



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di **MEDICINA GENERALE**

Journal of the Italian College of General Practitioners
and Primary Care Professionals

1
2017

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Alcol ed Epatopatie – SIMG-AISF

Intervista: W. Ricciardi – ISS

Disturbi non Differibili

Ecografia

Sarcopenia

www.simg.it



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Rivista Società Italiana di Medicina Generale



1
2017

Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

Direttore Editoriale

Alessandro Rossi

Direttore Scientifico

Giuseppe Ventriglia

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale
Via Del Pignoncino 9/11 • 50142 Firenze
Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315
segreteria@simg.it

Copyright by

Società Italiana di Medicina Generale

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
Info@pacineditore.it • www.pacinimedicina.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacineditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacineditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager
Tel. 050 3130239 • acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager
Tel. 050 3130217 • mmori@pacineditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacineditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Alcol ed Epatopatie – SIMG-AISF

Alcol ed epatopatie: indicazioni pratiche per una gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista

I. Grattagliano, A. Rossi, E. Ubaldi, G. Addolorato, P. Burra, E. Giannini,
C. Loguercio, L. Miele 3

Intervista a ...

Domande & Risposte

W. Ricciardi 17

Disturbi Non Differibili

Indagine pilota sulla gestione assistenziale e farmaco-terapeutica dei disturbi non differibili

D. Fornasari, A. Magni, G. Bonetti, P. Lora Aprile, M. Marazza, A. Sessa 19

Metodologia Diagnostica

Le bugie e le omissioni in Medicina Generale

Proposta di una metodologia di rilevazione, classificazione e uso a fini diagnostico-terapeutici

R. De Gobbi, F. Menegazzo, L. Pastori, G. Guariso 25

Ecografia

Incidentalomi in ecografia nello studio del medico di medicina generale

M. Patti 29

I livelli di pratica ecografica in Medicina Generale

F. Fichera, I. Paolini 32

Sarcopenia

La sarcopenia

A. Lo Buglio, A. Romano, G. Vendemiale 34

Tubercolosi

Indicazioni pratiche per la diagnosi, terapia, prevenzione e controllo della tubercolosi

A. Rossi, A. Sessa **video** 41

Iperensione Arteriosa

Target pressori, lower is better?

D. Parretti, P. Verdecchia 45

FANS

Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS):

sicurezza nella pratica clinica

A. Sessa **video** 51

Inserto Speciale

HS-Newsletter



@PaciniMedicina



www.facebook.com/pacinimedicina

SIMG MULTICHANNEL

EDITORIA TRADIZIONALE - WEB - DIGITALE



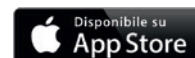
SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

WWW.PROGETTOASCO.IT

Letteratura - Newsletter - 20.000 destinatari
Formazione ECM
Editoria



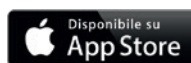
**DISPONIBILE LA APP
GRATUITA**



MEDICINA GENERALE - RIVISTA

Rivista Bimestrale - 30.000 destinatari
Newsletter - 20.000 destinatari

**DISPONIBILE LA APP
GRATUITA**



DISEASE MANAGEMENT - SERIE EDITORIALE

Guide Pratiche

Oltre 40 titoli pubblicati
edizioni cartacee e digitali
Titoli disponibili su App Store



MEDIA - RIVISTA

**AGGIORNAMENTO E FORMAZIONE IN DIABETOLOGIA
E MALATTIE METABOLICHE**

Trimestrale

In partnership con AMD - Associazione Medici Diabetologi
30.000 destinatari



Edizioni digitali in pdf disponibili su
www.simg.it
www.pacinimedica.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

ALCOL ED EPATOPATIE: indicazioni pratiche per una gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Ignazio Grattagliano¹, Alessandro Rossi¹, Enzo Ubaldi¹,
Giovanni Addolorato², Patrizia Burra², Edoardo Giannini², Carmela Loguerchio², Luca Miele²

¹ SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie; ² AISF - Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

Indice

Note introduttive	pag. 3
Sezione 1. Quando sospettare un uso dannoso di alcol..... »	4
Scheda 1.1. Come definire i parametri di abuso..... »	4
Scheda 1.2. Come intercettare il paziente..... »	4
Scheda 1.3. La registrazione del problema	4
Scheda 1.4. Quali indici suggeriscono un danno epatico alcol-indotto	5
Scheda 1.5. Come inquadrare un paziente con epatopatia etilica	6
Sezione 2. La diagnosi..... »	7
Scheda 2.1. Il sospetto clinico	7
Scheda 2.2. Il sospetto laboratoristico	9
Scheda 2.3. L'approfondimento specialistico	10
Sezione 3. Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute	10
Scheda 3.1. Quali altri danni alcol-correlati è opportuno ricercare?	10
Scheda 3.2. Quando è necessario il coinvolgimento di altri specialisti?..... »	11
Sezione 4. Una gestione multi-disciplinare	12
Scheda 4.1. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?..... »	12
Scheda 4.2. Le competenze del MMG..... »	13
Scheda 4.3. Le competenze dello specialista epatologo..... »	14
Scheda 4.4. Il coinvolgimento della famiglia e dei gruppi di aiuto	15
Sezione 5. Il follow-up	15
Scheda 5.1. Il monitoraggio in Medicina Generale..... »	15
Scheda 5.2. L'intervento dell'epatologo	16
Sezione 6. Educazione e prevenzione	16
Per saperne di più..... »	16

Note introduttive

L'alcol è per definizione una sostanza tossica e lesiva di per sé e per effetto dei suoi metaboliti, la cui assunzione può determinare, nell'organismo umano, danni acuti e cronici, sia di tipo organico che funzionale, a carico di vari organi e apparati (dispepsia, diarrea, esofagiti, gastriti, epatopatie, pancreatiti, miocardiopatie, neuropatie, psicosi). Ne consegue che i pazienti con patolo-

gia alcol-correlata necessitano spesso di un inquadramento sistemico del loro stato di salute e di una gestione multi-specialistica. I dati epidemiologici sul consumo di bevande alcoliche in Italia e nel mondo non sono rappresentativi di una stima precisa, non essendo facilmente documentabile né quanto bevano in media gli italiani né quanti italiani bevano in maniera eccessiva. Tra l'altro, anche le abitudini del bere stanno rapidamente cambiando nell'ambito

più vasto dei cambiamenti socio-culturali, soprattutto delle fasce più giovani della popolazione. Fino a pochi anni fa, il consumo di alcol in Italia era tradizionalmente legato al pasto ed era integrato nella vita quotidiana, e gli eccessi avvenivano prevalentemente nel fine settimana. Attualmente, il consumo in eccesso si è allargato anche ad altri giorni della settimana. Anche il tipo di bevanda alcolica varia, passando dal vino, preferito durante i pasti, durante la settimana e nell'ambito familiare, alla birra e superalcolici nel weekend, con amici e fuori dai pasti. Il *binge drinking* (consumo di oltre 5 drinks fuori dal pasto in un periodo di tempo breve di circa 2 ore) è un'abitudine del sabato, presente soprattutto tra i giovanissimi (< 20 anni).

Il legame tra assunzione di bevande alcoliche e sviluppo di malattia è in realtà noto ormai da tempo ed esiste in merito una vasta letteratura scientifica che associa l'uso eccessivo di alcolici con il rischio di danni acuti e cronici di vari apparati. Tuttavia, diversi aspetti del problema sono a tutt'oggi ancora poco definiti. Tra questi, il rapporto tra quantità di alcol assunto e rischio di malattia è di difficile previsione in quanto legato all'intervento di svariati fattori incidenti e/o modulanti l'effetto lesivo dell'alcol (sesso, età, polimorfismi genetici, quantità assunta, tempo di esposizione, tipo di bevanda, virus, farmaci, altre condizioni acute e croniche).

Tra le patologie alcol-correlate, l'epatopatia risulta essere una fra le cause più comuni di malattia del fegato. Si stima che la mortalità

per epatopatia alcol-correlata sia attorno a 47/100.000 persone/anno in Europa, con variegata distribuzioni regionali. Tuttavia, la mortalità totale dovuta all'alcol presenta tassi molto più elevati; nella regione Veneto, ad esempio, essa varia da 56/100.000 a 350/100.000 persone/anno.

Il medico di medicina generale (MMG) è in una posizione privilegiata tra gli operatori sanitari per poter sospettare e identificare precocemente sia i soggetti a rischio che i pazienti dediti all'alcol attraverso sia la registrazione di dati anamnestici che di valutazioni clinico-laboratoristiche. Il MMG avrà di conseguenza compiti fondamentali nella gestione del paziente con malattia alcol-correlata, fungendo da unità di raccordo per gli interventi dei vari specialisti, ma anche attraverso lo svolgimento di attività di tipo educativo, di sorveglianza, di allerta dell'ambiente familiare, sociale e lavorativo. Lungi dal voler realizzare un manuale completo sulla gestione del paziente con patologie alcol-correlate, la stesura di questo documento, elaborato e condiviso dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), è finalizzata a rappresentare un rapido strumento di consultazione, utile a fornire semplici e chiare indicazioni sulla gestione del paziente con malattia epatica alcol-correlata.

Il documento è organizzato in sei sezioni che ripercorrono il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con epatopatia

alcol-indotta con brevi cenni al coinvolgimento di altri organi anatomicamente e/o funzionalmente collegati al fegato. In ciascuna delle sezioni, sono specificate, sotto forma di domande, le principali azioni che il MMG deve intraprendere per questi pazienti nel rispetto di una appropriata suddivisione di carichi di lavoro con lo specialista. Per ciascuna domanda, è stata elaborata una scheda di risposta con indicazioni sintetiche e pratiche. È inoltre possibile approfondire quanto riportato nelle schede andando nella sezione **"Per saperne di più"**, dove è allegata una selezione degli articoli scientifici più rappresentativi e dei principali link a cui connettersi.

Sezione 1. Quando sospettare un uso dannoso di alcol

Scheda 1.1. Come definire i parametri di abuso

La stima del consumo giornaliero di alcol può essere effettuata usando, in modo universalmente accettato, una unità arbitraria, denominata unità alcolica (UA) o drink. L'UA corrisponde a 12-13 g di etanolo puro contenuto in un bicchiere di vino da 125 ml, o in 330 ml di birra o in 40 ml di superalcolico.

Il limite di assunzione giornaliera varia in base alla capacità di metabolizzazione epatica, che differisce in base a sesso ed età, ed è ritenuto essere di massimo 20 g/die per la donna e 30 g/die per l'uomo.

Scheda 1.2. Come intercettare il paziente

Qualora, come spesso accade, la raccolta dei dati anamnestici sul consumo di alcol non sia facile e affidabile, per la valutazione di eventuale comportamento a rischio o di dedizione eccessiva all'alcol, l'attenzione del MMG deve ricadere anche sui cosiddetti fattori indiretti. Tra quelli maggiormente indicativi di problemi legati all'alcol ci sono gli incidenti stradali, gli incidenti domestici, i frequenti cambi di lavoro, il frequente ricorso al pronto soccorso, la sospensione/ritiro della patente di guida, i problemi legali (fermo/arresto per insulti, rissa, abusi sessuali), i comportamenti aggressivi, la violenza verso familiari e soprattutto bambini. Allo stesso tempo, il sospetto può essere rafforzato o indotto dal riscontro dell'alterazione di alcuni parametri laboratoristici come di seguito riportato.

Scheda 1.3. La registrazione del problema

Un approccio proattivo a queste problematiche si realizza essenzialmente attraverso lo *screening* del consumo alcolico a rischio e pericoloso, ivi compreso l'abuso episodico elevato. Dato che un'intervista strutturata periodica a tutti i soggetti non è sostenibile in quanto non realisticamente praticabile nel setting della Medicina Generale (e forse nemmeno in altri contesti), è opportuno quindi rivolgersi a situazioni specifiche, precedentemente rilevate in maniera opportunistica, o a gruppi di soggetti maggiormente a rischio. Occorre quindi ricorrere alla valutazione anamnestica del consumo di alcol almeno nel corso della prima visita (già presente nel *data set* di molti software gestionali della Medicina Generale), alla scrupolosa registrazione di alcuni eventi, sintomi o segni per la identificazione dei soggetti a maggior rischio. Alcuni indicatori, di tipo psicologico, sociale o clinico, se correttamente registrati nell'anamnesi del paziente, possono aiutare a inquadrare il soggetto come a rischio di uso pericoloso di alcol e quindi da sottoporre a *screening*. Le sole analisi biochimiche non sono particolarmente utili allo *screening* in quanto scarsamente sensibili e quindi in grado di identificare solo una parte dei pazienti con consumo alcolico a rischio o pericoloso. Esistono poi degli indicatori di problemi

TABELLA 1.

Classificazione del consumo alcolico.

