questo numero:

Ruolo della BAT nel futuro della terapia dell'ipertensione arteriosa
Stefano Taddei
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Ipertensione Arteriosa – AOUP

Fattori di crescita e concentrati piastrinici in Chirurgia Orale: la fine di un'epoca
Graziani Filippo - Gabriele Mario
UO di Odontostomatologia e Chirurgia Orale AOUP

L'ENPAM recepisce il nuovo contratto dei MMG
Marco Perelli Ercolini
Consigliere ENPAM

numero 43 Gennaio - Febbraio 2010

Acqua San Carlo.
Naturalmente Sani!

L'acqua oligominerale San Carlo è un'acqua sorgiva purissima che grazie alle sue caratteristiche chimico - fisiche, possiede un elevato potere depurativo. Può essere utilizzata quotidianamente senza alcuna controindicazione. Il suo impiego a digiuno e a determinati dosaggi, trova indicazione nel trattamento delle seguenti patologie:

- **Calcolosi delle vie urinarie**
- **Infezioni delle vie urinarie** ***(pielite, pielonefrite, cistite)***
- **Patologie gastroenteriche** ***(dispepsia biliare, colon irritabile, stitichezza cronica)***
- **Affezioni del metabolismo** ***(iperuricemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperglicemia, sovrappeso e obesità)***
- **Ipertensione arteriosa**

LE CARATTERISTICHE DELL'ACQUA OLIGOMINERALE SAN CARLO

- Purezza batteriologica
- Costanza di portata
- Costanza di temperatura

Temperatura alla sorgente	**13.4 °C**
Residuo fisso a 180°C	**58 mg/l**
Esponente attivo ione idrogenato alla sorgente	**(pH) 5.7**
Conducibilità elettrica specifica 20°C	**76**
Anidride carbonica (CO_2) libera alla sorgente	**28.7 mg/l**
Ossidabilità sc. Kubel (O_2)	**0.3 mg/l**
Sodio	**9 mg/l**
Potassio	**0.36 mg/l**
Magnesio	**2.8 mg/l**
Calcio	**2.4 mg/l**
Cloruro	**13.5 mg/l**
Nitrati	**9.6 mg/l**
Ione Idrogenocarbonato	**12.2 mg/l**
Solfati	**2.5 mg/l**
Silice	**9.2 mg/l**

Autorizzata con D.M. n. 547 del 10/11/1950

Informazioni tecniche destinate all'uso esclusivo degli specialisti del settore.

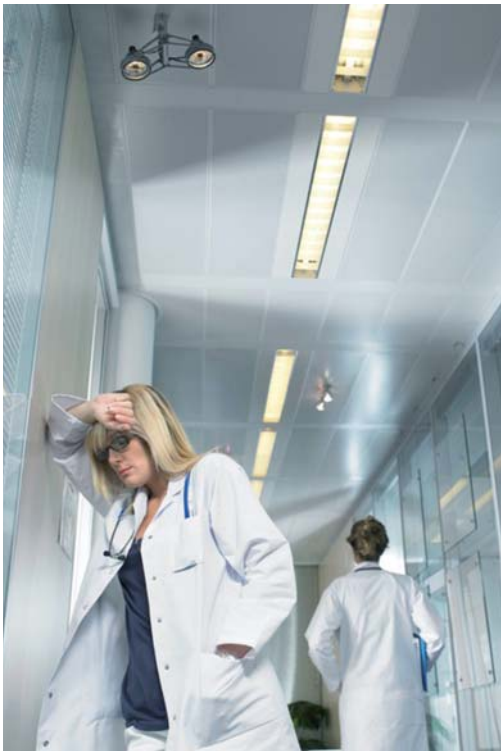
ARCHIMEDIA COMMUNICATION

Acqua Oligominerale Naturale San Carlo.
Microbiologicamente pura.

www.termedisancarlo.it - numero verde 800-238122

Giuseppe Figlini Direttore Responsabile

Intensita' di cure: la medaglia ed il suo rovescio



Indubbiamente il nuovo percorso degli ospedali gestiti per "intensità di cure"- paternità senz'altro toscana - può rappresentare una concreta novità sul piano organizzativo e del risparmio economico, valenze sia ben chiaro d'induscutibile priorità. Ma certo - si converrà in una reale ed obiettiva logica prospettica - non sarà facile modulare un processo d'adattamento proprio degli operatori sanitari che ne verrano coinvolti a vario titolo.Siamo di fronte, volenti o nolenti - se tali rimarranno gli intendimenti - ad una rivoluzione epocale della salute.

E' una questione sopratutto di mentalità, destinata a mutare e ad essere sostituita da un'altra, sostanzialmente opposta. Come ogni novità, darà vita ovviamente ad un dibattito, semmai non fosse già in corso, ma a livelli a nostro parere ancora troppo sfumati per il suo spessore. La moderna medicina è andata defilandosi dalla compattezza monolitica della "clinica" d'un tempo, settorializzandosi in specialistiche, percorsi diversi che dovevano rispondere ad un continuo sviluppo della ricerca scientifica.

D'ora in avanti, avremo il paziente al centro di tutto - ma questo è innegabile avvenisse anche prima - ed intorno non per tipo di patologia, bensì per gravità, l'alternarsi di medici che non sempre saranno portatori della specifica competenza per quella gravità. Forse sono diventate troppe le specialistiche, ma riproporre un "nuovo clinico" senza un giusto adeguamento di preparazione universitaria, ci sembra si voglia iniziare un'operazione più verticistica che di reale volontà di profondo, indispensabile rinnovamento culturale.

Un conto però è la gestione, un altro è la costruzione dei nuovi ospedali. 40 anni fa, quando incominciò la costruzione del presidio di Cisanello, non avevano ancora preso corpo queste moderne progettualità, quindi non si può non riconoscere come ci si potrà trovare ad una disomogenea operatività interna, là dove le innovative concezioni gestionali debbano adeguarsi a strutture già in piedi da tempo.

Ci sembra, in sostanza, abbia volutamente preso il via una corsa con un auto di grossa cilindrata, spingendola a forte velocità, su un percorso accidentato. Si potrà confidare sull'abilità del pilota, ma i miracoli non sono di questo mondo.

PisaMedica
Periodico bimestrale dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della provincia di Pisa

Direttore Responsabile
Giuseppe Figlini

Direttore Editoriale
Gian Ugo Berti

Autorizzazione del Tribunale di Pisa
n.10 del 09/05/2001

Comitato Scientifico
Giampaolo Bresci, Lina Mameli, Paolo Monicelli, Elio Tramonte, Piero Buccianti, Eugenio Orsitto, Maria Aurora Morales, Maurizio Petri, Angelo Baggiani, Cataldo Graci, Amalia Lucchetti, Antonio De Luca, Stefano Taddei, Paolo Baldi, Franco Pancani, Gabriele Bartolomei, Galoppi Teresa, Villani M. Cecilia, Trivelli Roberto

Redazione
Via Battelli, 5 - 56127 Pisa
Tel. 050.579.714 - Fax 050.973.463
http://www.omceopi.org
e-mail: segreteria@omceopi.org

Segreteria di redazione
Francesca Spirito, Sabina Beconcini, Stefano Bascià

Editore & Pubblicità
Archimedia Communication s.r.l.
Via Crispi, 62 - 56125 Pisa
Tel. 050.220.14.80
Fax 050.220.42.80
e-mail: info@archimediapisa.it

Progetto grafico e Impaginazione
Alessio Facchini per Archimedia

Stampa
MYCK Press

Marco Perelli Ercolini Consigliere ENPAM

L'ENPAM recepisce il nuovo contratto dei MMG

L'Enpam recependo il nuovo Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti coi medici di medicina generale (quadriennio normativo 2006-2009 e biennio economico 2006-2007, reso esecutivo con la ratifica della Conferenza Stato Regioni del 29 luglio 2009) che prevede, con decorrenza 1 gennaio 2008, la rideterminazione del contributo previdenziale dovuto al Fondo dei medici di medicina generale delle categorie dei medici dell'assistenza primaria, della continuità assistenziale e dell'emergenza territoriale e precisamente con l'elevazione del contributo previdenziale dal 15% al 16,50% (con esclusione dei pediatri per i quali rimane invariato) di cui il 6,125 a carico del medico, ha di conseguenza modificato anche il coefficiente di rendimento dal precedente 1,50% all' 1,55% con decorrenza dal 1 gennaio 2008. Il rendimento a termine passa quindi dal 10% al 9,39%. Per i pediatri, rimanendo invariata la aliquota contributiva, il coefficiente di rendimento viene ridotto al 1,409%.

Le nuove aliquote (o coefficienti) di rendimento dei medici di medicina generale, guardia medica e emergenza territoriale.

Anni di contribuzione effettiva o ricongiunta:

- dal 1961 al 1983…….1,65 %
- dal 1984 al 1994…….....2,25 %
- dal 1995 al 1998…….1,40 %
- dal 1999 al 2003…….1,456%
- dal 2004 al 2007…….1,50 %
- dal 2008 ……1,55 %

Ultrasessantacinquenni:
a decorrere al 1 agosto 2006, per la eliminazione dei coefficienti di maggiorazione per gli ultrasessantacinquenni, nei casi di pensionamento ad una età superiore ai sessantacinque anni e sino ai settanta anni di età (fatto salvo il principio dei diritti acquisiti dagli ultrasessantacinquenni al momento dell'entrata in vigore delle modifiche) il coefficiente di rendimento annuo pro-tempore vigente va calcolato in misura doppia.

Poiché l'Accordo Collettivo Nazionale prevede inoltre che, fermo restando la quota di contributo a carico della Azienda, i medici possono optare a partire del 1 gennaio 2009 per l'incremento della aliquota contributiva a proprio carico di un punto percentuale fino ad un massimo di cinque punti e che tale scelta viene esercitata al massimo una volta all'anno entro il 31 gennaio di ogni anno e se non comunicata alcuna variazione l'aliquota rimane confermata (secondo alcune interpretazioni la scelta potrebbe comportare l'innalzamento dell'aliquota, ma non l'abbassamento o l'annullamento), l'Enpam ha pure modificato il proprio regolamento prevedendo che i suddetti versamenti vengano memorizzati sulle posizioni previdenziali individuali in modo distinto e separato da quelli derivanti dalla contribuzione obbligatoria con riconoscimento di un rendimento identico e calibrato a quello riconosciuto ai contributi obbligatori in ciascun anno di riferimento. In particolare, dai contributi modulari si generano tanti spezzoni di pensione quanto sono gli anni con versamento, ovviamente rivalutati annualmente come per la pensione obbligatoria, che all'atto della pensione finale verranno sommati fra loro per costituire una pensione aggiuntiva a quella dei contributi obbligatori.

ALIQUOTA MODULARE

Incrementi per ogni punto: **1** 0,0939 / **2** 0,1878 / **3** 0,2817 / **4** 0,3756 / **5** 0,4695

Viene chiarito anche che i riscatti e le ricongiunzioni non esplicano alcun effetto su questa quota aggiuntiva di pensione legata alla contribuzione modulare e che non si estendono gli effetti del raddoppio delle aliquote di rendimento per i periodi oltre il sessantacinquesimo anno.Ovviamente l'ultima parola spetta ora ai Ministeri vigilanti che potrebbero imporre variazioni correttive. Ricordiamo che per la determinazione della prestazione si procede dividendo per gli anni (o frazione di anno) di contribuzione effettiva, ricongiunta o riscattata la somma dei vari redditi annui rivalutati al 100% dell'indice Istat e applicando quindi l'aliquota (o coefficiente) di rendimento relativa a ciascun anno di contribuzione. I redditi annuali sono ricostruiti attraverso i contributi versati e l'aliquota contributiva corrispondente all'anno di versamento. In caso di trattamenti di pensioni di anzianità (prima del compimento del 65esimo anno di età) sulle somme derivanti dai calcoli effettuati in base alla retribuzione annua media rivalutata e alla somma dei coefficienti di rendimento correlati agli anni di contribuzione va applicato un coefficiente di riduzione per anno o frazione di anno.

Amedeo Bianco Presidente Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici (FNOMCeO)

Proroga al 31 Gennaio 2011 dell'attività libero professionale intramuraria

COMUNICAZIONE N° 18

Ai presidenti degli ordini dei Medici Chirurghi e degli odontoiatri
Ai Presidenti delle commisioni per gli iscritti all'albo degli odontoiatri.

Oggetto: legge 25/10 - Medici: proroga al 31 Gennaio 2011 dell'attività libero professionale intramuraria.

Cari Presidenti,

a seguito della Comunicazione n. 2 del 11 gennaio 2010 si ritiene opportuno segnalare che il decreto-legge 30 dicembre 2009, n. 194, recante "Proroga di termini previsti da disposizioni legislative" è stato convertito nella legge 26 febbraio 2010, n. 25 (Gazzetta Ufficiale n. 48 del 27 febbraio 2010 - Suppl. Ordinario n. 39).

Il provvedimento all'art. 6, comma 1, dispone la proroga al 31 gennaio 2011 dell'esercizio dell'attività libero professionale intramuraria.

Inoltre durante l'iter di discussione parlamentare è stato approvato un emendamento all'art. 6 del decreto-legge originario che recita: "Dopo il comma 1 dell'articolo 8 della legge 5 febbraio 1992, n. 175, e' inserito il seguente: «1-bis. Fino al coordinamento legislativo delle norme vigenti in materia di esercizio della professione di odontoiatra, la sanzione di cui al comma 1 non si applica ai medici che abbiano consentito ai laureati in medicina e chirurgia, in possesso dell'abilitazione all'esercizio professionale, l'esercizio dell'odontoiatria anche prima della formale iscrizione all'albo degli odontoiatri" (art. 6, comma 9-quater).

Di fatto, stante la disposizione di cui sopra, al medico che abbia consentito ai laureati in medicina e chirurgia in possesso dell'abilitazione professionale l'esercizio dell'odontoiatria anche prima della formale iscrizione nell'albo dell'odontoiatria non si applica la sanzione di cui all'art. 8, comma 1, della L. 175/92 e specificatamente l'interdizione della professione per un periodo non inferiore ad un anno.

Cordiali saluti

IL PRESIDENTE
Amedeo Bianco

Alice Sampaolesi de Falena Dottore Commercialista Revisore Contabile

La riforma fiscale

Anche il Ministro dell' Economia Giulio Tremonti, intervenendo ad un importante convegno fiscale lo ha detto: la riforma fiscale è fondamentale e si farà in parte con la semplificazione e con la modernizzazione e in parte con il federalismo fiscale. Il sistema fiscale Italiano è stato definito dal Ministro non giusto e non efficiente. Proviamo a capire perché analizzando i dati davvero incredibili pubblicati da " Il Sole 24 Ore " il giorno 18 Gennaio 2010: iniziando dal numero delle leggi della finanza pubblica che pare siano 1.779, alle quali devono essere aggiunti i decreti ed i regolamenti oltre alle circolari e alle risoluzioni dell' Amministrazione.

Le imposte pare siano 250, anche se il 95% dell' intero gettito fiscale deriva da poco più di dieci tributi, il Testo Unico delle imposte sui redditi emanato nel 1986 ha subìto da allora ad oggi ben 1053 modifiche, tra detrazioni e deduzioni Irpef siamo a quota 69, e molte seguono criteri di applicazione diversi tra loro, le pagine che contengono le istruzioni da seguire per la compilazione della dichiarazione dei redditi sono 250, e per i contribuenti in possesso di una partita iva le difficoltà aumentano:ci sono da interpretare le 3885 pagine che illustrano la compilazione degli studi di settore, individuare la propria aliquota tra le 120 aliquote Irap, insomma, come ha stimato la Banca Mondiale sono necessarie ben 330 ore di lavoro per assolvere agli obblighi fiscali di una piccola impresa.

Il numero di dichiarazioni che abbiamo inviato on line alla Agenzia delle Entrate è pari a 83.007.525….i modelli presentati 54.791.047…è

necessaria la riforma.

Ma il pensiero, va con un po' di nostalgia (!) al 1993, l' anno del 740 " lunare ", nel quale per la prima volta i contribuenti si trovarono di fronte alle richieste del fisco più disparate: oltre ai redditi si dovevano dichiarare il numero delle televisioni possedute a casa (ma quelle della seconda casa andranno conteggiate?), i metri quadri del terrazzo (ma nella misurazione andrà ricompreso anche il muro?), insomma proprio in quell' occasione per la prima volta il fisco entrò nelle case e nella vita dei contribuenti Italiani con il Redditometro. La difficoltà a compilare e interpretare quella dichiarazione fu tale che nel maggio 1993 fu varata una legge che " scontava " del 90% le ordinarie sanzioni per le irregolarità di tipo formale.

Certamente da allora le cose sono molto cambiate e in parte migliorate, ad esempio la dichiarazione dei redditi che veniva compilata a mano e consegnata con tutta la documentazione in copia all' Amministrazione Finanziaria adesso subisce già un controllo prima dell' invio per il canale telematico, diversi inutili e faticosi adempimenti sono stati aboliti ma la riforma occorre.
Il Ministro Tremonti ha confermato che si farà, e tutti saranno coinvolti: il Ministero dell' Economia, i tecnici Parlamentari, l' Inps, l' Istat, il mercato del lavoro ed i professionisti.

M. Mancuso - D. Orsucci - E. Calderazzo Ienco - G. Siciliano Clinica Neurologica, AOUP e Università di Pisa

Malattie neurodegenerative: la chiave e' nella genetica

Il DNA del neurologo e la neurogenetica clinica

Si deve a Gregor Johann Mendel (1822-1884), biologo e canonico agostiniano, e alle sue osservazioni sui caratteri ereditari, la nascita della moderna genetica. Quello che probabilmente l'illustre monaco non immaginava, è che la genetica avrebbe rivoluzionato l'approccio clinico alle patologie rappresentando una delle scommesse più avvincenti per i ricercatori. La possibilità di individuare geneticamente la causa di una malattia, di prevedere l'evoluzione di una determinata sindrome e la sua risposta alla terapia farmacologica (farmacogenetica), di effettuare consulenza genetica e diagnostica presintomatica, e in alcuni casi prenatale, dei disordini genetici, sono soltanto alcuni degli aspetti della genetica applicata alla medicina. A questo non sfugge ovviamente la Neurogenetica, branca della neurologia che applica le conoscenze genetiche alle scienze neurologiche. Negli ultimi 25 anni infatti i progressi della biologia molecolare hanno consentito una definizione etiologica di numerose patologie neurologiche prima ritenute "idiopatiche", e che oggi si possono diagnosticare a livello molecolare. Parallelamente, negli ultimi 10 anni si sono sviluppate metodiche che hanno consentito di individuare fattori genetici di rischio di malattie neurologiche che, associate ad adeguato contesto clinico, aiutano il clinico nel percorso diagnostico del paziente neurologico.

