

Periodico Trimestrale di Ricerca e VRQ in Medicina Generale fondato nel 1996
Da SIQuAS VRQ (area Cure Primarie) e SIMG sezione di Verona.

Segreteria di redazione:
M.Baruchello, A.Battaglia,
E.Brizio, F.Del Zotti,
S. Giroto, G.B.Gottardi,
P.Quattrocchi, P.Schianchi

Sito Web: <http://www.rivistaqq.it>
In collaborazione con <http://www.netaudit.org>

Comitato di Consulenza:
http://www.netaudit.org/comitato_consul_OO.htm



Proprietario ed Editore:
Associazione Qualità Medica

Direttore Responsabile: Roberto Mora

Collaboratori Internazionali:
Julian Tudor Hart, Paul Wallace

Direzione: Via dell'Artigliere, 16
Legnago (VR)

Redazione: c/o Ordine dei Medici di Vicenza,
Via Paolo Lioy, 13 - 36100 Vicenza

e-mail: mario.baruchello@tin.it
francesco.delzotti@tin.it

EDITORIALE

Mario Baruchello

Chi ha un perché sopporta quasi ogni come

(Victor Franckl, medico psichiatra fondatore della logopedia: 1905 - 1997)

Perché proprio a me ?

La medicina generale, che meglio diremmo "fondamentale", accanto ad atti medici debitamente delegati ai vari specialismi, comprende atti medici di conforto, rassicurazione, amore, cura, soccorso, consolazione che non sono delegabili pena l'implicita autoriduzione del medico a specialista di un corpo scisso. In contesti di alta tecnologia, come e più che in passato, la figura del medico di fiducia è importante, come elemento unificante del rapporto tra la *tecnh* e il paziente.

La scarsa attenzione ad un'antropologia relazionale ispirata ad una etica profonda rischia di essere pagata a spese della persona umana. Solo una costante afferenza al "medico della persona" può salvare la relazione e la comunicazione da un riduzionismo imperante (G. Cosmacini: La Qualità del tuo medico, Laterza 1995 pag. 67)

“La separazione è stata per me un dramma inatteso .Mai mi sarei immaginato che l'amore tra me e mia moglie potesse entrare in una crisi così lacerante...”

“Trovarmi con questo colore di capelli, la pelle piena di lentiggini,

l'impossibilità a stare al sole come gli amici...”

“Mi sembra che il corpo con qualcosa di malato dentro non sia il mio... un sarcoma a 21 anni... guardo i miei genitori disperata, sperando di trovare una risposta, ma in realtà trovo in questo momento altre due persone cui il mondo è crollato addosso”

Quante volte ci è capitato si sentire o di pensare in questo modo aprendo al mattino il nostro ambulatorio?

Ci sono eventi che irrompono con una forte carica distruttiva nella vita nostra o dei nostri pazienti. Come affrontarli?

Difficile accettare "filosoficamente" un incidente, una malattia o la morte di una persona cara, come una delle molteplici possibilità del fluire della vita, e la consolidata routine precedente al cambiamento è sempre preferibile a quanto la realtà ha inferto, spesso senza neppure "consultarci" prima (Consulenza filosofica e cure palliative, Luisa Sesino: Janus n. 17, primavera 2005; pag. 109 - 116). Eppure anche con questi cambiamenti dobbiamo fare i conti, che ci piaccia o meno. E quando la realtà non può essere cambiata, molto può essere fatto, invece, per cambiare atteggiamento nei confronti di quanto avvenuto. Si tratta di **"collaborare con l'inevitabile"** come diceva il padre della psicosintesi lo psicoterapeuta Roberto Assagioli (1888 - 1974), che riconosceva illimitata la libertà dell'essere umano proprio per questa sua capacità di affrontare gli eventi in modo attivo e non solo passivo.

Ma come si fa a collaborare con l'inevitabile? Come si può facilitare la gestione di un cambiamento repentino e... indesiderato?

Prima di tutto è importante scaricare l'emotività connessa all'evento: le unità più moderne dei servizi di pronto soccorso negli USA, quelle che ricevono anche una preparazione psicologica, sanno che bisogna permettere alle persone che hanno subito uno shock di sfogarsi, parlando, piangendo o in qualsiasi altro modo. Contrariamente all'idea comune che bisogna "essere forti" e ignorare il dolore, è solo scaricandolo attraverso una qualche forma di espressione che lo si potrà veramente superare. Quanto del nostro lavoro quotidiano avviene con questa forma di applicazione, molte volte inconsapevole, delle metodologie cognitive comportamentali di *debriefing* posttraumatico inventate da Aaron Beck!

| | |
|---|---|
| 1 | Editoriale |
| 2 | Cos'è un'analisi "Intention To Treat"? |
| 5 | NET-ABC: Netaudit sui VACCINANDI per l'epatite B ed A: marker e vaccini per Epatiti virali in pazienti portatori di B o C e in *contatti familiari* per la B, iscritti nelle nostre liste |
| 7 | Amiodarone e ipotiroidismo |
| 8 | L'ipotiroidismo sub-clinico, ma non sub-trattato... |

Il passo successivo è proprio quello di cambiare atteggiamento.

Dallo sconforto del "Perché mi è successo questo", "Why me?" passa-

re, non appena possibile, a: *“Ora che mi è successo questo che cosa faccio?”*. Il prendere parte attiva al processo permette di superare la sensazione di essere vittima degli eventi, facendo concentrare l’attenzione sulla decisione, sulla azione o sulla riorganizzazione.

Un ulteriore salto di qualità viene fatto relativizzando l’accaduto e inserendolo in un contesto più vasto.

Una parabola indiana racconta di una donna disperata per la morte del figlio che va dal capo spirituale della sua comunità, pregandolo di riportare in vita il piccolo. Il saggio le dice che per esaudire il suo desiderio è necessaria la camicia di un individuo che non abbia mai sofferto lutti o drammi nella propria vita. Alla fine solo dopo aver girato, inutilmente, tutto il villaggio, la donna è più pronta ad accettare la sua sorte. Ma una “guarigione” più completa dal trauma avviene sovente quando si riesce a “dare un senso” a quanto successo; un passo che non può essere fatto “a caldo”, ma che solo successivamente, col passare del tempo, può rivelare diverse possibili chiavi di lettura di quanto avvenuto. La Preghiera della serenità ci presenta il modo giusto di affrontare le cose che ci affliggono:

“Dammi la serenità per accettare quelle cose che non posso cambiare, il coraggio per cambiare le cose che posso e la saggezza per conoscere la differenza tra le une e le altre” (Istruzioni per rendersi felici, Richard Layard: Il sole 24 ore, domenica 15 maggio 2005, n. 132 pag. 11)

Questo numero di QQ riporta si apre con una nuova rubrica coordinata da Sandro Battaglia, uno dei fondatori della newsletter, che in questi anni ha maturato importanti esperienze nel campo della formazione al metodo e all’EBM.

