

# Il ruolo del medico di medicina generale: lo screening opportunistico

Alessandro Filippi, Ovidio Brignoli, Claudio Cricelli

Medico di Medicina Generale, Azienda Sanitaria, Ravenna

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 8): 64S-68S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Alessandro Filippi

Via San Francesco, 14  
24050 Mozzanica (BG)

Il medico di medicina generale (MMG) opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale, del Servizio Sanitario Regionale e delle singole ASL. Il suo ruolo è definito dalla convenzione nazionale, che ha valore di legge, e da eventuali accordi integrativi a livello regionale o locale. La convenzione nazionale (DPR 270 del 28 luglio 2000), tuttora in vigore anche se abbondantemente scaduta, afferma che *"Nell'ambito della tutela costituzionale della salute del cittadino intesa quale fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, il SSN demanda al medico convenzionato per la medicina generale compiti di medicina preventiva individuale e familiare, diagnosi, cura, riabilitazione ed educazione sanitaria, intesi come un insieme unitario qualificante l'atto professionale"*. In particolare è affidata al MMG l'*"educazione sanitaria e assistenza preventiva individuale, che ha come obiettivi la diagnosi precoce e l'identificazione dei fattori di rischio modificabili ..."*.

Lo screening a scopo preventivo viene svolto normalmente con modalità "opportunistiche", sfruttando cioè le occasioni di contatto dovute ad altri problemi. Perché queste occasioni possano effettivamente essere utili è contemporaneamente necessario che, in quel momento a) il MMG si ricordi della prevenzione cardiovascolare; b) vi sia il tempo per affrontare il problema; c) il paziente sia disponibile ad affrontarlo (un dolore acuto, un sospetto di neoplasia, ecc. non consentono certo di discutere di prevenzione cardiovascolare). È quindi evidente che non tutti i contatti saranno utilizzabili per screening e prevenzione.

Se la convenzione nazionale identifica il ruolo del MMG, le linee guida dovrebbero

indicare i contenuti di questo ruolo e, in particolare, che cosa tutti i MMG debbano fare nei confronti dei loro assistiti nell'ambito dello screening cardiovascolare e delle misure profilattiche che ne dovranno poi derivare.

Nell'ambito dell'attività clinica le linee guida europee<sup>1</sup> identificano i pazienti che richiedono prioritariamente l'attenzione del medico (Tab. I).

Nell'ambito della prevenzione primaria emerge quindi con chiarezza la necessità di individuare in primo luogo i pazienti a rischio elevato e i loro parenti stretti per occuparsi poi di tutti gli altri. Non affrontiamo qui le problematiche legate ai pazienti portatori di patologia aterosclerotica nota, dato che dovrebbero essere, per definizione, già identificati; in modo analogo non dovrebbe essere difficile entrare in contatto con i loro parenti stretti.

Il compito maggiore appare quindi identificare i soggetti asintomatici ad alto rischio. Anche se le linee guida europee non indicano una strategia operativa, questa può essere dedotta dalla raccomandazione ad utilizzare le carte del rischio e, quindi, a valutare tutti i soggetti con età compresa tra 40 e 65 anni; in questa popolazione i dati *minimi* richiesti *almeno una volta* saranno: età, sesso, abitudine al fumo di sigaretta, presenza o meno di diabete mellito, colesterolo totale e pressione arteriosa.

La disponibilità di carte del rischio italiane ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)) consentirebbe di ampliare la fascia di età a 40-69 anni, con un ulteriore ampliamento nel caso si utilizzasse, come negli Stati Uniti, la funzione di Framingham<sup>2</sup>.