Astemio	Soggetto che non assume alcolici
Astinente	Soggetto che per qualunque motivo ha smesso di assumere alcolici
Consumatore a basso rischio	10-12 g/die (1 UA) per le donne adulte e gli anziani 20-25 g/die (2 UA) per gli uomini
Consumatore a rischio	Consumo persistente di quantità potenzialmente a rischio: > 20 g/die per le donne e > 40 g/die per gli uomini
Consumatore ad alto rischio	Consumo che causa pericolo per la salute fisica (cirrosi) e mentale (depressione): > 40 g/die per le donne e > 60 g/die per gli uomini, incluso il <i>binge drinking</i>
Dipendente da alcol	Insieme di alterazioni fisiologiche, comportamentali e cognitive in cui il consumo di alcol riveste un ruolo prioritario rispetto alle abitudini precedenti

alcol-correlati, i quali tuttavia non esauriscono l'indagine anamnestica. Piuttosto, è soprattutto il corretto rapporto medico-paziente, estensibile al contesto familiare, lo strumento migliore per scoprire l'abuso o il cattivo uso di bevande alcoliche. Tra gli indicatori, generalmente riconosciuti come fattori di rischio o comunque condizioni associabili a problemi di abuso alcolico, ritroviamo quelli sociali (perdita del posto di lavoro, condizioni abitative precarie, incidenti frequenti, discussioni frequenti, donne sole, ripetuti incidenti sul lavoro, piccoli crimini), familiari (separazione e divorzio, abuso su coniuge e figli), occupazionali (operai, muratori, cuochi, barman, rappresentanti, marinai, casalinghe), psicologici (stati ansiosi, fobie, depressione, lutti), l'uso di droghe leggere per tempi prolungati, le terapie farmacologiche, i precedenti episodi di abuso alcolico, e infine alcuni marker biochimici (γ GT, transaminasi, transferrina carboidrato carente, MCV).

Il secondo step, una volta identificati elementi sospetti riferibili all'abuso di alcol, può essere rappresentato dalla sommi-

nistrazione di alcuni test codificati. Le domande più semplici da utilizzare sono quelle riferite al consumo di alcol. Ad esempio, le prime tre incluse nell'*Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT-C), che l'OMS ritiene il test più affidabile nel setting delle cure primarie. Esse si riferiscono alla frequenza del consumo di alcol, alla quantità di alcol mediamente assunta al giorno, alla frequenza dell'abuso episodico elevato. I pazienti maschi con punteggio uguale o superiore a 5 e le donne a 4, sono candidati a completare tutti i dieci quesiti dell'AUDIT per una valutazione più approfondita.

La scelta dei questionari di rilevazione delle abitudini alcoliche presenta il vantaggio di utilizzare strumenti validati, in grado di fornire dati quantitativi riproducibili, di esplorare aspetti relativi sia all'entità che alla frequenza del consumo, sia eventi che patologie legati al bere.

Occorre comunque tener presente che, nel setting della Medicina Generale, il colloquio informale e aperto sembra fornire valori di sensibilità, specificità e valore predittivo negativo o positivo sostanzialmente sovrapp-

ponibili a quelli dei questionari strutturati, che tendono a essere molto specifici e con alto valore predittivo negativo ma con bassa specificità. L'attenzione al problema, la sensibilità e l'esperienza nel condurre il colloquio, la relazione col paziente equivalgono di fatto in efficacia alla somministrazione di questionari, nella fase di rilevamento del problema. L'utilizzo dell'AUDIT consente in ogni caso una buona identificazione dei problemi legati all'uso di alcol e apre la strada a un più appropriato management di questo tipo di pazienti.

Una volta accertato il problema di patologia alcol-correlata, questa dovrà essere registrata con specifici codici ICD-9, utili anche alla comunicazione tra medici e comunque in campo sanitario.

Scheda 1.4. Quali indici suggeriscono un danno epatico alcol-indotto

Nessun test di laboratorio è valido in assoluto ai fini di definire l'eziologia alcolica del danno epatico, anche se, valutando insieme i risultati di più indagini (ad es. γ GT, MCV, AST) si può raggiungere una adeguata sen-

TABELLA II.

Codici ICD-9 relativi a problemi e patologie alcol-correlate.

Codice icd-9	Descrizione delle patologie
Sindromi psicotiche indotte dall'alcol 291.X	Delirium alcolico - psicosi polineuritica alcolica - sindrome Wernicke-Korsakov alcolica - alcolismo associato con demenza - demenza alcolica - psicosi alcolica con allucinosi - intossicazione alcolica patologica - psicosi alcolica tipo paranoide - alcolismo cronico con psicosi - mania alcolica - psicosi alcolica - sindrome da astinenza da alcol - altra psicosi alcolica specificata
Sindromi da dipendenza da alcol 303.X	Ubriachezza acuta in alcolismo - intossicazione acuta da alcol - potus - alcolismo cronico - dipomania - dipendenza da alcol
Abuso di droghe senza dipendenza 305.X	Ebbrezza - ubriachezza - hangover da alcol - abuso di alcol assunzione eccessiva di alcol
Polineuropatie 357.5	Polineuropatia alcolica
Cardiomiopatie 425.5	Cardiomiopatia alcolica
Gastroduodenite 535.3	Gastrite alcolica
Malattia epatica 571.X	Steatosi epatica alcolica - epatite acuta alcolica cirrosi epatica alcolica - danno epatico da alcol
Altro 790.3 980.0 V11.3 V61.41 V70.4 V79.1	Alcolemia elevata - effetti tossici da etanolo Anamnesi personale di alcolismo Alcolismo in famiglia Ricerca alcol nel sangue Esame per individuazione alcolismo

sibilità e specificità diagnostica. Tuttavia, in presenza di cofattori di danno, resta spesso difficile stabilire nel singolo caso quanto della patologia epatica sia attribuibile all'uomo o all'altro. In ogni caso gli indici di danno epatico alcol-indotto sono:

- **incremento delle transaminasi:** (soprattutto AST, con rapporto AST/ALT > 1) bassa specificità, ma buona sensibilità (presente in oltre il 50% dei bevitori senza apparente danno epatico);
- **incremento della γ GT:** in assenza di colestasi, indica induzione enzimatica da etanolo o altri xenobiotici; buona sensibilità ma scarsa specificità (presente spesso in altre epatopatie con/ senza ipertransaminasemia);
- **incremento di MCV:** presente nell'80-100% dei bevitori, ma anche nel 20% degli epatopatici cronici non etilisti;
- **incremento dei trigliceridi:** di frequente riscontro nella maggioranza dei bevitori;
- **incremento dell'uricemia:** presente nel 50% dei bevitori;
- **incremento delle IgA sieriche:** presente in circa il 30% dei bevitori non epatopatici, e fino al 60% degli etilisti cirrotici. Ha scarsa specificità.

Di scarsissima utilità ai fini diagnostici sono il dosaggio delle concentrazioni di etanolo (breve emivita plasmatica) e l'aumento della *transferrina desialata* (40-100% dei bevitori, ma con bassa specificità in presenza di epatopatia).

Scheda 1.5. Come inquadrare un paziente con epatopatia etilica

Il fegato rappresenta l'organo in cui l'alcol esercita il suo maggiore effetto lesivo in quanto è la principale sede di metabolizzazione e quindi di produzione di acetaldeide e di radicali tossici. La definizione corrente di "patologia epatica da alcol" riassume sia le forme acute che croniche ed è legata a "uso incongruo" di bevande alcoliche (quantità di alcol superiore a 20 g/die per la donna e 30 g/die per l'uomo continuativamente per almeno 5 anni). Tuttavia, poiché solo il 20-30% dei bevitori sviluppa una malattia epatica severa, la probabile presenza di cofattori (es. infezioni virali, sindrome metabolica, farmaci e tossici ambientali) potrebbe accelerare la progressione della malattia.

Le condizioni acute sono riassumibili in:

- epatite alcolica;
- coma etilico;
- sindrome da astinenza.

I quadri cronici sono rappresentati da:

- steatosi epatica e steatoepatite;
- cirrosi.

Di fronte a un paziente con un quadro clinico-laboratorio-strumentale suggestivo di danno acuto o cronico del fegato derivante da abuso etilico, il MMG dovrà:

- 1 definire l'entità e la durata nel tempo dell'assunzione incongrua di alcol e registrare i dati in cartella;
- 2 ricercare e definire lo stadio evolutivo della malattia epatica;
- 3 ricercare/escludere la presenza di eventuali cofattori di danno.

Il MMG occupa una posizione agevolata per poter sospettare l'eziologia etilica del problema epatico in quanto è spesso già a conoscenza del contesto socio-familiare in cui il paziente vive (anche se essere figlio di alcolista non significa necessariamente avere l'abitudine al bere e anche se, in un paziente che beve, non significa necessariamente che l'eventuale malattia epatica sia legata all'alcol). Tuttavia non deve essere mai tralasciata l'ipotesi che un'epatite acuta in un alcolista possa essere determinata anche da altre cause, così come la presenza di alitosi etilica in un paziente in stato di coma indichi un'avvenuta assunzione di alcol ma non che il coma dipenda necessariamente dall'alcol (può avere anche altra causa: traumatica, chetoacidotica, ipoglicemica, ecc.). Altrettanto dicasi per l'epatopatia cronica: un paziente che beve può avere una cirrosi da virus o da altra causa (emocromatosi,

Wilson, ecc.) e l'alcol può essere solo un cofattore di danno.

Pertanto, ai fini di una diagnosi corretta, occorrerà:

- a. conoscere le abitudini etiliche del paziente;
- b. stabilire il nesso fra abuso alcolico ed epatopatia.

Le abitudini etiliche devono essere desunte da un approccio anamnestico mirato in cui è importante ricercare correttamente vari aspetti: la quantità giornaliera di alcol ingerito, l'età di inizio del consumo, l'assunzione quotidiana o concentrata al fine settimana, l'uso ai pasti o fuori dei pasti, in occasione di feste, fattori inducenti al consumo, episodi di ubriachezza, assenteismo dal lavoro per postumi di sbornia, problemi legali connessi all'alcol, ecc.

Il paziente può riferire (o il medico può verificare) episodi di tremori, vomito mattutino, amnesie, astenia, sintomi dispeptici, incidenti stradali o sul lavoro. L'esame obiettivo non deve tralasciare tra le varie valutazioni di cercare le caratteristiche dell'alito (alitosi alcolemica) quale segno di ingestione recente di bevanda alcolica, lo stato di nutrizione, l'eventuale atrofia testicolare, la ginecomastia, la perdita dei peli cutanei, la presenza di spider nevi, ecc.

Possono essere altresì presenti congiuntiva iniettata o acquosa, tremori, sudorazione, ansia, disturbi tattili, uditivi e visivi, ipertensione arteriosa, tachicardia. Gran parte di questi segni clinici possono essere legati sia all'abuso di alcol che a una sindrome da astinenza.

L'anamnesi si avvale anche di test di prevalente competenza specialistica atti a valutare la dipendenza. Il CAGE aiuta a valutare

TABELLA III.

Test CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener): è uno strumento efficace per valutare il livello di rischio rispetto all'utilizzo di alcolici.

Domanda
Hai mai pensato di smettere di bere alcolici?
Sei mai stato criticato per il tuo bere?
Ti sei mai sentito in colpa per il tuo bere?
Hai mai bevuto alcolici al mattino per calmare i nervi?

Due risposte positive indicano prossimità all'area di rischio

Tre risposte affermative indicano rischio e probabilmente un bere problematico

le conseguenze dell'alcol sullo stile di vita del paziente; l'AUDIT è un questionario di 10 domande che aiuta a identificare soggetti con un importante consumo alcolico. Il MMG può eventualmente sottoporre al paziente la forma breve dell'AUDIT (AUDIT C), composto da sole 3 domande, che ha una sensibilità del 54-98% e una specificità del 57-93% nell'individuare la dipendenza ma non il rischio.

Sezione 2. La diagnosi

Scheda 2.1. Il sospetto clinico

Il MMG può incontrare diverse situazioni cliniche in pazienti dediti all'alcol.

L'intossicazione acuta da alcol può manifestarsi con diversi aspetti clinici che comprendono sintomi a carico del primo tratto digestivo (algie gastriche e vomito ripetuto), epatite acuta e compromissione dello stato di vigilanza fino al coma.

L'epatite acuta alcolica non si differenzia dalle altre forme di epatite acuta; esordisce in seguito a ingestione di un'abbondante quantità di etanolo, in genere in soggetti con lunga storia di introiti alcolici superiori a 100 g/die. L'incidenza negli alcolisti varia tra il 17 e il 42%, a seconda delle aree geografiche, ma è rara e sottostimata in Italia. Se nei Paesi del Nord Europa, si manifesta a seguito di introduzioni di elevate quantità

TABELLA IV.

Questionario MAST (Michigan Alcoholism Screening Test): indaga prevalentemente la presenza di complicanze provocate dall'alcol.