Ci sono poi 3 interessanti lavori collegati a campi della clinica ove le evidenze e la prassi si stanno imponendo con lentezza, all’interno di reti di rapporti da oliare sia con le istituzioni (vaccino per epatiti) sia con gli specialisti (ipotiroidismo sub-clinico): questo potrebbe spiegare come anche un gruppo selezionato - i membri di Netaudit - abbia alla

fine una bassa aderenza a linee guida non ben conosciute.

Siamo infine certi che, in relazione a quanto da me sopra scritto, in un prossimo futuro ospiteremo sempre più contributi non strettamente “quantitativi”, ma peculiari di una medicina generale di alto profilo, legata a quelle qualità per cui le storie dei pazienti fanno della nostra professione una arte illuminata da una profonda legge morale e una disciplina autonoma unica.

COS’È UN’ANALISI “INTENTION TO TREAT”?



L’Associazione EQM (Evidenza, Qualità e Metodo in Medicina Generale) è stata costituita allo scopo di produrre servizi per una Medicina di qualità <EBM-based> tarata sulle esigenze operative della Medicina della Cure Primarie ed è aperta a chiunque voglia impegnarsi attivamente in tal senso. Questo è il primo di una serie di articoli metodologici frutto di una collaborazione con la newsletter QQ. Per informazioni e iscrizioni: battaglia@portalis.it

Alessandro Battaglia, Elia Battaglia, Stefano Berardi, Isabella Fracasso, Anna Longobardi, Giuditta Motta, Giulio Rigon, Maddalena Sarti, Alberto Vaona.

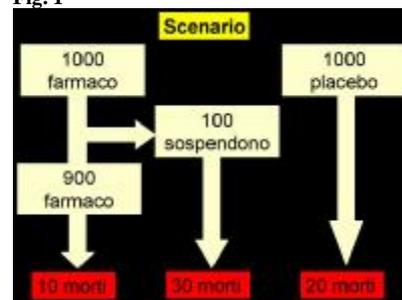
Scenario

Immaginiamo una ricerca in cui 1000 malati, affetti da una malattia per la quale non si conosce rimedio, vengano trattati con un farmaco in-

novativo (braccio di intervento) e altri 1000, affetti dalla stessa malattia, con placebo (braccio di controllo) (Fig. 1). Lo scopo è verificare se il farmaco innovativo offre vantaggi in termini di riduzione di mortalità da rispetto al placebo. L’assegnazione dei pazienti ai due tipi di trattamento è stata eseguita con criteri casuali: lo studio è quindi un Trial Randomizzato e Controllato (RCT). Gli autori rilevano tutti i decessi che si verificano nei due bracci in un follow-up di 5 anni, che considerano sufficiente a tal scopo. Alla fine della sperimentazione i ricercatori sono in possesso dei dati sullo stato vitale di tutti i pazienti reclutati. In pratica:

- a) Tra i 1000 pazienti trattati con placebo 20 sono morti.
- b) Tra i 1000 pazienti trattati con la terapia innovativa 900 l’hanno assunta fino alla fine della sperimentazione, 100 hanno abbandonato il trattamento mentre lo studio era ancora in corso.
- c) Tra i 900 pazienti che hanno assunto la terapia innovativa fino alla fine dello studio 10 sono morti.
- d) Dei 100 pazienti che hanno abbandonato il trattamento assegnato al gruppo di intervento, 30 sono morti in seguito ad un effetto collaterale tardivo del farmaco.

Fig. 1



Come interpretare questi risultati?

La prima cosa da fare è misurare il fenomeno sotto studio (in tal caso: la frequenza dell’evento “morte”).

La tecnica più semplice consiste nel calcolare una semplice percentuale che prende il nome di Rischio Assoluto dell’evento.

Rischio Assoluto di morte in un gruppo = (numero pazienti morti in quel gruppo)/(somma dei pazienti vivi e morti in quel gruppo).

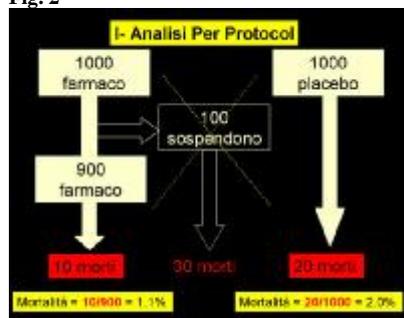
Nel braccio di controllo per esempio la mortalità è: $20/1000 = 0.02$ (2% in 5 anni di osservazione)

Ora occorre confrontare la mortalità di questi pazienti (che hanno assunto la terapia standard) con quella rilevata nell'altro braccio.

L'analisi "Per Protocol"

Però c'è un problema. Infatti nel braccio di intervento 100 pazienti hanno abbandonato il trattamento inizialmente assegnato. Che ne facciamo? Verrebbe spontaneo ignorarli, in quanto hanno violato il protocollo abbandonando la terapia assegnata (Fig.2)

Fig. 2



Questa analisi **per gruppi che effettivamente hanno rispettato il protocollo** si chiama "Analysis Per Protocol".

Calcoliamo secondo questa filosofia il Rischio Assoluto di morte (mortalità a 5 anni) nel gruppo di intervento:

Mortalità dei pazienti che hanno assunto il farmaco innovativo rispettando il protocollo = $10/900 = 0.011$ (1.1% in cinque anni).

Mortalità dei pazienti che hanno assunto il placebo (braccio di controllo) = $20/1000 = 0.02$ (2% in 5 anni).

Da questa analisi "per protocol" si evince che il trattamento è efficace. Infatti la mortalità nel gruppo di intervento (1.1%) è inferiore a quella rilevata nel gruppo di controllo (2%).

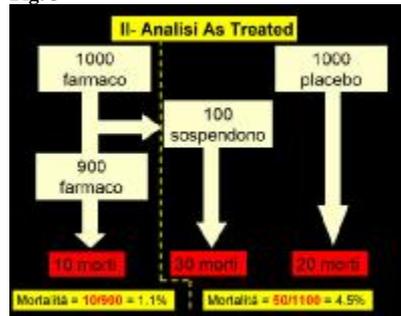
Come si può vedere però la conclusione è distorta. Infatti sappiamo che ben 30 pazienti, pur avendo abbandonato il trattamento, sono comunque morti per un effetto tardivo del farmaco! Con quale diritto potremmo quindi sostenere che il trattamento è vantaggioso?

L'analisi "As Treated"

Un altro tipo di analisi potrebbe essere considerato più "razionale" del precedente, che si limitava semplicemente ad ignorare le violazioni del protocollo.

Vale a dire: anziché ignorare i pazienti "violatori del protocollo" paragoniamo la mortalità dei soggetti che effettivamente hanno assunto il farmaco con la mortalità dei soggetti che effettivamente non l'hanno assunto (Fig. 3)

Fig. 3



I pazienti che hanno assunto il farmaco sono 900, e in questo gruppo sono state registrate 10 morti. I pazienti che non hanno assunto il farmaco sono:

- quelli inizialmente assegnati al farmaco ma che poi hanno abbandonato il trattamento (100): in questo gruppo sono stati registrati 30 decessi
- quelli che hanno assunto placebo (in questo gruppo di 1000 pazienti sono stati registrati 20 decessi)

Questa analisi **in base al trattamento effettivamente ricevuto** si definisce "As treated".