Disordini Mendeliani e Neurogenetica

Le malattie mendeliane sono causate da mutazioni di un singolo gene. In base all'ereditarietà, distingueremo malattie autosomiche dominanti (AD), autosomiche recessive (AR) e legate al cromosoma sessuale X (X-linked). Dei 46 cromosomi contenuti nel nucleo cellulare, 44 sono appaiati (uno di provenienza paterna e uno di provenienza materna), e i restanti 2, a costituire il 23° paio, sono il cromosoma X (presente in duplice copia nella donna) e il cromosoma Y (ereditato dal padre, assente nella donna e presente in singola copia con un cromosoma X nell'uomo). Ogni gene e' contenuto pertanto in due copie, eccetto che per i geni localizzati nei cromosomi X e Y, presenti in singola copia nell'uomo. Nelle mutazioni AD, la mutazione di un solo gene (allele) è in grado di causare malattia e il rischio di ereditare la mutazione da un genitore corrisponde al rischio di sviluppare la malattia con probabilità pari al 50% in presenza di una elevata penetranza del gene. Un solo allele mutato è infatti sufficiente per sviluppare la malattia, e il rischio di trasmetterlo alla progenie sarà di 1 su 2. Al contrario, nelle malattie AR, i portatori eterozigoti, cioè coloro che hanno un solo allele mutato, sono asintomatici o paucisintomatici (c.d. portatori sani). Solo chi eredita entrambi gli alleli mutati (da due genitori eterozigoti, o portatori) svilupperà la malattia. In questo caso, quindi, il rischio di trasmettere la malattia sarà del 25%, mentre il rischio di ereditare la mutazione in eterozigosi da uno solo dei due genitori portatori sarà del 50%,. Infine, nelle malattie X-linked, la mutazione è sul cromosoma X, quindi la malattia sarà manifesta solo nei maschi, e le femmine portatrici in genere sono asintomatiche. Ogni nato maschio pertanto avrà il 50% di rischio di ereditare la malattia dalla madre portatrice, così come ogni figlia femmina avrà lo stesso di rischio di essere a sua volta portatrice. Infine, il figlio maschio affetto non potrà trasmettere la malattia alla progenie maschile (in quanto l'uomo trasmette il cromosoma sessuale Y al figlio maschio).

Malattie neurodegenerative e neurogenetica

Le malattie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la corea di Huntington e la Sclerosi Laterale Amiotrofica, sono patologie di impatto sociale devastante caratterizzate dalla perdita lenta e progressiva di una o più funzioni del sistema nervoso, con decorso inesorabilmente progressivo. In uno scenario di mancanza di valide soluzioni terapeutiche, appare oggi cruciale la ricerca volta a comprendere le cause e i meccanismi etiopatogenetici. Sebbene la maggior parte di tali malattie non sia riconducibile a patologie monogeniche, e quindi ereditariamente trasmissibili in senso stretto, in alcuni casi con ricorrenza familiare della malattia è stato possibile documentare la presenza di mutazioni patogenetiche in singoli geni che, al di là del prezioso ausilio diagnostico, hanno permesso di approfondire la conoscenza su meccanismi patogenetici alla base di tali malattie anche negli indubbiamente più frequenti casi sporadici.
A parte gli esempi classici di malattie neurodegenerative ereditarie quali la Corea di Huntington, trasmessa con modalità AD e connessa ad alterazioni della proteina "huntingtina", vanno citate le forme familiari AD della Sclerosi Laterale Amiotro-

fica (SLA) dovute a mutazioni nei geni della Superossidodismutasi-1, Fus/Tls e TDP-43, responsabili di circa il 30% dei casi di SLA familiare e, in totale, del 5% dei casi di SLA sporadica. Mutazioni poi della proteina Tau sono responsabili di diversi quadri di demenze AD nell'ambito delle Demenze Frontotemporali, così come mutazioni dei geni per il Precursone della Proteina Amiloide, delle Preseniline 1 e 2 sono responsabili di forme familiari AD di Malattia di Alzheimer a esordio precoce. Infine, alcune forme ereditarie AD di Malattia di Parkinson sono oggi riconducibili ad alterazioni nei geni della "dardarina" o della "a-sinucleina", mentre forme AR sono causate da geni quali la "parkina" e "pink-1".

Malattie neuromuscolari e neurogenetica

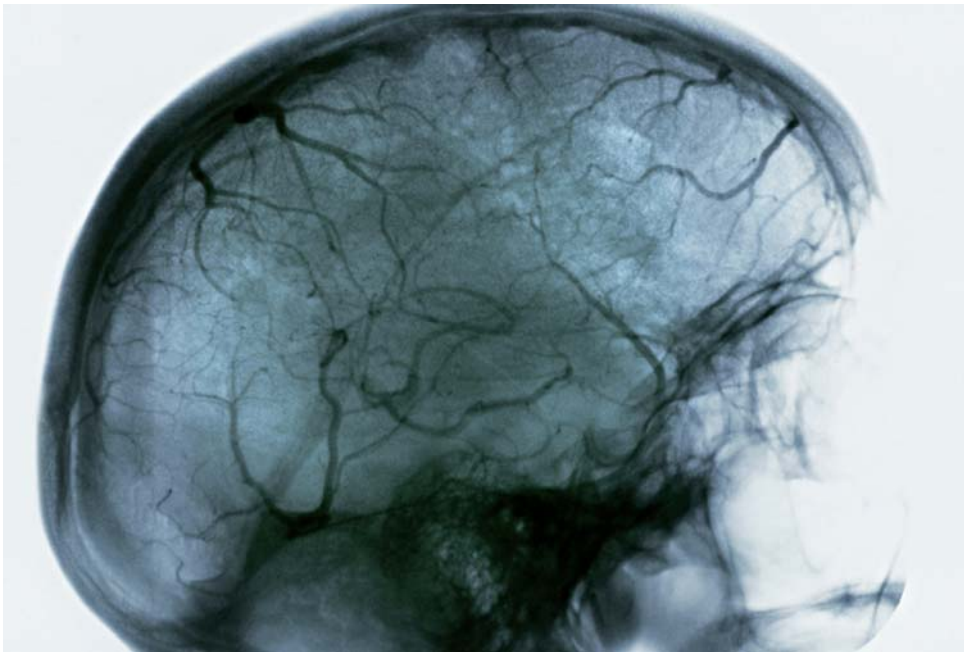
Le malattie neuromuscolari sono affezioni i cui sintomi e segni sono attribuibili ad alterazioni anatomopatologiche, biochimiche e molecolari a carico dei componenti dell'unità motoria.

L'iter diagnostico delle malattie neuromuscolari comprende, oltre all'esame clinico-anamnestico, esami di laboratorio tra cui le analisi genetiche e la biopsia muscolare; queste ultime permettono nella maggioranza dei casi di completare il percorso diagnostico, identificando la causa di malattia nelle forme miopatiche. Ad oggi, la diagnosi molecolare è applicabile in molte miopatie ereditarie di cui sono stati identificati i geni mutati e/o le proteine deficitarie; esempi di malattie muscolari AD sono la distrofia facio-scapolo-omerale e la distrofia di Steinert. Tra le forme AR si ricordano le distrofie dei cingoli da alterazioni nel gene della calpaina e della disferlina. Esempi di malattie X-linked sono la sindrome di Kennedy e la distrofia muscolare di Duchenne e Becker.

Le malattie neuromuscolari hanno un notevole impatto sia sotto il profilo della complessità dell'intervento assistenziale che delle implicazioni anche in ambito sociale, in considerazione della giovane età dei soggetti colpiti, della insorgenza di precoci disabilità motorie e dell'ampio coinvolgimento del caregiver e della famiglia. In questo contesto lo studio del DNA, oltre a definire con precisione il tipo di malattia, permette inoltre l'identificazione di soggetti asintomatici all'interno della famiglia del paziente che potranno essere cosi monitorizzati da un punto di vista clinico. Inoltre, essenziale sarà il riconoscimento dei cosiddetti "carrier asintomatici" (es. donne portatrici della delezione della "distrofina", responsabile della distrofia di Duchenne) anche nella prospettiva di una valutazione del rischio genetico di trasmissione di malattia e di diagnosi presintomatica o prenatale.

Malattie mitocondriali

Un breve cenno meritano poi le malattie mitocondriali, patologie che di recente hanno suscitato un grande interesse in campo assistenziale e scientifico. Le manifestazioni cliniche di tali malattie sono conseguenza di alterazioni del genoma mitocondriale (mtDNA) con secondario difetto enzimatico della catena respiratoria mitocondriale e alterata produzione cellulare di energia. Oggi sappiamo che tali patologie, un tempo ritenute estremamente rare, sono in effetti la più comune malattia neuromuscolare ad etiologia genetica, con una prevalenza stimata nell'ordine di 1:5000 abitanti. Il mitocondrio contiene un proprio DNA, di piccole dimensioni confrontato a quello nucleare, che si differenzia appunto dal DNA nucleare per una serie di caratteristiche genetiche specifiche: 1) il mtDNA è presente in più copie per ogni mitocondrio, e quindi in centinaia di copie per ogni cellula (poliplasmia); 2) il mtDNA viene ereditato in maniera matrilineare; al momento della fecondazione cioè lo zigote riceve i mitocondri dall'oocita ma non dallo spermatozoo. E' quindi la madre che trasmette il mtDNA (e le eventuali mutazioni in esso presenti) ai figli sia maschi che femmine, ma solamente queste ultime saranno in grado a loro volta di trasmettere la mutazione ai discendenti; 3) eteroplasmia: cioè coesistenza, in presenza di una mutazione, nella stessa cellula, ed addirittura nello stesso mitocondrio di genomi mutati e normali; 4) effetto soglia: la proporzione relativa tra genomi mitocondriali normali e mutati condiziona l'espressione fenotipica. Quando viene raggiunto il livello critico di mtDNA tale da determinare una caduta energetica al



di sotto di un valore soglia, si rende manifesto il deficit energetico e quindi il fenotipo. A rendere ancora più complesso il quadro delle malattie mitocondriali, è la conoscenza di numerosi geni nel DNA nucleare coinvolti nella sintesi di proteine mitocondriali o nel controllo della replicazione e trascrizione del mtDNA, sottolineando come le interazioni tra DNA nucleare e mitocondriale hanno importanza nella patologia mitocondriale. Ovviamente , nel caso in cui sia uno dei geni nucleari a mutare, la modalità di trasmissione della conseguente malattie mitocondriali seguirà le leggi della genetica mendeliana. Clinicamente le malattie mitocondriali sono estremamente eterogenee. Dato che sia il sistema nervoso centrale (SNC) che il muscolo (cardiaco e scheletrico) sono estremamente dipendenti dal metabolismo mitocondriale, non deve stupire che sintomi e segni associati alle diverse forme di malattie mitocondriali saranno principalmente riconducibili a questi tessuti: ptosi palpebrale, oftalmoplegia, affaticabilità muscolare, intolleranza all'esercizio fisico, come segni di sofferenza del sistema muscolare; atassia, demenza, crisi epilettiche, retinopatia, neuropatia, ipoacusia neurosensoriale, episodi tipo stroke, disturbi psichiatrici come espressione di sofferenza del SNC e periferico. Di importanza cruciale è infine il ruolo della disfunzione del mitocondrio in numerose malattie neurodegenerative (es. SLA, Parkinson e Alzheimer), in sindromi di pertinenza internistica (diabete mellito, cirrosi epatica, miocardiopatia etc) e nel cancro, la cui trattazione richiederebbe un capitolo a sè stante.

Conclusioni

La ricerca molecolare di mutazioni del DNA costituisce oggi una tappa fondamentale per la diagnosi, il monitoraggio e la gestione numerose patologie del sistema nervoso, centrale e periferico, malattie di notevole impatto epidemiologico e sociale. Le malattie neurogenetiche ad oggi note rappresentano infatti un'elevata percentuale (oltre il 50%) delle malattie rare per le quali è prevista un'organizzazione assistenziale che riconosce dei centri di riferimento di elevata specializzazione.

La genetica in neurologia, pertanto, è una tematica sempre più attuale. Il test genetico specifico per le varie malattie spesso risulta essere molto costoso, richiedi tempi lunghi, ed è frequentemente eseguito solo in centri ultraspecialistici, talora solo esteri. E' essenziale pertanto un corretto preliminare inquadramento clinico della sospetta "Malattia neurogenetica". Il primo passo sarà ovviamente quello di stabilire una corretta diagnosi. Attraverso l'anamnesi familiare e la corretta ricostruzione dell'albero genealogico, potranno emergere indicazioni riguardo non solo la possibile familiarità, ma anche riguardo la modalità di trasmissione della malattia (AD, AR, X-linked, mitocondriale). Una volta confermato il sospetto di "Malattia Neurogenetica", occorrerà rivolgersi a centri specializzati che, spesso, anche con un semplice prelievo ematico, saranno in grado di confermare o meno il sospetto clinico di malattia genetica. Presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana è possibile oggi garantire, grazie anche alle sinergie con laboratori all'uopo attrezzati, sia l'esecuzione di un corretto test genetico sia l'assistenza specializzata del paziente che, non va dimenticato, necessita di un coordinato intervento multidisciplinare a corollario della centralità della presa in carico da parte del neurologo. E' quindi attraverso l'integrazione delle varie competenze specialistiche ed un'attiva collaborazione che si realizza la gestione e l'assistenza di un paziente affetto da malattia neurogenetica e che sarà possibile offrire risposte definitive ai numerosi quesiti che a tutt'oggi non sono del tutto risolti, sia in termini diagnostici che, soprattutto, terapeutici.

Carlo Bartolozzi Radiologia Diagnostica e Interventistica AOUP

Novità in radiologia diagnostica ed interventistica del fegato

Il fegato rappresenta senza dubbio uno dei campi di maggiore interesse per la nostra Disciplina, in quanto tutti i più recenti avanzamenti di carattere tecnico/metodologico hanno trovato immediata applicazione nella pratica quotidiana a fronte delle numerose situazioni cliniche in cui l'apporto diagnostico dell' "Imaging" può risultare fondamentale sia per il rilevamento che per la caratterizzazione della condizione patologica. L'Ecografia con il mezzo di contrasto intravascolare, la Tomografia Computerizzata ad elevato numero di strati, la Risonanza Magnetica ad alto campo con l'utilizzo di contrasto ad escrezione epatocitaria, consentono l'analisi dettagliata, in modo non invasivo, degli elementi biologici che sono alla base dei tanti processi patologici in ambito epatico.

Il settore diagnostico dove si è verificato il maggiore impatto di ciò che potremmo definire "Imaging"avanzato, è senza dubbio quello relativo allo sviluppo dell'epatocarcinoma sullo sfondo di una epatopatia cronica, che rappresenta oggigiorno un problema emergente dato l'elevato numero di pazienti affetti da patologia post virale. Il ruolo della diagnostica per immagini, in questo ambito, è fondamentale: infatti, grazie a programmi di sorveglianza dei pazienti a rischio, attuati mediante Ecografia, è possibile riconoscere nodularità di nuova insorgenza, di dimensione centimetrica, che vengono poi ulteriormente caratterizzate dalle modalità di secondo livello (TC o RM) che consentono di documentare l'elemento anatomo-patologico tipico del viraggio neoplastico, rappresentato dalla neoangiogenesi.

Nell'epatocarcinoma la neoangiogenesi è del tutto peculiare in quanto sostenuta da vasi di provenienza dall'arteria epatica (e non dalla vena porta) e tale carattere si traduce, nello studio contrastografico, in una precocissima impregnazione ed in un altrettanto rapido "lavaggio" in relazione alla presenza di efficienti "shunt" artero-venosi neoformati. Questo dato è di estrema importanza in quanto di per se sufficiente per porre diagnosi di epatocarcinoma senza pertanto dover ricorrere ad una conferma anatomo-patologica mediante biopsia.

Oltre a questa valutazione di carattere qualitativo è possibile, mediante studio di perfusione con TC ad elevato numero di strati, estrarre parametri quantitativi che definiscono il flusso ed il volume ematico a livello del nodulo oltre al tempo di transito del mezzo di contrasto che nel caso di neoangiogenesi, come sopra riportato, appare molto rapido (fig 1).

Tali parametri sono utili perché,

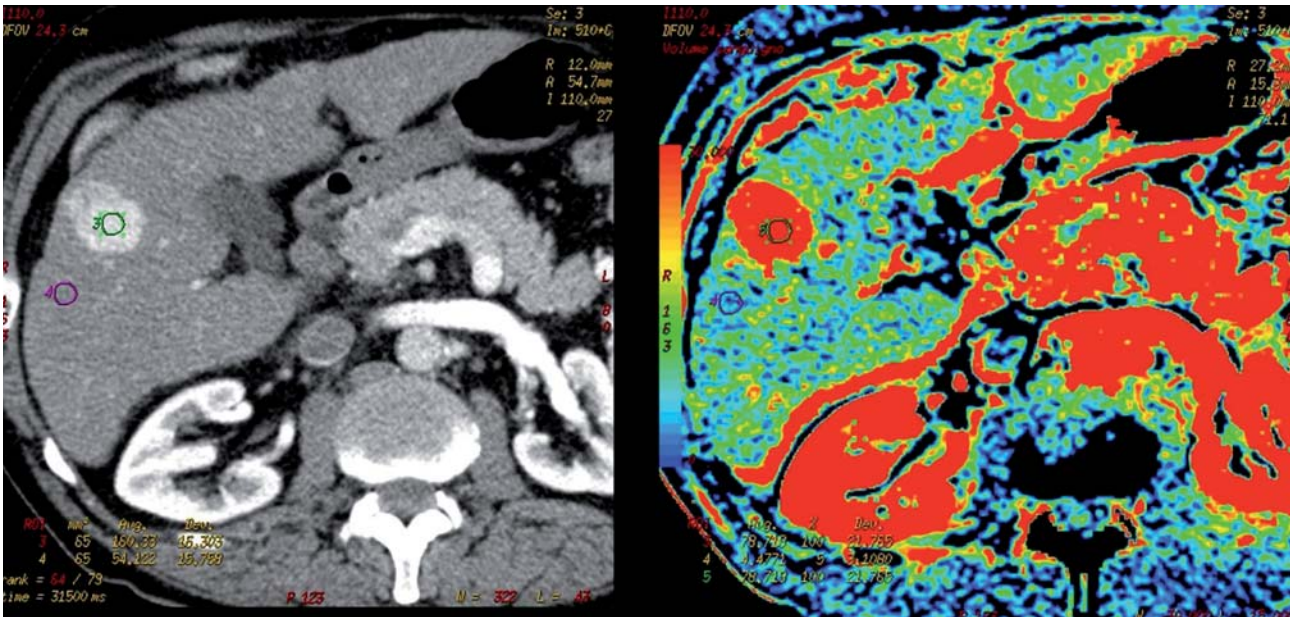


Figura 1: Studio TC di perfusione di una piccola neoplasia del V segmento; a sinistra "imaging" contrastografico convenzionale con marcata impregnazione in fase precoce arteriosa, a destra corrispondente mappa di perfusione con valutazione quantitativa del volume ematico.

non solo aumentano la confidenza diagnostica del Radiologo, ma consentono anche una valutazione oggettiva della risposta terapeutica nel caso di trattamenti con farmaci anti-angiogenetici.
Altra importante novità è rappresentata dalla nuova generazione di mezzi di contrasto in RM che, iniettati endovena, dopo la fase vascolare, vengono escreti dall'epatocita dato il carattere lipofilico della molecola: questo determina l'impregnazione della componente parenchimale e consente pertanto di valutare le sue modificazioni, in termini di maggiore o minore impregnazione rispetto al parenchima circostante, in caso di viraggio neoplastico.
Infatti nella progressione del nodulo da rigenerativo a displasico, sino all'epatocarcinoma, la funzione biliare dell'epatocita varia in modo sensibile prevalendo fenomeni di colestasi nel caso di displasia, responsabile di maggior impregnazione ed al contrario riduzione fino all'assenza di impregnazione con la progressiva sdifferenziazione neoplastica del nodulo.