Domanda	Sì	No
Assumi alcolici di tanto in tanto?	0	0
Ti reputi un bevitore normale?	0	2
Ti sei mai svegliato dopo aver ecceduto nel bere la sera precedente e non ricordare in parte cosa è successo quella sera?	2	0
Tua moglie, marito, genitori o parenti stretti hanno mai avuto problemi di abuso alcolico?	1	0
Puoi smettere di bere dopo aver bevuto uno o due alcolici?	0	2
Ti sei mai sentito colpevole perché bevi?	1	0
I tuoi amici o parenti pensano che bevi normalmente?	0	2
Sei capace di non bere quando vuoi?	0	2
Sei mai stato a una riunione di Alcolisti Anonimi?	5	0
Sei mai venuto alle mani con qualcuno dopo aver bevuto?	1	0
La tua abitudine a bere ti ha mai creato problemi con tua moglie, marito, genitori o altri parenti stretti?	2	0
Sono mai ricorsi tua moglie, tuo marito (o altri membri della famiglia) all'aiuto di qualcuno perché bevi?	2	0
Hai mai perso un amico a causa del bere?	2	0
Hai mai avuto guai sul lavoro o a scuola perché bevi?	2	0
Hai mai perso il posto di lavoro perché bevi?	2	0
Hai mai trascurato i tuoi obblighi, la tua famiglia, o il tuo lavoro per due o più giorni di seguito perché avevi bevuto?	2	0
Sinceramente, bevi spesso prima di pranzo?	1	0
Ti è mai stato detto che hai problemi epatici, cirrosi?	2	0
Dopo un eccesso alcolico, hai mai avuto un delirium tremens o udito voci o visto cose che non esistevano? (5 punti per il delirium tremens)	2	0
Hai mai chiesto aiuto a qualcuno perché bevi?	5	0
Sei mai stato in ospedale a causa del bere?	5	0
Sei mai stato ricoverato in ospedale psichiatrico o in un ospedale generale per problemi psichiatrici in parte legati al bere?	2	0
Hai mai avuto bisogno di uno psichiatra, di un dottore, di un assistente sociale o di un avvocato a causa di problemi emotivi legati al bere?	2	0
Sei mai stato arrestato per guida in stato d'ebbrezza? (2 punti per ogni arresto)	2	0
Sei mai stato arrestato o posto in stato di fermo, anche solo per poche ore, a causa delle tue abitudini alcoliche? (2 punti per ogni arresto)	2	0

5 o più punti indicano che il soggetto è alcolista; 4 punti sono suggestivi di alcolismo; 3 punti o meno indicano che il soggetto non è un alcolista

TABELLA V.

Test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test): aiuta a identificare i soggetti con un importante consumo alcolico.

Domanda	Risposta	Score
Con quale frequenza consumi bevande contenenti alcol?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	2-4 volte/mese	2
	2-3 volte/settimana	3
	≥ 4 volte/settimana	4
Quante bevande alcoliche consumi in media al giorno?	1-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-8	3
	≥ 10	4
Con quale frequenza ti capita di bere sei o più bevande in un'unica occasione?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, non sei riuscito fare ciò che normalmente ci si aspetta da te a causa del bere?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, hai avuto bisogno di bere di prima mattina per "tirarti su" dopo una bevuta pesante?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, hai avuto sensi di colpa o rimorso dopo aver bevuto?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, non sei riuscito a ricordare quello che era successo la sera precedente perché avevi bevuto?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4
Ti sei fatto male o hai fatto male a qualcuno come risultato del bere?	No	0
	Sì, ma non nell'ultimo anno	1
	Sì, nell'ultimo anno	2
Un parente, un amico, un medico o altro operatore sanitario si sono occupati del tuo bere o ti hanno suggerito di smettere?	No	0
	Sì, ma non nell'ultimo anno	1
	Sì, nell'ultimo anno	2

Per le prime 3 domande (punteggio > 5 per i maschi o > 4 per le femmine, indica un possibile consumo rischioso di alcol). Punteggio 0-8: nessun problema da segnalare. Punteggio 8-14: consumatore a rischio, ha o ha avuto problemi alcol-correlati (infortuni o forti bevute occasionali) ma, probabilmente, non si tratta ancora di una dipendenza fisica da alcol. È importante parlarne con il MMG. Punteggio > 15: ha problemi alcol-correlati e/o è un soggetto alcol-dipendente. È importante rivolgersi al MMG

TABELLA VI.

Test AUDIT-C (Alcohol Use Disorders Identification Test): forma breve dell'AUDIT.

Domanda	Risposta	Score
Con quale frequenza consumi bevande contenenti alcol?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	2-4 volte/mese	2
	2-3 volte/settimana	3
	≥ 4 volte/settimana	4
Nei giorni in cui bevi, Quante bevande alcoliche consumi in media?	1-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-8	3
	≥ 10	4
Con quale frequenza ti capita di bere sei o più bevande in un'unica occasione?	Mai	0
	< 1 volta/mese	1
	1 volta/mese	2
	1 volta/settimana	3
	Ogni giorno o quasi	4

Un punteggio > 5 per i maschi, e > 4 per le femmine, indica un possibile consumo rischioso di alcol. È consigliabile, in questo caso, parlarne con il proprio medico

di alcol, in ristretto intervallo di tempo, su un fegato precedentemente sano, nel nostro Paese prevalgono condizioni di danno acuto alcol-correlato su epatopatia cronica sottostante. Può presentarsi da una forma lieve fino a una di grave entità, e persino poter condurre a morte per insufficienza acuta d'organo. Il sospetto può avvenire in seguito alla raccolta anamnestica (condotta sul paziente o su accompagnatori) o perché sono già note le abitudini del paziente. La presenza di congiuntive iniettate o di tremori a fini scosse alimentano il sospetto diagnostico. Gli esami ematochimici mostrano ipertransaminasemia, in genere non superiore a 10 volte i valori normali, piastrinopenia e leucocitosi neutrofila. Nel 60% dei casi sono presenti ittero, febbre, ascite e, più raramente, encefalopatia. In alcuni casi l'epatite acuta può essere secondaria a un'astinenza acuta.

Se il paziente è in coma, la genesi etilica può essere sospettata solo in base all'anamnesi, ricordando sempre che il coma in un etilista può essere di altra natura (ipoglicemico, chetoacidotico; post-traumatico; misto).

L'intossicazione cronica da alcol può interessare il fegato e altri organi.

La *steatosi epatica* e la *steatoepatite* sono presenti nell'80% dei consumatori abituali

di oltre 30 g di etanolo/die e nel 90% dei consumatori di oltre 60 g/die. Clinicamente sono asintomatiche; all'esame obiettivo può essere presente epatomegalia non dolente, con margine smusso, consistenza poco aumentata e superficie liscia. Ecograficamente è presente un fegato "brillante". Non sono noti parametri biochimici in grado di differenziare le due forme. Tuttavia le due patologie hanno diversa prognosi: la steatosi semplice è completamente reversibile dopo 4-6 settimane di astinenza, mentre la steatoepatite ha una probabilità del 40% di sviluppare cirrosi in 5 anni. La progressione verso la fibrosi severa e la cirrosi è più frequente in bevitori di oltre 40 g/die per periodi di almeno 20-25 anni. Solo l'anamnesi permette di distinguere fra le varie cause di steatosi epatica (alcol, farmaci, dismetabolismi = NAFLD).

La presentazione clinica del paziente con *cirrosi epatica* alcolica è simile a quella di pazienti con cirrosi da altra etiologia; è spesso asintomatico o oligosintomatico con rilievo obiettivo di modesta epatomegalia. Talvolta è chiaramente manifesta con un fegato nodulare, di consistenza aumentata e margine assottigliato, accompagnato da splenomegalia e segni di ipertensione portale. In presenza di complicanze (asci-

te, ittero, encefalopatia epatica, emorragia digestiva da rottura di varici esofagee e/o gastriche) la diagnosi è più semplice. Anche la sindrome da astinenza, caratterizzata da tremori, nausea, vomito, diarrea, crampi, insonnia, agitazione psicomotoria, può essere la manifestazione clinica deponente per una intossicazione cronica. È scatenata dalla brusca sospensione o riduzione dell'assunzione di alcol in un soggetto dedito cronicamente all'alcol. Nelle forme più severe sono presenti allucinazioni uditive a contenuto accusatorio e minaccioso che possono regredire nel giro di 1-3 settimane. Talvolta il quadro clinico può progredire nella sindrome da astinenza maggiore in cui sono presenti allucinazioni, convulsioni sino al quadro del delirium tremens (stato di confusione mentale crescente, disturbi del sonno, sudorazione profusa, profondo stato depressivo).

Scheda 2.2. Il sospetto laboratoristico

L'alterazione di alcuni parametri ematici, generalmente richiesti dal MMG nell'ambito di una routine generale, possono far insorgere il sospetto di una patologia alcol-indotta, anche se nella maggior parte dei casi, le alterazioni biochimiche sono del tutto assenti persino in bevitori incongrui.

Talvolta, si può evidenziare una lieve-moderata ipertransaminasemia e/o un incremento della γ GT. Quest'ultima, in assenza di alterazione di altri indici di colestasi (fosfatasi alcalina, bilirubina), è espressione di induzione enzimatica da parte dell'etanolo; è un indice sensibile ma poco specifico. Infatti, incrementi della γ GT isolati o associati a ipertransaminasemia possono essere presenti anche in altre epatopatie quali la NAFLD o quelle da farmaci. I livelli di γ GT ritornano normali dopo circa un mese di astinenza. La persistenza di valori elevati suggerisce la presenza di un danno cronico importante del fegato.

L'incremento delle transaminasi, a parte le forme acute, in genere è modesto e riguarda soprattutto le AST (prevalente localizzazione centrolobulare della necrosi e danno mitocondriale). Tale incremento è poco specifico ma sensibile (presente anche nel 53% dei bevitori senza danno epatico).

L'incremento del MCV eritrocitario è dovuto all'effetto tossico dell'alcol sulla maturazione cellulare midollare e a un ridotto assorbimento e utilizzo di folati. È presente nell'80-100% dei bevitori incongrui, ma anche nel 20% degli epatopatici cronici non etilisti. In genere si normalizza dopo 3 mesi di astinenza.

L'aumento dei livelli sierici di trigliceridi è presente nella maggioranza dei bevitori, anche se i loro livelli si normalizzano già dopo 1 settimana di astinenza. L'aumento dell'uricemia si riscontra nel 50% dei bevitori. Alti livelli di IgA sono documentabili nel 30% dei bevitori non epatopatici e nel 60% dei cirrotici etilisti, ma ha scarsa specificità. Di scarsissima utilità, ai fini diagnostici, il dosaggio delle concentrazioni di etanolo (breve emivita plasmatica), così come l'aumento della transferrina desialata, che è presente nel 40-100% dei bevitori con scarsa specificità in presenza di epatopatia cronica.

Pertanto, nessun test di laboratorio è utile da solo nel definire l'eziologia alcolica dell'epatopatia; tuttavia, valutando insieme i dati di più indagini (ad es. γ GT, MCV, AST) si può raggiungere un'adeguata sensibilità e specificità diagnostica. È infine da ricordare che in presenza di cofattori è difficile stabilire quanto della patologia epatica sia attribuibile all'uno o all'altro.

Scheda 2.3. L'approfondimento specialistico

L'intervento dello specialista epatologo è quasi esclusivamente legato alla presenza di danni cronici da etanolo, in quanto in caso di epatite acuta, il paziente è generalmente ospedalizzato. Se l'anamnesi e i dati di laboratorio di primo livello, associati anche a una ecografia epatica, inducono il sospetto di un'epatopatia alcolica, essa richiederà la valutazione specialistica ai fini di:

1. stadiazione della malattia (esame istologico su biopsia epatica e/o fibroscan, gastroscopia per ricerca varici in caso di ipertensione portale);
2. ricerca e identificazione di eventuali cofattori di danno e loro peso nell'induzione e nella progressione della malattia epatica;
3. programmazione terapeutica e follow-up;
4. avvio di eventuali altre consulenze;
5. valutazione dell'ambiente socio-familiare.

Ai fini di una efficace condivisione dei percorsi diagnostici e terapeutici, incluso il follow-up del paziente etilista con patologia alcol-correlata, sarà di primaria importanza una completa e continua comunicazione bidirezionale tra lo/gli specialisti e il MMG.

Sezione 3. Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute

Scheda 3.1. Quali altri danni alcol-correlati è opportuno ricercare?

L'alcol, dopo essere stato assunto e assorbito a livello gastro-intestinale, si distribuisce in tutto l'organismo. In particolare modo, attraverso il sistema portale raggiunge il fegato, sede principale del suo metabolismo e della produzione di acetaldeide e di radicali liberi.

Una volta realizzato che un paziente abusa in bevande alcoliche e indipendentemente dalla presenza di danno epatico, la ricerca di un eventuale interessamento lesivo di altri organi e apparati, sia per contatto diretto con la mucosa (tratto digestivo superiore) che per diffusione parietale e sistemica o per effetti secondari (es. carenze nutrizionali), deve essere avviata in maniera sistematica già al momento della diagnosi e ripetuta periodicamente

nel caso in cui non sia avvenuta un'astensione definitiva.

Di seguito sono riportati alcuni aspetti clinico-patologici legati al consumo eccessivo di alcol.