Le linee guida americane NCEP ATP III<sup>2</sup> raccomandano l'inizio delle determinazioni

**Tabella I.** Priorità nella prevenzione cardiovascolare.

- Pazienti con diagnosi di malattia coronarica, malattia arteriosa periferica, malattia aterosclerotica cerebrovascolare
- Pazienti ad alto rischio di sviluppare malattia aterosclerotica per:
  - a) elevate probabilità in base al calcolo del rischio, b) singoli fattori di rischio particolarmente elevati, c) diabete mellito
- Parenti stretti di: a) pazienti con malattia aterosclerotica insorta precocemente, b) pazienti asintomatici ad alto rischio cardiovascolare
- Altri individui incontrati nella routine della pratica clinica

di colesterolo dai 20 anni e la determinazione della pressione arteriosa è considerata opportuna in tutti i soggetti adulti<sup>3</sup>. È evidente che quanto più precocemente si inizia lo screening, tanto maggiore è il carico di lavoro che dovrà essere affrontato dal MMG; è peraltro vero che, con questa strategia, è possibile intervenire prima sui fattori di rischio, soprattutto con interventi non farmacologici, e questo potrebbe comportare maggiori vantaggi.

Attualmente un MMG italiano ha un contatto con circa due terzi dei suoi assistiti ogni anno e con la quasi totalità degli stessi ogni 3 anni. Dal punto di vista puramente teorico, quindi, quasi tutta la popolazione adulta potrebbe avere l'opportunità di uno screening nell'arco di 3 anni. Come si è visto, però, non tutti i contatti saranno utili ai fini dello screening e, oltre a ciò, non tutti i pazienti eseguiranno gli accertamenti richiesti.

Prima di valutare quale potrebbe essere la strategia da adottare è indispensabile conoscere il livello attuale della pratica clinica. Hippiusley-Cox e Pringle<sup>4</sup> hanno valutato l'attività delle "practices" inglesi (scelte tra quelle computerizzate) per quanto riguarda la valutazione dei fattori di rischio nei pazienti (35-74 anni) con patologia coronarica nota e nei pazienti privi di tale patologia, ma affetti da diabete mellito e/o ipertensione arteriosa. La popolazione esaminata era quindi ad alto rischio e la registrazione dei fattori di rischio rappresentava la prassi altamente raccomandata dalle linee guida. Più del 50% non presentava una registrazione di colesterolo totale, circa il 60% non aveva peso e altezza, circa il 20% non aveva il dato sul fumo di sigaretta e circa il 10% non aveva alcuna registrazione dei valori pressori. A fronte di questi dati, un editoriale pubblicato sul *British Medical Journal*<sup>5</sup> si poneva la domanda se il Sistema Sanitario

Britannico fosse in grado di garantire le risorse finanziarie ed umane necessarie per raggiungere gli obiettivi preventivi che si era preposto.

Per quanto riguarda l'Italia disponiamo dei dati<sup>6</sup> raccolti tramite il database Health Search della Società Italiana di Medicina Generale. Si sono esaminati tutti gli assistiti della stessa fascia di età (35-74 anni) considerata nello studio precedentemente citato, ma sono stati esclusi i pazienti con patologia coronarica nota; si è valutata quindi l'intera popolazione oggetto di iniziative mirate alla prevenzione primaria. Tra gli assistiti dei 481 MMG partecipanti sono stati individuati 446 331 individui, 211 897 uomini (età media  $48.7 \pm 12.4$  anni) e 234 434 donne (età media  $49.7 \pm 12.9$  anni). La situazione al 1° febbraio 2002 è sintetizzata nella tabella II.

Le percentuali di registrazione dei fattori di rischio sono ovviamente inferiori a quelle riportate dalle practices inglesi<sup>4</sup>, come da attendersi visto che si tratta di popolazioni profondamente diverse in quanto a rischio cardiovascolare. È evidente come con il crescere dell'età migliori la registrazione; questo fenomeno può avere diverse spiegazioni, tra loro non esclusive: una maggiore attenzione per i soggetti che, per età, sono probabilmente a rischio maggiore, maggior numero di contatti ambulatoriali con l'avanzare dell'età, maggior numero di ipertesi e diabetici nelle classi più anziane, ecc. È comunque evidente come la valutazione dell'intera popolazione tra 35 e 74 anni comporti una radicale modifica delle attuali abitudini ed un incremento notevole del carico di lavoro, soprattutto se teniamo presente che la valutazione del rischio non può essere disgiunta da un intervento successivo, sia pur modulato in base all'entità del rischio stesso ed alle specifiche necessità del singolo paziente.