I calcoli procedono così

Calcolo del Rischio Assoluto di morte (mortalità a 5 anni):

Mortalità dei pazienti che effettivamente hanno assunto il farmaco innovativo = $10/900 = 0.11$ (1.1% in 5 anni)

Mortalità dei pazienti che effettivamente non hanno assunto il farmaco = $(20+30)/(100+1000) = 0.045$ (4.5% in 5 anni).

Nel nostro esempio si vede ancora una volta che il trattamento (farmaco innovativo) è efficace in quanto la mortalità nei pazienti "che effettivamente hanno assunto il farmaco" (1.1%) è decisamente inferiore a quella rilevata nel gruppo di pazienti

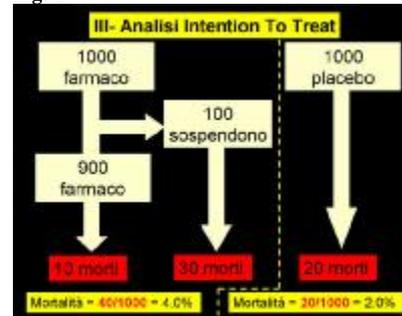
"che effettivamente non hanno assunto il farmaco" (4.5%).

Come si può vedere procedendo in tal modo la conclusione è ancora più distorta. Infatti sappiamo che quei 30 pazienti che hanno abbandonato il trattamento, analizzati assieme a quelli del gruppo di controllo in quanto non hanno assunto il farmaco, sono comunque morti per un effetto tardivo del farmaco!

L'analisi "Intention To Treat"

Nel semplice esempio considerato l'unico modo per rispettare ciò che è accaduto realmente (30 morti per causa del farmaco, 30 morti per causa della malattia) è calcolare la mortalità entro ciascun braccio, rapportandola al numero di pazienti inizialmente assegnati a quel braccio (Fig. 4)

Fig. 4



Questa analisi **per gruppi assegnati dalla randomizzazione** si chiama Intention To treat.

I calcoli procedono così

Mortalità nel gruppo assegnato all'intervento = $(10+30)/1000 = 0.04$ (4% in 5 anni)

Mortalità nel gruppo assegnato al placebo = $20/1000 = 0.02$ (2% in 5 anni).

In questo caso, come si vede, le conclusioni sono completamente opposte a quelle ricavate dalla Analisi "Per Protocol" e dalla Analisi "As Treated".

Si registra quindi, come è avvenuto in effetti, una mortalità maggiore nei pazienti assegnati al farmaco.

Nell'esempio considerato, nel braccio di intervento vengono contati tutti i casi di morte: sia quelli registrati nei pazienti che non hanno violato il protocollo, sia quelli registrati nei pazienti che l'hanno violato. Più in dettaglio: 1000 pazienti erano stati

assegnati al farmaco innovativo, 1000 al trattamento standard. Tra i 1000 che sono stati assegnati al trattamento innovativo ne sono deceduti 30 (10 tra quelli che hanno continuato ad assumere il farmaco, 30 tra quelli che avevano violato il protocollo). Tra i mille che sono stati assegnati al placebo nessuno ha violato il protocollo e sono stati registrati 20 decessi.

Questa procedura non tiene conto delle violazioni del protocollo ma anziché escluderle dall'analisi (come faceva l'analisi Per Protocol) registra entro ciascun braccio gli eventi che riguardano i pazienti "compliant" assieme agli eventi che riguardano i pazienti che hanno violato il protocollo.

Questo tipo di analisi rispecchia fedelmente quello che è avvenuto nella realtà e prende il nome di "Analysis Intention To treat" (ITT).

Commenti

Non è facile per il clinico digerire un'analisi "Intention to Treat" in quanto appare irrazionale considerare nei calcoli anche gli eventi dei pazienti che non hanno rispettato le regole del protocollo. Tuttavia questa procedura presenta notevoli vantaggi:

§ La ITT è il miglior compromesso per mantenere intatti i vantaggi della randomizzazione. La randomizzazione ha lo scopo di rendere i due bracci assolutamente identici nelle condizioni di base. In questo modo le differenze che osserveremo tra il braccio di intervento e il braccio di controllo non potranno che essere spiegate dall'effetto del trattamento sotto studio. La randomizzazione rende i due bracci uguali (a patto che la numerosità del campione sia adeguata) in quanto distribuisce in modo assolutamente stocastico tutti i fattori prognostici noti e ignoti. Una analisi "as treated" implica invece il confronto di 2 gruppi "artificiali", ciascuno formato da un mix di pazienti randomizzati ai 2 bracci opposti. Una analisi "per protocol" escludendo i pazienti che per qualche motivo non hanno assunto il farmaco composta inevitabilmente la selezione di una casistica (quella

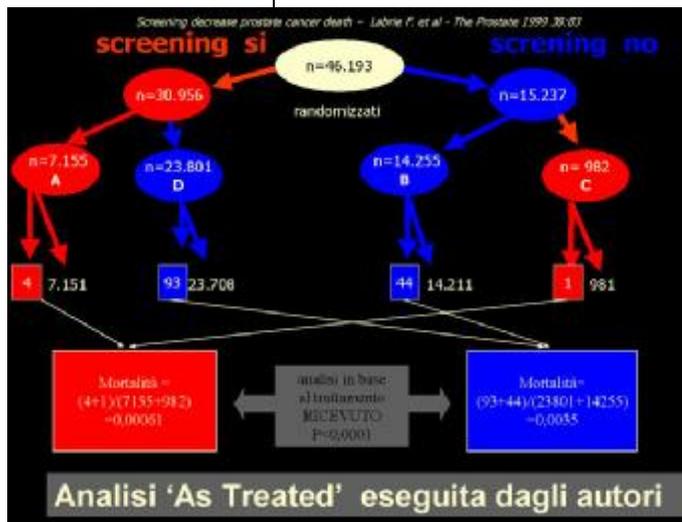
dei pazienti rimasti nel braccio) più "resistente" ad esempio agli effetti collaterali del trattamento, cosa che abbiamo verificato nello scenario illustrato.

§ La ITT rispecchia fedelmente quello che avviene in condizioni "reali". La compliance al trattamento è infatti estremamente variabile nei pazienti che si osservano nella pratica quotidiana e non avrebbe senso non tener conto di ciò selezionando, per i confronti statistici, popolazioni caratterizzate da una compliance "ideale".

no il protocollo (Gruppo B: 44 decessi) mentre 982 vennero comunque sottoposti a screening (Gruppo C: 1 decesso).

Negli 8137 pazienti sottoposti a screening furono quindi registrati 5 decessi per carcinoma della prostata, contro 137 decessi registrati nei 38056 pazienti non sottoposti a screening (Fig. 5)

Fig. 5



Un esempio reale: lo screening del carcinoma prostatico con esplorazione rettale + PSA riduce la mortalità per cancro?