Stato nutrizionale. È noto che l'alcol è un macronutriente "calorico". Tuttavia il suo valore nutrizionale è quasi nullo e le calorie prodotte dal suo metabolismo sono considerate "calorie vuote" (l'alcol consuma nutrienti e aumenta la termogenesi). Il paziente con abuso cronico di alcol si presenta spesso con un grado variabile di malnutrizione (riduzione del peso corporeo e del BMI, riduzione della massa grassa, ipotrofia muscolare). Ciò può essere legato a una riduzione dell'introito alimentare, al vomito ripetuto o alla presenza di malassorbimento/maldigestione. Spesso sono associati deficit vitaminici multipli, tra cui l'acido folico e il complesso vitaminico B. Occorre ricordare, tuttavia, che anche un soggetto obeso e che mantiene un buon introito alimentare può essere un forte consumatore di alcol e può presentare lo stesso danni d'organo e sistemici.

Interazione alcol-farmaci. L'etanolo è metabolizzato prevalentemente a livello epatico. In presenza di dosi non elevate, l'etanolo è principalmente degradato dall'alcol deidrogenasi (ADH). L'attività di questo enzima diventa insufficiente qualora l'introito di alcol ecceda i limiti e soprattutto nel soggetto cronico. In queste condizioni gran parte dell'etanolo è metabolizzato a livello microsomiale da parte del citocromo P450 E1, complesso enzimatico che va incontro a ipertrofia in condizioni di cronica esposizione ad alte dosi di etanolo. L'induzione enzimatica che ne consegue comporta un'alterata velocità di metabolizzazione anche di altre sostanze subenti il passaggio epatico. Tra queste molti farmaci; in particolare, i pro-farmaci sono soggetti a più rapida e massiva attivazione con possibile eccesso di effetto (anche di effetti collaterali), mentre quelli assunti come molecole già attive saranno destinati a una rapida e massiva degradazione metabolica con conseguente riduzione di efficacia farmacologica. Pertanto, in presenza di effetti collaterali inaspettati o di effetto terapeutico inaspettatamente ridotto da parte di un farmaco, il sospetto di un eccessivo consumo alcolico deve sempre essere preso in considerazione.

Tratto digestivo superiore. L'uso cronico di oltre 4-5 drink al giorno, soprattutto se associato al fumo, rappresenta un fattore di rischio importante per il cancro della bocca e del laringe. Analogamente, le stesse dosi possono essere causa di esofagite ed essere associate a esofago di Barrett. Stretta associazione infine è stata trovata fra abuso di alcol e carcinoma squamocellulare dell'esofago, soprattutto se l'abuso è rappresentato prevalentemente da superalcolici. L'alcol è anche causa favorente l'insorgenza di malattia da reflusso gastroesofageo e della sindrome di Mallory-Weiss (lacerazione longitudinale dell'esofago nel suo tratto terminale, a livello della giunzione gastro-esofagea o della mucosa gastrica prossimale quale conseguenza di attacchi di vomito ripetuti e violenti).

A livello gastrico, l'alcol, ingerito soprattutto come superalcolico a digiuno e/o in associazione a FANS, può causare gastrite acuta. Non vi sono invece chiare evidenze scientifiche circa il rapporto fra gastrite cronica, ulcera peptica, cancro gastrico e abuso di alcol, anche in presenza di infezione da HP. L'ingestione di alcolici può ridurre la motilità gastrica e allungare il tempo di svuotamento dello stomaco, senza tuttavia avere alcun effetto sulla secrezione.

Tratto digestivo inferiore. Nel piccolo intestino, l'alcol è assorbito per diffusione passiva e, se ingerito in dosi elevate e a digiuno, può indurre danno della mucosa. L'uso cronico, può essere responsabile di un aumento della permeabilità intestinale, di *overgrowth* batterica, di riduzione dell'attività contrattile segmentaria e di aumento di quella propulsiva, con secondaria interferenza sull'assorbimento di alcuni nutrienti. Sul piano clinico, tali alterazioni si possono manifestare con diarrea e/o steatorrea, malnutrizione proteica (deficit di massa muscolare), deficit di elettroliti e vitamine, in particolare vit. D ed E, niacina, tiamina, vit. B12 (neuropatie periferiche, encefalopatia, crampi muscolari, osteoporosi, ecc.).

Il deficit cronico di folati, l'aumento intraluminale di acetaldeide e l'alterazione della flora batterica intestinale secondari ad abuso cronico di etanolo (> 30 g/die per molti anni), possono indurre un'alterazione della metilazione del DNA, un effetto citotossico diretto sui colonociti e un aumen-

to della proliferazione cellulare. Pertanto, l'abuso cronico di etanolo è associato ad aumentato rischio di cancro del colon, soprattutto a livello rettale.

Pancreas. L'alcol rappresenta la seconda causa di pancreatite acuta e la prima di pancreatite cronica soprattutto in soggetti che assumono più di 4-5 UA al giorno; il rischio aumenta se il paziente fuma. Non ci sono evidenze forti a sostegno di un ruolo nella induzione del cancro del pancreas in assenza di fumo. Pertanto, nel caso di un paziente che presenti dolore addominale acuto a "sbarra" o dolore cronico sordo, specialmente se irradiato al dorso e associato a segni di mal digestione, la pancreatite deve essere sospettata e un'indagine accurata sulle abitudini alcoliche deve essere avviata. In caso di steatorrea, il dosaggio dell'elastasi fecale può fornire indicazioni sulla presenza eventuale di insufficienza pancreatica.

Sistema nervoso (e dipendenza). Nel corso della valutazione clinico-anamnestica, il paziente può riferire episodi di amnesia, astenia, crampi muscolari, insonnia. Allo stesso tempo il medico può verificare la presenza di tremori, ansia, disturbi tattili, uditivi e visivi, agitazione psicomotoria, crisi di grande male, stato di confusione mentale, stato depressivo. Molti di questi sintomi e segni possono rappresentare l'espressione di una encefalopatia epatica da cirrosi. Nel soggetto dedito all'alcol devono essere ricercati segni/sintomi di polineuropatia periferica o segni di danno cerebellare. In questi casi l'esame elettromiografico ed elettroencefalografico possono essere di aiuto. Una valutazione neurologica e una psichiatrica si rendono necessarie per la ricerca di patologie maggiori quali la sindrome di Wernicke-Korsakoff (vomito, nistagmo, atassia e decadimento cognitivo) e la forma più severa, sindrome di Korsakoff (amnesia anterograda, diminuzione della capacità di apprendimento e confabulazione), la degenerazione cerebellare, la mielinolisi pontina, la demenza, ecc.

La sarcopenia, tipica del paziente con insufficienza epatica terminale, si può associare alla malnutrizione del paziente con abuso alcolico, e può essere corretta instaurando un regime dietetico adeguato e bilanciato, ricco di vitamine (tiamina e l'acido folico) e oligoelementi.

Apparato cardio-vascolare. L'assunzione di

quantità elevate di alcol in acuto può indurre marcata ipotensione a causa della sua azione vasodilatatrice. Al contrario l'abuso cronico può causare ipertensione arteriosa, cardiomiopatia dilatativa, scompenso cardiaco congestizio e disturbi del ritmo.

Apparato endocrino-metabolico. L'abuso cronico di alcol, soprattutto nei giovani, può causare ipogonadismo, amenorrea e persino infertilità poiché induce alterazione della motilità degli spermatozoi, iperestrogenismo, e sindrome cushingoide. L'assunzione eccessiva di alcolici è spesso causa di ipoglicemia, iperuricemia, osteoporosi, miopatie acute e croniche.

Apparato emopoietico. Anche il sistema emopoietico e reticolo-istiocitario possono essere danneggiati da introiti eccessivi di alcol. Negli etilisti si può riscontrare anemia megaloblastica da deficit di folati, anemia sideroblastica ed emolitica, acantocitosi, ma anche leucocitosi neutrofila, alterata funzione macrofagica e linfocitaria, trombocitopenia e/o disfunzione piastrinica.

Scheda 3.2. Quando è necessario il coinvolgimento di altri specialisti?

L'inquadramento iniziale e la ricerca attiva e periodica di eventuali danni correlati all'uso di alcolici deve essere avviata dal MMG, il quale, per il completamento dell'iter diagnostico-terapeutico, potrà decidere se inviare il paziente nel Centro Alcolologico (NOA e/o Ser.T) territoriale dove avvalersi della valutazione sia dell'alcolologo che di altri specialisti.

Il coinvolgimento dello specialista dipende strettamente dal tipo di complicanze presenti ed è da valutare su base individuale.

Ad esempio:

- specialista epatologo: in caso di riscontro di alterazioni laboratoristiche e strumentali che suggeriscano la presenza di epatopatia cronica, al fine di definire l'eziologia esatta, stadiare la malattia e proporre un programma terapeutico;
- specialista diabetologo: in caso di alterazioni del metabolismo glicidico non controllate dalla terapia medica prescritta dal MMG;
- specialista cardiologo: al fine di valutare la presenza di eventuali complicanze cardiovascolari (cardiomiopatia dilatativa, arteriopatia con stenosi);

- specialista gastroenterologo: in caso di pancreatite cronica e valutazione di eventuale esofagite;
- specialista neurologo: in caso di sospetta neuropatia alcolica, amnesia, confusione, rallentamento nell'eloquio;
- nutrizionista: in caso di severi deficit vitaminici non risolvibili con terapia medica;
- specialista psichiatra: qualora si sospetti un disturbo psichiatrico maggiore (depressione maggiore, schizofrenia, disturbo bipolare, ecc.).

È da sottolineare, però, che la figura principale a cui inviare il paziente con disturbi legati all'alcol (*alcohol use disorder*, AUD) rimane quella dell'alcolologo, trasversale alle diverse figure specialistiche. Al fine di aumentare la compliance del paziente, il MMG deve affrontare il problema con una pianificazione condivisa degli obiettivi diagnostici, clinici e terapeutici da raggiungere, prima dell'invio allo specialista. Spesso si rende necessario il coinvolgimento di almeno un altro elemento della famiglia e/o dell'ambiente sociale-lavorativo.

Sezione 4. Una gestione multidisciplinare

Evidenze scientifiche mostrano come solo la totale astensione da bevande alcoliche migliori la funzionalità epatica nei pazienti affetti da epatopatia alcolica. Pertanto, appare evidente che il trattamento delle patologie alcol-correlate e dell'epatopatia in particolare sia imprescindibile da un corretto inquadramento delle abitudini alcoliche e da un appropriato trattamento dell'even-

tuale dipendenza. La disassuefazione da alcol richiede molto spesso un intervento complesso; il trattamento necessita di un approccio multidisciplinare basato sull'utilizzo di strumenti sia di tipo psicologico che farmacologico.

L'intervento psicosociale si avvale di diversi strumenti:

- il counseling, definito come un intervento psicologico globale volto a individuare e risolvere il problema del paziente;
- la psicoterapia, che comprende numerosi approcci, tra cui la terapia di supporto e la terapia motivazionale;
- i gruppi di auto-aiuto (vedi scheda 4.4).

Scheda 4.1. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?

La terapia farmacologica dell'AUD si basa su due categorie di farmaci:

- farmaci ad azione di interdizione/avversione: disulfiram;
- farmaci anticraving: naltrexone, acamprosato, gamma-idrossibutirrato (GHB) o sodio oxibato, nalmefene, baclofen (Tab. VII).

L'acamprosato, il disulfiram, il GHB, il naltrexone e il nalmefene sono attualmente approvati in Italia per il trattamento dei pazienti con AUD. Tuttavia, la maggior parte di essi, in considerazione del loro metabolismo epatico e del rischio di epatotossicità, non sono stati testati nei pazienti con epatopatia alcolica avanzata. Tra l'altro proprio i pazienti epatopatici sono tipicamente esclusi dagli studi clinici farmacologici per il trattamento dell'AUD. La scelta del tipo di farmaco da utilizzare dipende dallo stadio di epatopatia e dalle caratteristiche del

paziente: presenza di comorbidità, funzionalità renale e tipologia di *craving*.

Il nalmefene non è indicato nei pazienti con epatopatia alcolica in quanto l'uso del farmaco è approvato solo per la riduzione del consumo di alcol e non per la totale astensione dal consumo di bevande alcoliche.

Nei pazienti con epatopatia alcolica non avanzata (steatosi epatica, fibrosi epatica) l'acamprosato, il baclofen, il disulfiram, il GHB e il naltrexone possono essere utilizzati in combinazione con il counseling e la terapia di supporto psicosociale, sebbene per alcuni di essi (disulfiram, GHB, naltrexone) è necessario un periodico controllo dei parametri di citonecrosi epatica:

- acamprosato: antagonista del recettore N-metil-D-aspartato del glutammato che normalizza l'ipertono glutammatergico. Indicato nei pazienti con craving da tensione. Controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale;
- baclofen: derivato dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) ha effetto miorelassante, agisce come agonista dei recettori GABA_B e inibitore del rilascio di dopamina a livello del *nucleus accumbens*, fenomeno correlato al rinforzo positivo da alcol. Indicato nei pazienti con *craving* "ossessivo". Controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale;
- disulfiram: inibisce l'azione dell'enzima aldeide-deidrogenasi in modo irreversibile. Causa accumulo di acetaldeide capace di determinare un corteo sintomatologico che prende il nome di "sindrome da acetaldeide": sensazione

TABELLA VII.