Queste considerazioni, certamente non nuove, hanno fatto maggiormente focalizzare l'attenzione sulle priorità e, quindi sulla necessità di individuare in primo luogo i soggetti ad alto rischio. La determinazione della colesterolemia rappresenta sicuramente il punto più critico per lo screening, dato che implica non solo il contatto con il paziente, ma anche la determinazione, solitamente in laboratorio, del valore di colesterolo. Per evitare una determinazione a tappeto di questo parametro, in Scozia si è verificata l'utilità della carta di Sheffield per identificare i soggetti meritevoli di questo esame<sup>7</sup>. In base a sesso, età e alla presenza o meno di diabete mel-

**Tabella II.** Registrazione dei fattori di rischio stratificata per età e sesso in 446 331 assistiti (35-74 anni).

Fattori di rischio	35-49 anni		50-64 anni		65-74 anni	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne
PA (%)	21.6	28.9	41.7	50.3	54.9	60.9
Colesterolo totale (%)	21.7	26.1	40.0	46.1	49.6	54.0
Colesterolo HDL (%)	12.2	13.1	26.3	29.4	31.9	35.0
Abitudine al fumo (%)	17.0	19.0	24.5	26.0	28.5	28.1

PA = pressione arteriosa.

lito e ipertensione arteriosa si è evidenziato come la determinazione del colesterolo fosse sempre necessaria per età  $\geq 55$  anni e quasi sempre necessaria tra 45 e 54 anni. Per età inferiori questo strumento consentiva di evitare l'esame nel 65% dei soggetti tra 35 e 44 anni, mentre per età ancora inferiori quasi nessuno risultava meritevole della determinazione della colesterolemia. Wilson et al.<sup>8</sup> hanno valutato più metodi di screening mirati ad identificare gli individui ad alto rischio, confermando l'utilità delle tavole di Sheffield nell'indicare la necessità di determinare la colesterolemia, ma evidenziando anche la possibilità di utilizzare il solo criterio di età, con un limite di 50 anni: 99.9% di soggetti ad alto rischio identificati con il primo metodo e 92.8% con il secondo.

Se teniamo presente che la buona pratica clinica usuale prevede la valutazione globale del rischio cardiovascolare in tutti i pazienti diabetici e/o ipertesi, la determinazione della colesterolemia (meglio completata con il dosaggio di HDL e trigliceridi) dai 50 anni ed oltre (ovviamente prima in presenza di diabete e/o ipertensione) può essere la strategia migliore. Dati della medicina generale italiana<sup>9</sup>, sia pur più limitati, confermano questo tipo di scelta. Anche dal punto di vista del rapporto costo/efficacia appare più favorevole un approccio che preselezioni i pazienti con maggior probabilità di rischio elevato<sup>10</sup>.

Anche limitandoci a questo approccio "selettivo" al problema dello screening e della prevenzione primaria è evidente che l'attuale pratica clinica è insufficiente, se non altro per la bassa percentuale di registrazione dei valori pressori. Si tratta di un punto critico, non facilmente superabile con le strategie usuali. Per questo motivo il nuovo contratto dei "General Practitioners" britannici prevede l'introduzione di standard di qualità e di compensi aggiuntivi al loro raggiungimento: il primo standard è la determinazione, negli ultimi 5 anni, della pressione arteriosa in almeno il 55% degli assistiti di età  $\geq 45$  anni, con un ulteriore riconoscimento economico per percentuali  $\geq 75\%$  (analoghi standard ed incentivi sono previsti per la registrazione dell'abitudine al fumo di sigaretta per gli assistiti dai 15 ai 75 anni). In Italia, in assenza di contratti analoghi a quello inglese, la Società Italiana di Medicina Generale sta proponendo indicatori di qualità<sup>11</sup> che, utilizzati nell'ambito di processi di audit, possono contribuire a migliorare l'attuale pratica clinica. È peraltro evidente che queste iniziative sono lasciate esclusivamente alla libera iniziativa ed alla buona volontà dei MMG e, per questo motivo, rischiano di essere limitate ai gruppi già più sensibili al problema. È utile anche ricordare come qualsiasi strategia di screening sia sostanzialmente impraticabile senza l'uso di un computer dotato di un software adeguato. Questo aspetto è necessario non solo per la registrazione dei dati, ma anche per l'agevole verifica periodica degli stessi e per la segnalazione automatica di eventuali dati mancanti. Un ulteriore incentivo all'uso