Screening decrease prostate cancer death - Labrie F et al The Prostate 1999 38:83-91

Furono reclutati 46193 pazienti di età da 45 a 80 anni in un trial randomizzato e controllato rivolto ad esplorare l'efficacia (in termini di riduzione di mortalità specifica) di un programma di screening del carcinoma prostatico. Lo screening era basato sulla esplorazione rettale e sul dosaggio del PSA. La mortalità per carcinoma della prostata fu registrata in un periodo di follow-up compreso tra il 1989 e il 1996. Tra i pazienti reclutati nello studio 30956 furono assegnati in modo random al braccio di intervento (screening); 15237 al braccio di controllo (non screening). Lo screening fu applicato a 7155 pazienti randomizzati al gruppo di intervento (Gruppo A: 4 decessi) mentre 23801 pazienti dello stesso braccio non furono sottoposti a questa procedura (Gruppo D: 93 decessi). Nel gruppo randomizzato al braccio di controllo 14255 pazienti seguirono

Conclusioni degli autori: (...) lo studio dimostra, per la prima volta, una drammatica riduzione dei decessi dovuto a cancro della prostata nei pazienti sottoposti a screening.

Si tratta di un clamoroso esempio di 'Analysis as Treated'.

I dati dell'articolo (gli autori non riportano tra l'altro alcuna perdita al follow-up) permettono di risalire facilmente al rischio assoluto di morte per cancro prostatico.

I gruppi messi a confronto sono:

Pazienti che effettivamente sono stati sottoposti a screening.

Si tratta di 7155 pazienti assegnati dalla randomizzazione allo screening e compliant a questo trattamento + 982 pazienti violatori del protocollo (erano stati assegnati dalla randomizzazione a non essere sottoposti a screening ma poi l'hanno fatto lo stesso). Il totale è 7155 + 982 = 8137 pazienti.

In questo gruppo sono stati riscontrati in tutto 4 + 1 = 5 decessi per carcinoma prostatico. La mortalità per carcinoma prostatico (Rischio Assoluto) in questi pazienti "effettiva-

mente sottoposti a screening” è data da $5/8137 = 0,0006144$ (0,61 per mille).

Pazienti che effettivamente non sono stati sottoposti a screening.

Si tratta di 14.255 pazienti assegnati dalla randomizzazione a non essere sottoposti a screening (compliant al protocollo) + 23.801 pazienti violatori del protocollo (erano stati assegnati dalla randomizzazione ad essere sottoposti a screening ma poi non l'hanno fatto). Il totale è $14.255 + 23.801 = 38.056$ pazienti

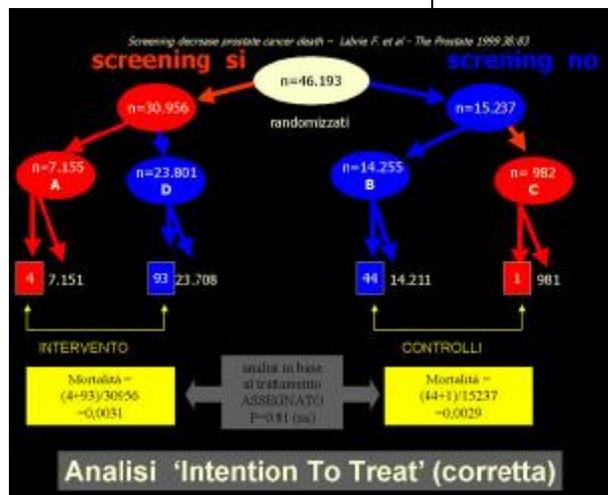
In questo gruppo sono stati riscontrati $93 + 44 = 137$ decessi.

La mortalità per carcinoma prostatico (Rischio Assoluto) in questi pazienti “effettivamente non sottoposti a screening” è data da $137/38056 = 0.0035$ (3.5 per mille)

I risultati sono clamorosamente a favore dell'efficacia dell'intervento (PSA esplorazione rettale) nel ridurre la mortalità per carcinoma prostatico, con significatività statistica.

Nell'articolo originale i calcoli vengono fatti utilizzando un formato diverso (il Tasso di mortalità) ma il succo non cambia. Nei soggetti sottoposti a screening gli autori riportano infatti un tasso di mortalità per carcinoma prostatico pari a 15 decessi/100.000 anni uomo mentre nel gruppo di controllo un tasso pari a 48.7 decessi/100.000 anni uomo, con significatività statistica.

Fig. 6



Se gli autori, correttamente, avessero analizzato i dati in base al principio Intention to Treat (Fig. 6) i gruppi a confronto sarebbero invece stati:

Pazienti randomizzati al gruppo di intervento (si screening): 30.956. In questo gruppo sono stati registrati 97 decessi (4 tra i “compliant” e 93 tra i “no compliant”).

La mortalità è quindi pari a $97/30.956 = 0.0031$ (3.1 per 1000).

Pazienti randomizzati al gruppo di controllo (no screening): 15.237. In questo gruppo sono stati registrati 45 decessi (44 tra i “compliant” e 1 tra i “no compliant”).

La mortalità è quindi pari a $45/15237 = 0.0029$ (2.9 per 1000)

La differenza tra i due bracci non è statisticamente significativa.

Conclusioni

L'adeguatezza del follow-up è un requisito molto importante per la validità di una sperimentazione controllata. Gli elementi da considerare sono a) la lunghezza, che deve essere adeguata alla necessità di dover rilevare il fenomeno oggetto dello studio b) le perdite al follow-up (che non devono essere superiori al 10% dei pazienti reclutati) c) le violazioni del protocollo, che devono essere analizzate secondo il principio Intention to Treat. La letteratura metodologica (Hollis, 1999) ci dice che questo principio è ben lungi da essere rispettato infatti una analisi di 249 articoli pubblicati nel 1997 ci dice che il 52% degli RCT non riporta tale metodo di analisi; che tra quelli

che lo riportano il 13% non lo esegue nel modo corretto. In campo metodologico quindi c'è ancora molto da fare ed è auspicabile che questi concetti diventino familiari a chi si appresta a considerare con spirito critico i messaggi della letteratura medica. In questo articolo abbiamo esaminato il problema delle violazioni del protocollo. In un prossimo articolo affronteremo un altro importante problema legato al follow-up, quello dei pazienti “persi” di cui non si conosce l'esito.

NET-ABC

Netaudit sui VACCINANDI per l'epatite B ed A: marker e vaccini per Epatiti virali in pazienti portatori di B o C e in *contatti familiari* per la B iscritti nelle nostre liste

Del Zotti F., Ubaldi E., Arzenton E., Scala A., Tondi L. e lista Netaudit (www.netaudit.org)

La presenza di marker di epatiti virali è legata a malattie importanti e gravi, la cui evoluzione si può arrestare, prescrivendo gli esami in tempo e vaccinando in tempo con vaccini di efficacia e valore indiscussi (per l'epatite A e B)

Obiettivo generale

Valutare lo stato vaccinale dei Portatori/Malati di Epatite B e C e dei contatti familiari per la B (iscritti nelle nostre liste). Incrementare le vaccinazioni contro la B e la A o almeno la sierologia diagnostica o almeno il Counselling.