Farmaci utilizzabili per il trattamento dell'alcolismo.

Farmaco	Posologia	Effetti collaterali
Acamprosato	1,3 g/die in 3 somministrazioni orali per 1 anno (soggetti < 60 kg di peso corporeo) 2 g/die in 3 somministrazioni orali per 1 anno (soggetti > 60 kg di peso corporeo)	Crampi addominali, diarrea
Baclofen	15 mg/die in 3 somministrazioni orali per i primi 3 giorni; 30 mg/die in 3 somministrazioni orali a partire dal 4° giorno per 3 mesi	Sonnolenza, cefalea, vertigini
Disulfiram	250 mg/die per os	Sapore metallico in bocca, cefalea
Sodio oxibato	50-75 mg/kg/die in 3-6 somministrazioni orali per 6 mesi	Sonnolenza, vertigini
Naltrexone	50-100 mg/die per os, per 3-6 mesi 380 mg intramuscolo una volta al mese	Dolore addominale

di calore con *rash* cutaneo, tachicardia, ipertensione arteriosa, nausea, vomito, diarrea, cefalea e difficoltà respiratorie. Indicato nei pazienti con buona motivazione al mantenimento dell'astinenza e con presenza di un familiare di riferimento per l'affido e la somministrazione controllata del farmaco. Controindicato in presenza di epatopatia avanzata, gravidanza e cardiopatia ischemica;

- sodio oxibato: è un metabolita del GABA; ha funzioni di neurotrasmettitore e di neuromodulatore; è in grado di interferire con l'attività cerebrale di dopamina, serotonina, acetilcolina e oppioidi, producendo effetti "alcol-mimetici". Indicato nei pazienti con craving da ricompensa e tensione. Controindicato nei pazienti con comorbidità psichiatriche e dipendenza da altre sostanze d'abuso;
- naltrexone: antagonista dei recettori μ degli oppioidi; riduce il rinforzo positivo, cioè gli effetti piacevoli e il craving per l'alcol. Indicato nei pazienti con craving da ricompensa. Controindicato nei pazienti con dipendenza da oppiacei.

Nei portatori di epatopatia alcolica avanzata (cirrosi epatica) solo il baclofen è stato finora testato in studi clinici controllati e può essere utilizzato come trattamento anti-craving in questi pazienti (tale farmaco è stato incluso sia nelle linee guida Europee – EASL –, che USA – AASLD – per la gestione del paziente con AUD affetto da epatopatia avanzata). È da segnalare che il baclofen è stato recentemente approvato anche in Francia.

Scheda 4.2. Le competenze del MMG

Il MMG ha il compito di valutare gli stili di vita e approcciare i problemi o le malattie a essi connessi nel modo in cui si presentano nella propria realtà operativa professionale. Per quanto riguarda lo *screening* e la valutazione di interventi sui problemi correlati all'uso di alcol (così come per l'uso di tabacco o di droghe), tutto ciò appare realisticamente fattibile a condizione che siano ben chiari gli obiettivi e i limiti di questi interventi. I problemi alcol-correlati si presentano nel setting della Medicina Generale con modalità del tutto eterogenee, molto diverse dalla connotazione in cui si presentano nei

servizi specialistici territoriali o di secondo livello (ancor più di quanto già avviene per le altre malattie croniche). Anche in queste circostanze, ai MMG viene richiesto un "eclettismo professionale" difficilmente riscontrabile in altre figure mediche.

Il punto di partenza deve essere rappresentato dall'obiettivo che si ritiene ragionevolmente possibile perseguire, da un intervento di "possibile diagnosi" rispetto alla presenza di un uso problematico di bevande alcoliche all'eventuale individuazione del problema; in questi casi ci si può limitare a fornire informazioni generali sui rischi connessi all'uso di alcol. Nel caso si voglia, invece, profilare una possibilità di intervento, il MMG può gestire in prima persona un intervento sia di *counseling* che farmacologico, tenendo presente che ogni problema clinico richiede una ipotesi diagnostica, una spiegazione e una strategia di risoluzione. È bene ricordare che, per questo tipo di problemi, una vera e definitiva soluzione è da mettere in preventivo che possa non essere raggiungibile.

Pur con i limiti di tali premesse, è universalmente riconosciuta l'importanza delle potenzialità e del coinvolgimento del MMG nell'approccio complessivo al paziente con problemi di alcol. Infatti, almeno la metà dei soggetti con problemi alcol-correlati viene gestita esclusivamente nell'ambito delle cure primarie. A livello europeo si sottolinea l'importanza di attività di promozione della salute e di diagnosi precoce delle problematiche alcol-correlate da parte della Medicina Generale, per lo meno per quel target di individui definiti come "bevitori problematici", cioè soggetti non ancora affetti da dipendenza e che risultano suscettibili di una riduzione delle abitudini etiliche a fronte di un intervento del medico curante.

L'identificazione e l'intervento breve nei confronti dell'abuso di alcol rappresentano quindi una opportunità per la Medicina Generale.

L'"intervento breve" è una strategia di informazione del bevitore a rischio; ha lo scopo di far ridurre (o, nel caso di patologie in atto, sospendere) il consumo di alcol. Può essere posto in essere principalmente dal MMG ma anche da altre figure professionali che lavorano nel campo delle cure primarie. È indicato effettuare l'intervento su tutti quei

soggetti per cui si sia evidenziato il problema o comunque su tutti quelli con un punteggio di AUDIT da 8 a 15. Non è appropriato estendere questo intervento ai casi di dipendenza conclamata. L'intervento del MMG nel corso del contatto ambulatoriale col proprio paziente, sembrerebbe avere una significativa efficacia nei confronti della riduzione del consumo di alcol, e quindi del rischio e sembra avere lo stesso impatto di due sessioni di 30 minuti ciascuna con un alcolologo esperto o con un infermiere "formato". Tale intervento può anche essere reiterato e rafforzato con incontri periodici programmati.

Sono possibili due tipi di "intervento breve": uno di "avvertimento" e uno di "supporto". L'intervento di avvertimento può essere articolato come segue:

- *fornire spiegazioni* sul consumo di bevande alcoliche quale rischio di malattie gravi o morte;
- *fornire informazioni* sui pericoli connessi alla prosecuzione di quel tipo e quantità di consumo alcolico;
- *indurre il paziente a individuare un obiettivo* specifico e pratico da perseguire al fine di modificare le proprie abitudini;
- *fornire consigli pratici* al fine di ridurre la quantità assunta di alcol (es. non bere fino ad una certa ora, ridurre la grandezza dei bicchieri, non superare un certo limite settimanale di aperitivi ecc.);
- *incoraggiare* il paziente, spiegando che il consumo a rischio o problematico non equivale alla dipendenza da alcol e che, volendo, le abitudini possono essere cambiate (fare l'esempio, meno stigmatizzante, di chi smette di fumare).

L'intervento di supporto consiste invece nel valutare e adattare i consigli allo stato di cambiamento del paziente. Cambiare è un processo. Per aiutare i pazienti a modificare i propri stili di vita, è opportuno conoscere cosa accade nel processo di cambiamento delle proprie abitudini, relative al proprio stile alimentare e al consumo di alcol o al fumo di tabacco.

Il principale vantaggio di questo modello è rappresentato dal fatto che esso aiuta l'operatore a considerare il cambiamento non come un fenomeno "tutto o nulla", bensì come un percorso graduale e bidirezionale

TABELLA VIII.

Modello di Prochaska e Di Clemente del processo di cambiamenti in stadi (da *American Journal of Health Promotion* 1982;12:11-12, mod.).

Stadio 1: Pre-contemplazione	Persona poco consapevole o poco interessata alle conseguenze delle proprie abitudini. Tende a eludere qualsiasi discussione o riflessione circa la propria condotta o circa l'eventualità di modificarla. Non ha alcuna motivazione a cambiare né intenzione di provarci in un prossimo futuro
Stadio 2: Contemplazione	Persona consapevole degli svantaggi della sua attuale condotta e valuta desiderabile l'eventualità di poter cambiare il suo prossimo futuro (6 mesi). Tuttavia prova sentimenti ambivalenti nei confronti dell'idea di cambiare e i vantaggi del mutamento sono ancora percepiti come inferiori ai piaceri/benefici derivanti dalla attuale condotta. Ciò può immobilizzare la persona anche per lungo tempo in una fase di procrastinamento e di contemplazione cronica
Stadio 3: Preparazione	Persona giunta alla decisione di provare a sperimentare un cambiamento nelle proprie abitudini nel futuro immediato (1 mese) e sta pianificando come realizzarlo e a chi eventualmente rivolgersi per ottenere aiuto o sostegno.
Stadio 4: Azione	Persona pronta a mettere concretamente in atto la decisione presa e sperimenta per un tempo sufficiente (6 mesi) la modifica temporanea delle proprie abitudini, mettendo in pratica cambiamenti e strategie per non soccombere alle tentazioni di ricaduta
Stadio 5: Mantenimento	Persona impegnata nel cercare di mantenere il cambiamento realizzato nelle proprie abitudini, fronteggiando con maggiore senso di autoefficacia le situazioni che la espongono al rischio di ricadute

con possibilità di ricadute, passi indietro e ripresa del percorso. Inoltre, il medico viene aiutato a individuare lo stadio in cui si trova il paziente, col fine di poter decidere e programmare le azioni più utili per far progredire il paziente allo stadio successivo. Per far ciò, è naturalmente indispensabile partire da una posizione di "ascolto attivo" nei confronti di come il paziente vive e rappresenta i propri comportamenti.

Nel caso di un paziente in stato di pre-contemplazione, l'intervento dovrebbe focalizzarsi essenzialmente sulle informazioni; nel caso in cui il paziente abbia preso in qualche modo in considerazione la possibilità di cambiare, allora si dovrebbero enfatizzare i vantaggi del farlo e il modo in cui fare il primo passo. Infine, se il paziente è pronto all'azione di cambiamento, allora occorre fissare insieme a lui degli obiettivi concreti. Naturalmente dovrà essere programmato un follow-up per fornire sostegno, spiegazioni e assistenza. Ogni qualvolta insorgano difficoltà o problemi che si valuta di non poter gestire autonomamente, non si dovrà esitare a valutare l'opportunità di un ricorso a un diverso livello di intervento, rivolgendosi a strutture per il trattamento specialistico. Gli interventi brevi si sono dimostrati efficaci nel ridurre il consumo di alcol del soggetto trattato. Occorre però tenere a mente la "misura" realistica di questo tipo di efficacia, che è intorno al 10% dei pazienti trat-

tati, in modo da evitare aspettative illusorie o fuorvianti.

Scheda 4.3. Le competenze dello specialista epatologo

Il paziente con epatopatia alcol-correlata necessita spesso di una valutazione multidisciplinare, date le comorbidità precedentemente descritte, specie nelle fasi avanzate della patologia (cirrosi).

In presenza di epatite acuta alcolica, la prognosi è stabilita in base al *Maddrey Discriminant Function*, semplice score basato su tempo di protrombina e bilirubina. I pazienti con *Maddrey* > 32 presentano una mortalità a un mese superiore al 50%, e risultano candidabili a terapia steroidea (metilprednisone 40 mg/die per 28 giorni), a oggi considerata la terapia di scelta. Tuttavia, ben il 40% dei pazienti non presenta un significativo miglioramento clinico e bioumorale dopo terapia steroidea. Uno score di *Lille* > 0,45 (età, albuminemia, creatininemia, variazione della bilirubinemia in 7 giorni, tempo di protrombina), calcolato a 7 giorni dall'introduzione dello steroide, è predittivo di non risposta a 28 giorni, e suggerisce la rapida sospensione della terapia per evitare la comparsa di effetti indesiderati potenzialmente mortali (tra cui le infezioni batteriche e fungine, *in primis* l'aspergillosi polmonare). I pazienti non-responder alla terapia con steroidi presentano una

mortalità del 70% a 6 mesi. Recentemente, la comunità epatologica ha cautamente considerato l'opzione trapiantologica come strumento curativo in pazienti con epatite acuta alcolica al primo scompenso epatico, non rispondenti alla terapia steroidea, dopo attenta valutazione multidisciplinare comprendente epatologi, chirurghi, anestesisti, psicologi, tossicologi, psichiatri e infermieri. Il trapianto di fegato in pazienti con epatite acuta alcolica è attualmente un'opzione terapeutica destinata solo a casi altamente selezionati; tuttavia, ogni paziente con epatite acuta alcolica avente le caratteristiche sopraelencate, indipendentemente dal periodo di astinenza, dovrebbe essere indirizzato a un centro trapianti per essere sottoposto a valutazione multidisciplinare. In presenza di malattia cronica avanzata, gli episodi acuti di scompenso epatico, come ascite severa, sanguinamento da varici esofagee, encefalopatia epatica di grado III-IV, insufficienza renale acuta richiedono l'ospedalizzazione, non solo per adeguato trattamento, ma anche per individuare la causa scatenante. Successivamente, il paziente dovrebbe essere preso in carico e strettamente monitorato presso l'ambulatorio epatologico per valutare il grado di malattia epatica, i fattori prognostici e le opzioni terapeutiche, nonché la gestione delle complicanze già presenti (es. paracetamici seriati in ascite refrattaria, legatura

endoscopica di varici esofagee in profilassi secondaria).