di questi sistemi è fornito dalla dimostrazione della loro utilità nell'aumentare il numero di prescrizioni farmacologiche preventive<sup>12</sup>.

In ogni caso, l'identificazione con strategia opportunistica dei soggetti a rischio elevato appare possibile anche in tempi relativamente brevi e con un impiego di risorse relativamente limitato. Occorre naturalmente ricordare che questa strategia comporterà un aumento della spesa farmacologica<sup>13</sup>, caratterizzata, peraltro, da un rapporto costo/efficacia sicuramente favorevole e da conseguenti effetti positivi in termine di salute e di risparmio su altre fonti di spesa sanitaria.

Come abbiamo visto per quanto riguarda i soggetti ad alto rischio vi è un generalizzato consenso per quanto riguarda lo screening e il successivo intervento preventivo e l'unico problema è rappresentato da come raggiungere gli obiettivi delle linee guida e con quali risorse.

La situazione è più complessa quando ci si rivolge alla "restante" popolazione, l'ultimo gradino di priorità secondo le linee guida europee<sup>1</sup>. Parte di essa sarà già stata valutata nell'ambito delle strategie rivolte ad identificare gli individui ad alto rischio, ma la maggioranza, costituita dai più giovani, sarà stata esclusa da queste iniziative. Anche se la valutazione dell'efficacia della prevenzione nelle cure primarie è al di fuori dello scopo di questo intervento, prima di affrontare le possibili strategie di screening mirate ai soggetti non ad alto rischio è opportuno valutare brevemente il problema. Dal punto di vista del vantaggio teoricamente stimabile<sup>14</sup>, non vi sono dubbi che l'eliminazione/controllo dei fattori di rischio cardiovascolare comporterebbe vantaggi molto rilevanti per la nostra popolazione. Sfortunatamente i dati sull'efficacia degli interventi in prevenzione primaria in medicina generale sono meno incoraggianti, anche se l'analisi è ostacolata dal numero limitato e dalla qualità non sempre buona degli studi disponibili. Una revisione della letteratura effettuata da Ashenden et al.<sup>15</sup> ha evidenziato una sicura efficacia solo per la cessazione dell'abitudine al fumo, con un ottimo NNT (35/anno) con interventi "minimi", mentre i risultati erano dubbi, anche se generalmente positivi per quanto riguarda l'alimentazione e l'esercizio fisico. Di tono analogo sono le conclusioni di una successiva revisione della Cochrane Collaboration<sup>16</sup>: "*The pooled effects suggest multiple risk factor intervention has no effect on mortality. However, a small, but potentially important, benefit of treatment (about a 10% reduction in CHD mortality) may have been missed ... The evidence suggests that such interventions have limited utility in the general population*". La stessa revisione osserva anche che una parte rilevante dei vantaggi può essere attribuita ad interventi farmacologici, peraltro non sempre indicati nei soggetti a rischio non elevato. Qualsiasi sia la strategia di individuazione e valutazione del rischio cardiovascolare dei soggetti non ad alto rischio, è inoltre necessario ricordare che le linee gui-