E' importante sottolineare che l'elevata efficacia diagnostica dell' "Imaging" ha come ulteriore risultante il ruolo decisionale che esso riveste nella scelta terapeutica in quanto il tipo del trattamento (chirurgia resettiva, trapianto, terapie "radiologiche" loco regionali, trattamenti farmacologici) ed il suo intento (curativo, palliativo, neoadiuvante etc.) si basano in primo luogo sulla definizione del numero e delle dimensioni delle lesioni nodulari.
Il trattamento dell'epatocarcinoma rappresenta quindi l'altro fondamentale campo di applicazione della Radiologia: non esiste infatti un altro settore terapeutico della Oncologia in cui l'Interventistica radiologica abbia un ruolo così importante sulla base di consolidati risultati scientifici (tanto da figurare nelle linee guida terapeutiche internazionali) e grazie anche al continuo sviluppo di nuove metodologie di intervento.
Il trattamento percutaneo del nodulo neoplastico (in stadio precoce) Eco o TC guidato viene considerato come un' opzione con intento radicale nel paziente non candidato all'intervento chirurgico (resettivo o trapiantologico) e pertanto indicato in un'alta percentuale di casi anche in relazione alla sua scarsa morbilità.
L'Alcolizzazione del nodulo, largamente effettuata in passato, è stata in gran parte sostituita dalla Radiofrequenza che, grazie al continuo sviluppo dei generatori e di nuovi ago-elettrodi, consente di ottenere in unica seduta una completa necrosi anche in neoplasie di grosse dimensioni.
L'altra importante metodica interventistica che ha visto in epoca recente un notevole progresso metodologico è la Chemioembolizzazione: tecnica angiografica che consente un trattamento selettivo (con risparmio del restante parenchima) mediante l'accesso arterioso dei rami tributari della neoplasia. La novità è rappresentata dal prodotto che viene iniettato, costituito da microparticelle contenenti il chemioterapico, che in questo modo ha un lento rilascio all'interno della neoplasia, favorito dall'azione embolizzante delle stesse particelle (fig 2).

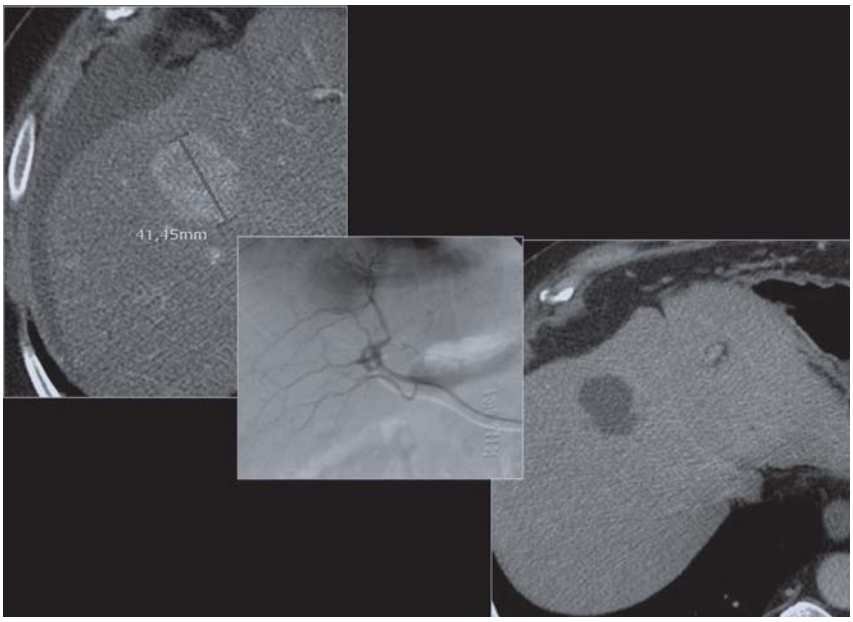


Figura 2: Neoplasia del VII segmento epatico trattata mediante Chemioembolizzazione con particelle. L'esame TC pre trattamento (in alto a sinistra) evidenzia una focalità di circa 4cm ipervascolarizzata in fase arteriosa. E' stato eseguito un trattamento selettivo con cateterizzazione angiografica del ramo arterioso afferente (al centro). La TC eseguita a distanza di 1 mese dimostra la avvenuta necrosi tumorale (in basso a destra).

Tale trattamento, oltre che essere indicato nelle forme intermedie non suscettibili di terapia ablativa, viene effettuato nel paziente candidato al trapianto di fegato allo scopo di evitare l'eventuale progressione di malattia nel periodo di attesa che intercorre tra l'arruolamento e l'intervento.

In conclusione mi piace sottolineare come quanto riportato circa le attuali possibilità della Radiologia nella diagnosi e terapia del tumore epatico, ed in particolare le novità che in modo continuo compaiono in questo settore, facciano parte della offerta del nostro Ospedale nell'ambito del quale la nostra Radiologia ha contribuito negli anni in modo significativo al progresso scientifico ed alla applicazione clinica di tali novità, e questo anche grazie all'opportunità di noi Radiologi di operare in un contesto multidisciplinare di grande valore e professionalità.

Stefano Taddei Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Ipertensione Arteriosa – AOUP

Ruolo della BAT nel futuro della terapia dell'ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è una patologia ad elevatissima prevalenza nella popolazione generale, interessando il 40% circa della popolazione adulta ed il 60-80% della popolazione anziana. L'impatto sulla salute pubblica di questa condizione clinica è devastante in quanto l'ipertensione è uno dei principali fattori di rischio per patologie cardiovascolari (ictus, infarto, aneurisma dell' aorta addominale) e renali, che rappresentano la prima causa di mortalità e morbidità nei paesi industrializzati.
La principale misura terapeutica per ridurre le conseguenze dell' ipertensione arteriosa è la riduzione dei valori pressori, ma, contrariamente a quanto si crede, siamo ben lontani da un controllo efficace dei valori pressori, in quanto in nessun paese al mondo si riesce a normalizzare i valori pressori in non più del 40% dei pazienti ipertesi (fig. 1).

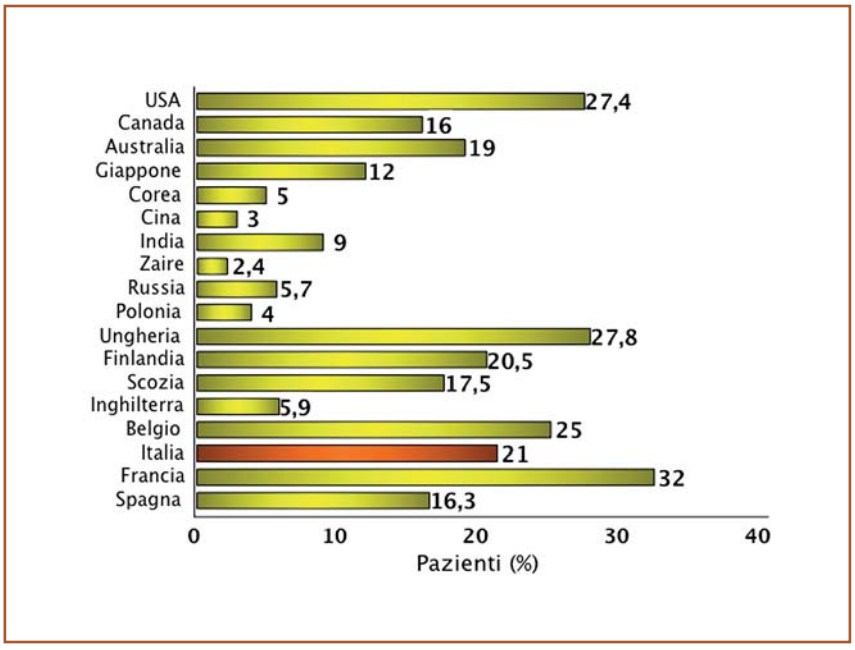
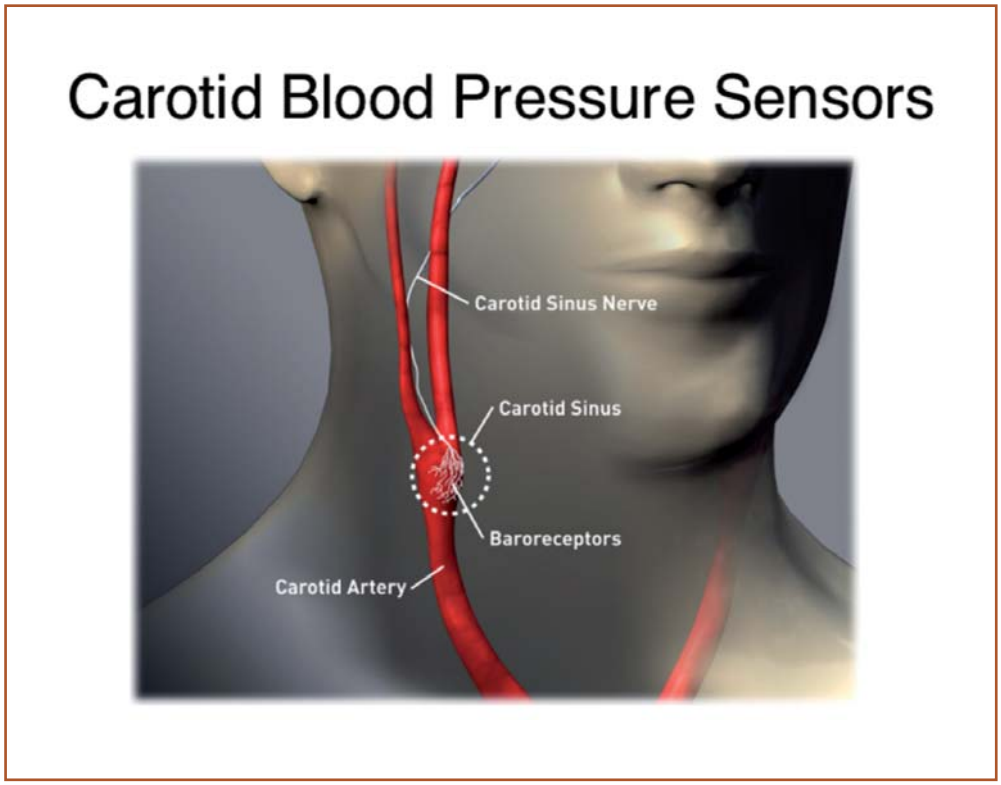
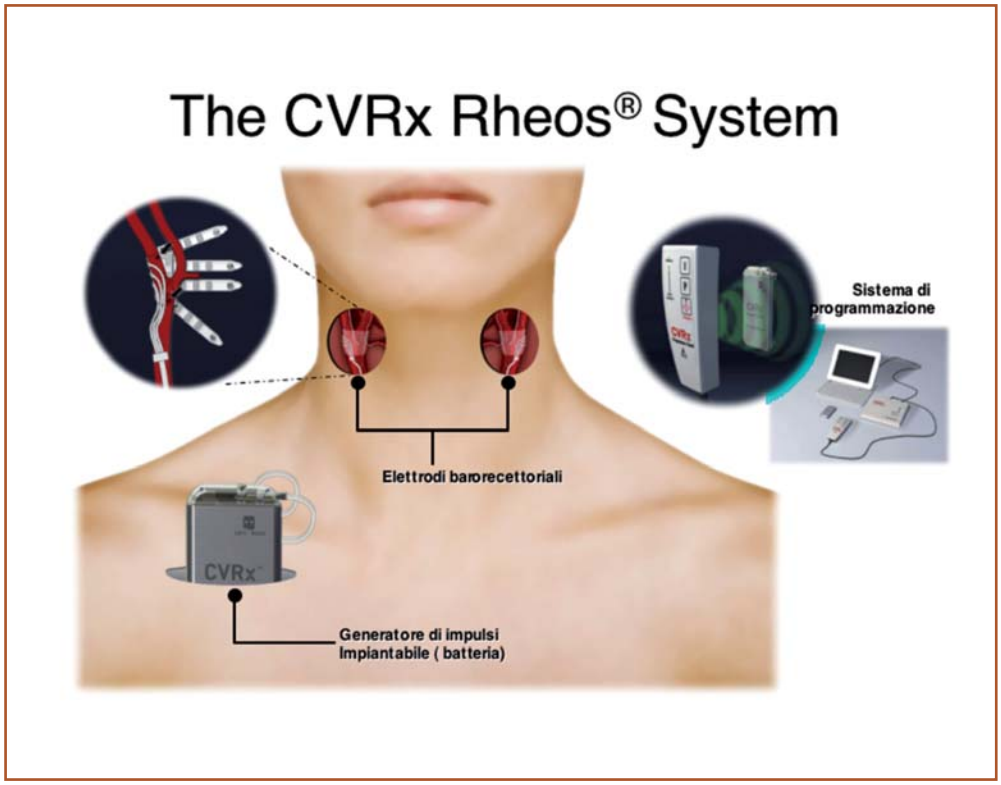


Figura 1: Percentuale di pazienti con la pressione arteriosa controllata in modo efficace (<140 / 90 mmHg) nel mondo.

Perché non è facile normalizzare la pressione arteriosa? Uno dei principali motivi è l' efficacia solo parziale della terapia farmacologica. Infatti l'efficacia delle varie classi di farmaci a disposizione è limitata e per normalizzare la pressione arteriosa è necessaria una terapia di combinazione con 2-3 (e non infrequentemente anche 4-5) farmaci. Poiché queste terapie vanno assunte in modo cronico per decenni, sorgono numerosi problemi non solo di tollerabilità, ma anche di aderenza allo schema terapeutico. La possibilità quindi di avere un approccio diverso per affrontare questo importante problema di salute pubblica potrebbe aprire orizzonti terapeutici nuovi.
Il BAT (Rheos Baroreflex Activation Therapy) è una terapia biotecnologica, ossia un pacemaker che stimola i barocettori carotidei determinando così una riduzione stabile e duratura della pressione arteriosa. Il dispositivo consiste in un generatore di impulsi, collegato al seno carotideo bilateralmente con elettrodi, impiantabile con un intervento chirurgico mininvasivo. Con un sistema di telemetria direzionale è possibile agire dall'esterno sulla funzionalità dello stimolatore. L'effetto della stimolazione provoca riduzione dell'attività nervosa simpatica (reni e circolo periferico), vasodilatazione, rallentamento della frequenza cardiaca e, di conseguenza, abbassamento della pressione arteriosa.
Il BAT è stato realizzato e sviluppato dalla CVRx Inc. di Minneapolis (USA) ed ha già avuto l'approvazione della FDA americana e dell' EMEA Europea per l'utilizzo nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente, e cioè i cui valori pressori non sono normalizzati da una terapia farmacologica che comprende almeno tre farmaci antipertensivi a pieno dosaggio e dei quali uno sia un diuretico. Tuttavia, il numero relativamente limitato di pazienti nei quali il dispositivo è stato valutato limita le conoscenze e le possibilità di impiego di questa terapia. Infatti si possono prevedere almeno quattro indicazioni all' impiego del BAT: 1) valori pressori particolarmente elevati (>180-120 mmHg); 2) presenza di controindicazioni alle principali classi di farmaci antipertensivi; 3) intolleranza ai farmaci; 4) bassa aderenza alla terapia farmacologica. E' evidente quindi che le possibilità di impiego del BAT siano decisamente superiori a quelle previste in questa prima fase sperimentale.
Ovviamente, uno dei problemi principali per eseguire la sperimentazione con questo dispositivo è rappresentato dai costi. Per fortuna il Centro di Health Tecnology Assessment (HTA) dell' Assessorato del





Diritto alla salute, coordinato dal Prof. Mario Cecchi, ha individuato nel BAT uno strumento di miglioramento della salute ed ha così coordinato una sperimentazione sul territorio regionale, all' interno dei percorsi assistenziali complessi dei Centri Ipertensione delle Aziende Ospedaliero-Universitarie (AOU) di Firenze, Pisa e Siena. La novità importante è che il SSR si fa promotore di una sperimentazione clinica ed individua nelle propri centri di alta specializzazione la sede ideale per la validazione e implementazione di nuovi percorsi terapeutici e/o tecnologie.

Nell'ambito di questa sperimentazione l' AOU Pisana è stata scelta per testare per prima il BAT per la presenza di un qualificato ed efficiente Comitato Etico (Presidente Prof. Romano Danesi) che stabilirà le "regole" della sperimentazione per tutta la regione, di due centri di eccellenza per la chirurgia carotidea quali l' U.O. di Neurochirurgia 1 (Direttore Prof. Giuliano Parenti) e l' U.O. di Chirurgia Generale e Vascolare (Direttore Prof. Mauro Ferrari) che applicheranno i dispositivi e infine il Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dell' Ipertensione Arteriosa afferente all'U.O. di Medicina Generale 1 Univ. che selezionerà i pzienti e valuterà l' efficacia della terapia. Subito dopo l'AOUP, la sperimentazione partirà anche nell' AOU Careggi (Dipartimento del Cuore e dei Vasi, diretto dal Prof. Gianfranco Gensini) e nell'AOU Senese (Dipartimento di medicina Clinica a indirizzo specialistico, diretto dal Prof. Ranuccio Nuti).

Se la sperimentazione confermerà sia l'efficacia che la sicurezza di questo innovativo dispositivo, è ragionevole ipotizzare che l'utilizzo del BAT possa essere allargato a fasce sempre più ampie di pazienti ipertesi e offrire un contributo significativo a sconfiggere quello che gli americani chiamano il "Killer silenzioso".

M. G. Andreassi - N. Botto - S. Vittorini - M. A. Morales - M. Piacenti
Istituto di Fisiologia Clinica CNR e Fondazione G.Monasterio CNR-Regione Toscana, Pisa e Massa

La genetica della Sindrome di Brugada: quando, come, dove

La Sindrome di Brugada (SB) è una cardiomiopatia genetica senza alterazioni strutturali, secondo la moderna classificazione dell'American Heart Association. La malattia è stata descritta per la prima volta nel 1992 ed è la principale causa di morte in soggetti di età inferiore a 40 anni, incidenti stradali esclusi. Si stima, infatti, che la SB sia responsabile di almeno il 20% di tutte le morti improvvise in soggetti senza alterazioni di struttura miocardica.
Sebbene esistano notevoli controversie riguardo alla gestione clinica e il trattamento dei soggetti affetti dalla SB, oggi sappiamo che la genetica molecolare - grazie ai progressi della ricerca compiuti negli ultimi dieci anni - può aiutare a diagnosticare con certezza la malattia nei soggetti a rischio e a migliorare le strategie di prevenzione di morte improvvisa, soprattutto nei membri di famiglie in cui si sono verificati già altri casi.

