



SOMMARIO

Epidemiologia del glaucoma in Medicina Generale

a cura della Dott.ssa
Tecla Mastronuzzi

pag. 2

Rischio di cancro alla prostata negli utilizzatori di aspirina a basse dosi: uno studio di coorte sui dati della Medicina Generale Italiana

tratto da
"International Journal of Cancer"

pag. 5

Progetti Internazionali e Team Operativo

pag. 6

Accesso ai dati

pag. 7

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Epidemiologia del glaucoma in Medicina Generale.

Lo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), nel marzo 2015, ha pubblicato le linee guida sull'assistenza primaria e sulla valutazione dei pazienti con sospetto glaucoma. Questo documento, rivolto ai medici di medicina generale (MMG) e ad altri professionisti che operano sul territorio, ha l'obiettivo di fornire raccomandazioni sulle migliori pratiche da adottare per la valutazione dei pazienti con sospetto glaucoma e l'eventuale loro invio verso servizi di cura specialistica.



continua a pagina 2

Rischio di cancro alla prostata negli utilizzatori di aspirina a basse dosi: uno studio di coorte sui dati della Medicina Generale Italiana

Sono in aumento le evidenze scientifiche a sostegno di un effetto protettivo della terapia con basse dosi di aspirina nei confronti di alcune tipologie di tumori maligni. Infatti, è noto che i processi infiammatori giocano un ruolo importante nella carcinogenesi, quindi l'azione dell'aspirina di inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie potrebbe risultare efficace nel ridurre il rischio di sviluppare tumori maligni.



continua a pagina 5

CONTATTI

HEALTH SEARCH (SIMG)

Via Sestese, 61 50141 Firenze Italia
+39 055 4590716 +39 055 494900
Orario: Lunedì - Venerdì 9.00-18.00
E-mail: info@healthsearch.it
Web: www.healthsearch.it

IMS Health-Millennium (Contact Center) Assistenza Tecnica

Numero Verde: 800.949.502
Orario: Lunedì - Venerdì 8.30-19.30,
Sabato 9.00-13.00
E-Mail: medicithales@it.imshealth.com

HEALTH SEARCH È... ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Epidemiologia del glaucoma in Medicina Generale

A cura della Dott.ssa Tecla Mastronuzzi

PANORAMA

Lo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), nel marzo 2015, ha pubblicato **le linee guida sull'assistenza primaria e sulla valutazione dei pazienti con sospetto glaucoma**.

Questo documento, rivolto ai medici di medicina generale (MMG) e ad altri professionisti che operano sul territorio, ha l'obiettivo di fornire raccomandazioni sulle migliori pratiche da adottare per la valutazione dei pazienti con sospetto glaucoma e l'eventuale loro invio verso servizi di cura specialistica. Il glaucoma rappresenta la seconda causa di disabilità visiva e cecità: si stima che la sua prevalenza nella popolazione vari tra 1,6% e 7,8% e aumenti all'aumentare dell'età, in particolare dopo i 40 anni. Altri fattori di rischio sono rappresentati dal sesso femminile (rapporto F:M 3,25:1), dall'etnia (prevalenza più elevata tra i neri), dalla presenza di un parente di primo grado affetto dalla stessa malattia e, infine, dalla presenza di comorbidità quali diabete, ipertensione e malattie vascolari periferiche.

Con il termine "glaucoma", non si identifica una singola patologia, ma un ampio numero di entità cliniche associate, nella maggior parte dei casi, ad un aumento della pressione intraoculare, a sua volta responsabile dell'insorgenza di una neuropatia ottica con alterazioni dello strato delle fibre nervose retiniche e atrofia ottica e conseguente deficit del campo visivo. E' possibile distinguere tra glaucoma primario (non accompagnato ad altre affezioni oculari) e secondario (correlabile ad altre malattie oculari o sistemiche), inoltre, in base all'aspetto

anatomico della regione angolare (regione compresa tra la radice dell'iride e la cornea) è possibile parlare di "glaucoma ad angolo chiuso" o "glaucoma ad angolo aperto".