da<sup>1</sup> prevedono la rivalutazione periodica ogni 5 anni e questo aspetto deve essere preso in considerazione al momento di valutare il carico di lavoro del MMG. Alla luce di questi dati e delle indicazioni delle linee guida<sup>1</sup> può essere quindi ragionevole raccomandare la rilevazione sistematica dell'abitudine al fumo di sigaretta e la rilevazione della pressione arteriosa in tutti gli assistiti, attendendo invece ulteriori dati prima di rilevare in modo sistematico colesterolemia ed altri elementi di stile di vita ed effettuare il "counseling" che ne consegue. Questo atteggiamento conservativo sembra caratterizzato da un favorevole rapporto costo/efficacia<sup>17</sup>. Tutto ciò riguarda ovviamente solo l'organizzazione dello screening e non l'intervento su patologie rilevate (ad esempio obesità) o le indagini nei confronti di familiari di soggetti ad alto rischio o la risposta a richieste specifiche dei singoli pazienti.

Fino ad ora si è affrontato il problema nell'ottica di una strategia opportunistica "pura". Vi sono però altre modalità di intervento, sia pur molto meno diffuse. La prima, più largamente praticata, è l'attività opportunistica "mirata". In altre parole, individuata una specifica carenza, particolarmente meritevole di intervento, si concorda un determinato livello di miglioramento da raggiungersi in un periodo di tempo predefinito. Esempi di questa modalità sono rappresentati dagli accordi locali, a livello di ASL o di Distretto, che utilizzando incentivi economici focalizzano l'attenzione dei MMG su un solo problema (o su pochi problemi), generalmente riferiti ad una fascia predefinita di assistiti. Più raramente si osservano anche analoghe iniziative, puramente volontarie, nell'ambito di audit all'interno di gruppi di MMG. Sfortunatamente la valutazione scientifica di queste strategie è difficoltosa, perché solitamente strutturate senza prevedere una valutazione rigorosa dei risultati; è peraltro indubbio che generalmente vi è una buona adesione da parte dei MMG e risultati positivi in termini di miglioramento della pratica professionale a breve termine. Una seconda possibilità, molto più ambiziosa, è rappresentata dalla medicina di iniziativa. Le esperienze britanniche<sup>18,19</sup> hanno utilizzato personale infermieristico (peraltro sostanzialmente assente in Italia in medicina generale) sia per lo screening sia per l'intervento preventivo successivo; sfortunatamente i risultati complessivi sono stati modesti sia in termini assoluti sia in termini di costo/efficacia. Attualmente è in corso uno studio di medicina di iniziativa in Friuli-Venezia Giulia (Progetto Vivere In Salute-VIS) i cui risultati preliminari dovrebbero essere disponibili nel 2005.

Al termine di questa breve panoramica sullo screening cardiovascolare in medicina generale è opportuna una riflessione sul problema complessivo della prevenzione e degli screening nell'ambito delle cure primarie. Il MMG ha sempre di fronte a sé una persona e non un problema o un obiettivo. L'individuazione dei fattori di rischio e le misure preventive che ne conseguono

rientrano quindi in un progetto globale che vede l'alleanza di paziente e medico per mantenere e migliorare lo stato di salute alla luce sia delle evidenze scientifiche e delle risorse disponibili sia dei desideri e delle priorità personali del singolo soggetto. Non sarà quindi quasi mai possibile parlare di "pura" prevenzione cardiovascolare, ma si affronterà il problema di "tutta" la prevenzione. Non si tratta, ovviamente, di un concetto nuovo, essendo ben noto che molte misure non farmacologiche hanno una valenza positiva che va ben oltre le patologie cardiovascolari.

Inoltre ben difficilmente una persona sarà in grado di adottare, per tutte le patologie, tutte le misure preventive utili disponibili. La proposta di screening andrà quindi modulata, anche nel tempo, per ogni singolo paziente. Tutto ciò non contrasta minimamente con la necessità di una strategia di screening e prevenzione ben strutturata e inserita nella pratica quotidiana, ma ribadisce la necessità di realizzarla come "servizio" alla persona ed alla comunità. In questo senso può essere utile citare l'intervento sul *British Medical Journal* di Marteanu e Kinmonth<sup>20</sup> dal titolo vagamente provocatorio "*Screening for cardiovascular risk: public health imperative or a matter for individual informed choice?*" in cui si discute se, come per altri settori della medicina, non si debba rivalorizzare il concetto di scelta libera ed informata anche per gli screening cardiovascolari, qualsiasi ne sia la modalità organizzativa.