ASPETTI CLINICI

La SB è una malattia aritmogena ereditaria, che può causare sincope o morte cardiaca improvvisa in pazienti con cuore strutturalmente sano.
Questa sindrome è caratterizzata da un aspetto elettrocardiografico particolare, rappresentato da blocco di branca destra, completo od incompleto, e sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V1-V3. Il quadro elettrocardiografico però può non essere evidente su un tracciato basale e in tal caso deve essere evocato mediante test provocativi farmacologici con farmaci antiaritmici di classe I (test all'ajmalina o alla flecainide; Figura 1).
Al presente, i criteri diagnostici della SB sono rappresentati dal quadro tipico elettrocardiografico associato ad uno dei seguenti reperti come sincope, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare o storia familiare di morte cardiaca improvvisa. Tuttavia è necessario ricordare come la diagnosi della SB possa essere molto difficile; infatti, la malattia può esordire come arresto cardiaco in assenza di prodromi.
Per il cardiologo, la SB è una ma-

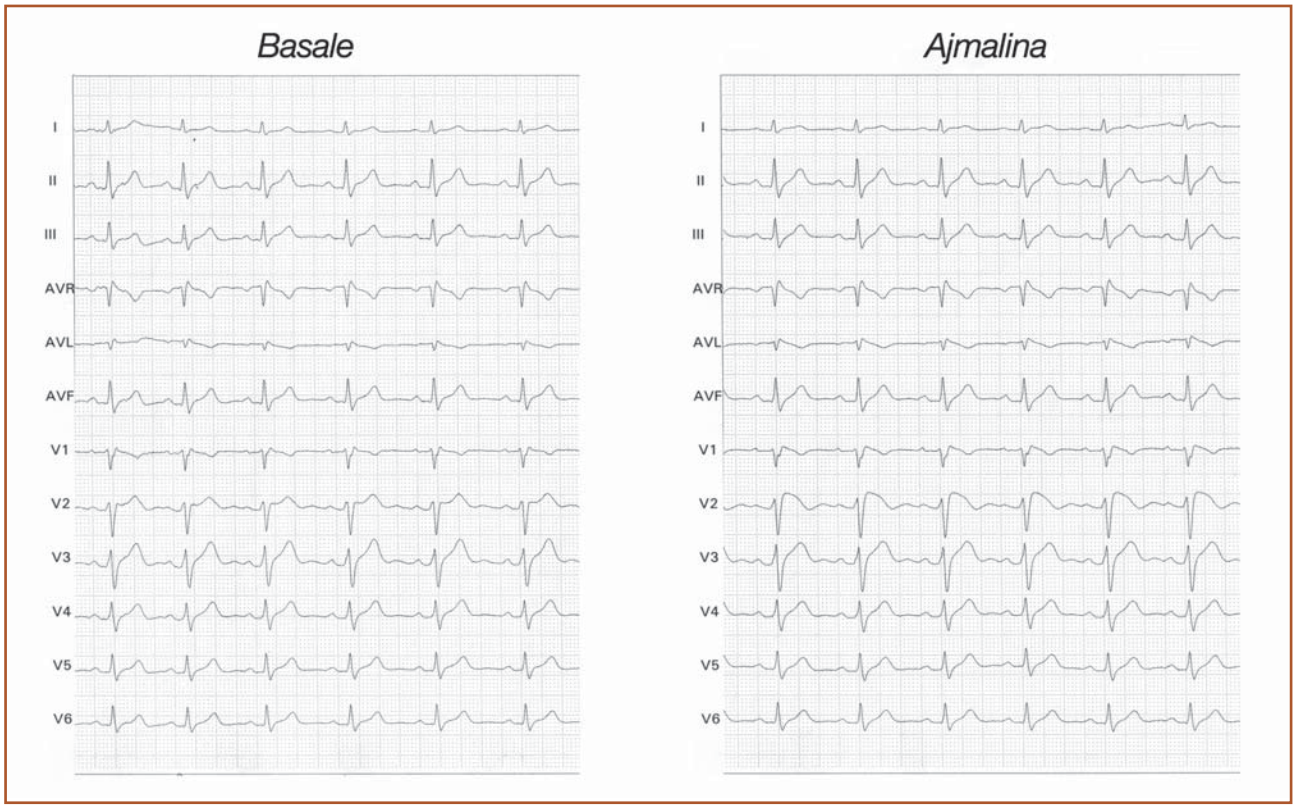
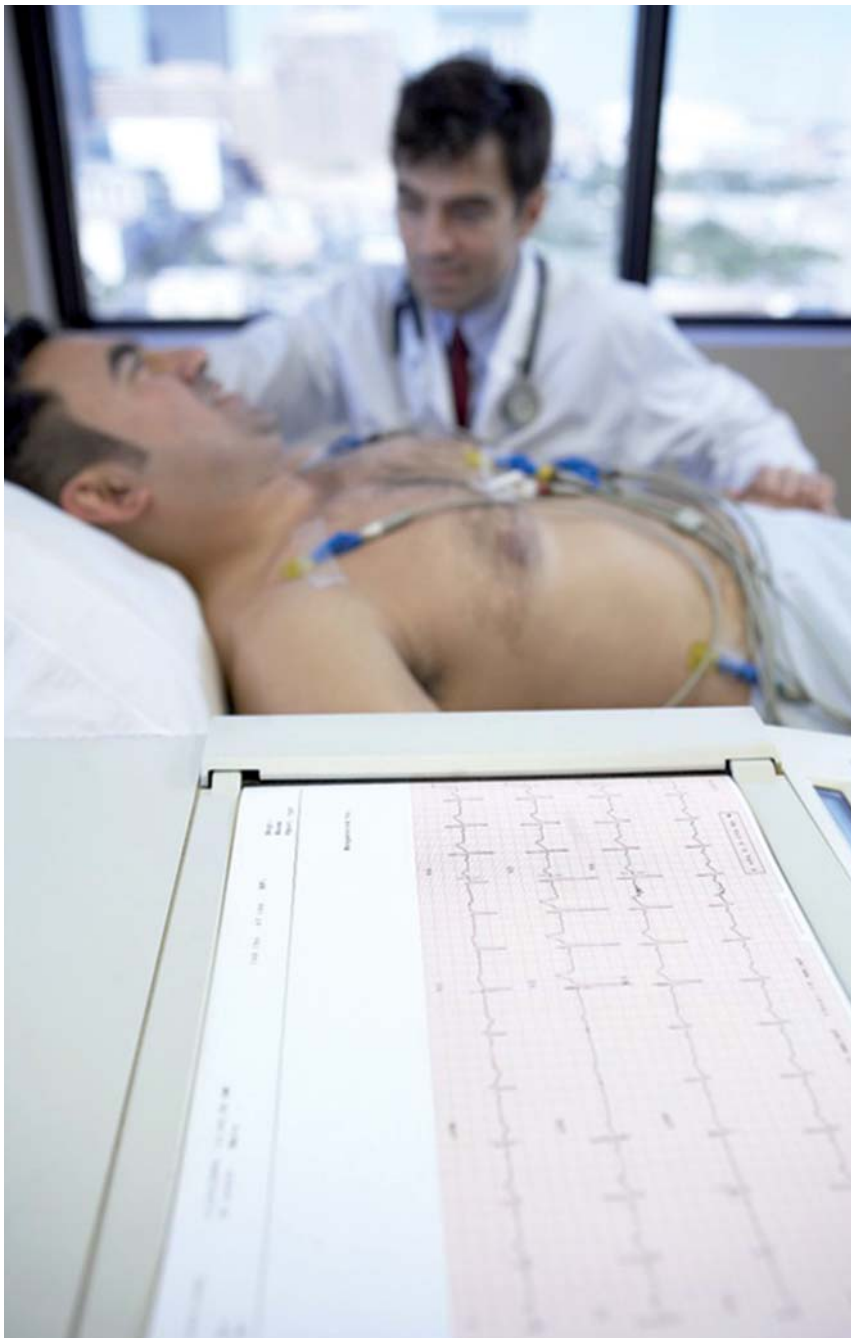


Figura 1. Alterazioni ECG , in condizioni basali o dopo somministrazione di bloccanti del canale del sodio, diagnostiche per Sindrome di Brugada.

lattia complessa in termini di stratificazione prognostica dei soggetti affetti. Infatti, l'identificazione dei pazienti affetti da SB a rischio di arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa rappresenta la problematica principale nell'ambito della gestione clinica della malattia. Al momento non esiste una terapia farmacologica per questa malattia – anche se dati su piccole popolazioni di pazienti hanno mostrato come l'idrochinidina potrebbe svolgere un ruolo protettivo - mentre l'unica opzione terapeutica possibile è rappresentata dall'impianto di un defibrillatore automatico permanente.

LA NECESSITÀ DELL'ESAME GENETICO

La SB è trasmessa in modo autosomico dominante ad indicare che una persona affetta ha un rischio pari al 50% di trasmettere la patologia ai propri figli, indipendentemente dal loro sesso. Una delle caratteristiche peculiari di questa malattia è l'ampia variabilità, sia per quanto riguarda il fenotipo clinico, sia per la penetranza incompleta all'interno della stessa famiglia. La SB, infatti, anche se geneticamente presente in più membri della stessa famiglia, non ha caratteristiche specifiche e può manifestarsi in diversi soggetti della stessa famiglia con grado diverso di malignità.



Il gene più frequentemente coinvolto nell'eziologia della SB è il gene SCN5, che codifica il canale ionico cardiaco per la corrente depolarizzante di sodio. Il gene SCN5A è diviso in 28 esoni ed ha una lunghezza di circa 80 Kb. Mutazioni nel gene portano ad una perdita parziale o totale di funzione del canale, con uno spostamento dell'attivazione, dell'inattivazione voltaggio- e tempo- dipendente, della corrente di sodio passante per il canale. E' anche importante ricordare che le mutazioni nel gene SCN5A possono essere associate anche alla sindrome del QT lungo di tipo 3 e ad altre patologie correlate a disfunzioni della conduzione cardiaca.

L'identificazione di una mutazione genetica sul gene SCN5A pone diagnosi di certezza della patologia ma a tutt'oggi è possibile solo in una ridotta percentuale dei casi, si stima circa il 20% dei pazienti sicuramente affetti clinicamente.

Bisogna anche tenere conto che il fenotipo non dipende soltanto dalla mutazione casuale ma anche da fattori ambientali (i tratti acquisiti, stile di vita, fattori di rischio) e da geni cosiddetti "modificatori" che sono in grado verosimilmente di influenzare la gravità del fenotipo cardiaco. L'identità di questi geni e la relativa influenza sono al momento il principale obiettivo della ricerca scientifica.

Tuttavia l'analisi genetica ha un ruolo rilevante in quanto, se positiva, può contribuire a supportare la diagnosi clinica, ed è di importanza fondamentale per l'identificazione di individui affetti geneticamente, ma con un quadro clinico silente e a rischio all'interno di una famiglia, al fine di attivare così strategie preventive.

In Italia esistono alcuni Centri di rilevanza internazionale che si occupano specificamente di SB ed altre canalopatie. Comunque è indispensabile una più rapida penetrazione

dell'analisi genetica nella pratica clinica, soprattutto per le cardiomiopatie connesse con un rischio aumentato di morte improvvisa, per le quali la conoscenza del difetto genetico rappresenta un concreto vantaggio.
Visto il costo elevato del sequenziamento genico imputato a ciascun sistema sanitario (circa 4.200 euro per la SB), l'indagine genetico-molecolare deve essere appropriata ed effettuata solamente in popolazioni di pazienti selezionate.
Lo screening genetico è sicuramente indicato per i pazienti con diagnosi di SB con ECG di tipo I, in condizioni basali o dopo test provocativo con infusione di ajmalina o flecainide.
Una volta che il difetto genetico viene identificato nel soggetto affetto della famiglia, l'analisi della mutazione può essere estesa ad altri membri della stessa famiglia (Figura 2). Lo screening genetico è particolarmente importante in quelle famiglie in cui è presente una forma grave di SB (vale a dire, con un rischio relativamente elevato di morte improvvisa) per prevenire decessi prematuri. I soggetti sottoposti a screening che risultino positivi per una data mutazione verranno sottoposti a controlli seriati, accompagnati a raccomandazioni sullo stile di vita, che li mettano al riparo dalle manifestazioni più gravi della malattia. Chiaramente, l'analisi genetica non può prescindere da un'accurata definizione clinico-morfologica del pattern di espressione clinica della SB. L'approccio clinico-diagnostico della cardiologia moderna vede necessariamente una stretta collaborazione tra clinici, genetisti e ricercatori per la migliore gestione possibile di pazienti affetti da aritmie ereditarie e la prevenzione di situazioni potenzialmente fatali. E' importantissimo anche coinvolgere e sensibilizzare i medici di base e altri specialisti del settore (medici dello sport) - il cui ruolo risulta altrettanto essenziale nella lotta contro le malattie cardiovascolari - sulle opportunità diagnostiche messe a disposizione dalle nuove scoperte.

La sfida primaria è quella di effettuare una diagnosi pre-clinica e presintomatica, riducendo l'incidenza di morte improvvisa.

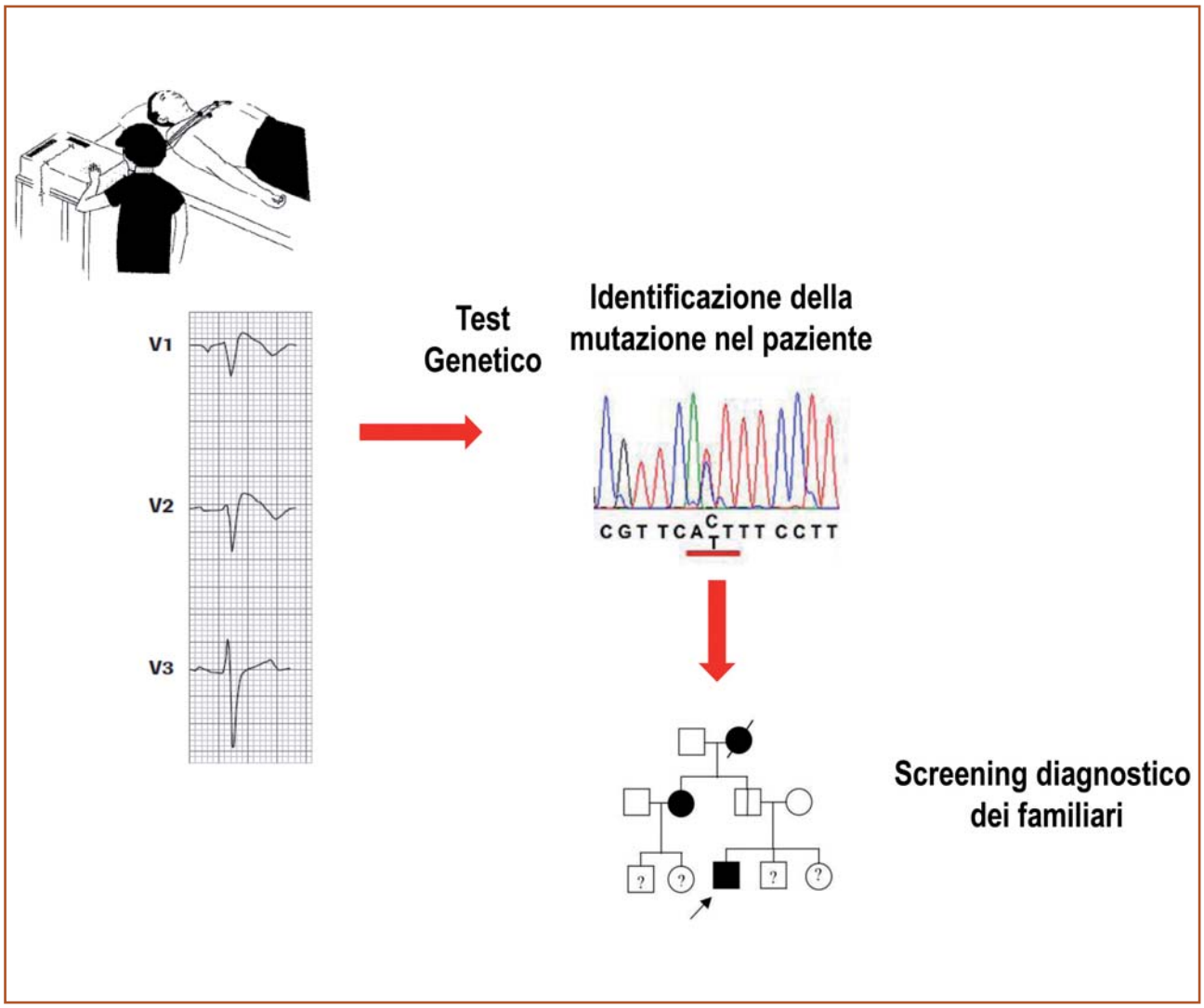


Figura 2. Rappresentazione schematica dei casi in cui è utile effettuare il test genetico per Sindrome di Brugada

Alberto Zampieri Libero Docente in Semeiotica Medica - Specialista in Storia della Medicina

Medicina medievale - seconda parte

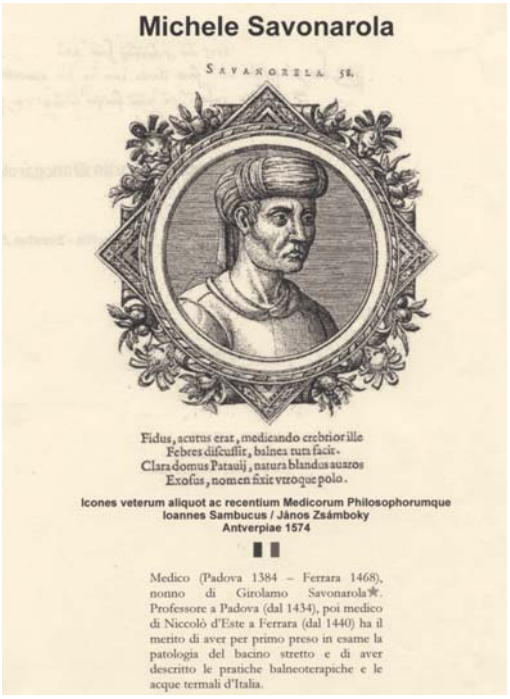
Continuiamo l'esposizione dei più famosi medici, questa volta con quelli del '400.

Antonio BENIVIENI
(1443 – 1502)
Di eminente famiglia fiorentina, studiò a Pisa e a Siena; iniziò poi nel 1470 a Firenze la professione medica, ottenendo subito un grande successo. Appartenne all'accademia platonica di Marsilio Ficino. Scrisse diverse opere, ma la sua fama è legata ad uno scritto pubblicato postumo, il *De abditis nonnullis*, una raccolta di osservazioni acute e precise di dati clinici presentati dai malati, confrontate con i relativi reperti autoptici degli organi colpiti.

Alessandro BENEDETTI
(1450 -1512)
Dopo essersi laureato a Padova nel 1475, passò alcuni anni in Grecia per approfondire la conoscenza degli antichi maestri della medicina. Si stabilì nel 1490 a Padova, ove a lungo fu lettore di anatomia e chirurgia in quello Studio. Fu anche medico militare durante la guerra del 1495 contro Carlo VIII. Suo merito principale è quello di aver rinnovato l'interesse per le ricerche anatomiche e a lui si deve la realizzazione in quella città del primo anfiteatro per le dissezioni, costruito interamente in legno e smontabile, ove eseguiva esercitazioni pubbliche. Fu tra i primi a descrivere accuratamente nel 1496 la sifilide, sconosciuta fino allora ai medici precedenti. Scrisse varie opere mediche e tra queste la più famosa è *Anatomice sive de Historia corporis umani* in cinque libri, più volte ristampata, in cui espose le sue conoscenze descrivendo i vari organi ed apparati, anche con le lesioni indotte dalle varie malattie. Morì a Venezia nel 1512.