Negli stadi iniziali la sintomatologia è praticamente inesistente ed il decorso subdolo, per tale motivo questa malattia è spesso diagnosticata casualmente durante una visita oculistica. Infatti, l'aumento della pressione non viene avvertito dal paziente che inizia a perdere le porzioni laterali del campo visivo solo quando il nervo ottico risulta danneggiato. Quando poi la malattia si aggrava, si arriva a perdere anche la visione centrale molto rapidamente. In tale scenario **risulta di fondamentale importanza il ruolo del MMG che è chiamato a intercettare i casi di sospetto glaucoma** al fine di indirizzarli allo specialista per un controllo accurato e una conferma della diagnosi. Inoltre, considerando la complessità della malattia e degli stessi pazienti, che spesso sono anziani con multimorbidità, è necessario che l'approccio terapeutico e la gestione del follow-up siano altamente personalizzati e avvengano sempre in maniera concertata tra lo specialista e il MMG.

Questa analisi, pertanto, ha lo scopo di stimare la prevalenza del glaucoma tra i pazienti in carico alla Medicina Generale Italiana, allo scopo di valutare il grado di accuratezza della registrazione di questa condizione nel database HS IMS Health LPD e il relativo carico di lavoro del MMG nel gestire i pazienti con tale patologia.

CONSTRUZIONE DEGLI INDICATORI

A partire dalla popolazione attiva al 31/12/2014, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati individuati i soggetti con una diagnosi di glaucoma. La prevalenza (%) di patologia è stata calcolata nel modo seguente:

- numeratore: numero di soggetti con una diagnosi di glaucoma (ICD9CM: 365.xx) nel 2014;
- denominatore: numero di individui >14 anni, presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2014.

Le prevalenze sono state stratificate per sesso, età e per distribuzione geografica.

RISULTATI DELL'ANALISI

A partire dalla popolazione di 1.089.777 soggetti in carico agli 800 MMG ricercatori HS al 31/12/2014, sono stati identificati 35.295 pazienti con una diagnosi di "glaucoma", pari ad una **prevalenza complessiva di 3,24%**.

Le stime di prevalenza sono **maggiore nelle donne rispetto agli uomini** (3,58% vs 2,87%). La predominanza del sesso femminile è riscontrabile in tutte le fasce d'età, ad eccezione degli ultra 85enni, dove gli uomini mostrano una prevalenza di 13,23%, mentre le donne di 11,83%.

In entrambi i sessi **la prevalenza aumenta all'aumentare dell'età**, in particolare dai 65 anni in poi, dove supera il 6%, per poi continuare a crescere nelle fasce d'età successive. Osservando la distribuzione geografica emerge una **variabilità tra le diverse regioni**.

A partire La regione con la prevalenza più elevata risulta l'Emilia Romagna (5,36%), seguita da Abruzzo/Molise (3,95%), Marche (3,93%). Al contrario, le regioni con le stime di prevalenza più basse sono risultate la Sardegna (2,24%) e la Lombardia (2,46%) (tabella 1).

IL PARERE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

L'analisi eseguita da HS consente di formulare interessanti considerazioni. Il glaucoma cronico è una malattia degenerativa, asintomatica nelle fasi iniziali e altamente invalidante nelle fasi evolute, fino alla cecità. Sono a disposizione del medico numerose opzioni terapeutiche, chirurgiche ma soprattutto farmacologiche sotto forma di colliri. L'accurata scelta della terapia topica, tra

le varie molecole a disposizione, consente sia la stabilizzazione della patologia e della funzione visiva sia l'ottimizzazione della qualità di vita in rapporto al danno e alla compliance terapeutica. Il glaucoma è una patologia di difficile diagnosi nelle sue fasi iniziali proprio perché asintomatica, ed anche **nell'ambito della Medicina Generale si assiste ad una sottostima della sua prevalenza**. La prevalenza maggiore nell'ambito dei dati HS è quella fornita dai medici dell'Emilia Romagna.