## Conclusioni

Lo screening opportunistico mirato all'individuazione dei soggetti ad alto rischio ed alla successiva azione preventiva è possibile in medicina generale, ma necessita di organizzazione dell'attività quotidiana, di utilizzo di computer con software adeguato e di interventi che aumentino le risorse disponibili e/o riducano il carico di lavoro improduttivo per la salute della popolazione. Tutto ciò è possibile con uno sforzo relativamente modesto ed è ampiamente giustificato dalle evidenze scientifiche e dalle valutazioni di economia sanitaria. Analoghi interventi per i soggetti non ad alto rischio, con l'eccezione della rilevazione sistematica della pressione arteriosa e del fumo di sigaretta, dovranno essere attentamente valutati, soprattutto alla luce delle modeste evidenze di efficacia per quanto riguarda l'intervento nei confronti degli altri fattori di rischio.

## Bibliografia

1. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.

2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-93.
3. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
4. Hippisley-Cox J, Pringle M. General practice workload implications of the national service framework for coronary heart disease: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 323: 269-70.
5. Toop L, Richards D. Preventing cardiovascular disease in primary care. *BMJ* 2001; 323: 246-7.
6. Filippi A, Buda S, Brignoli O, Cricelli C, Degli Esposti E. Global cardiovascular risk evaluation in Italy: a cross-sectional survey in general practice. *Ital Heart J* 2004; 5: 223-7.
7. Wallis EJ, Ramsay LE, Haq UI, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000; 320: 671-6.
8. Wilson S, Johnston A, Robson J, et al. Comparison of methods to identify individuals at increased risk of coronary disease from the general population. *BMJ* 2003; 326: 1-5.
9. Filippi A, Sirtori C. Valutazione del rischio cardiovascolare utilizzando un sistema informatico che include il colesterolo HDL. Confronti con le linee guida CUF ed esame di fattibilità in medicina generale. *Giornale dell'Aterosclerosi* 2002; 27: 35-42.
10. Filippi A, Parretti D, Sanpaolo G, Ventriglia G. Patologie cardiovascolari: percorsi diagnostico-terapeutici e gestionali in medicina generale. *Hippocrates* 2003.
11. Marshal T, Rouse A. Resource implication and health benefits of primary prevention strategies for cardiovascular disease in people aged 35-74: mathematical modelling study. *BMJ* 2002; 325: 197-203.
12. Filippi A, Sabatini A, Badioli L, et al. Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drug-prescribing behavior among Italian general practitioners in diabetic patients: an intervention trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 1497-500.
13. Hall LM, Jung RT, Leese GP. Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk score on prescribing. *BMJ* 2003; 326: 251-2.
14. Ezzati M, Hoorn VS, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple risk factors. *Lancet* 2003; 362: 271-80.
15. Ashenden R, Silagy C, Weller D. A systematic review of the effectiveness of promoting lifestyle change in general practice. *Fam Pract* 1997; 14: 160-76.
16. Ebrahim S, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004; no. 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
17. Field K, Thorogood M, Silagy C, Normand C, O'Neill C, Muir J. Strategies for reducing coronary risk factors in primary care: which is most cost effective? *BMJ* 1995; 310: 1109-12.
18. Imperial Cancer Research Fund OXCHECK Study Group. Effectiveness of health checks conducted by nurses in primary care: final results of the OXCHECK study. *BMJ* 1995; 310: 1099-104.
19. Family Heart Study Group. Randomised controlled trial evaluating cardiovascular screening and intervention in general practice: principal results of British family heart study. *BMJ* 1994; 308: 313-20.
20. Marteanu TM, Kinmonth AL. Screening for cardiovascular risk: public health imperative or a matter for individual informed choice? *BMJ* 2002; 325: 78-80.