La comparsa di epatocarcinoma richiede un'attenta valutazione multidisciplinare, comprendente le figure dell'epatologo, del chirurgo e del radiologo interventista, secondo gli schemi multimodali di trattamento. L'epatologo dei trapianti rappresenta una figura chiave nella valutazione del paziente candidabile al trapianto di fegato, che rappresenta un'opzione terapeutica sia per pazienti con epatocarcinoma intraepatico sia con insufficienza epatica terminale e in generale è un'opzione efficace per pazienti con cirrosi alcol-correlata. Il paziente deve essere inviato per una valutazione trapiantologica in presenza di insufficienza epatica terminale o di epatocarcinoma. L'insorgenza di una complicanza severa (ascite refrattaria, sanguinamento da varici esofagee, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica) può anch'essa costituire un'indicazione a valutazione presso un centro trapianti. Questa valutazione ha il compito di escludere eventuali controindicazioni (età > 70 anni, neoplasie extraepatiche attive, gravi comorbidità neuro-cardiopulmonari, severe problematiche sociali o familiari) e di valutare nel tempo il paziente in termini di aderenza alla terapia e al percorso rieducativo, di astinenza protratta, e di eventuale miglioramento della funzione epatica. Per tali ragioni, viene usualmente richiesto un intervallo temporale di almeno 6 mesi di astinenza comprovata come condizione necessaria per l'inserimento in lista per trapianto. I criteri di Milano (1 nodulo < 5 cm oppure 3 noduli < 3 cm, senza invasione macrovascolare) sono a oggi i più utilizzati per la selezione trapiantologica nel paziente con epatocarcinoma. Tuttavia, nuovi criteri, (basati sul benefit di sopravvivenza offerto dal trapianto) in attesa di unanime validazione, sono destinati ad ampliare la coorte di pazienti con epatocarcinoma potenzialmente candidabili al trapianto epatico. Infine, il paziente che comprende l'importanza dell'astinenza e si dimostra disponibile a un percorso di rieducazione, deve essere valutato dallo specialista tossicologo e/o dall'epatologo con esperienza nel campo dell'alcolologia, e successivamente indirizzato a percorsi riabilitativi presso i Servizi delle Dipendenze

territoriali. In tale ambito, la medicina del territorio risulta fondamentale per l'inquadramento e la gestione del profilo sociale e familiare del paziente; questi rappresentano infatti elementi chiave sia nel processo di rieducazione sia nell'eventuale percorso trapiantologico.

Scheda 4.4. Il coinvolgimento della famiglia e dei gruppi di aiuto

L'alcolismo è una malattia che colpisce e coinvolge anche il contesto familiare e sociale del paziente. Spesso chi vive accanto a una persona dipendente dall'alcol non ha il coraggio di intervenire e si trova anche a dover affrontare il giudizio, sovente negativo, della società.

Le persone vicine al soggetto con problemi di alcol si sentono impotenti in quanto non riescono a cambiare la situazione, in particolare durante la cosiddetta fase della negazione, ossia quando il paziente, come meccanismo di autodifesa, nega il problema, sottostimandolo, banalizzandolo. Piuttosto non dovrebbero esitare nel chiedere aiuto, informando il medico curante del paziente, il quale provvederà ad avvicinare il paziente e a inviarlo allo specialista alcolologo che, tra le varie possibilità, potrà suggerire il confronto con persone che vivono o hanno vissuto la medesima situazione (gruppi di auto-aiuto). In realtà, in questi casi, maggiori sono gli aiuti, più alte sono le possibilità di successo. Risulta quindi evidente che un corretto inquadramento del problema implica la valutazione anche dei familiari/conviventi e in particolar modo del partner dell'etilista. Questo approccio, dettato dalla considerazione che un problema alcol-correlato impiega anni per manifestarsi e che quindi buona parte degli etilisti ha avuto modo di crearsi una famiglia, permette di avere un quadro d'insieme realistico sulle possibilità collaborative nell'ambito di un piano di intervento articolato.

Esistono diversi gruppi di auto aiuto; tra i più conosciuti:

- **Alcolisti Anonimi.** Associazione nata nel 1930, composta da pazienti alcolisti sia in fase attiva che in remissione. La filosofia di tale trattamento è basata sull'intervento di auto-aiuto inteso come scambio interattivo di esperienze vissute, che da un lato aiutano

l'alcolista attivo a iniziare l'astinenza e dall'altro aiutano l'alcolista in remissione a rafforzare la propria motivazione a mantenere l'astinenza stessa. Per avere maggiori informazioni è possibile visitare il sito internet alcolistianonimitalia.it e per conoscere il centro più vicino è possibile telefonare al numero verde 800-411406. Fanno parte di tali gruppi AL-ANON (associazione di aiuto reciproco per i familiari) e ALATEEN (associazione di aiuto reciproco per gli adolescenti). Per conoscere il centro più vicino è possibile telefonare al numero verde 800-087897;

- **Club degli alcolisti in trattamento.** Tali gruppi sono organizzati secondo un "approccio ecologico-sociale ai problemi alcol-correlati e complessi", con una forte enfasi sulle potenzialità di mutuo sostegno fra le famiglie con problemi alcol-correlati.

Sezione 5. Il follow-up

Scheda 5.1. Il monitoraggio in Medicina Generale

Il paziente con patologia alcol-correlata necessita di stretto e puntuale monitoraggio, nell'ambito di un approccio multidisciplinare. Tuttavia, per quanto concerne la malattia epatica, alcuni concetti generali devono essere sempre tenuti in considerazione:

- la comparsa di un'epatite acuta su un danno cronico può essere riconducibile a un abuso occasionale, il quale deve essere ricercato;
- in qualunque stadio di malattia il paziente si trovi, l'abolizione dell'alcol riduce il danno, migliora la prognosi e riduce il rischio di progressione;
- il follow-up della malattia non differisce da quello delle altre epatopatie croniche (controllo semestrale di esami di laboratorio ed ecografia nelle forme non cirrotiche);
- particolare attenzione deve essere posta all'uso di farmaci di ogni tipo, per possibili alterazioni metaboliche e per potenziale aggravio dell'epatotossicità;
- una variazione seppur minima degli esami di laboratorio (esempio aumento di AST e/o MCV e/o γGT e/o trigliceridi e/o uricemia e/o IgA) o la ricorren-

za di altri indicatori (vedi scheda 1.3.) deve sempre far sospettare una ripresa dell'abitudine alcolica;

- nel sospetto di persistenza di abuso o di ricaduta, sarebbe auspicabile coinvolgere uno o più familiari e sottoporre il paziente al test CAGE o AUDIT.

Scheda 5.2. L'intervento dell'epatologo

La ricidiva, talvolta anche severa, di consumo di bevande alcoliche si riscontra in circa il 20-25% dei pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi alcol-correlata. La ripresa del consumo alcolico si associa ad aumentato rischio di danno epatico e di mortalità, anche a distanza di molti anni. Tali dati si inseriscono in un contesto, quello trapiantologico già caratterizzato da una scarsa aderenza alla terapia immunosoppressiva, alle prescrizioni mediche e a un corretto stile di vita. Si è reso pertanto necessario, anche sotto il profilo etico, un processo articolato e strutturato nelle varie fasi pre- e post-trapianto. Esso si basa su un'adeguata valutazione pre-trapianto dei possibili fattori di rischio di ricidiva post-chirurgica; un continuo monitoraggio dell'astinenza; una gestione integrata del paziente ad alto rischio di ricidiva o con ricidiva conclamata post-trapianto. L'astensione prolungata da bevande alcoliche (superiore a 6 mesi) durante la permanenza in lista è assunto come predittore di sobrietà post-chirurgica. Tuttavia, poiché l'accuratezza di tale singolo criterio è stata più volte dibattuta, altri fattori, come il contesto sociale, le comorbidità psichiatriche, l'aderenza alle prescrizioni mediche, dovrebbero essere attentamente valutati. Il monitoraggio dell'astinenza, che risulta di particolare importanza, non è scevro da limitazioni. Se i tradizionali marcatori (etil-glucuronide urinario, alcolemia, transferina carbossi-desialata) sono caratterizzati da interazioni analitiche e da finestre temporali troppo ristrette, recenti studi sull'uso dell'etil-glucuronide su matrice pilifera sembrano promettenti nella valutazione dell'astinenza, e quindi anche nel post-trapianto. Tutti i pazienti identificati ad alto rischio di ricidiva, dovrebbero ricevere uno stretto monitoraggio, un trattamento specifico per l'astinenza e la dipendenza, un supporto psicologico e una terapia educativa, da continuarsi per almeno un anno dopo il trapianto. In tale contesto, ogni pazien-

te dovrebbe ricevere un attento follow-up mediante un team specializzato (costituito da epatologo, tossicologo delle dipendenze, psicologo), dotato di esperienza, possibilmente integrato con il team trapiantologico, in grado di bilanciare il rischio di ricidiva mediante i numerosi criteri clinici precedentemente elencati.

Sezione 6. Educazione e prevenzione

Nonostante numerose campagne preventive di informazione e di sensibilizzazione sulle problematiche alcol-correlate siano state avviate da anni, le informazioni e le conoscenze della popolazione generale restano ancora molto generiche e non corrette. In effetti l'alcol assume da sempre un ruolo ambiguo in quanto appartiene sia alla categoria delle sostanze psicotossiche che a quella degli alimenti, e in quanto tale, spesso è incluso nelle stesse pubblicità (es. vino e dieta mediterranea).

Le caratteristiche di trasversalità che l'alcol sta sempre più assumendo nei confronti di abitudini a rischio di nocività per la salute, rende più complessa sia l'attività educativa che l'azione di tipo preventivo. Infatti, le modalità e il tipo di bevanda alcolica assunta soprattutto dai giovani sta rapidamente cambiando negli ultimi anni, così come oltre al binomio alcol-tabacco, connessioni con altri comportamenti a rischio stanno prendendo piede: gioco d'azzardo, sport estremi, giochi al limite, guida in stato di ebbrezza, associazione con altre sostanze psicoattive ricreative.

In realtà, nell'ambito di una prevenzione primaria del problema esistono nel mondo scientifico due tendenze opposte: da una parte chi sostiene che non esiste un bere adeguato e che quindi il non-consumo sia l'unico modo di prevenire le patologie da alcol, dall'altra chi promuove l'educazione al corretto e moderato consumo delle bevande alcoliche. Mettendo insieme i due divergenti punti di vista, diviene quindi quasi automatico che le attività di tipo educativo contengano allo stesso tempo anche messaggi di prevenzione primaria.

Il coinvolgimento attivo nei diversi contesti operativi (scuola, lavoro, tempo libero, sport, scuola guida, ecc.) rappresenta il

sistema migliore per la diffusione radicale dei messaggi corretti. In questo quadro d'intervento, il MMG rappresenta una figura importante per la diffusione di corrette informazioni e di conferme personalizzate, di promozione di modelli comportamentali, ma allo stesso tempo occupa il ruolo vigile nell'ambito della prevenzione secondaria. Quest'ultima deve essere rivolta non solo ai giovani e agli anziani, alle donne in gravidanza/allattamento, a chi svolge attività lavorative pericolose, di precisione e di guida, a chi assume psicofarmaci, e a tutti coloro con disturbi organici che potrebbero essere aggravati dall'assunzione di alcolici.

Per saperne di più

Kamerow DB, Pincus HA, Macdonald DI. *Alcohol abuse, other drugs abuse and mental disorders in medical practice: Prevalence, costs, recognition and treatment*. JAMA 1986;255:2054-7.

Anderson P. *Managing alcohol problems in general practice*. BMJ (Clin Res Ed) 1985;290:1873-5.

McIntosh MG, Leigh G, Baldwin NJ, et al. *Comparing three brief methods in family practice*. Can Fam Physician 1997;43:1959-62.

Guitart AM, Espelt A, Castellano Y, et al. *Injury-related mortality over 12 years in a cohort of patients with alcohol use disorders: higher mortality among young people and women*. Alcohol Clin Exp Res 2015;39:1158-65.

Deleuran T, Vilstrup H, Becker U, et al. *Epidemiology of alcoholic liver disease in Denmark 2006-2011: a population-based study*. Alcohol Alcohol 2015;50:352-7.

Gough G, Heathers L, Puckett D, et al. *The utility of commonly used laboratory tests to screen for excessive alcohol use in clinical practice*. Alcohol Clin Exp Res 2015;39:1493-500.

Shah VH. *Managing alcoholic liver disease*. Clin Mol Hepatol 2015;21:212-9.