Criteri di esclusione

- escludere i pazienti portatori di entrambi i virus
- escludere i contatti familiari per la B che hanno già gli anticorpi o sono già vaccinati

Criteri presi in considerazione

- Ogni portatore/malato di epatite B DOVREBBE essere vaccinato per la A o almeno indagato sierologicamente per la A e la C. La raccomandazione diventa OBBLIGATORIA in caso di portatori con segni di epatite cronica o gli si dovrebbe offrire lo specifico counselling)
- Ogni portatore/malato di epatite C DEVE essere vaccinato per la B o almeno indagato anamnesticamente e sierologicamente in merito alla vaccinazione per la B o gli si dovrebbe offrire lo specifico counselling.
- Ogni portatore/malato di epatite C DEVE essere vaccinato per la A, o almeno indagato sierologicamente per la A o gli si dovrebbe offrire lo specifico counselling.
- ogni contatto familiare per epatite B DEVE essere vaccinato per la B o almeno indagato sulle vaccinazioni per la B o gli si dovrebbe offrire lo specifico counselling.

AUDIT in due fasi

Al fine di studiare la potenzialità di CAMBIAMENTO per i soli campi relativi alla vaccinazione per la A o la B abbiamo raccolto i dati sugli stessi pazienti 2 volte: la prima volta sino al 15 Marzo 2004; e per 2 sole variabili dei vaccini A e B, anche successivamente, per altri 4 mesi e mezzo, sino al 31 Luglio 2004.

Risultati

MMG partecipanti

I medici partecipanti sono stati 27, con un totale di 37.371 pazienti (media di 1384 pazienti a medico). I 27 MMG hanno in cura 833 casi a rischio (2,2%), di cui 379 contatti di Epatite B; 273 portatori o malati di epatite C; 181 portatori o malati di Epatite B. In media ogni MMG ha in cura 14.5 contatti, 10.1 HCV e 6.7 HBV.

Pazienti randomizzati per l'Audit

Sul totale di 833 abbiamo randomizzato 237 pazienti (pari al 28%), per l'analisi "paziente per paziente" e seguendo uno "standard desiderato" delle manovre di test di diagnosi e vaccino del 70% ed una deviazione accettabile del 5%. Per ogni paziente randomizzato sono stati individuati nel database i pazienti portatori/malati di B e/o C e analizzati i loro dati su sierologie e vaccini; sono state valutate in cartella le manovre di counselling; infine sono stati individuati i contatti familiari dei pazienti con la B da noi iscritti. Quindi, anche per i contatti, sono state controllate le variabili sopra dette

Sesso ed età dei Pazienti randomizzati: 119 Femmine; 118 Maschi. Età media: 56,7 anni (DS 17,6)

Numero Portatori o malati:

139 pazienti sono risultati portatori o malati di Virus C; 61 portatori/malati del virus B; sono stati randomizzati 37 "contatti" familiari (nostri assistiti) del virus B. Tra i 200 pazienti portatori di virus B o C, 102 sono risultati avere chiari segni laboratoristici o clinici di epatopatia attiva in corso.

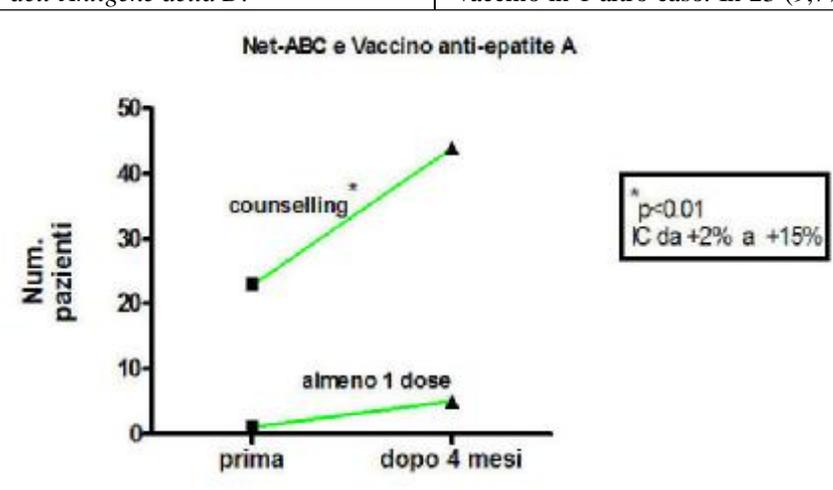
La sierologia

Cosa è registrato in cartella per i

pazienti in cui è indicata la ricerca dell'Anticorpo della A (HAV)?

In 172 casi (72,5%), con indicazione al test HAV, l'esame non risulta richiesto; in 3 casi il test è stato richiesto, ma senza risposta in cartella. In 2 casi è stato registrato solo un counselling verso l'esame. È negativo in 40 casi (16,8%) e positivo in 21 (8,9%)

Cosa è registrato in cartella per i pazienti in cui è indicata la ricerca dell'Antigene della B?



In 46 casi (19,4%) con indicazione al test, l'antigene Australia non risulta richiesto; in altri 12 casi (5%) il test è stato richiesto, ma senza risposta in cartella. In 2 casi è stato registrato solo un counselling verso l'esame. È negativo in 128 casi (54%) e positivo in 23 (9,7%).

Cosa è registrato in cartella per i pazienti in cui è indicata la ricerca dell'Anticorpo della B (HBsAb)?

In 57 casi (24%) con indicazione al test, l'anti-HBs non risulta richiesto; in altri 16 casi (6,7%) il test è stato richiesto, ma senza risposta in cartella. In 2 casi è registrato solo un counselling verso l'esame. È negativo in 87 casi (36,7%) e positivo in 59 (24,9%)

Cosa è registrato in cartella per i pazienti in cui è indicata la ricerca dell'Anticorpo per epatite C (HCV)?

In 39 casi (16,5%), con indicazione al test HCV, l'esame non risulta richiesto; in 2 casi il test è stato richiesto, ma senza risposta in cartella. In 2 casi è registrato solo un counselling verso l'esame. È negativo in 63 casi (26,6%) e positivo in 57 (24,9%)

I vaccini

Vaccinazione per la A, nei casi in cui ci fosse indicazione (valutazione in due diverse fasi, a distanza di 4 mesi)

Il Vaccino era indicato in 213/237 casi. In 186 casi (78,8%), con indicazione al vaccino HAV, non risultano dati in cartella sul vaccino; è stata effettuata registrazione di almeno una dose di vaccino in 1 caso; e registrato il completamento del vaccino in 1 altro caso. In 23 (9,7%)

casi è registrato un counselling attivo verso il vaccino.