	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Fasce d'età						
15-24	68	0,12	66	0,13	134	0,12
25-34	249	0,34	226	0,31	475	0,32
35-44	532	0,57	556	0,58	1088	0,57
45-54	1361	1,37	1582	1,53	2943	1,45
55-64	2561	3,18	3065	3,67	5626	3,43
65-74	4189	6,29	5207	7,33	9396	6,83
75-84	4309	10,33	6179	10,78	10488	10,59
>=85	1771	13,23	3374	11,83	5145	12,27
Regione						
Piemonte/Aosta	981	2,67	1336	3,42	2317	3,05
Liguria	522	3,21	744	4,07	1266	3,67
Lombardia	1834	2,11	2520	2,81	4354	2,46
Trentino/FVG	738	2,47	995	3,08	1733	2,78
Veneto	928	2,42	1226	2,94	2154	2,69
Emilia Romagna	1412	4,87	1956	5,79	3368	5,36
Toscana	817	2,96	1121	3,78	1938	3,39
Umbria	474	3,01	587	3,35	1061	3,19
Marche	481	3,66	572	4,18	1053	3,93
Lazio	1115	2,85	1523	3,38	2638	3,13
Abruzzo/Molise	621	3,67	781	4,21	1402	3,95
Campania	1581	3,21	2288	4,24	3869	3,75
Puglia	1371	3,44	1743	4,16	3114	3,81
Basilicata/Calabria	614	2,56	800	3,18	1414	2,88
Sicilia	1243	2,65	1737	3,41	2980	3,05
Sardegna	308	2,21	326	2,26	634	2,24
TOTALE	15040	2,87	20255	3,58	35295	3,24

Tabella 1. Prevalenza (%) di Glaucoma al 31/12/2014 nella popolazione attiva del campione degli 800 MMG Health Search – IMS LPD. Distribuzione per sesso, fasce di età e regione

Sarebbe interessante capire se tale dato che si colloca ben al di sopra del dato nazionale sia frutto di campagne sanitarie informative dedicate o delle mutate caratteristiche etniche della popolazione.

La prima interpretazione dei dati di HS è l'evidente necessità di formare adeguatamente i MMG il cui primo ruolo è sicuramente quello di indirizzare allo specialista i pazienti con fattori di rischio per glaucoma, e tra questi primo tra tutti la familiarità. Il MMG, che è essenzialmente Medico della Famiglia, ricopre il particolare ruolo di educatore e sensibilizzatore di interi nuclei familiari alla ricerca di segni della patologia oculare prima che diventi sintomatica.

È inoltre essenziale che **il MMG vigili sulla assunzione della terapia con colliri che deve essere continuativa e correttamente eseguita**. A tal proposito il paziente deve essere seguito nel tempo e motivato, infatti la diagnosi di glaucoma, spesso casuale, investe

il paziente, a volte giovane e senza alcun deficit visivo soggettivo. Ma la stessa attenzione va posta al paziente anziano frequentemente affetto da numerose altre patologie e impegnato nell'assunzione di terapie anche molto complesse. Come in tutte le patologie croniche, la compliance rappresenta un problema fondamentale per la gestione del malato. Infatti, il glaucoma è una malattia che obbliga ad un trattamento senza che il paziente ne riconosca un beneficio immediato, quale una diminuzione della sintomatologia. Inoltre, la terapia comporta un discomfort legato sia al farmaco stesso (bruciore, prurito, arrossamento, etc.) sia alle difficoltà di somministrazione (orari, incapacità di instillare il collirio, etc.). È pertanto evidente che **i pazienti affetti da glaucoma vadano spesso incontro a un notevole grado di non aderenza alla terapia, per la correzione della quale la figura del MMG è sicuramente**

determinante. Il MMG si inserisce come sempre anche nel contesto economico e sociale dei pazienti portatori di patologie croniche. In particolare i dati di economia sanitaria riguardanti il glaucoma sono sorprendentemente pochi, anche se non è difficile immaginare che **i costi sociali dell'ipovisione** (dall'assistenza sanitaria all'accompagnamento, ai rischi di complicanze incluse le fratture da caduta, la depressione, e così via) **siano drammaticamente elevati e abbattibili solo con adeguate campagne di prevenzione e diagnosi precoce**.