Phillips PK, Lucey MR. *Acute Alcoholic Hepatitis: Therapy*. Clin Liver Dis 2016;20:509-19.

Singh S, Murad MH, Chandler AK, et al. *Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network meta-analysis*. Gastroenterology 2015;149:958-70.

EASL. *Clinical Practical Guidelines: management of alcoholic liver disease*. J Hepatol 2012;57:399-420.

EASL. *Clinical Practice Guidelines: liver transplantation*. J Hepatol 2016;64:433-85

Elenco dei servizi pubblici per l'alcol-dipendenza

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1455_allegato.pdf.

Walter Ricciardi

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità



Intervista a ...

Domande & Risposte

Presentiamo ai nostri lettori il testo di una intervista a noi concessa dal prof. Walter Ricciardi, presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, che ringraziamo per la sua disponibilità.

Una prima domanda non può fare a meno di ricollegarsi al libro suo e di altri Autori, "La tempesta perfetta". Alla luce delle analisi svolte in quel testo e anche degli sviluppi più recenti della politica sanitaria italiana e degli scenari economici internazionali, ritiene che oggi ci siano elementi di speranza per il futuro del Sistema Sanitario Nazionale? Quali? E quale potrebbe essere la "scialuppa di salvataggio nella tempesta"?

La sfida vera è quella di dover fare contemporaneamente tre cose: investire in prevenzione, responsabilizzare i cittadini e riorganizzare l'assistenza e i servizi e farlo omogeneamente su tutto il territorio nazionale.

La prevenzione è sicuramente una chiave importante per affrontare gli scenari futuri della sanità pubblica. Si tratta di un investimento importante innanzitutto da parte dei sistemi sanitari, ma anche degli individui che richiede la promozione di un'informazione corretta per favorire scelte salutari. Si tratta di un investimento sicuramente a lungo termine, ma anche l'unico in grado

di garantire frutti durevoli e la sostenibilità di un sistema pubblico di tutela della salute. Il significativo miglioramento, negli ultimi decenni, delle condizioni di salute nei Paesi economicamente più avanzati, attribuibile a una maggiore attenzione agli stili di vita e ai progressi nel campo della medicina, ha certamente contribuito ad aumentare l'aspettativa di vita della popolazione, ma ha anche mutato i bisogni di salute delle persone. Uno scenario, questo, che richiede sistemi sanitari più complessi per far fronte all'aumento della domanda di assistenza e a un progressivo aumento dei livelli di spesa pubblica per la sanità.

Con l'intervento della crisi economica, però, che ha visto diminuire la spesa sanitaria pubblica italiana in modo significativo a un tasso annuo significativamente inferiore in tutti i Paesi OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico), a pagare è stata proprio la prevenzione che, pur rappresentando una condizione essenziale per la futura sostenibilità, non è stata evidentemente considerata prioritaria. Il quadro che si configura nel nostro Paese è caratterizzato, inoltre, da una scarsa attenzione da parte dei cittadini alla tutela della propria salute, segnata da una scarsa percezione del rischio e/o da una irresponsabilità personale alquanto diffusa che può, per questo, essere annoverata tra i problemi che negli ultimi decenni stanno contribuendo a orientare la "nave" della sanità nella direzione della "tempesta perfetta".

Potenziando e rendendo efficienti i servizi di prevenzione è possibile, invece, garantire alti livelli di salute e notevoli risparmi. Le inefficienze nell'area della prevenzione hanno un caro prezzo. Non c'è dubbio, ad esempio, che una quota rilevante degli oltre 11.000 decessi osservati ogni anno per carcinoma mammario sarebbe prevenibile se nel nostro paese gli screening dei tumori femminili fossero garantiti equamente in tutto il territorio. Nella scialuppa di salvataggio del SSN servono naturalmente molti altri strumenti: modernizzazione, buona organizzazione, lotta agli sprechi e alla corruzione. Sono molti i problemi che affliggono il SSN: meccanismi di medicina difensiva; interessi privati nelle scelte di sanità pubblica; debolezza degli organi decisionali; frammentazione e diversificazione dei sistemi regionali di tutela della salute. Ma è nella prevenzione la vera ancora di salvataggio del SSN.

L'Istituto da Lei presieduto rappresenta forse il più qualificato punto di riferimento nazionale, oltre che per la ricerca sanitaria, anche per la "buona pratica clinica" in sanità (a partire dal Piano Nazionale delle Linee Guida). Quale il lavoro da fare in questa direzione? Abbiamo anche in Italia bisogno di un NICE?

Il Parlamento, con il disegno di legge sulla responsabilità professionale del personale sanitario, ha intenzione di attribuire impor-

tanti responsabilità all'ISS sulle Linee Guida cui l'Istituto è pronto a contribuire grazie alle importanti esperienze maturate su questo tema.

Dietro la formulazione delle linee guida per la pratica clinica c'è la ricerca medica e la valutazione delle tecnologie (HTA). Un sistema completo deve puntare a potenziare tutti gli elementi che concorrono alla produzione delle linee guida. I rapporti di HTA sono stati essenziali per la produzione di raccomandazioni, quali quelli sullo screening mammografico, le tecniche chirurgiche e quelle diagnostiche.

Anche in virtù del sistema di tipo federalista del nostro SSN, coesistono in tema di linee guida, come per la valutazione delle tecnologie sanitarie, diversi attori, enti centrali e regionali, oltre alle società scientifiche, che producono report utili per assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi.

L'ambizione è quello di fare in ISS un Centro di riferimento istituzionale, avendo proprio il NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) come modello. Il NICE fornisce studi di valutazione delle tecnologie sanitarie e quelli sulle linee guida con metodi standardizzati e secondo priorità stabilite attraverso procedure trasparenti. In questa direzione, oltre che il NICE, va anche l'Agenzia Nazionale Svedese (SBA), dove pure agiscono diversi attori locali.

L'ISS può essere il luogo ideale per la standardizzazione delle metodologie, di sviluppo e di validazione delle linee guida per il SSN, collaborando con l'Agenas perché vengano sviluppati i più adeguati Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) e con le Regioni per l'ottimizzazione dei Sistemi, delle Reti e dei Percorsi assistenziali.

La produzione di linee guida è solo una

parte del processo, sono note le diverse potenziali barriere all'adesione del personale sanitario alle linee guida, quali la stessa conoscenza della loro esistenza, il disaccordo con i contenuti, l'aspettativa in termini di esito dei pazienti e la capacità di superare inerzie legate a pratiche consolidate. Per questo è necessario inserire la produzione delle linee guida all'interno di un processo che ne assicuri una rapida e diffusa adozione su tutto il territorio ed a ogni livello dell'organizzazione del SSN.

A proposito di sanità pubblica e sostenibilità, cosa ci sa dire riguardo alla recente approvazione dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) e, in particolare, dell'inserimento del PNPV (Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale) all'interno di essi?

Il piano vaccinale fa parte a pieno titolo di una politica di prevenzione non solo auspicabile ma anche necessaria per garantire le conquiste di salute ottenute grazie alle campagne vaccinali fatte negli anni precedenti. Oggi assistiamo al riemergere di vecchie infezioni e la soglia di copertura non è mai stata così bassa. L'offerta gratuita di molte vaccinazioni e il loro riallineamento a livello nazionale significa anche equità nell'accesso alla prevenzione di malattie importanti oltre che la protezione di categorie fragili e a rischio. Si pensi soltanto ai bambini immunodepressi che vivono nelle comunità scolastiche. La prevenzione deve essere un bene comune non può essere diversamente fruibile a seconda di dove si nasce o si vive.

Quale contributo si aspetta dalla Medicina Generale e dalle Cure Primarie nella prospettiva di un rinnovato scenario di erogazione del sistema di cure territoriali? Ha un

messaggio da dare alla Medicina del territorio?

Per le cure territoriali è giunto il tempo delle grandi trasformazioni. Bisogna rendere misurabile l'assistenza erogata sul territorio. I servizi ospedalieri sono rigorosamente misurati attraverso cartelle cliniche, DRG e rigidi sistemi di finanziamento. Tutto ciò non avviene per l'assistenza territoriale, poco misurata e quindi più vulnerabile. La ricerca ha da tempo messo a disposizione numerosi indicatori che permettono di misurare la qualità e l'efficienza delle cure primarie. Bisogna solo mettere in campo un sistema di valutazione complessivo che tempestivamente rilevi le eccellenze e le ombre.

Anche le nuove forme di erogazione del sistema di cure territoriali devono poter essere misurabile in termini di qualità ed efficienza. Abbiamo già evidenze di come alcuni modelli, come il "Chronic Care Model", adottato in Emilia Romagna e Toscana, siano da considerarsi virtuosi. Tuttavia, è importante proporre modelli attuabili in tutte le regioni e mirati ad affrontare le patologie a più alto impatto sanitario: le malattie oncologiche, quelle cardiovascolari, le malattie respiratorie e quelle neurologiche.

Cure primarie e assistenza territoriale devono far parte di un unicum, di un polo di cure, che facendo leva sulla multidisciplinarietà, sia in grado di farsi carico di buona parte del percorso di cura dei pazienti, in particolare di quelle anziani con il loro fardello di patologie croniche, spesso non adeguatamente trattate. Un'assistenza primaria efficace ed efficiente permette di prevenire fino all'8% dei ricoveri ospedalieri ordinari, con grande sollievo dei pazienti e ingenti risparmi delle spesa sanitaria.

Diego Fornasari¹, Alberto Magni², Giulia Bonetti², Pierangelo Lora Aprile²,
Matteo Marazza², Aurelio Sessa²

¹ Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università di Milano;

² Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie SIMG, Firenze

Indagine pilota sulla gestione assistenziale e farmaco-terapeutica dei disturbi non differibili

Introduzione

La pratica clinica quotidiana di un medico di medicina generale (MMG) è costituita in buona percentuale (circa il 60%) da visite programmate e follow-up di pazienti con malattie croniche ¹. Una quota rilevante del carico di lavoro dei MMG è rappresentata da una serie di richieste e accessi non programmati, per i quali il “bisogno” (non necessariamente di natura clinico-assistenziale) ha le seguenti caratteristiche: ha modificato in breve le sue condizioni di benessere: viene percepito dal paziente come qualcosa di “urgente”, necessita di una valutazione che il medico stesso potrebbe giudicare come “non rimandabile”.

Tali richieste sono definite nella pratica clinica come “Prestazioni Non Differibili”, in quanto necessitano una presa in carico da parte del medico, spesso fuori dalla normale attività ambulatoriale programmata. Le prestazioni non differibili sono rappresentate in linea generale da condizioni “cliniche” (disturbi non differibili – DND) – caratterizzate da dolore acuto, dai cosiddetti sintomi di inquadramento incerto identificati in letteratura con il termine di *Medically Unexplained Symptoms* (MUS) – e da una parte “non clinica” costituita invece da atti amministrativi.

I DND non hanno solo un peso “clinico”, ma condizionano l'organizzazione e l'erogazione delle prestazioni assistenziali del MMG nella sua agenda quotidiana e settimanale.

Un recente studio condotto nell'ambito della SIMG ¹, ha contribuito per la prima volta a fornire alcuni dati intrinseci relativi alle prestazioni di “natura clinico-assistenziale” e che potrebbero ascrivere all'evento “disturbo non differibile”.

L'analisi ha selezionato dal database Health Search, tutta la popolazione assistibile e attiva nell'anno 2014, seguita fino all'insorgenza di uno dei DND. Tali DND sono stati identificati mediante i codici ICD9CM che riportavano nella loro descrizione una diagnosi suggestiva di un evento acuto.

I risultati della ricerca hanno dimostrato che la quota di questi DND è pari al 40,5% dei pazienti che si rivolge al MMG per un qualsiasi motivo. Il sesso femminile e l'età maggiore di 45 anni sono risultati correlati a una maggiore probabilità di insorgenza di tali disturbi. Lo studio ha suddiviso i DND in macrogruppi di diagnosi. Il macrogruppo dei disturbi legati alle infezioni delle alte vie respiratorie, è risultato essere quello a maggiore frequenza, con oltre il 50% dei DND, seguito dal macrogruppo delle diagnosi legate a patologie osteo-mioarticolari. L'importanza di questi dati si colloca nella natura spesso infiammatoria di tali disturbi, accompagnati da dolore e/o febbre, e per questo motivo percepiti come urgenti dal paziente.

Ulteriori analisi della gestione dei DND in Medicina Generale (MG) sono necessarie per valutare l'appropriatezza di gestione e comprenderne l'impatto sulla pratica clinica quotidiana del MMG. Una conoscenza

più approfondita dei DND consentirebbe di migliorare la pianificazione sanitaria e l'organizzazione delle Cure Primarie, rendendo più efficiente la gestione degli accessi riferibili ai DND e di ridurre al contempo, il numero di accessi “impropri” ai reparti ospedalieri di emergenza ¹.

Un altro aspetto importante della presa in carico dei DND in MG, è la corretta gestione terapeutica. In una buona percentuale dei DND è presente la componente infiammatoria e dolorosa, che non costituisce particolari difficoltà diagnostiche, ma richiede la massima attenzione nell'impostazione del trattamento ².