Nella II fase (a distanza di 4 mesi mezzo), avevano completato almeno una dose di vaccino 5 pazienti; e avevano ricevuto counselling pro-vaccino 44 pazienti.

Abbiamo valutato le differenze prima-dopo e abbiamo notato una piccola differenza non significativa del numero di vaccino (almeno I dose) da 1 caso nella I fase a 5 nella II fase; abbiamo ottenuto una differenza significativa per il Counselling pro-vaccino: presente in 23 casi nel I periodo e 44 nel II periodo: $p < 0.01$ e con Intervallo di confidenza dell'aumento dal 2% al 15% (**Figura**)

Vaccinazione per la B, nei casi in cui ci fosse indicazione (e valutazione in due diverse fasi, a distanza di 4 mesi)

Il Vaccino era indicato in 213/237 casi. In 119 casi (50%), con indicazione al vaccino per la B, non risultano dati in cartella; è stata effettuata registrazione di almeno una dose di vaccino in 1 caso; e registrato il completamento del vaccino in 16 casi (6,7%). In 23 (9,7%) casi è regi-

strato un counselling attivo verso il vaccino.

Nella II fase (a distanza di 4 mesi mezzo), avevano completato almeno una dose di vaccino 6 pazienti (2,5%); completato il vaccino 16 casi (6,7%); e avevano ricevuto counselling pro-vaccino 30 casi (12,6%). Per quanto riguarda le differenze tra I e II fase, sono da notare solo alcune piccoli scarti non significativi: 5 counselling in più; 2 completamenti di vaccino in più; i counselling effettuati sono passati da 24 a 30 pazienti.

Discussione e conclusioni

Durante la discussione del protocollo nella Lista **netaudit**, è emerso un mito: le vaccinazioni sono compito degli uffici di sanità pubblica, e non del MMG. In realtà nello stesso periodo abbiamo potuto evidenziare

incrementare sia le sierologie ed i vaccini per la B, nei pazienti affetti da C o nei contatti della "B"; sia per diffondere la Vaccinazione della A. A questo proposito spicca nel nostro studio questa "disattenzione" proporzionale all'ordine alfabetico delle Epatiti: una sierologia disattesa più nella A, meno nelle B, e ancor meno nella C (**Tabella**).

Forse tutto ciò dipende dalla relativa novità del vaccino per la A per cui vi è ancora una bassa consapevolezza.

Certo, non sta a noi "obbligare" il paziente a completare il ciclo vaccinale, soprattutto perché non è obbligatorio ed inoltre perché ha un costo non insignificante, anche se non eccessivo (circa 20 euro a dose); ma le discussioni e le prime esperienze "on the road" dei membri della Lista, assieme ai dati del nostro stesso studio

Tabella : i principali risultati sierologici (su 237 pazienti)

| TEST sierologico | "indicato", ma non richiesto | Richiesto, ma senza risposta | Risultato | |
|------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|----------|
| | | | Negativo | Positivo |
| HAV-Ab | 172 | 2 | 40 | 21 |
| HBsAg | 46 | 12 | 128 | 23 |
| HBsAb | 57 | 16 | 87 | 59 |
| HCV-Ab | 39 | 2 | 63 | 57 |

profonde differenze nella gestione del problema da parte delle suddette strutture. Ad esempio, abbiamo potuto constatare che i criteri di rimborsabilità variano da regione e regione, affetti come sono da paradossi non facilmente comprensibili); ad esempio in alcune regioni sono rimborsati le sierologie e vaccini per i "contatti" della B; mentre non sono rimborsati i vaccini per la A e/o B per i pazienti positivi all'Epatite C.

D'altra parte, per bilanciare il mito di cui sopra, cosa diremmo alle obiezioni di un nostro paziente a rischio ("dottore, perché non mi ha avvisato del vaccino?"), che si ammala della B o della A, magari dopo anni in cui era sia portatore di C o contatto della B sia iscritto alle nostre Liste?

Ormai nessuno può negare che lo scatto di Qualità in questo settore può avvenire facilmente: con un semplice ciclo di 2-3 iniezioni si possono risolvere anche contemporaneamente i problemi dell'A e della B (vaccino "twin")

Intanto abbiamo da percorrere non poca strada, in questo settore.

In maniera più specifica i nostri dati indicano che vi sia molta strada per

sui vaccinandosi in 2 fasi dimostrano che, soprattutto per il counselling, vi è un buon margine di manovra per il miglioramento, che magari può essere ulteriormente rafforzato dalla nostra disponibilità a praticare il vaccino in ambulatorio.

Nel contempo, la nostra valutazione in 2 tempi delle vaccinazioni ci fa intravedere la capacità incisiva del MMG, che qui si è concretizzata soprattutto per il counselling per la A, e per un piccolo aumento delle vaccinazioni. Siamo convinti che un Audit con due tempi a maggior distanza l'uno dall'altro, e con manovre di "focalizzazione" sul compito, potrà dare, in futuro, maggiori risultati.

Per finire: il MMG contemporaneo è sempre più un medico dell'iniziativa e sempre meno quello della risposta "eroica", un genere più tipico dell'ospedale. E l'iniziativa significa sempre più anticipazione, ad esempio mediante vaccini efficaci per le epatiti, in grado di cambiare l'epidemiologia infettiva dei nostri pazienti e dei loro familiari.

Bibliografia

1) Lange Medical Diagnosis and Treatment - anno 2004

2) Linee guida Ministero della Sanità Canadese - 2002

http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/search/english/help/ht_immunecpg.htm

3) Linee guida statunitensi :

http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=3446&nbr=267

POST-Scriptum

Un ringraziamento particolare per i preziosi suggerimenti clinico-epidemiologici forniti dal Prof. Veneto - Malattie Infettive di Borgo Trento (Verona)

Elenco dei MMG di netaudit partecipanti:

Coordinamento: F. Del Zotti, E. Brizio

Membri partecipanti: Arzenton E., Augruso A., Balestrazzi M., Bonetti D., Brizio E., Caraceni L., Carosino C., De Bari A., Del Zotti F., Dolci A., Marchionne M., Nebiacolombo C., Ranzani L., Scala A., Stramenga C., Tondi L., Ubaldi E., Vantaggi G.