I dati della ricerca di HS qui presentati, in conclusione, evidenziano quanto sia **importante pensare a programmi di clinical governance del glaucoma**, in particolare per le sue caratteristiche che ne fanno una temibile patologia sociale, in grado di costituire la seconda causa di cecità al mondo e la prima non reversibile.

PER APPROFONDIRE...

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Glaucoma referral and safe discharge. Guideline No.144. March 2015. Link: <http://sign.ac.uk/pdf/SIGN144.pdf>

European Glaucoma Society (EGS). Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition). June 2014. Link: http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp

Progetto Asco. Oculistica - L'occhio dell'anziano. Il glaucoma. Link: <https://www.progettoasco.it/2-il-glaucoma/>

HEALTH SEARCH È... RICERCA INTERNAZIONALE

Rischio di cancro alla prostata negli utilizzatori di aspirina a basse dosi: uno studio di coorte sui dati della Medicina Generale Italiana

Francesco Lapi, Miriam Levi, Monica Simonetti, Maurizio Cancian, Damiano Parretti, Iacopo Cricelli, Alberto Sobrero e Claudio Cricelli

tratto da "International Journal of Cancer"

sito web: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1097-0215](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1097-0215)

IL CONTESTO

Sono in aumento le evidenze scientifiche a sostegno di un effetto protettivo della terapia con basse dosi di aspirina nei confronti di alcune tipologie di tumori maligni. Infatti, è noto che i processi infiammatori giocano un ruolo importante nella carcinogenesi, quindi l'azione dell'aspirina di inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie potrebbe risultare efficace nel ridurre il rischio di sviluppare tumori maligni. A ciò va aggiunto che le basse dosi di aspirina sembrano indurre fenomeni di apoptosi delle cellule tumorali. Mentre sono numerosi gli studi che hanno indagato questo effetto protettivo nei confronti del cancro del colon, ad oggi, sono limitate le conoscenze sul cancro della prostata, che rappresenta la seconda neoplasia per incidenza tra gli uomini. Inoltre, i pochi studi disponibili sulla relazione esistente tra cancro della prostata e aspirina a basse dosi sono giunti a conclusioni contrastanti e, spesso, presentano limiti metodologici e non tengono conto di informazioni essenziali, quali durata della terapia e presenza di patologie e di fattori che potrebbero influenzarne i risultati. Pertanto, questo studio si è posto l'obiettivo di **studiare il possibile ruolo protettivo dell'aspirina a basse dosi nei confronti del cancro della prostata, impiegando il database della medicina generale italiana.**

LO STUDIO

Mediante il database Health Search IMS Health LPD è stato condotto uno studio di coorte, selezionando 13.453 pazienti adulti (≥ 18 anni)

di sesso maschile, con una diagnosi di patologie cardio- e cerebro-vascolari registrata tra il 2002 e il 2013. Al fine di poter essere inclusi nello studio, i soggetti dovevano avere dati registrati nel database per almeno 2 anni prima della diagnosi e per almeno 1 anno successivamente alla diagnosi. Per ciascun soggetto è stata valutata l'eventuale prescrizione di aspirina a basse dosi, studiandone durata, frequenza d'uso e dose giornaliera. Inoltre, per i pazienti inclusi nello studio sono stati presi in considerazione diversi fattori confondenti come età, fumo, BMI,



assunzione di alcool e presenza di patologie concomitanti. All'interno della coorte selezionata sono stati individuati i pazienti a cui era stato diagnosticato un cancro alla prostata. Lo studio, dopo aver rilevato un'incidenza di cancro alla prostata pari a 2,5 per 1000 anni-persona, ha indagato la possibile associazione tra questo tumore maligno e la terapia con aspirina a basse dosi. **L'analisi ha mostrato che il rischio di sviluppare il cancro alla prostata era inferiore, in maniera statisticamente significativa, tra coloro che assumevano aspirina a basse dosi rispetto a chi non la utilizzava. L'effetto protettivo dell'aspirina, inoltre, sembra maggiore con terapie di lungo corso (5 o più anni), in presenza di una frequenza di impiego superiore alle 2 somministrazioni a settimana e**

con bassi dosaggi (<100 mg). I risultati di questo studio, pertanto, supportano l'ipotesi che una terapia con aspirina a basse dosi possa ridurre il rischio di cancro alla prostata nei pazienti con patologie cardio- e cerebro-vascolari. Tale risultato rafforza ulteriormente i benefici di una terapia continuativa a lungo termine con aspirina in prevenzione secondaria.