Michele SAVONAROLA
(1385 ca – 1466)
Nato a Padova, qui si laureò nel 1413; due anni dopo fu nominato medico municipale a Bassano, ma ritornò ben presto nella sua città natale, dedicandosi con successo alla professione medica.
Nel 1440 su invito si trasferì a Ferrara per quivi insegnare, divenendo medico personale dei vari personaggi di casa d'Este. Portato più alla pratica che ai problemi filosofici, scrisse molte opere sugli argomenti più vari, come le febbri, il polso, l'urina ed i bagni termali. Alcune, come quelle sulla dieta, la peste ed il regime da seguire in gravidanza, le compose in volgare, destinate ad un pubblico popolare. Il suo scritto maggiore, la *Pratica maior*, è un vasto trattato in cui espone sistematicamente le cause, i sintomi e la cura di tutte le affezioni del corpo umano, dalla testa ai piedi. Il famoso frate domenicano Girolamo Savonartola (1452- 1498) era suo nipote. Morì a Ferrara nel 1466.

Ugo BENZI
(1370 – 1439)
Nato a Siena da una famiglia borghese, dopo i primi studi nella sua città si tra-



Ritratto di Michele Savonarola

M. Savonarola, *Practica Canonica,* Venetiis, 1552

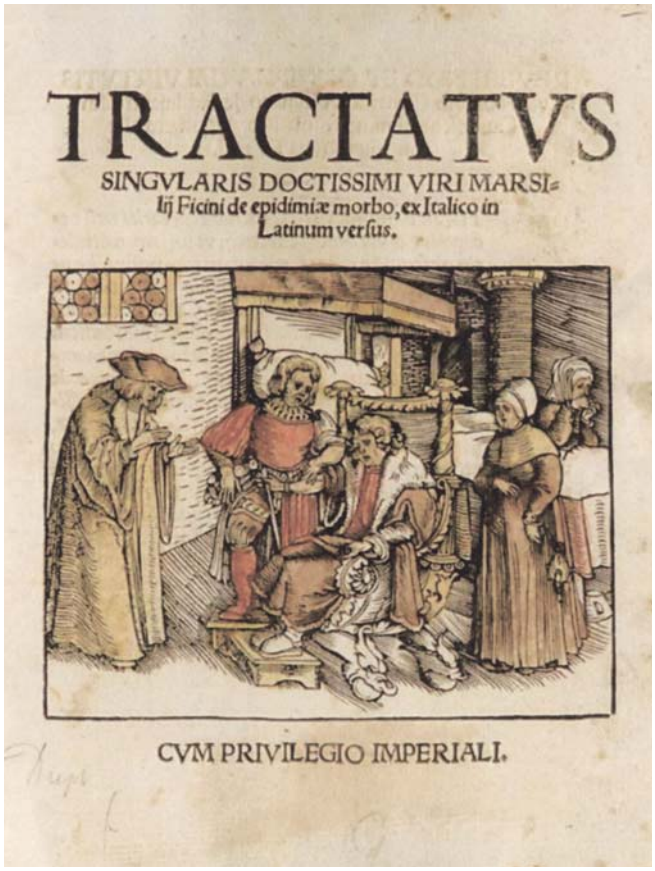
sferì a Firenze, iniziando gli studi in filosofia, medicina ed astronomia. Recatosi in seguito a Pavia nel 1396, vi si laureava, iniziando quasi subito a leggere logica.
Un'epidemia di peste nel 1402 gli fece interrompere l'insegnamento ed allora si ritirò in campagna dedicandosi in particolare allo studio della medicina. In seguito fu chiamato a leggere all'università di Bologna, ove promosse la conoscenza delle opere di Averroè e di Alberto Magno, perfezionandosi inoltre negli studi medici. Nel 1405 fu ingaggiato dallo Studio di Siena per insegnarvi medicina. Poco dopo soggiornò a Pisa, come medico privato del cardinale Cossa. Fecero poi seguito altri soggiorni, a Bologna, a Pavia e quindi a Parma, ove insegnò per quattro anni consecutivi, particolarmente dedicati al lavoro e agli studi.
La sua vita avventurosa e movimentata lo spinse poi a tornare in patria per un breve periodo, quindi a Bologna dove tornò ad insegnare fino al 1425, poi si trasferì di nuovo a Pavia e quindi a Ferrara, chiamato da Niccolò d'Este come medico di corte, raggiungendo una solida posizione economica. Morì a Ferrara nel 1439.
Uomo di vasta cultura e di tanti interessi, la sua fama maggiore è dovuta alle sue qualità di medico pratico. Fu autore di alcuni commentari su Ippocrate, Galeno ed Avicenna; importanti i suoi *Consilia*, una lunga serie di casi clinici di varie malattie; da ricordare pure il *Trattato utilissimo sulla sanità*, una delle prime opere di igiene ad essere stampata in italiano. La sua vita fu descritta dal figlio Socino.

Nicolò LEONICENO
(1428 – 1524)

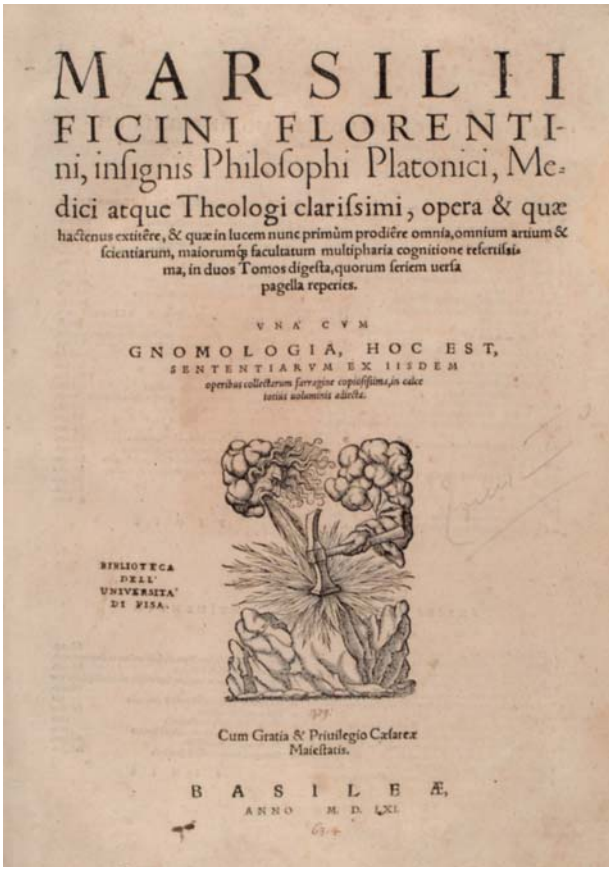
Nato da famiglia benestante a Vicenza, qui compì i primi studi per poi completarli a Padova, ove si laureò nel 1453. Dopo un viaggio in Inghilterra, tornò in Italia, ottenendo una cattedra allo Studio di Ferrara, ove insegnò prima filosofia e poi medicina per tutta la vita. Convinto che i migliori testi fossero quelli dei classici greci nelle compilazioni originali e non corrotti da traduzioni inesatte, fu critico delle opere arabe, come il *Canone* di Avicenna, che secondo lui avevano alterato il pensiero genuino dei testi greci. Umanista e filologo di grande valore, promosse e curò le prime edizioni in greco delle opere di Galeno, sottolineando gli errori dovuti ad una insufficiente conoscenza della lingua dei traduttori precedenti.
La sua opere più nota, il *De Plinii...erroribus*, fu una critica contro questo autore più su base letteraria che scientifica. Leoniceno fu inoltre uno dei primi scrittori ad occuparsi della sifilide: nel suo libro *De epidemia quam vulgo morbum gallicum vocant* scritto nel 1497, negò trattarsi di una nuova malattia, ma già presente in passato, concetto questo negato dagli altri studiosi di allora.

Marsilio FICINO
(1433 - 1499)

Fece i suoi primi studi a Firenze in

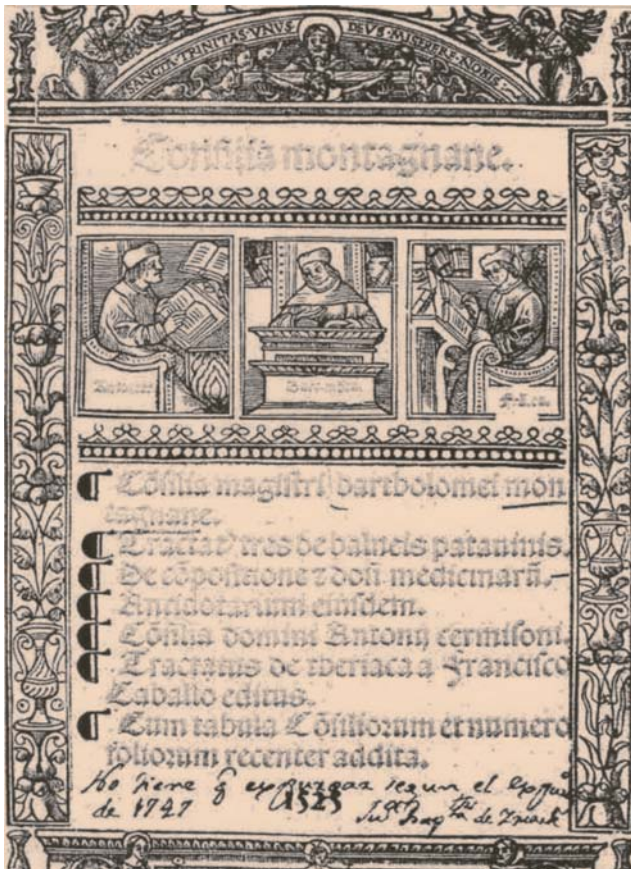

TRACTATVS
SINGVLARIS DOCTISSIMI VIRI MARSILIJ Ficini de epidimiæ morbo, ex Italico in Latinum versus.
CVM PRIVILEGIO IMPERIALI.

M. Ficino, *Tractatus de epidemiae morbo,* Augustae, 1518


MARSILII
FICINI FLORENTINI, insignis Philosophi Platonici, Medici atque Theologi clarissimi, opera & quæ hactenus extitêre, & quæ in lucem nunc primùm prodiêre omnia, omnium artium & scientiarum, maiorumq; facultatum multipharia cognitione refertissima, in duos Tomos digesta, quorum seriem uersa pagella reperies.
VNÀ CVM
GNOMOLOGIA, HOC EST,
SENTENTIARVM EX IISDEM
operibus collectarum farragine copiosissima, in calce totius uolaminis adiecta.
BIBLIOTECA DELL' UNIVERSITA' DI PISA.
Cum Gratia & Priuilegio Cæsareæ Maiestatis.
BASILEÆ,
ANNO M. D. LXI.

M. Ficino, *Opera,* Basilea, 1561

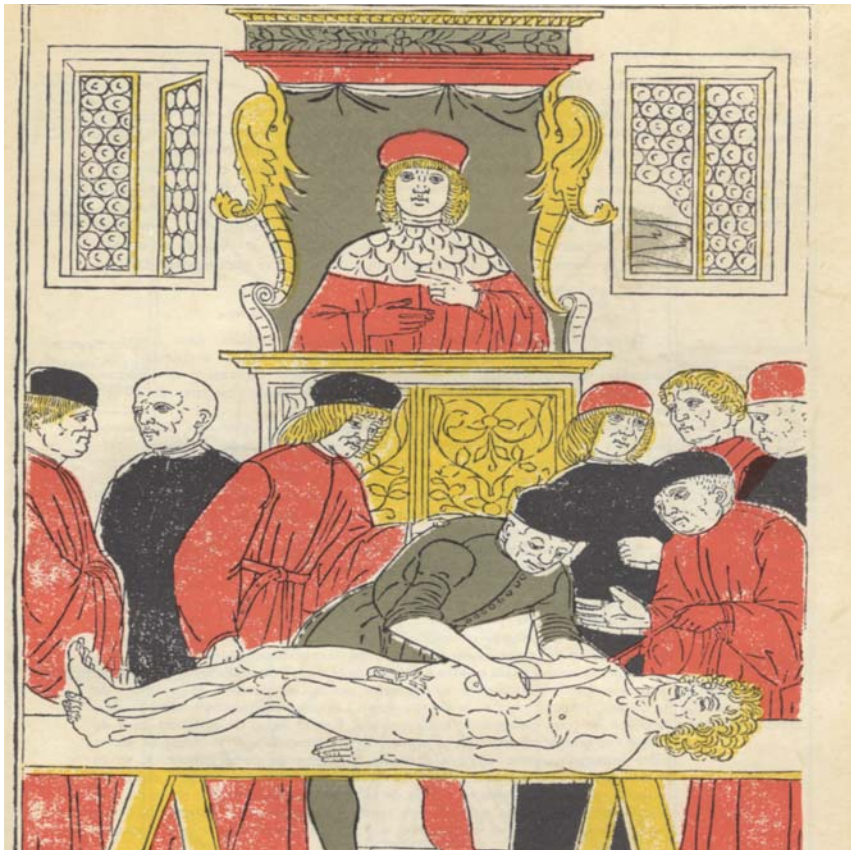
A. Achillini, *Anatomicae Annotationes,* Bologna, 1520



Bartolomeo da Montagnana, *Consilia,* Pavia, 1525

grammatica e filosofia, svolgendo nello stesso tempo anche le mansioni di istitutore presso una ricca famiglia. In questo primo periodo si dedicò con grande impegno allo studio di Platone, scrivendo su questo autore numerosi trattati.

Oltre ad approfondire le conoscenze dei testi classici antichi, si avvicinò pure agli scritti ermetici. Dopo un probabile soggiorno a Bologna per dedicarsi alla medicina, negli anni successivi al 1457 si impegnò allo studio del greco, per poter leggere direttamente i testi classici nella lingua originale, continuando la stesura di numerosi scritti, principalmente filosofici.



Lezione di Anatomia, *Fasciculo de Medicina*, Venetiis, 1494

In amicizia con il vecchio Cosimo de' Medici, fu da questi più volte materialmente aiutato nei suoi studi, rivolti in specie a restaurare la filosofia platonica; questi ottimi rapporti continuarono

anni dopo, quando nel 1489 giunse al potere Lorenzo.
Nei primi anni '70 il filosofo passò allo stato clericale e quindi anche ad una più sicura condizione economica; fu allora che scrisse la famosa *De christiana religione*, nonché altri opuscoli teologici.
Nel 1478, in occasione dell'epidemia di quell'anno, redasse un *Consiglio contro la pestilentia*.
Negli ultimi anni ebbe difficoltà economiche varie, che però non lo fermarono nel comporre altre opere, specie filosofiche.
Nel 1489 redasse i *Libri de vita*, che per alcuni contenuti presenti, sollevarono contro di lui l'accusa di magia.
Morì a Careggi, presso Firenze, il 1° ottobre 1499.

Gabriele ZERBI (1468 - 1505)

Nato verso la metà del XV secolo, studiò a Padova e qui divenne professore di filosofia; nel 1480 fu chiamato ad insegnare medicina a Roma da papa Innocenzo VIII e qui rimase fino al 1503.
Tornò allora a Padova, alla cattedra di medicina teorica. Fu molto famoso allora ed ebbe anche una ricca clientela; praticò con molta cura numerose dissezioni anatomiche.
Sue opere principali: *Anathome corporis humani* e *Gerentocomia.*
Di lui si ricorda l'orribile morte incontrata: invitato nel 1505 a Costantinopoli dall'ambasciatore veneziano per curare un importante ministro del Sultano, vi si recò con il figlio, ebbe successo e ne fu riccamente compensato.
Intrapreso il viaggio di ritorno, avvenne che il Visir, trascurando i consigli dello Zerbi, ricadde di nuovo nei suoi eccessi, si aggravò e morì.
I suoi familiari accusarono di ciò il medico veneziano, li fecero inseguire, li catturarono e li sottoposero ad un orrendo supplizio, segandoli vivi dopo averli posti fra due tavole.

Assistenza a un malato, *Tacuinum sanitatis*

Malati in ospedale, Ms. del XV secolo

Altri illustri medici del '400, con le loro opere principali:		
Giovanni Arcolano	1390 ca - 1458	*Pratica medica*
Alessandro Achillini	1463 - 1512	*Anatomicae adnotationes*
Pietro Argellata	1370 ca - 1423	*Cirurgia*
Bartolomeo da Montagnana	Fine '300 - 1452 ca	*Consilia*
Saladino da Ascoli	I[a] metà del '400	*Compendium aromatariorum*
Leonardo Bertapaglia	Fine sec. XIV - 1460	*Chirurgia*
Marcantonio Della Torre	1473 - 1506	*Anatomia*
Antonio Guarnieri	I[a] metà del '400	*Medicina pratica*

Graziani Filippo - Gabriele Mario UO di Odontostomatologia e Chirurgia Orale AOUP

Fattori di crescita e concentrati piastrinici in Chirurgia Orale: la fine di un'epoca

Lo scopo primario della chirurgia rigenerativa tissutale è la ricostituzione dell'architettura e della funzione di un tessuto, od un insieme di tessuti, perduti a seguito di un evento traumatico o patologico. A tal fine numerose tecniche sono state suggerite e praticate, utilizzando sia materiali autologhi che eterologhi o alloplastici. Queste metodiche, pur determinando alte percentuali di successo, presentano numerosi e non trascurabili limiti quali un protratto periodo di guarigione, la necessità di un secondo sito chirurgico, il rischio di infezioni crociate ed i costi elevati.

Fra le nuove tecniche sviluppate nell'ultimo decennio è stato introdotto il Platelet Rich Plasma (PRP), concentrato piastrinico ricco di fattori di crescita (GF) e fibrinogeno, ottenuto per centrifugazione dal sangue del paziente. Già utilizzata in chirurgia ortopedica ed in campo dermatologico per la guarigione ulcere croniche ed ustioni, la tecnica ha lo scopo di sfruttare le proprietà dei GF liberati dalla α-degranulazione piastrinica.

I fattori di crescita

I principali fattori di crescita piastrinici implicati nella rigenerazione tissutale sono essenzialmente il Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), la super famiglia del Transforming Growth Factor (TGF-), l'Insulin-Like Growth Factor (l'IGF I e II), il Platelet-Derived Epidermal Growth Factor (PDEGF), il Platelet-Derived Angiogenesis Growth Factor (PDAGF), il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) il Platelet Factor 4 (PF-4) ed altri . Questi, grazie al loro pleiotropismo, rivestono un ruolo critico nella stimolazione e regolazione dei processi rigenerativi. E' noto infatti come i GF siano capaci di influenzare eventi cellulari importanti per la guarigione tissutale, quali la chemiotassi, la proliferazione cellulare, la differenziazione, la sintesi di matrice extracellulare e l'angiogenesi.

Platelet-Rich Plasma: metodiche di preparazione

È possibile suddividere la tecnica di preparazione del PRP in quattro fasi: il prelievo, l'aggiunta dell'anticoagulante, la centrifugazione e l'attivazione. Il prelievo è al giorno d'oggi eseguito con piccoli prelievi e messo in provette contenenti acido citrico. L'acido citrico è in grado di preservare l'integrità della membrana delle piastrine, garantendo la liberazione dei fattori di crescita tramite esocitosi (al contrario l'EDTA risulta dannoso per le piastrine). SI passa successivamente alla centrifugazione di cui sono stati suggerite varie tecniche quali la plasmaferesi, la monocentrifugazione, la doppia centrifugazione e persino dei kit commerciali.

La centrifugazione permette di suddividere il sangue in diversi strati secondo un gradiente di densità quali plasma povero in piastrine, ma ricco in fibrinogeno (PPP o platelet-poor plasma), lo strato intermedio, occupato dal plasma ricco in piastrine (PRP chiamato anche buffy coat), ed infine quello costituito essenzialmente da globuli rossi (RBC o red blood cells).