AMIODARONE ED IPOTIROIDISMO

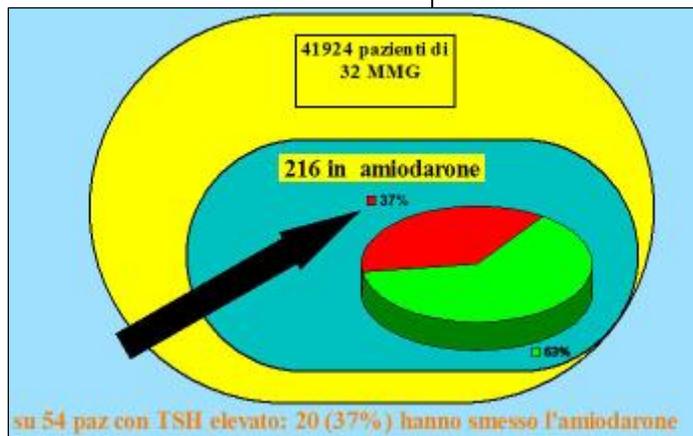
Attilio Dalla Via (PD), Angelo Cervone (NA) e Giovanni De Luigi (TO) e Lista Netaudit (www.netaudit.org)

Introduzione

Il numero di pazienti aritmici in terapia con amiodarone è in crescita. È ovvio che ci si può aspettare di osservare un corrispondente aumento di ipotiroidismi secondari. In questi casi, viene spontaneo e logico sospendere l'amiodarone. Ma tale atteggiamento è avallato dalla letteratura internazionale? Sembra di no,

dal momento che vari autori sostengono che in questi ipotiroidismi secondari è sufficiente aggiungere una piccola dose di levotiroxina, senza sospendere l'amiodarone^{1,2}

Abbiamo quindi voluto analizzare come si comportano, rispetto al problema, i MMG della Lista Netaudit.



Risultati

Hanno partecipato all'audit 32 MMG. Essi assistono 41924 pazienti (una media di 1310,1 pazienti per MMG) e seguono 216 pazienti in terapia cronica con amiodarone (una media di 6,7 pazienti in amiodarone per MMG). 54/216 (25%) pazienti in amiodarone hanno un riscontro di almeno TSH >4,5 mUI/ml almeno 1 volta. Tra questi 54 pazienti, si è verificata una sospensione dell'amiodarone in 20 casi (37%)

Conclusioni

Piuttosto elevata è risultata la quota di pazienti che ha sospeso l'amiodarone, anche in presenza della soglia di 4,5 prescelta da noi, piuttosto bassa e più vicina all'ipotiroidismo asintomatico che a quello francamente clinico; e anche se le indicazioni della letteratura più accreditata indicano l'utilità di non sospendere il farmaco, ma semmai affiancare un ormone tiroideo a basse dosi. Evidentemente incidono sulle nostre scelte timori e miti "moderno-difensivi", che alimentano l'automatismo "effetto collaterale à rimozione del farmaco". Nello stesso tempo, riteniamo che la sospensione sia dovuta anche alla non grande diffusione tra i MMG delle linee-guida più accreditate sul come gestire l'amiodarone, che spesso, e a torto, si considera appannaggio dei soli cardiologi. L'insufficienza dei nostri

risultati spingerà il nostro gruppo a ripetere l'audit di II fase, tra circa 1 anno.

Bibliografia

1. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E Thyroid 2001, 11:511-519.

2. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE Endocr Rev 2001, 22:240-254.

Coord.:

Del Zotti F., Brizio E.

Assistenza Query

SQL: Carmine Farinaro

MMG della lista Netaudit partecipanti: Andreoli Mimmo, Arzenton Ermanno, Augruso Angelo, Baruchello Mario, Brascesco Pierclaudio, Brizio Enzo, Caraceni Luciano, Cervone Angelo, Covanti Massimo, Dalla Via Attilio, De Bari Antonio, De Luigi Giovanni, Del Zotti Franco, Dolci Alberto, Errico Cosimo Giuseppe, Grassi Marco, Lazzari Giorgio, Marinaro Carmine, Marini Giuseppe, Marulli Carlo Fedele, Massignani Dino Mario, Nebiacolombo Cristina, Nicolosi Mario, Novella Guido, Ranzani Luca, Scala Antonio, Stramenga Carlo, Tondi Lidia, Tonello Paolo, Torti Giorgio, Visentini Emanuele, Visonà Eugenio



**L'IPOTIROIDISMO
SUB-CLINICO,
MA NON
SUB-TRATTATO...**

De Mola C. (BA), Marini G. (GE), Pasquato P. (PD), Stramenga C. (AP)

Coordinamento per disegno e analisi: F. Del Zotti (VR), E. Brizio (CN),

C. Farinaro (NA), M. Grassi (FO) e Lista Netaudit (<http://www.netaudit.org>)

Background

L'ipotiroidismo sub-clinico ha una prevalenza non trascurabile in MG. Eppure si ha l'impressione che la terapia, il più delle volte condotta dallo specialista, sia non ottimale. In particolare da più fonti si sostiene che l'ipotiroidismo sub-clinico sia sovra-trattato.

Obiettivo generale

- Valutare come gestiamo pazienti che hanno un valore superiore a TSH >4.5 mUI/ml
- Tra questi pazienti, individuare le variabili nella cartella che ci possono far distinguere gli ipotiroidismi sub-clinici da quelli clinici
- Quindi analizzare come/quanto trattiamo gli Ipotiroidismi sub-clinici rispetto a quelli clinici.

Criteri di inclusione

Il caso veniva incluso se aveva almeno un TSH >4,5 e chiari esami laboratoristici indicativi di Tiroidite e/o segni/sintomi chiari di disturbo tiroideo; oppure almeno due valori di TSH >4,5

Criteri di esclusione

A) IPOTIROIDISMO Ipofisario; B) tumori tiroidei maligni C) Pazienti resi ipotiroidei da eccessi di TAPAZOLE; d) Gozzi, senza ipotiroidismo

Metodo

Sono state analizzate le cartelle per il periodo precedente il 1 MARZO 2004, e cioè prima che si iniziasse a discutere l'idea nella Lista Netaudit. Per quel che riguarda le domande sulla eventuale TERAPIA CRONICA "usa il farmaco tiroideo" e quella "dose di mantenimento" si è osservato un periodo dei 12 mesi precedenti al 1 MARZO 2004. Ogni MMG ha valutato prima i totali dei pazienti in carico e quindi, scheda per scheda, sino ad un massimo di 15 casi di pazienti randomizzati, tratti dalla Lista dei pazienti con TSH >4,5

Risultati

Hanno partecipato alla ricerca 33 MMG della Lista nazionale Netaudit, che assistono 45.647 pazienti, in

media 1.383 per ogni MMG. I pazienti con TSH > 4.5 sono risultati **878/45647** (pari all'1.9%, con IC da 1.8% sino al 2%) e quindi con una media di 26.6 pazienti per ogni MMG.

Randomizzazione

Per onorare lo slogan di netaudit (Audit in meno di 3 ore per soli MMG), abbiamo analizzato non tutti gli 878 pazienti con TSH>4.5, ma solo un campione random rappresentativo. Usando una randomizzazione con 3% di errore tollerato e massima incertezza del criterio considerato (50%) si ottiene un campione di 482 pazienti. La Lista netaudit ha analizzato le cartelle individuali di un campione random superiore al minimo suggerito e cioè: **485 pazienti con TSH>4.5**

Età, sesso e BMI dei pazienti randomizzati

485, di cui 403 femmine (83%) e 82 maschi (17%). Età media: 54,2 anni. Il BMI medio dei pazienti è risultato di 26.8 (SD 5.4)

Frequenza di richiesta del TSH

Gran parte dei pazienti con TSH superiore a 4,5 sono seguiti con regola-

che la maggior parte dei pazienti ha valori intorno ai 5 microgrammi. La media del primo FT4 è stata di 17 ng/dl con solo 95 casi (19%) con valori di ipotiroidismo, e cioè sotto il valore soglia di 0.84.