IL CONTRIBUTO DI HEALTH SEARCH ALLA RICERCA MEDICO-SCIENTIFICA

Lo studio presentato mette in luce l'importanza e le grandi potenzialità dei dati provenienti dalla medicina generale e raccolti all'interno del database Health Search. Infatti, come dimostrato da questo studio, **quando si intende valutare i potenziali benefici di una terapia, risulta essenziale avere a disposizione una larga popolazione e tenere in considerazione diversi fattori che possono influenzare il risultato dell'analisi.** Inoltre, per studiare l'effetto protettivo di una terapia nei confronti di eventi che richiedono un lungo periodo per verificarsi, come nel caso del cancro, è importante avere a disposizione una fonte di dati di buona qualità che copra un ampio periodo temporale. Questo studio dimostra ancora una volta che **la raccolta accurata e validata dei dati da parte di medici di medicina generale può fornire un contributo importante alla ricerca, producendo evidenze scientifiche utili a fare luce su questioni dibattute come l'effetto protettivo dell'aspirina nei confronti dei tumori maligni.**

PROGETTI INTERNAZIONALI



SAFEGUARD: Safety Evaluation of Adverse Reactions in Diabetes

www.safeguard-diabetes.org

Il progetto SAFEGUARD ha l'obiettivo di valutare e quantificare i rischi cardiovascolari, cerebrovascolari e pancreatici dei farmaci antidiabetici. Il progetto, oltre all'analisi delle segnalazioni spontanee e alla conduzione di studi sull'uomo, prevede l'impiego di database contenenti informazioni cliniche e terapeutiche di più di 1,7 milioni di pazienti in USA e in Europa, tra cui quelli inclusi in Health Search CSD LPD. Tale progetto consentirà di migliorare le conoscenze sulla sicurezza dei farmaci antidiabetici.



The EMA_TENDER (EU-ADR Alliance)

www.alert-project.org

Il progetto EMA_TENDER (EU-ADR Alliance) nasce dal precedente progetto EU-ADR e ha lo scopo di studiare tre specifiche problematiche di sicurezza da farmaci: a) modalità e determinanti di impiego dei contraccettivi orali, b) monitoraggio dei rischi da pioglitazone e c) associazione tra bifosfonati e disturbi cardiovascolari. Il progetto impiega database clinici, tra cui Health Search CSD LPD, che coprono più di 45 milioni di pazienti provenienti da 5 paesi europei (Italia, Olanda, Regno Unito, Germania e Danimarca).



ARITMO: Arrhythmogenic potential of drugs

www.aritmo-project.org

Il progetto ARITMO si propone di analizzare il profilo di rischio aritmogenico di circa 250 farmaci antipsicotici, anti-infettivi, ed anti-istaminici. La strategia consiste nell'utilizzo di dati provenienti da studi prospettici, database, tra i quali anche Health Search CSD LPD, e studi in-silico. Tutte queste informazioni verranno armonizzate con l'obiettivo di fornire un rapporto finale sul profilo di rischio aritmogenico dei farmaci osservati e sui determinanti clinici e genetici di tale rischio.



OCSE PSA: Early Diagnosis Project – PSA

Il progetto OCSE si propone di valutare le modalità di impiego del test per i livelli del PSA (Prostate-Specific Antigen) nella diagnosi precoce del cancro della prostata. A tale fine il progetto utilizza database di medicina generale di diverse nazioni europee, tra cui Health Search CSD LPD per l'Italia. Lo studio consentirà di identificare le modalità di impiego del test PSA più efficienti nel diagnosticare in maniera precoce il cancro della prostata.