Successivamente è necessario riattivare il PRP affinché si abbia la degranulazione piastrinica e la gelificazione. Fra le sostanze utilizzate è possibile citare la Trombina bovina, la Batroxobina, il Tissel, la trombina autologa e gli agonisti dei recettori della trombina.

Suddivisione del sangue centrifugato in strati a differente grado di densità.

Gel osteopiastrinico ottenuto dalla miscelazione di PRP attivato ed osso autologo.

Razionale Biologico del PRP: Studi in vitro ed istologici

Sono ancora pochi in letteratura gli studi cellulari che permettono di

comprendere i meccanismi d'azione del PRP. Tuttavia è stato ampiamente dimostrato come l'azione del PRP si rifletta sul metabolismo delle cellule che partecipano attivamente al processo iniziale di rigenerazione tissutale ossia cellule stromali mesenchimali, cellule ossee e cellule fibroblastiche. In particolare il PRP, appare avere un'azione stimolante la rigenerazione solo entro concentrazioni "fisiologiche" (non più di 2-3 volte la piastrinemia basale). Un eccesso di concentrazione non determina necessariamente una maggiore risposta cellulare. Probabilmente un'esagerata stimolazione di fattori di crescita attiva le cellule a differenziarsi a scapito della proliferazione, primum movens della guarigione tissutale.

Le capacità osteogeniche del PRP sono state ampiamente studiate istometricamente e morfometricamente su modelli animali. In particolare, per valutare i benefici rigenerativi del PRP sono stati analizzati modelli sperimentali quali i difetti ossei critici, i rialzi sperimentali di seno mascellare e valutazione della percentuale di contatto osso-impianto dentale. E' interessante notare che nei modelli in studio il PRP ha determinato degli effettivi benefici quando è stata utilizzata una concentrazione non esagerata suffragando l'ipotesi della concentrazione "fisiologica" del PRP.

Efficacia clinica del PRP

Il platelet-rich plasma è stato utilizzato in chirurgia orale al fine di ottenere aumenti di volume osseo in zone edentule per il successivo inserimento di impianti dentali. Il suo impiego è stato altresì adottato in chirurgia parodontale per incrementare il volume e la predicibiltà della rigenerazione ossea in difetti ossei circoscritti.

Gli effetti del concentrato piastrinico sono stati valutati nella rigenerazione tissutale guidata (GTR) per la terapia di difetti parodontali infraossei e nelle lesioni della forcazione di secondo grado. La disamina della letteratura ha evidenziato che il PRP in aggiunta ad innesti alloplastici possa determinare qualche beneficio clinico seppur di modesta entità. L'aggiunta di PRP agli innesti ossei è stata largamente caldeggiata in chirurgia orale ed implantare come coadiuvante la guarigione della ferita. Tuttavia, sebbene questi studi avanzino l'ipotesi che il concentrato piastrinico acceleri la guarigione tissutale, analisi istologiche condotte dopo rigenerazione ossea a livello dei mascellari con osso autologo associato ad alloinnesti e PRP con o senza membrane, non hanno presentato alcun incremento nella neoformazione ossea rispetto a studi analoghi senza PRP.

Discussione

L´utilizzo del PRP si basa sul concetto che la concentrazione dei GF ottenuta dalla α-degranulazione indotta delle piastrine induca un incremento della guarigione tissutale. E' noto come le piastrine, oltre all'omeostasi, svolgano molteplici funzioni. Le piastrine hanno inoltre la capacità di degranulare permettendo il rilascio di fattori di crescita metabolicamente attivi in grado di promuovere la fase precoce della rigenerazione tissutale. La α-degranulazione è responsabile della chemiotassi, della proliferazione e della differenziazione di cellule osteoprogenitrici nel sito traumatizzato. Tuttavia il suo razionale biologico presenta alcuni aspetti piuttosto lacunosi.

E' necessario pertanto rivalutare il razionale biologico del PRP a partire dai suoi effetti cellulari. Studi in vitro hanno dimostrato la capacità del PRP di promuovere effetti proliferativi su differenti tipi cellulari che partecipano al processo di rigenerazione ossea. Il PRP stimola la chemiotassi di cellule osteoprogenitrici e propriamente ossee e garantisce la presenza di cellule attive nel sito chirurgico stimolando la neoformazione di neo-osso. Gli effetti proliferativi piastrinici hanno dimostrato una riposta dose-dipendente a livello cellulare. Concentrazioni piastriniche maggiori di 2.5 volte la piastrinemia basale hanno però evidenziato una diminuzione sia di cellule osteoblastiche che fibroblastiche suggerendo come un eccessivo rilascio di GF determini un meccanismo inibitorio .

A conferma di ciò risultati estremamente controversi sono stati dimostrati anche su modello animale. Il PRP in molteplici modelli animali sperimentali non ha dimostrato alcuna superiorità rispetto alle metodiche tradizionali. E' lecito pertanto chiedersi se la mancanza di incremento della guarigione sia dovuta alla inefficacia della metodica.

L'analisi clinica, ha anch'essa prodotto dati contraddittori. Questo è dovuto anche al mancato rigore di conduzione di alcuni trial dove il gruppo controllo, ossia senza utilizzo del PRP, è quasi sempre mancante. Vieppiù che non esiste un protocollo di preparazione univoco condiviso scientificamente. Inoltre, i trial clinici sono spesso volti ad analizzare parametri che più che veri e propri benchmarks clinic sono dei surrogati, quali la densità radiografica. A questo proposito è auspicabile che vengano presto eseguiti studi volti ad analizzare la sopravvivenza di impianti sia in gruppi trattati con PRP che in gruppi trattati con metodica tradizionale.

Conclusioni

E' possibile concludere affermando che il concentrato piastrinico possiede la capacità di rilasciare fattori di crescita nel sito di applicazione e di instaurare una cascata di eventi molecolari e cellulari. Tuttavia esistono pochi studi clinici che evidenzino l'effettiva capacità del concentrato piastrinico di incrementare la rigenerazione ossea ed a tale proposito la letteratura ha evidenziato risultati contraddittori.

Alla luce della letteratura attuale è pertanto lecito oggi chiedersi quale sia il ruolo dei concentrati piastrinici nella pratica quotidiana. Forse potrebbe trovare un ruolo nei pazienti con disturbi della guarigione (immunodepressi, fumatori, diabetici,ecc.) e pertanto in contesti specifici quali quelli ospedaliero-universitari, ma appare dubbioso l'utilizzo seriale del PRP in tutti i pazienti.

Commissione degli Iscritti all'Albo degli Odontoiatri di Pisa

La sorveglianza sanitaria negli studi odontoiatrici

All'interno del dibattito sul D.Lgs 81/08 e sulle difformi tendenze interpretative relative agli obblighi dei datori di lavoro, la Commissione degli Iscritti all'Albo degli Odontoiatri di Pisa, conscia della prevalente attività libero professionale della categoria, ritiene opportuno divulgare una normativa generale interessante la professione. Entrando poi nello specifico settore della sorveglianza sanitaria negli studi odontoiatrici viene allegata quella che è l'interpretazione di tre fra i principali esperti del settore: il dott. Gianfranco Prada, il dott. Alberto Libero e il dott. Francesco Antonucci, voci del più importante sindacato di categoria. Teniamo a precisare peraltro che si tratta di una interpretazione importante, documentata, supportata da consulenze, ma che contrasta con quella sostenuta da alcuni funzionari pubblici adibiti alle verifiche delle attività sanitarie. Spetta ad ognuno di noi, nel proprio specifico studio ed ambiente socio politico la scelta della soluzione più opportuna. L'Italia è bella-si sa- perché è varia! Noi ci assumiamo il compito, con i prossimi numeri della rivista, di affrontare e chiarire altri aspetti del D. Lgs 81/08 che coinvolgono gli odontoiatri come datori di lavoro, pronti ad ospitare qualsiasi intervento competente sulle problematiche più dibattute.

Dott.Gianfranco Prada Segretario Sindacale Nazionale ANDI
Dott.Alberto Libero Coordinatore Nazionale Commissione 81/08
Dott. Francesco Antonucci Componente commissione Nazionale 81/08.

L'Associazione Nazionale Dentisti Italiani ha sempre sostenuto che le normative vigenti riguardanti la sicurezza dei lavoratori sui luoghi di lavoro, non sanciscono l'obbligatorietà del medico competente per gli studi odontoiatrici. A supporto di questa posizione la Segreteria Sindacale Nazionale propone un'attenta analisi degli articoli legislativi che si riferiscono al medico competente e alla sorveglianza sanitaria.

Il primo riferimento del D. Lgs. 81/08 è rappresentato dall'art. 41, "Contenuto della Sorveglianza Sanitaria", che al comma 1 recita "la Sorveglianza sanitaria è effettuata nei casi previsti dalla normativa vigente". Proseguendo nella lettura del decreto legislativo 81/08 si evince che l'indagine sanitaria a cui devono essere sottoposti i lavoratori deve essere mirata agli specifici rischi cui essi sono soggetti nello svolgimento della loro attività di lavoro, infatti l'art.41 : "La sorveglianza é effettuata dal medico competente e comprende;
a)visita medica preventiva intesa a constatare l'assenza di controindicazioni al lavoro cui il lavoratore e' destinato al fine di valutare la sua idoneità alla mansione specifica;
b) visita medica periodica per controllare lo stato di salute dei lavoratori ed esprimere il giudizio di idoneita' alla mansione specifica. Omissis..
c) visita medica su richiesta del lavoratore, qualora sia ritenuta dal medico competente correlata ai rischi professionali o alle sue condizioni di salute, suscettibili di peggioramento a causa dell'attività lavorativa svolta, al fine di esprimere il giudizio di idoneità alla mansione specifica;
d) visita medica in occasione del cambio della mansione onde verificare l'idoneità alla mansione specifica;
e) visita medica alla cessazione del rapporto di lavoro nei casi previsti dalla normativa vigente.
L'obiettivo che si intende raggiungere mediante le visite mediche preventive e periodiche é quello di verificare nella visita preventiva, l'idoneità psicofisica allo svolgimento della mansione specifica e nelle visite periodiche il mantenimento di tali requisiti psicofisici.
Il decreto 81/08 indica l'obbligo delle visite mediche per casi precisi:
- la movimentazione manuale dei carichi,
- l'uso del videoterminale in modo abituale per almeno 20 ore settimanali,
- l'esposizione ad agenti cancerogeni,
- l'esposizione ad agenti biologici.

Valutiamo pertanto i singoli rischi lavorativi:
1. L'articolo 168, lettera d del DLS 81/08 prevede che il datore di lavoro sottoponga alla sorveglianza sanitaria di cui all'articolo 41 gli addetti alla **movimentazione manuale dei carichi**, sulla base della valutazione del rischio.

L'art.167 comma 2 lettera a definisce la movimentazione manuale dei carichi: " operazioni di trasporto o di sostegno di un carico ad opera di uno o più lavoratori, comprese le azioni del sollevare, deporre, spingere, tirare, portare o spostare carichi che, per le loro caratteristiche o in conseguenza delle condizioni ergonomiche sfavorevoli, comportano tra l'altro rischi di lesioni dorso lombari".
Per questo articolo risulta chiara l'inapplicabilità per i dipendenti degli studi odontoiatrici; infatti i nostri dipendenti non superano mai il carico indicato di 30KG ed al massimo hanno da riporre siringhe di composito, cartelle cliniche o flaconi di disinfettanti.

2. L'art. 176 del D. Lgs. 81/08 prevede la necessità della sorveglianza sanitaria per i lavoratori addetti all'uso di **videoterminali**. L'art. 173, definizioni, al comma C identifica l'addetto al videoterminale come "… il lavoratore che utilizza un'attrezzatura munita di videoterminali, in modo sistematico o abituale, per 20 ore settimanali …".
E' evidente a questo punto che tutti gli studi odontoiatrici che non annoverano tra i propri dipendenti un "addetto al videoterminale" sono esentati dall'obbligo della sorveglianza sanitaria di cui all'art. 176.
Considerando la realtà di uno studio odontoiatrico medio con uno o al massimo due dipendenti appare ovvio che non è pensabile tra il nostro personale, generalmente con incarichi misti di segreteria e assistenza alla poltrona, la possibilità di trascorrere in una settimana 20 ore continuate davanti ad un videoterminale.

3. Il titolo VIII del D. Lgs. 81/08, art.180 intende "per **agenti fisici** il rumore, gli ultrasuoni, gli infrasuoni, le vibrazioni meccaniche, i campi elettromagnetici, le radiazioni ottiche, di origine artificiale, il microclima e le atmosfere iperbariche che possono comportare rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori".
Nel caso di esposizione al rumore o a vibrazioni meccaniche così come previsto al Capo II e Capo III del titolo VIII del 81/08 , il datore di lavoro dà luogo eventualmente alla sorveglianza sanitaria solo all'esito della valutazione del rischio specifico, che nel caso degli studi odontoiatrici non può che essere negativa dato il non superamento dei valori soglia così come previsto dalla norma.

4. L' Art.224, Titolo IX del DLgS 81/08 a riguardo degli **agenti chimici** pericolosi recita al comma 2 " Se i risultati della valutazione dei rischi dimostrano che, in relazione al tipo e alle quantità di un agente chimico pericoloso e alle modalità e frequenza di esposizione a tale agente presente sul luogo di lavoro, vi e' solo un rischio basso per la sicurezza e irrilevante per la salute dei lavoratori e che le misure di cui al comma 1 sono sufficienti a ridurre il rischio, non si applicano le disposizioni degli articoli 225, 226, 229, 230. . Si fa quindi esplicito riferimento alla valutazione dei rischi di cui all'art. 28, che ha permesso all'odontoiatra di:

• evidenziare i pochissimi prodotti eventualmente utilizzati nel proprio studio nelle cui schede di sicurezza compaiono frasi di rischio cancerogeno e/o mutageno, e segnalare ai dipendenti i nominativi dei prodotti in questione;
• informare i lavoratori sulle misure preventive e protettive nonché sul tipo di dispositivi di protezione individuale da utilizzare durante la lavorazione dei prodotti;
• constatare che per la durata e la frequenza della lavorazione di detti prodotti nonché per la concentrazione e per la capacità degli stessi di penetrare nell'organismo non esiste rischio per la salute dei dipendenti dello studio odontoiatrico, per cui non risulta necessaria la sorveglianza sanitaria.

Ancora all'art.229 si ribadisce che" Fatto salvo quanto previsto dall'articolo 224, comma 2, sono sottoposti alla sorveglianza sanitaria di cui all'articolo 41 i lavoratori esposti agli agenti chimici pericolosi per la salute che rispondono ai criteri per la classificazione come molto tossici, tossici, nocivi, sensibilizzanti, corrosivi, irritanti, tossici per il ciclo riproduttivo, cancerogeni e mutageni di categoria 3."
Appare evidente che anche in questo caso si fa riferimento alla valutazione dei rischi, che ha permesso all'odontoiatra di:

• prendere in considerazione le proprietà pericolose e le informazioni sulla salute e sicurezza comunicate dal produttore tramite le relative schede di sicurezza;
• ridurre al minimo la durata e l'intensità dell'esposizione agli agenti chimici presenti nei prodotti utilizzati in studio, nonché la quantità degli agenti in funzione della necessità di lavorazione;
• adottare misure igieniche adeguate e metodi di lavoro appropriati, che comprendono le disposizioni che garantiscono la sicurezza nella manipolazione, nell'immagazzinamento e nel trasporto sul luogo di lavoro di agenti chimici, nonché dei rifiuti che contengono detti agenti.
La valutazione dei rischi dimostra quindi che per i lavoratori degli studi odontoiatrici esiste un rischio basso per la sicurezza ed irrilevante per la salute in relazione agli agenti chimici utilizzati, per cui la sorveglianza sanitaria non è necessaria. Infine, in riferimento alla reale esposizione al **rischio biologico** presente negli studi dentistici, occorre

esaminare quanto contenuto nel Titolo X del Dlgs 81/08 per trarne le debite considerazioni.
Al Capo II dello stesso Titolo X, sono riportati gli obblighi a carico del datore di lavoro per garantire la tutela della salute dei lavoratori: valutazione del rischio, adozione di misure tecniche, organizzative, procedurali, igieniche, misure specifiche per le strutture sanitarie e veterinarie, informazione e formazione, sorveglianza sanitaria.
L' Art 271 comma 4 delDLgs.81/08 Titolo X Capo II recita:
"Nelle attivita', quali quelle riportate a titolo esemplificativo nell'allegato XLIV, che, pur non comportando la deliberata intenzione di operare con agenti biologici, possono implicare il rischio di esposizioni dei lavoratori agli stessi, il datore di lavoro puo' prescindere dall'applicazione delle disposizioni di cui agli articoli 273, 274, commi 1 e 2, 275, comma 3, e 279, qualora i risultati della valutazione dimostrano che l'attuazione di tali misure non è necessaria.
Ancora una volta quindi il D. Lgs. dichiara fondamentale, per determinare l'eventuale necessità della sorveglianza sanitaria, la valutazione dei rischi presenti sui luoghi di lavoro. Partendo dalla ovvia considerazione che l'esercizio dell'odontoiatria non rappresenta un'attività con deliberate intenzioni di operare con agenti biologici, e che il lavoratore dello studio odontoiatrico più esposto a rischio biologico è sicuramente l'odontoiatra stesso, bisogna considerare le misure tecniche, organizzative e procedurali, nonché quelle igieniche messe in atto dal datore di lavoro.
In particolare l'odontoiatra:
• progetta adeguatamente i processi lavorativi;
• adotta misure collettive di protezione, ovvero misure di protezione individuali qualora non sia possibile evitare altrimenti l'esposizione;
• adotta misure igieniche per pervenire e ridurre al minimo la propagazione accidentale di un agente biologico;
• definisce procedure di emergenza per affrontare eventuali incidenti;
• predispone i mezzi necessari per la raccolta, l'immagazzinamento e lo smaltimento dei rifiuti in condizione di sicurezza, mediante l'impiego di contenitori adeguati;
• assicura che i lavoratori abbiano in dotazione indumenti protettivi o altri indumenti idonei;

• assicura che dispositivi di protezione individuale siano controllati, puliti e disinfettati dopo ogni utilizzazione, ovvero eliminati se del tipo monouso.
La valutazione dei rischi evidenzia che il rischio biologico per i dipendenti dello studio odontoiatrico è un rischio di natura sicuramente accidentale, non prevedibile ne modificabile in alcun modo tramite visite mediche o analisi diagnostiche. Appare chiaro quindi che anche per quanto riguarda il rischio biologico il D. Lgs. 81/08 non obbliga gli studi odontoiatrici a nominare il medico competente.
La sorveglianza sanitaria, dunque, non è necessaria in campo odontoiatrico in quanto la valutazione dei rischi, e in particolare, la valutazione del rischio infettivo che è il rischio principale cui sono soggetti i lavoratori in campo odontoiatrico, si manifesta come evento accidentale e non può essere prevenuto dalle indagini sanitarie.
La sorveglianza sanitaria vale come misura preventiva quando "sorveglia" un danno che subisce una evoluzione progressiva. Se il danno non é progressivo, ma è del tipo o tutto o niente, la sorveglianza sanitaria non é da considerarsi misura preventiva. La posizione dell'Associazione è risultata così evidentemente valida da essere stata ricordata anche in sede di rinnovo del contratto collettivo del lavoro dei nostri dipendenti. Infatti nel protocollo aggiuntivo al CCNL per i dipendenti degli Studi Professionali relativo alle problematiche della Salute e Sicurezza nell' area professionale odontoiatrica del luglio 2008 in premessa viene scritto: "a seguito della corretta applicazione delle indicazioni ANDI negli studi odontoiatrici non è sancita l'obbligatorietà del medico competente e della sorveglianza sanitaria".