Presenza di anticorpi anti-tiroidei

Solo 176 pazienti (36,3%) hanno in cartella chiare alterazioni degli Anticorpi anti-tiroidei.

Presenza di Sintomi

225 pazienti (46.4%) sono risultati asintomatici.

Parzialmente sintomatici sono risultati 149 pazienti (30.7%).

I restanti pazienti sono risultati sintomatici.

Quali cause?

Sembra prevalere tra le diverse cause la tiroidite (164 casi); quindi il gozzo multi-nodulare (80 casi); la chirurgia non-neoplastica (33); l'uso di Amiodarone (26); il pregresso ipertiroidismo (25). La diagnosi è assente o non chiara in 154 casi.

Quale terapia?

La gran parte dei pazienti usa levotiroxina 316/485 (65.2%); 6 pazienti usano altro ormone tiroideo; 162 pazienti non sono trattati (33.5%)

Nel momento dell'analisi dei dati, adattando alcune indicazioni bibliografiche, abbiamo individuato l'area di sospetto ipotiroidismo sub-clinico nei casi che combinavano una triade di **"TSH<10 AND FT4 nel range normale (maggiore di 0.84) AND assenza di sintomi clinici"**. Abbiamo così individuato **131/485** pazienti (27%; CI 23% - 31%) con tutte e tre le caratteristiche.

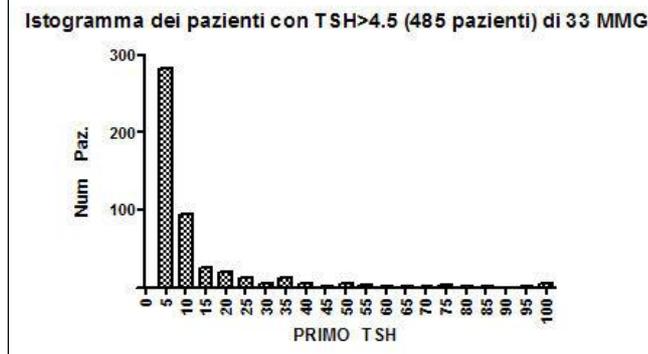
61 su 131 di questi pazienti con ipotiroidismo sub-clinico assumono terapia ormonale (**Figura 2**). Tra questi 18 pazienti assumono da 50 a 75 µg di levo-tiroxina/die e 19 assumono più di 75 µg di levotiroxina.

Conclusioni

Emerge dall'analisi dei dati da una parte la relativa frequenza di ipotiroidismo subclinico(27%), dall'altra un rischio reale di sovra-trattamento. In effetti, in un gruppo di pazienti con TSH appena elevato e sotto il valore 10, e con FT4 normale e senza sintomi, il 46.6% assume ormoni e spesso a dosi medio-alte, e ciò in contro-tendenza con le evidenze e linee-guida più accreditate¹ che tendono a consigliare nessuna terapia farmacologia e solo un cauto attendismo.

Resta il compito di individuare le ragioni di questo sovra-trattamento. Forse in parte esse giacciono

Figura 1



rità: 377 pazienti (79.9%) hanno ricevuto una richiesta di TSH nei 12 mesi precedenti; per 64 pazienti l'ultimo TSH risale a 12-24 mesi; per 29 pazienti l'ultimo TSH a più di 24 mesi prima; in 5 casi il dato era mancante.

I TSH e gli FT4

La Media del primo TSH "storico" pre-diagnosi in cartella è stata di 12,4. Dalla **Figura 1** si può notare

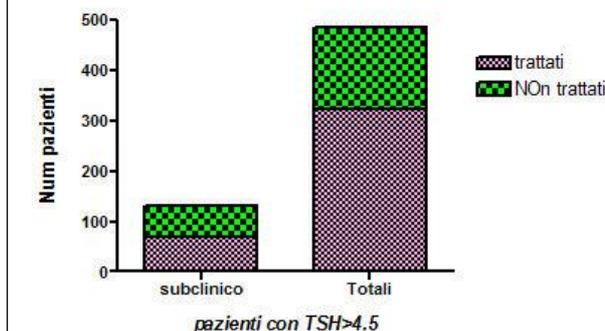
Quale posologia tra i 316 pazienti trattati?

58/485 pazienti assumono più di 100 microgrammi (µg) ; **105/485** pazienti da 75 a 100 µg; **87/485** pazienti da 50 a 75 µg; **66/485** pazienti da 25 a 50 µg.

Quanti sono i pazienti con sospetto ipotiroidismo sub-clinico?

zienti non sono trattati (33.5%)

Figura 2



nell'eccessiva delega alla medicina di II livello, in genere più interventista di quella di I livello. In effetti le "sottigliezze" della diagnosi differenziale sembrano documentate dall'alto tasso di diagnosi non chiare in cartella e sembrano allontanare l'impegno del MMG. D'altra parte,

se il MMG fosse aiutato dalla formazione continua e da sistemi computerizzati a riconoscere i non pochi ipotiroidismi sub-clinici, gli verrebbe facile usare un'arma a lui congeniale: la pazienza dell'osservazione nel tempo, invece che l'imperativo categorico del "trattare sempre".

Bibliografia

EBM Guideline 2-2004 (HYPOTHYROIDISM): <http://www.ebm-guidelines.com>

Gli iscritti alla lista NetAudit partecipanti allo studio:

Andreoli Mimmo, Arzenton Ermano, Augruso Angelo, Baruchello Mario, Brasesco Pierclaudio, Brizio Enzo, Caraceni Luciano, Cervone Angelo, Dalla Via Attilio, De Bari Antonio, De Mola Cosimo, Del Zotti Franco, Dolci Alberto, Marinaro Carmine, Galante Roberto, Grassi Marco, Marini Giuseppe, Marulli Carlo Fedele, Nebiacolombo Cristi-

na, Negrini A., Nicolosi Mario, Pasquato Paola, Quattrocchi Piero, Ranzani Luca, Rubicini G., Scala Antonio, Stramenga Carlo, Tondi Lidia, Torti Giorgio, Ubaldi Enzo, Vantaggi Giovanni, Visentini Emanuele, Visonà Eugenio



Aironi Cenerini

Acquarello di Marco Grassi - MMG in Santarcangelo di Romagna

Note editoriali per gli autori

- Ø Gli articoli proposti per la pubblicazione su QQ devono essere inviati a Francesco Del Zotti (francesco.delzotti@tin.it) ed a Mario Baruchello (mario.baruchello@tin.it).
- Ø L'impaginazione deve essere ad una sola colonna.
- Ø Le figure, i grafici e le tabelle devono essere inviate in file separati dal testo dell'articolo.
- Ø La traduzione in inglese dei singoli articoli è a carico degli autori.