IL TEAM OPERATIVO

**Health Search, istituto di ricerca della S.I.M.G.
(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)**

Direttore Generale



Iacopo Cricelli

Direttore della Ricerca



Francesco Lapi

Direttore Tecnico



Alessandro Pasqua

Consulente Scientifico



Carlo Piccini

Analisi Statistiche



Serena Pecchioli



Monica Simonetti



Elisa Bianchini

COMUNICAZIONI

Il Team di Ricerca HS con il contributo scientifico della SIMG ha partecipato allo sviluppo di un nuovo e affascinante programma: MilleGPG.

Health Search, per la sua struttura assolutamente non finanziata, non può permettersi di sostenere ulteriori costi; tuttavia Millennium a fronte della fruttuosa e lunga collaborazione ha ritenuto di poterci sostenere.

Ai ricercatori HS è pertanto dedicato un listino speciale per il primo anno, totalmente esclusivo e riservato; dando la possibilità di acquisire gratuitamente la licenza MilleGPG ad un costo ridotto del 50% per il contratto di manutenzione per il I anno al fine di premiare lo sforzo che quotidianamente fate per consentire la sopravvivenza della nostra rete di ricerca.



MilleGPG
SISTEMI INFORMATIVI E COMUNICAZIONE

Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search – CSD

Licenza d'uso MilleGPG: ~~€ 200,00+IVA~~
GRATUITA

Canone annuo: ~~€ 200,00+IVA~~
€ 100 + IVA

Le condizioni economiche sopra indicate sono riservate esclusivamente ai Ricercatori Health Search – CSD che sottoscriveranno personalmente il "contratto di cessione in licenza d'uso del prodotto software MilleGPG e prestazione dei servizi connessi"

genomedics TEAM DI AREE SPECIALISTICHE **Millennium** PARTNER PER LA GESTIONE DATI
REALIZZATO SU SPECIFICHE PROFESSIONALI DELLA SOCIETA ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

**Per ulteriori informazioni vi invitiamo a contattare
l'ufficio commerciale Millennium al numero verde: 800 949 502**

COME ACCEDERE AL DATABASE

Ricerche, Analisi e Studi

L'Istituto Health Search (HS) mette a disposizione le proprie informazioni e le proprie risorse ai fini di un'attività di promozione della ricerca scientifica "no profit". Poiché ogni richiesta di estrazione richiede un carico di lavoro aggiuntivo rispetto alle attività "istituzionali" proprie della struttura è importante fornire alcune brevi linee guida atte a facilitare i soggetti proponenti la ricerca.

Al fine di una corretta programmazione ogni richiesta dovrebbe contenere le seguenti informazioni: finalità della richiesta (ad es. congressi, lavori per ASL, pubblicazioni scientifiche); obiettivi dell'indagine; scadenze; periodo di riferimento; caratteristiche della popolazione in studio; uso dei codici internazionali di classificazione delle patologie (ICD-9 CM) e delle prescrizioni (ATC); la richiesta di accertamenti, ricoveri, visite specialistiche deve essere effettuata precisando l'esatta dicitura con cui le prestazioni sono definite in Millewin®; le informazioni da ricavare dagli accertamenti con valore necessitano di ulteriori specifiche di estrazione, ad esempio: *ultimo valore rispetto ad una determinata data; * media dei valori in un determinato arco temporale

Richieste "Semplici" (modulo e informazioni disponibili nel sito www.healthsearch.it sezione "Health Search/IMS HEALTH LPD" da compilare e rispedire all'indirizzo info@healthsearch.it)

In particolare rientrano in questa categoria tutte quelle richieste che si limitano alla valutazione di un evento di tipo descrittivo, come ad esempio:

- Prevalenza di patologia
- Incidenza cumulativa o Rischio
- Prevalenza d'uso di farmaci
- Prevalenza d'uso di prescrizione di indagini diagnostico-strumentali

Richieste "Articolate" (modulo e informazioni disponibili nel sito www.healthsearch.it sezione "Health Search/IMS HEALTH LPD" da compilare e rispedire all'indirizzo info@healthsearch.it)

Se la richiesta del medico ricercatore, alla luce della maggiore articolazione della ricerca (es. studio caso-controllo o coorte, valutazioni di efficacia di interventi formativi, studi di valutazione economica) non rientra in tali modelli si renderà necessario un processo di revisione da parte di un apposito comitato scientifico per l'approvazione finale della ricerca.