Franco Pancani Presidente CAO Pisa

D.I.A. Odontoiatri e dintorni

A distanza di circa un anno dalla presentazione ai Comuni delle DIA da parte degli studi soggetti a tale adempimento si possono cominciare a trarre alcune considerazioni. Il regolamento di riferimento è il 52/R, attuazione della L.R. 8/99 in materia di studi medici ed odontoiatrici. "Il suddetto regolamento, entrato in vigore il 30 0ttobre 2008, individua gli studi medici ed odontoiatrici soggetti ad autorizzazione e quelli invece che, erogando esclusivamente le prestazioni a minore invasività elencate nell'Allegato A al regolamento stesso, sono soggetti a dichiarazione di inizio attività (D.I.A.). Ne stabilisce inoltre i relativi requisiti generali e specifici (Allegati B e C). Sono **soggetti ad autorizzazione** gli studi medici ed odontoiatrici individuati dagli artt. 2, 3 e 4 del regolamento che erogano:

- prestazioni invasive;
- procedure invasive di diagnostica strumentale non complementare all'attività clinica con refertazione per terzi.

Sono soggetti a **dichiarazione di inizio attività (D.I.A.)**:

- gli studi medici ed odontoiatrici individuati dagli artt. 2, 3 e 4 del regolamento che erogano esclusivamente le prestazioni a minore invasività elencate nell'Allegato A;
- gli studi medici ove l'esercizio della diagnostica strumentale **non invasiva** è finalizzata alla refertazione per terzi.

Sono **esclusi**:

- gli studi medici ed odontoiatrici che effettuano solo visite o diagnostica strumentale non invasiva complementare all'attività clinica, non sono soggetti né ad autorizzazione né a D.I.A. (fermo restando quanto disposto in merito dai regolamenti comunali)".

È doveroso riportare i seguenti "chiarimenti e precisazioni.

1. Il Sindaco ai fini della verifica dei requisiti degli studi medici ed odontoiatrici si avvale, come d'altra parte nel caso di strutture sanitarie, del Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda U.S.L. competente per territorio. L'istruttoria della domanda è comunque competenza del Comune che una volta verificata la completezza della pratica da un punto di vista amministrativo, attiva direttamente il Dipartimento di Prevenzione. Anche nel caso della D.I.A. la verifica a campione, disposta dal Comune sulla base del proprio regolamento, deve essere **esplicitamente richiesta** al Dipartimento di Prevenzione.

2. L'Ordine provinciale dei Medici e degli Odontoiatri a cui trasmettere gli atti, come previsto dalla normativa, è quello al quale è iscritto il professionista.

3. L'allegato A al regolamento contiene l'elenco della prestazioni a bassa invasività, soggette a D.I.A. organizzato per discipline. Ciò è puramente indicativo e non sta a significare che solo chi è specializzato in quella disciplina può **erogare la relative prestazioni**.

4. L'allegato B dello stesso decreto contiene i requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici, generali e specifici e prescrizioni per l'apertura e l'esercizio degli studi soggetti ad autorizzazione.

5. L'allegato C contiene **i requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici generali e prescrizioni per l'apertura e l'esercizio degli studi soggetti a dichiarazione di inizio dell'attività**.

Tutta la normativa di riferimento (L.R. 8/99, regolamento 52/R, DGR 858/08 e decreto dirigenziale 5060/08) è reperibile sul sito regionale HYPERLINK "http://www.salute.toscana.it" www.salute.toscana.it seguendo il percorso: parliamo di –> Autorizzazione e Accreditamento –> Approfondimenti: –> Autorizzazione –> studi professionali". Evidenziati questi aspetti c'è da sottolineare:

- molti Comuni della provincia hanno disatteso l'applicazione della L.R. 8/99 non comunicando all'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri i nominativi degli iscritti che hanno presentato le D.I.A.. Nonostante i solleciti solo Pisa e Bientina hanno provveduto in merito. Per questo motivo cade ogni possibilità di controllo incrociato.
- Dagli elenchi pervenuti si osserva un marcato squilibrio fra medici ed odontoiatri, essendo stati questi ultimi i più ligi nel rispettare le D.I.A., mentre solo un piccolo numero di medici ha ritenuto di dover sottostare alla legge.
- Come si evince dalla legge e dal regolamento: le ASL devono solo controllare la veridicità della autocertificazione presentata, mentre non hanno il compito di cercare chi non l'ha presentata. Pertanto i controlli delle ASL sono a carico dei professionisti più ligi e in tal modo vengono premiati gli inadempienti.
- Inoltre, da una serie di lamentele pervenute risulterebbe che alcuni funzionari ispettori, una volta entrati nello studio, non si atterrebbero al solo controllo dei requisiti contenuti nel suddetto allegato C del regolamento attuativo (n. 52/R della L.R. 8/99) così come prescritto anche dalla direttiva regionale inviata ai Comuni.

Da tutto ciò si comprende come nonostante la buona collaborazione fra CAO, Associazioni Sindacali e funzionari regionali, la fase direttamente attuativa a livello periferico presenta molte storture e finisce paradossalmente per premiare gli "evasori" e sacrificare ulteriormente i professionisti più corretti.

Tiberio Corona Direttore U.O.C. Farmaceutica Territoriale ASL n°5

Determinazioni AIFA

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU NIMESULIDE

Il 16 ottobre 2009 la Commissione Europea ha confermato il parere del Chmp dell'Emea che, considerando il profilo beneficio/rischio di nimesulide come favorevole, ha confermato la validità del mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio.
Tuttavia, al fine di limitare il rischio di danno epatico, è stato deciso di aggiornare le informazioni sul prodotto per introdurre delle limitazioni d'uso.
- Nimesulide deve essere prescritto solo come trattamento di seconda linea dopo un'attenta valutazione dei rischi complessivi del singolo paziente.
- La dose minima efficace di Nimesulide deve essere usata per il minor tempo possibile, per non più di 15 giorni. Le confezioni non debbono contenere più di 30 compresse o bustine.
- Nimesulide non deve essere usato concomitantemente ad altre sostanze epatotossiche, non deve essere prescritto a pazienti affetti da alcolismo, a pazienti dipendenti da droghe, o a pazienti con febbre e/o sintomi simil-influenzali.
- Il trattamento con nimesulide deve essere interrotto nel caso in cui compaiano febbre e/o sintomi simil-influenzali.

La sezione Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso è stata aggiornata per ricordare agli operatori sanitari che il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che manifestano febbre e/o sintomi simil-influenzali.
Anche il foglio illustrativo è stato aggiornato per introdurre le modifiche di sicurezza sopra descritte.
In conseguenza della limitazione d'uso della nimesulide a non più di 15 giorni, tutte le confezioni contenenti più di 30 dosi di nimesulide per uso sistemico sono state ritirate dal mercato.
A livello nazionale la maggior parte di queste misure sono già state implementate nel mese di marzo 2009 con la determinazione AIFA del 19 febbraio 2009 (GU n. 51 del 3 marzo 2009). Allo stato attuale è in corso la modifica degli stampati di questi medicinali per l'inserimento nelle indicazioni terapeutiche che il trattamento è di seconda linea.
I medici, nel prescrivere il medicinale, devono attenersi scrupolosamente alle indicazioni, controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni d'uso riportate nell'RCP aggiornato.
Si raccomanda ai medici di monitorare con attenzione le condizioni dei pazienti durante il trattamento per cogliere i primi sintomi di danno epatico.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU SIROLIMUS

Sirolimus (Rapamune) è indicato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti con rischio immunologico da lieve a moderato che hanno ricevuto trapianto di rene.
Come è noto, nei pazienti in trattamento con sirolimus, è raccomandato di effettuare il monitoraggio dei livelli terapeutici del farmaco.
Il metodo di riferimento per la determinazione delle concentrazioni pre-dose di sirolimus è la cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC). In aggiunta, sono stati sviluppati anche numerosi immunodosaggi per misurare le concentrazioni di questo farmaco.
E' stato riportato che gli immunodosaggi presentano bias positivi di circa il 15-20% relativamente al dosaggio di riferimento con HPLC, con ricerca per spettrometria di massa tandem (HPLC/MS/MS). Tuttavia, una delle piattaforme per immunodosaggio più comunemente utilizzate, la IMx, produce risultati con un bias negativo di circa il 10% relativamente al metodo HPLC/MS/MS. Questo può variare da un laboratorio all'altro e può anche essere influenzato dal fatto che siano impiegati campioni di sangue fresco o congelato. Il metodo di dosaggio più nuovo, ARCHITECT, si comporta come atteso, cioè con un bias positivo rispetto al metodo HPLC/MS/MS.
Nei pazienti in trattamento con sirolimus, viene raccomandato di effettuare il monitoraggio dei livelli terapeutici del farmaco. La Nota informativa dell'Aifa fornisce una serie di precisazioni sui metodi di dosaggio impiegati per misurare la concentrazione di farmaco nel paziente

In sintesi

• L'aggiustamento al livello target della dose terapeutica di sirolimus deve essere fatto solo con una dettagliata conoscenza dello specifico metodo di dosaggio impiegato per misurare la concentrazione di farmaco nel paziente.
• Attualmente, le concentrazioni di sirolimus nel sangue in toto sono misurate impiegando sia il metodo di dosaggio

di riferimento con cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) che un immunodosaggio.
• In uno stesso paziente, passare da un immunodosaggio ad un altro, o da un metodo di immunodosaggio ad un metodo di analisi con HPLC, può determinare differenze clinicamente significative dei risultati e, quindi, aggiustamenti di dosaggio non corretti. Ciò, a sua volta, può avere potenziali conseguenze negative, quali rigetto di allotrapianto se l'esposizione al farmaco è troppo bassa o effetti collaterali tossici se l'esposizione è troppo elevata.
• Si invitano pertanto i medici prescrittori a contattare regolarmente il proprio laboratorio ed accertarsi se il metodo di dosaggio sia stato recentemente cambiato e se ci sia stata qualunque variazione del range di riferimento di laboratorio.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SULLA SICUREZZA DI PROTOPIC UNGUENTO E RACCOMANDAZIONI PER IL MONITORAGGIO NEL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO

A seguito degli obblighi stabiliti dall'EMEA/CHMP durante le recenti procedure di autorizzazione, Astellas Pharma Europe desidera ricordare agli Operatori Sanitari le informazioni di sicurezza necessarie per l'impiego di Protopic nel trattamento di mantenimento della Dermatite Atopica, nella forma da moderata a severa, per la prevenzione delle riacutizzazioni e per il prolungamento dei periodi liberi da esacerbazioni. Tali informazioni riguardano i pazienti che presentano un'alta frequenza di riacutizzazioni della malattia (per esempio riacutizzazioni che si verificano 4 volte o più nell'anno) che hanno avuto una risposta iniziale entro le 6 settimane di trattamento con tacrolimus unguento somministrato due volte al giorno (lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve).
Il contenuto di questa lettera è stato approvato dall'AIFA e dal CHMP. E' importante aderire alle seguenti raccomandazioni sia nel caso di prescrizione iniziale di Protopic per la terapia di mantenimento, sia durante il successivo monitoraggio del trattamento. Particolare cura deve essere esercitata nel corso del trattamento dei pazienti in età pediatrica.

Terapia iniziale

La terapia con Protopic deve essere iniziata da Medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della Dermatite Atopica. Protopic deve essere inizialmente prescritto solamente per brevi periodi di terapia o terapia a lungo termine intermittente (due volte al giorno) nei pazienti con riacutizzazioni da moderate a severe che non hanno una adeguata risposta (o che sono intolleranti) alle terapie convenzionali, quali i corticosteroidi topici. Nel caso non si riscontrassero segni di miglioramento dopo 2 settimane di trattamento, possono essere prese in considerazione altre terapie.

Terapia di mantenimento

I pazienti per i quali è stata prescritta la terapia di mantenimento, devono essere avvertiti che Protopic si deve applicare una volta al giorno per due volte a settimana sulle aree solitamente interessate dalla Dermatite Atopica al fine di prevenire la comparsa di riacutizzazioni e di prolungare il periodo libero dalle stesse.
Tra le applicazioni devono passare 2-3 giorni di tempo. In caso di riacutizzazione, il trattamento con Protopic deve essere ripreso con due trattamenti al giorno.
Negli studi sul trattamento di mantenimento della Dermatite Atopica con Protopic impiegato due volte a settimana, è stata verificata l'insorgenza di infezioni e di impetigine sul sito di applicazione con una frequenza maggiore rispetto al gruppo di controllo (unguento non contenente tacrolimus).
Non è stata stabilita la sicurezza a lungo termine, oltre i 12 mesi, del trattamento di mantenimento con Protopic impiegato due volte a settimana. Dopo 12 mesi di trattamento, si deve rivalutare la necessità di continuare la terapia di mantenimento. Nei bambini, tale rivalutazione deve includere la sospensione del trattamento di due volte a settimana per valutare la necessità di continuare tale regime e il decorso della malattia.
Le seguenti precauzioni per il trattamento iniziale devono anche applicarsi all'uso di Protopic durante la terapia di mantenimento e devono essere tenute in considerazione sia nella prescrizione, sia durante il monitoraggio:
Non è raccomandato l'uso di Protopic 0,1% nei bambini con età inferiore ai 16 anni. Nei bambini con età maggiore di 2 anni può essere impiegato solamente Protopic 0,03%.
Il trattamento con Protopic può essere associato ad un maggior rischio di sviluppare infezioni da herpes virus (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes febbrile], eruzione varicelliforme di Kaposi]). In presenza di tali infezioni, deve essere valutato il rapporto rischio beneficio associato con l'uso di Protopic.
Durante l'uso di Protopic unguento deve essere ridotta al minimo l'esposizione della cute alla luce solare e deve essere evitata l'esposizione alla luce ultravioletta (solarium, terapia con UVB o PUVA). I medici devono informare i pazienti in merito all'utilizzo di adeguati metodi di protezione dalla luce solare, quali la riduzione al minimo del tempo di esposizione al sole, l'uso di prodotti come i filtri solari e la protezione della cute con indumenti adeguati.
Non è stato ancora stabilito l'effetto del trattamento con Protopic unguento sul sistema immunitario in via di sviluppo dei bambini, specialmente in quelli più piccoli, e ciò deve essere tenuto in considerazione nella prescrizione del farmaco in questa fascia di età.
Nei pazienti trapiantati, la prolungata esposizione all'intensa immunosoppressione conseguente alla somministrazione sistemica degli inibitori della calcineurina è stata associata ad un maggior rischio di sviluppo di linfomi cutanei e di neoplasie della cute. Nei pazienti trattati con Protopic sono stati riportati casi di neoplasie, inclusi i linfomi cutanei ed

altre forme di linfomi, oltre che neoplasie cutanee. Nei pazienti con Dermatite Atopica trattati con Protopic non sono state rilevate significative concentrazioni sistemiche di tacrolimus.
Protopic unguento non deve essere applicato sulle lesioni che sono considerate potenzialmente maligne o pre-maligne.
Protopic unguento non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario; non è consigliato l'allattamento durante il trattamento con Protopic unguento.
E' importante che i pazienti siano informati e aderiscano alle raccomandazioni approvate per un impiego sicuro ed efficace di Protopic. E' necessario assicurarsi che il paziente legga e comprenda il Foglio Illustrativo.

INTERRUZIONE COMMERCIALIZZAZIONE MEDICINALE MALIASIN® A BASE DI BARBESACLONE.
Il medicinale Maliasin (barbesaclone) non è più commercializzato dalla ditta Abbott a partire dalla fine di dicembre 2009; successivamente a questa data, Maliasin sarà disponibile e distribuito in farmacia solo fino ad esaurimento delle scorte
MALIASIN® è indicato nel trattamento delle Crisi da grande Male, particolarmente quelle che si manifestano al risveglio.
Il principio attivo contenuto nel medicinale Maliasin® è Barbesaclone, costituito da acido fenibarbiturico (fenobarbitale) e propilexedrina nella proporzione rispettivamente del 60% e del 40% circa, unite in un legame salino.
I medici non possono più prescrivere il medicinale Maliasin® ed evitare quindi di iniziare il trattamento con Barbesaclone nel caso di nuove diagnosi o di primo trattamento per epilessia, ma devono prendere in considerazione trattamenti alternativi.
L'AIFA precisa che l'effetto antiepilettico di Maliasin® appare dovuto primariamente al componente fenobarbitale (la propilexedrina avrebbe il ruolo di antagonizzare l'effetto sedativo del barbiturico), inoltre sulla base di dati di farmacocinetica (Eur J Clin Pharmacol 1986; 29: 729-30), i livelli plasmatici di fenobarbitale dopo somministrazione di barbesaclone risultano essere comparabili a quelli ottenuti dopo una dose equimolare di fenobarbitale (Luminale), pertanto consiglia **che i pazienti oggi in trattamento con barbesaclone possono passare al trattamento con fenobarbitale**.
Poichè 100 mg di barbesaclone corrispondono a un contenuto di 60 mg di fenobarbitale, il passaggio dovrebbe avvenire sostituendo 100 mg di Maliasin® con 60 mg di Gardenale® o Luminale®.
Il cambio deve avvenire sotto controllo del medico specialista monitorando i livelli di fenobarbitale e la risposta clinica. Le formulazioni orali di fenobarbitale oggi disponibili in Italia sono costituite da compresse da 15, 50 e 100 mg, mentre Maliasin® è disponibile in compresse da 25 e 100 mg, l'equivalenza (100 mg di barbesaclone = 60 mg di fenobarbitale) sarà ottenuta, per terapie che prevedono bassi dosaggi giornalieri di barbesaclone, utilizzando la formulazione pediatrica di fenobarbitale (Luminalette® 15 mg), mentre, per terapie che prevedono dosaggi maggiori, utilizzando il Gardenale® o Luminale®, **effettuando le dovute proporzioni**.
Il clinico potrà comunque stabilire se, nel singolo caso, possa essere preferibile mirare, nel cambio, ad una dose uguale, leggermente superiore o leggermente inferiore a quella nominalmente "equivalente".
Nella comunicazione del febbraio 2010 l'AIFA precisa che la sospensione della commercializzazione è stata decisa in maniera autonoma dalla ditta Abbott e non è mai stata avvallata da AIFA e che, poiché continuano a pervenire segnalazioni di pazienti che lamentano soprattutto marcata sedazione e sonnolenza da fenobarbitale, l'AIFA, per fronteggiare nel migliore dei modi questo periodo di transizione, intende sottoporre il problema, già nella prossima seduta, agli specialisti del Tavolo delle Neuroscienze e quindi alla Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA per fornire eventuali linee guida sulle opzioni terapeutiche alternative.

DISPOSTO DIVIETO DI VENDITA DEI MEDICINALI A BASE DI SIBUTRAMINA
L'Agenzia Italiana del Farmaco, dopo un lungo iter che l'ha vista impegnata al fianco delle Autorità europee, ha disposto a scopo cautelativo il divieto di vendita e di utilizzo, con decorrenza immediata, di tutti i medicinali a base di Sibutramina incluse le preparazioni magistrali approntate in farmacia.
Sibutramina è una molecola indicata per favorire la perdita di peso nei pazienti obesi e in quelli sovrappeso con altri fattori di rischio concomitanti come diabete di tipo II o dislipidemia. Il provvedimento si è reso necessario a seguito della valutazione del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), afferente all'Autorità europea dei farmaci EMA, che ha riscontato un rapporto rischio-beneficio sfavorevole per tali farmaci. I pazienti attualmente in cura con medicinali contenenti Sibutramina sono invitati a contattare il proprio medico per valutare la possibilità di una terapia alternativa. Coloro che invece intendano interrompere il trattamento immediatamente, prima di consultare il medico, possono farlo tranquillamente. Per ulteriori informazioni è possibile contattare il Numero Verde AIFA 800 57 16 61.

TACHIPIRINA E MEDICINALI CONTENENTI PARACETAMOLO DA SOLO E/O IN ASSOCIAZIONE: AGGIORNAMENTO STAMPATI
L'Agenzia Italiana del Farmaco ha ritenuto necessario modificare gli stampati della tachipirina e dei medicinali conte-

nenti paracetamolo da solo e/o in associazione per eliminare e/o modificare determinate informazioni che potevano indurre ad errore terapeutico.
Alla luce delle recenti acquisizioni, si è chiesto alla **FDA**, l'Organo di controllo dei farmaci in America, di provvedere al fine di abbassare la soglia ritenuta di tossicità del farmaco dagli attuali 4 grammi al giorno a 3,25, negli adulti. Con tale soglia si intende stabilire la possibilità che il farmaco possa determinare fenomeni tossici in alcuni soggetti particolarmente predisposti.
L'eventuale danno d'organo eventualmente arrecato dal farmaco è a carico del fegato, parliamo di soggetti che hanno già un, sia pur minimo danneggiamento epatico.
Ciò non toglie che in caso di ingestione eccessiva di paracetamolo, solitamente da causa accidentale, si siano verificati gravi casi di insufficienza epatica acuta che in alcune circostanze possono condurre il paziente a morte, come dimostrano i dati USA che denunciano come in America, nel periodo compreso tra il 1990 e il 2001, l'overdose da Paracetamolo ha causato 458 morti e 26.000 ospedalizzazioni.Il danno epatico da Paracetamolo è anche favorito dall'assunzione di **alcol**.

Gli schemi posologici riportati nei paragrafi delle singole forme farmaceutiche (compresse, granulato per uso orale, sciroppo, gocce e supposte) espressi per peso corporeo sono corretti e non sono stati oggetto di revisione. Tale posologia rimane quella di riferimento a cui attenersi nella somministrazione di Tachipirina.
In pratica:
- si raccomanda di non somministrare il farmaco per più di **3 giorni** senza consultare il medico (in precedenza erano riportati 10 giorni).
- si ribadisce inoltre che il paracetamolo da solo rimane il farmaco analgesico antipiretico di prima scelta.
- i medici e i farmacisti quando consigliano l'uso del paracetamolo devono seguire scrupolosamente lo schema posologico riportato per ogni forma farmaceutica ed espresso in funzione del peso.

Le modifiche apportate al testo del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto riguardano principalmente **il punto 4.2 Posologia e modo di somministrazione**, in particolare è stato deciso di eliminare le seguenti parti:
- la **tabella iniziale** relativa allo schema posologico espresso per età e via di somministrazione;
- La **frase** "Nell'uso orale la dose quotidiana raccomandata di paracetamolo è approssimativamente di 60–80 mg/kg/die, da suddividere in 4-6 somministrazioni giornaliere, cioè all'incirca 15 mg/kg ogni 6 ore, o 10 mg/kg ad intervalli di 4 ore"
- Le **frasi** "Nell'uso per via rettale la dose quotidiana raccomandata di paracetamolo è approssimativamente di 90 mg/kg/die, da suddividere in 4-6 somministrazioni giornaliere, cioè all'incirca 20 mg/kg ogni 6 ore. Al di sotto dei tre mesi, in caso di ittero, la dose singola per via rettale deve essere ridotta a 5-10 mg/kg"

REVOCA AIC PER ALCUNI GENERICI DELL'OMEPRAZOLO
In merito ai quesiti sollevati dagli operatori sanitari della ASL5 circa i controlli effettuati dalle autorità regolatorie su un uso sicuro e appropriato dei medicinali, si segnala la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per alcuni generici dell'omeprazolo, a causa di studi sulla bioequivalenza "non condotti in conformità alle norme vigenti e senza rispettare i principi e le linee guida delle Norme di buona pratica clinica (GCP)".
L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) precisa che non ci sono rischi per la salute pubblica e puntualizza che ha disposto il provvedimento nella Gazzetta ufficiale del 17 dicembre 2009, ma solo per alcuni problemi formali riscontrati negli studi portati avanti dalla Fondazione Università Gabriele d'Annunzio di Chieti nel mese di aprile dello scorso anno.
La revoca riguarda medicinali, generici ma anche copie, prodotti da Angenerico, Errekappa Euroterapici, Rkg, Blue Fish Pharma, Sofar, Fidia, Ranbaxy Italia, Pharmacare, Istituto biochimico nazionale Savio, Ipd (Industrial Pharmaceutical Development) e Polifarma.
A causa delle deviazioni dalle norme di legge "l'AIFA - si legge nella Gazzetta Ufficiale - ritiene non affidabili i risultati delle sperimentazioni cliniche di bioequivalenza" condotte su questi medicinali. Dalla data del provvedimento, i farmaci in questione non potranno essere mantenuti in commercio.
"Le attività di monitoraggio sui farmaci dell'AIFA - fanno sapere dall'Agenzia - sono costanti per garantire la sicurezza dei cittadini. In questo caso la revoca dell'AIC non riguarda aspetti che tocchino la salute pubblica".
Ad azioni come questa si è giunti anche grazie alle segnalazioni spontanee di sospetta mancata efficacia effettuate dagli operatori sanitari Tra le attività fondamentali attraverso le quali l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) cerca di garantire un uno sicuro e appropriato dei medicinali vi è infatti la farmacovigilanza.
Essa opera cercando di rilevare, il più rapidamente possibile, le reazioni avverse (ADR) o la mancata efficacia associate ai medicinali, di promuovere la divulgazione di informazioni sulle ADR sospette o già note e di fornire un informazione di ritorno ai medici segnalatori in modo da migliorare la pratica terapeutica.
In particolare le segnalazioni di mancata efficacia presenti nella rete della ASL5 rappresentano il 15% delle segnalazioni dell'anno 2009 e sono riferibili a generici puri e/o farmaci copia.

Questi dati non sembrano evidenziare un aumento del rischio di inefficacia dei farmaci generici puri rispetto ai farmaci originatori e ai farmaci copia.
È necessario sottolineare che la segnalazione spontanea rappresenta uno dei più importanti strumenti per rilevare eventuali segnali di rischio. Si raccomanda pertanto di segnalare, tramite compilazione della scheda di segnalazione di reazione avversa a farmaci (ADR), tutti i casi di sospetta IFIS manifestatisi durante terapia con antagonisti alfa-1 adrenergici al responsabile di Farmacovigilanza della Azienda Sanitaria di appartenenza

Per l'Azienda USL 5 di Pisa la scheda può essere inviata per fax o per posta ordinaria ai seguenti recapiti:

Azienda USL 5 di Pisa – Dipartimento del Farmaco - Via Zamenhof 1 - 56127 Pisa
Tel. 050/954318/371 - Numero Verde 800070081 - FAX: 050-954375

Indirizzi utili da cui può essere scaricata la scheda ADR:
www.agenziafarmaco.it
www.farmacovigilanza.toscana.it
www.farmacoviglanza.estav-nordovest.toscana.it

Proroga sospensione nota AIFA 78 (colliri antiglaucoma)
A seguito della pubblicazione sulla G.U. n. 289 del 12.12.2009 della Determina AIFA del 09.12.2009 è prorogata la sospensione della Nota 78 per ulteriori sei mesi.
Pertanto, i farmaci della nota 78 sono prescrivibili a carico del SSN senza l'obbligo da parte dei medici specialisti di effettuare diagnosi e piano terapeutico.

Segreteria Ordine dei Medici

News per i giovani medici

Si invitano i Medici Chirurghi che volessero dare la propria disponibilità per le sostituzioni ai Medici di Medicina Generale e i Pediatri di L.S. a comunicare i propri dati alla segreteria dell'Ordine, in modo da creare un database di nominativi e recapiti al quale i medici di famiglia e i pediatri possano fare riferimento.

E' possibile iscriversi all'elenco attraverso due modalità:
- Registrandosi nell'area riservata del sito dell'ordine (www.omceopi.org) e compilando l'apposito form accessibile dal menu utente;
- Compilando e trasmettendo all'Ordine (fax 050.973463) il modello presente in questa pagina.

ISCRIZIONE ELENCO MEDICI DISPONIBILI PER SOSTITUZIONI

Nome….....….....

Cognome.....

Numero di iscrizione all'Albo ….....

Tel. …..... cell. ….....

email …..... fax ….....

Specializzazione eventuale .....

Residenza ….....

Disponibilità per le aree territoriali/Comuni (in ordine di preferenza)

….....….....

….....….....

….....….....

[ ] tutta la provincia di Pisa

Acconsento alla pubblicazione del mio nominativo e dei miei recapiti sul sito dell'Ordine (www.omceopi.org) [sì] [no]

Data Firma

…..... ….....

Gabriele Naldini Servizio di Colonproctologia e Patologie del Pavimento Pelvico U.O. - Chirurgia Generale IV - AOUP

Colonproctologia: consigli per gli acquisti

Ho pensato di formulare questi "consigli per gli acquisti" in ambito colonproctologico per condividere la mia esperienza di 15 anni di Colonproctologo dedicato esclusivamente a questa materia al fine di porre all'attenzione alcune piccole abitudini sbagliate, alcuni errori che si tramandano o semplicemente per portarvi a conoscenza su alcuni miei punti di vista che vi potrebbero essere utili nella pratica di tutti i giorni.

Emorroidi

-Se si ha male al sedere non sono sempre le emorroidi. Il sintomo dolore e caratteristico solo delle complicanze della malattia emorroidaria che solitamente e sempre ben manifesta anche solo visivamente ad un'ispezione della zona anale.

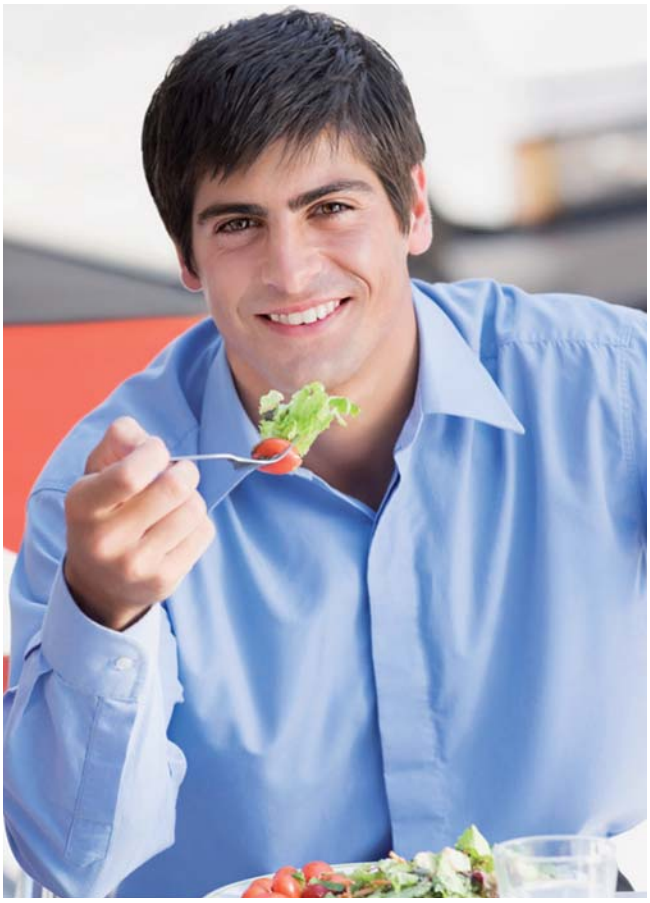
-Tutti i tipi di pomate emorroidarie, contenendo analgesici e cortisone, sono quasi esclusivamente sintomatiche e vanno utilizzate per periodi molto brevi o occasionalmente (a diagnosi accertata), per il rischio di incorrere in gravi dermatiti difficili da debellare

-La miglior cura (se non l'unica) nella crisi emorroidaria acuta è la diosmina per bocca a dosi piene eventualmente associata a antinfiammatori, miorilassanti e impacchi caldo umidi

-Si, il ghiaccio fa male! Vasocostringe, spasmizza lo sfintere impedendo il deflusso linfatico dell'edema emorroidario acuto

-L'uso di antibiotici non rappresenta un presidio da me utilizzato salvo in forme con il dubbio di concomitanza di patologia ascessuale

-Non esiste una terapia preventiva o curativa delle emorroidi. Unico presidio è un'attenzione sull'alimentazione e adeguata idratazione soprattutto per quello che riguarda la stipsi e gli sforzi defecatori. Non bisogna "mangiare in bianco", ma eventualmente evitare i cibi che si sa che storicamente ci possono dare fastidio, che non sono per tutti uguali



-Attualmente in letteratura si discute unicamente dei seguenti trattamenti: legature elastiche nei casi iniziali (3 o 4 massimo dopo di che il giudizio deve essere di inadeguatezza del trattamento),emorroidectomia escissionale eventualmente con nuove tecnologie come ultrasuoni o radiofrequenza (no laser o altro), prolassectomia secondo Longo (la più utilizzata) e inizia a esserci un po' di letteratura e se ne discute di mucosospensioni e de arterializzazioni, che vengono presentati con svariati nomi come HPS,Hal Doppler,TDH o altro. Del resto non se ne parla più nelle comunità scientifiche

Ragade

-L'uso del dilatatore anale se dà molto dolore non è indicato perché è una tortura e può essere controproducente

-L'uso del dilatatore dopo 1 mese

(scusatemi la battuta) non è una terapia ma una deviazione sessuale. Mi arrivano pazienti in trattamento da 1 anno che devono essere "disintossicati"
-Se la ragade tende a recidivare o a ripresentarsi ad intervalli senza mai guarire, è molto probabile che ci sia un'ascesso intersfinterico che non permette la completa guarigione.

-La sfinterotomia chirurgica è un'intervento che da grossissime soddisfazioni immediate a chirurgo e paziente ma non è una banalità e deve essere riservata all'impossibiltà o fallimento terapia medica

Fistola perianale e ascessi
-Altrimenti detta "sistola" a Pisa, è la tomba del chirurgo.
E' nell'immaginario la certezza della recidiva ma è solo dovuta al mancato trattamento radicale della patologia

-Quasi tutti gli ascessi (o "accessi" come si sente sempre a Pisa) generano una fistola.
Se non si tratta la fistola o con messa a piatto o con setone con sicura identificazione dell'orifizo interno, la recidiva è quasi matematica.

-La terapia antibiotica puo essere utile in fase precoce (flemmone) e per poco tempo (2-3 giorni) se riesce a bloccare la formazione dell'ascesso.
In caso di ascesso conclamato è consigliabile un trattamento chirurgico rapido, possibilmente in sala operatoria con ampio sbrigliamento della cavità asecssuale e possibile drenaggio di eventuale fistola già presente

-Le ferite di drenaggio di ascessi e fistole dovrebbero essere grosse in modo da permettere l'autodetersione da parte dei pazienti e non quei pellegrinaggi di 3-4 mesi ogni 2 giorni a farsi torturare in ambulatorio con lavaggi e zaffi.

Anche se sono grosse le ferite guariscono bene e probabilmente meglio.

-Il setone non deve essere mai sfilato ma deve venire via intero sezionando lentamente lo sfintere eseguendo una messa a piatto differita (a seconda della quantità di sfintere interessato)

-Esistono anche altre alternative chirurgiche più complesse ma in cardine è il trattamento dell'orifizio primario a livello del canale anale

-Anche qui miracoli di laser, crioterapia o altro non esistono

Stipsi
-Le erbe date dal farmacista o le tisane consigliate dalla vicina non sono terapie naturali, ma anzi trattamenti probabilmente molto più ""tossici e a lungo termine dannosi rispetto ai normali lassativi

-Non l'ha detto nessuno che bisogna andare in bagno tutti i giorni e neanche che se ci si và più di 2 volte al giorno si è malati o non è normale

-La prima regola per migliorare la stipsi è un'adeguata idratazione! Prima dell'alimentazione; perché se si introducono tante fibre con la dieta e non si associa adeguata idratazione è addirittura controproducente

-Non è normale dover avere la necessità di ripulirsi l'ampolla rettale od il canale anale dalle feci con manovre digitali dirette o con manipolazioni perineali per finire la defecazione in modo soddisfacente.

-Non dovrebbe far parte dell'igiene personale (come invece sento spesso dire) l'ingresso del dito nel canale anale per migliore pulizia. Può anzi essere dannoso

Incontinenza fecale
-Non è un problema incurabile

-Non è normale sporcarsi e di conseguenza avere alterazioni della vita sociale e della qualità di vita.

-Attualmente si può avere una speranza di migliorare o guarire superiore al 60%

La Soluzione Vincente per i Vostri Convegni, Eventi, Meeting

Una formula Ottimale a Servizio completo

- Studio di fattibilità
- Stesura del budget
- Individuazione della location e contatti con tecnici e fornitori per definizione dei servizi correlati (attrezzature tecniche, assistenza in sala, catering, allestimenti, prenotazioni alberghiere)
- Contatto con la segreteria scientifica per definizione programma scientifico
- Preparazione sponsor kit e ricerca sponsor
- Gestione mailing list
- Pratica ECM
- Divulgazione programma scientifico
- Raccolta abstracts e preparazione volume degli atti sia in formato cartaceo che multimediale
- Preparazione materiale didattico
- Gestione viaggio e soggiorno relatori
- Gestione iscrizioni
- Definizione di programmi per accompagnatori o post congress tour
- Organizzazione eventi sociali
- Organizzazione e gestione segreteria organizzativa in sede di evento
- Organizzazione e gestione ufficio stampa
- Realizzazione e coordinamento conferenza stampa

ARCHIMEDIA
COMMUNICATION

LA COMUNICAZIONE A 360°
www.archimediapisa.it

Via F. Crispi, 62 56125 Pisa › tel 050 22 00 078 050 22 01 480 › fax 050 22 06 673 050 22 04280 › e-mail:info@archimediapisa.it

ACQUA E TERME DI ULIVETO SPA
DAL 1868

Acqua Minerale Naturale

ULIVETO®

Aiuta la Digestione

Nel comune di Vicopisano, circondato dal verde degli ulivi, dove le colline toscane degradano verso le rive dell'Arno, sorge un borgo che deve la sua storia e il suo sviluppo alla Fonte dell'acqua che porta il suo nome: Uliveto. Un documento del Mille, riportato da Ludovico Antonio Muratori (1672-1750) ci narra che già a quei tempi erano noti gli effetti non solo dissetanti ma soprattutto salutistici di quest'acqua.

L'acqua minerale Uliveto per la composizione unica di preziosi minerali, la microeffervescenza naturale e il gusto inconfondibile, aiuta a digerire meglio e ci fa sentire in forma.

Con Uliveto digerisci meglio.