I dati di alcune ricerche italiane condotte nell'ambito della MG, evidenziano una rilevante prescrizione dei FANS ^{3 4}, che potrebbe essere non sempre appropriata, soprattutto considerando l'elevato numero di pazienti con comorbidità e/o in politerapia che affrisce all'ambulatorio di MG. Per tali situazioni il ricorso ai FANS dovrebbe avvenire con cautela – al più basso dosaggio possibile e per il minor tempo possibile – a causa del rischio di insorgenza di effetti collaterali e delle possibili interazioni farmacologiche legati al loro uso.

Obiettivi dell'indagine

Obiettivi della presente indagine pilota sono stati:

- fornire un'analisi descrittiva delle prestazioni non differibili nella pratica quotidiana del MMG;

- analizzare e valutare l'esito della gestione terapeutica nei pazienti con DND riconducibili a infezioni delle alte vie respiratorie (ARI – *Acute Respiratory Infections*) associate a dolore, ed eventualmente a febbre e sintomi sistemici.

Metodi

Pazienti

L'indagine è stata condotta in due medicine di gruppo, situate rispettivamente nei comuni di Arcisate (Varese) e Desenzano del Garda (Brescia). Tali strutture sono composte in totale da 14 medici di cure primarie (5 MMG e 1 Pediatra di libera scelta ad Arcisate, e da 8 MMG a Desenzano del Garda).

La popolazione totale di riferimento per le strutture è composta da circa 17.000 assistiti (6.000 nella medicina di gruppo di Arcisate e 11.000 nella medicina di gruppo di Desenzano del Garda).

Raccolta dati

Sono stati selezionati dal database delle due medicine di gruppo i pazienti che hanno avuto accesso all'ambulatorio del medico nel periodo aprile-giugno 2016, per una prestazione non differibile di tipo clinico o amministrativo, caratterizzandoli per età, sesso e eventuale presenza di dolore misurato con scala NRS (*Numerical Rating Scale 0-10*).

I pazienti con un disturbo non differibile riconducibile a diagnosi di ARI, che presentavano dolore e che ricevevano la prescrizione di una terapia antalgica, sono stati rivalutati raccogliendo da parte del medico, sia direttamente che telefonicamente, l'esito della terapia prescritta, mediamente dopo 5-6 giorni.

I parametri valutati e registrati su una scheda di esito terapia sono stati i seguenti:

1. sollievo dal dolore (graduato come "completamente", "abbastanza", "in parte", "nessuno");
2. percezione del dolore al momento della rivalutazione, misurata con scala NRS (0-10);
3. soddisfazione della terapia prescritta (graduata come "completamente soddisfatto", "abbastanza soddisfatto", "indifferente", "per nulla soddisfatto").

Risultati

Caratterizzazione delle prestazioni non differibili

Distribuzione di frequenza delle prestazioni non differibili

Nel corso delle 12 settimane di rilevazione (aprile-giugno 2016) sono stati 579 gli accessi per prestazioni non differibili. Il 25% erano atti amministrativi, mentre il restante 75% erano prestazioni correlate a DND.

Tra le prestazioni di tipo clinico, i gruppi più rappresentativi sono i DND correlabili a diagnosi di ARI (16%), malattie respiratorie (non ARI) (14%) e a malattia osteoartrosica (13%) (Fig. 1).

Le diagnosi dei pazienti con ARI sono schematizzate nella Figura 2. Inoltre il 50% di questo gruppo di pazienti presentava febbre e sintomi influenzali associati.

L'età media dei pazienti con DND ARI era di 43,9 anni, mentre quella per i DND non ARI era di 67,7 anni.

La componente dolore dei disturbi non differibili

Sulla base della valutazione del dolore fatta alla diagnosi del paziente e misurata mediante scala NRS, è emerso che mentre il 66% dei pazienti affetti da ARI presentava dolore, solo il 42% dei DND non ARI presentava sintomi dolorosi (Fig. 3A-B).

FIGURA 1.

Distribuzione di frequenza delle prestazioni non differibili.

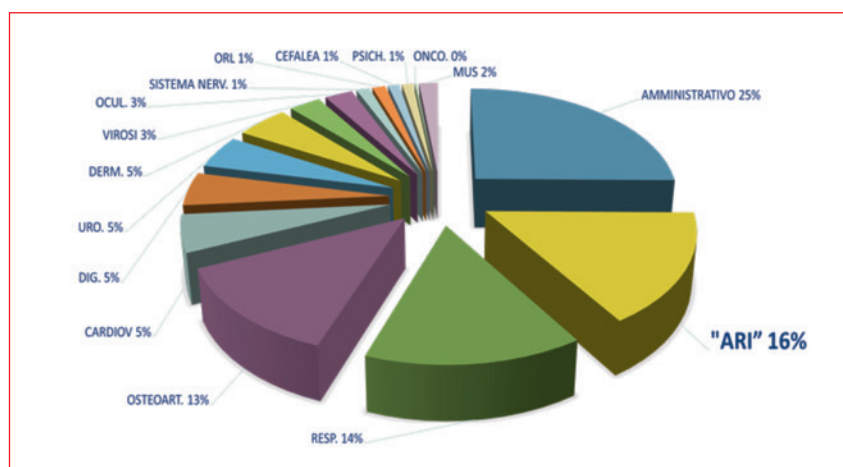
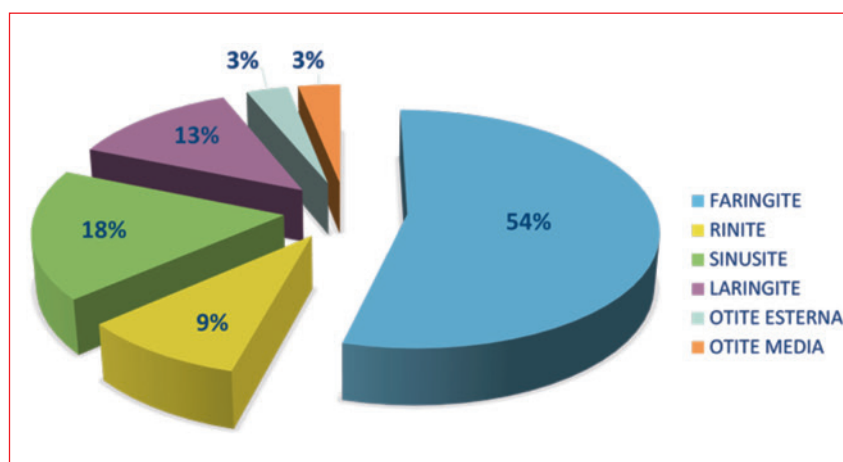


FIGURA 2.

Distribuzione di frequenza dei DND ARI.



I valori medi d'intensità del dolore erano di 5,2 per il gruppo ARI, e di 5,4 per il gruppo non ARI (Fig. 3C).

Ai medici era lasciata la libertà di prescrizione di terapia sintomatica per i pazienti del gruppo ARI che presentavano anche il sintomo dolore al momento della diagnosi. Le terapie antalgiche prescritte per le quali si è potuto verificare l'esito sono state le seguenti: combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg in 32 pazienti (53%), ketoprofene 80 mg in 9 pazienti (14%), paracetamolo 1000 mg in 5 pazienti (8%) e ibuprofene 600 mg in 3 pazienti (5%). In altri 12 pazienti (20%) sono stati prescritti altre tipologie di farmaci.

Valutazione dell'esito della terapia nei pazienti con DND riconducibili a diagnosi di ARI

Sollievo dal dolore

Tra i pazienti che hanno assunto la combinazione a dose fissa di paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg, il 44% ha dichiarato un sollievo completo dal dolore, e il 51% ha dichiarato abbastanza sollievo (Fig. 4A). Il 50% dei pazienti che hanno assunto paracetamolo 1000 mg o ibuprofene 600 mg, ha dichiarato di aver avuto abbastanza sol-

lievo dal dolore (Fig. 4B e D, rispettivamente), mentre solo un 25%, per entrambe le tipologie di farmaco, ha ottenuto un sollievo completo (Fig. 4B e D, rispettivamente). Tra chi ha assunto ketoprofene 50 mg, il 57% ha dichiarato un sollievo completo dal dolore e il 43% di aver ottenuto abbastanza sollievo (Fig. 4C).

In particolare i pazienti che hanno assunto la combinazione paracetamolo/ibuprofene, hanno avuto una riduzione media del dolore dalla diagnosi, di 4 punti su scala NRS (Fig. 5). I pazienti hanno assunto la combinazione mediamente 3 volte/giorno, per una durata media della terapia di 3 giorni (Fig. 5).

Soddisfazione della terapia

Il 39% dei pazienti che ha assunto la combinazione paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg ha dichiarato di essere completamente soddisfatto e il 51% abbastanza soddisfatto (Fig. 6A). Il 60% dei pazienti trattati con paracetamolo 1000 mg si è ritenuto abbastanza soddisfatto e solo il 20% è stato completamente soddisfatto (Fig. 6B). Riguardo ai pazienti che hanno assunto ketoprofene 80 mg solo il 29% è stato completamente soddisfatto, mentre il 71% abbastanza soddisfatto (Fig. 6C). Infine, il

50% di chi ha assunto ibuprofene 600 mg ha dichiarato di essere abbastanza soddisfatto e il 25% completamente soddisfatto (Fig. 6D).

Discussione

Questa indagine pilota caratterizza e descrive per la prima volta in Italia le prestazioni non differibili in MG, facendo emergere quanto la presa in carico di questi accessi non programmati da parte del MMG, possa gravare sulla sua attività lavorativa quotidiana.

La necessità della presa in carico ottimale ed efficiente di questi accessi, orienta a una riorganizzazione delle Cure Primarie che preveda una macro-area gestionale dedicata alle prestazioni non differibili, da affiancare a macro-aree gestionali e assistenziali, oggi già più consolidate, legate alla prevenzione e alla presa in carico di malati cronici e pazienti fragili.

L'indagine qui presentata ha inoltre focalizzato l'attenzione anche sulla gestione terapeutica delle prestazioni non differibili di tipo clinico, focalizzandosi in particolare sul sottogruppo di pazienti con DND riconducibili a diagnosi di ARI, che rappresentano la seconda tipologia di accessi all'ambulatorio

FIGURA 3.

La componente dolore nei pazienti con DND.

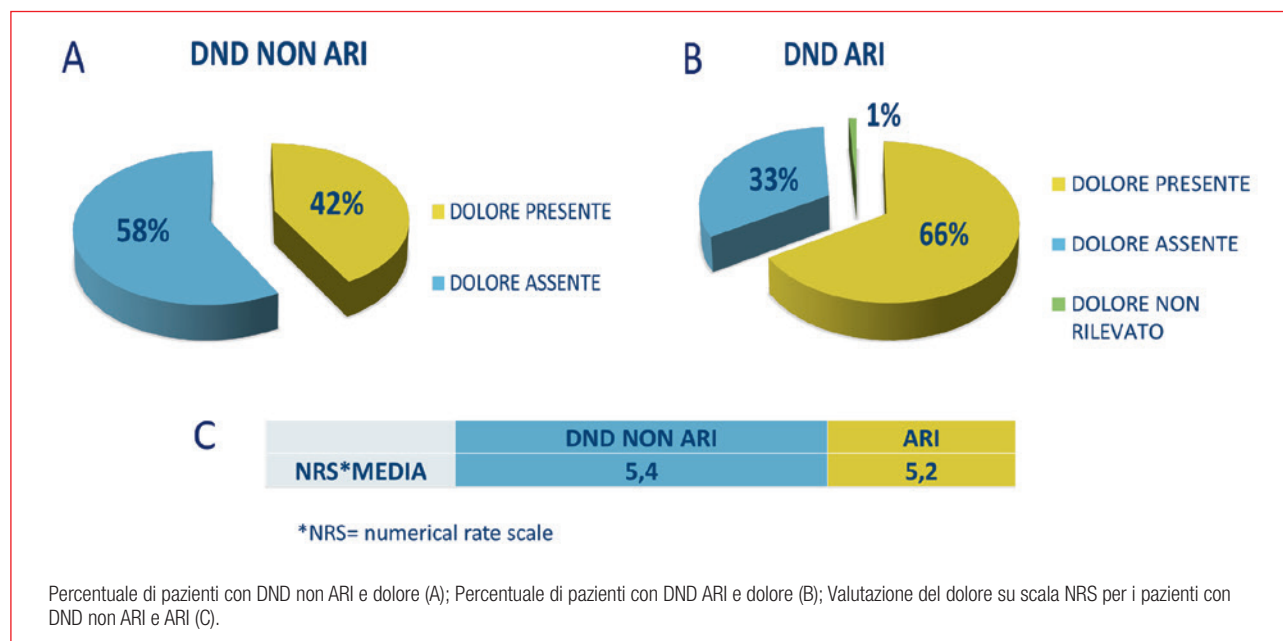


FIGURA 4.

Sollievo dal dolore nei pazienti con DND riconducibili a diagnosi di ARI alla rivalutazione.

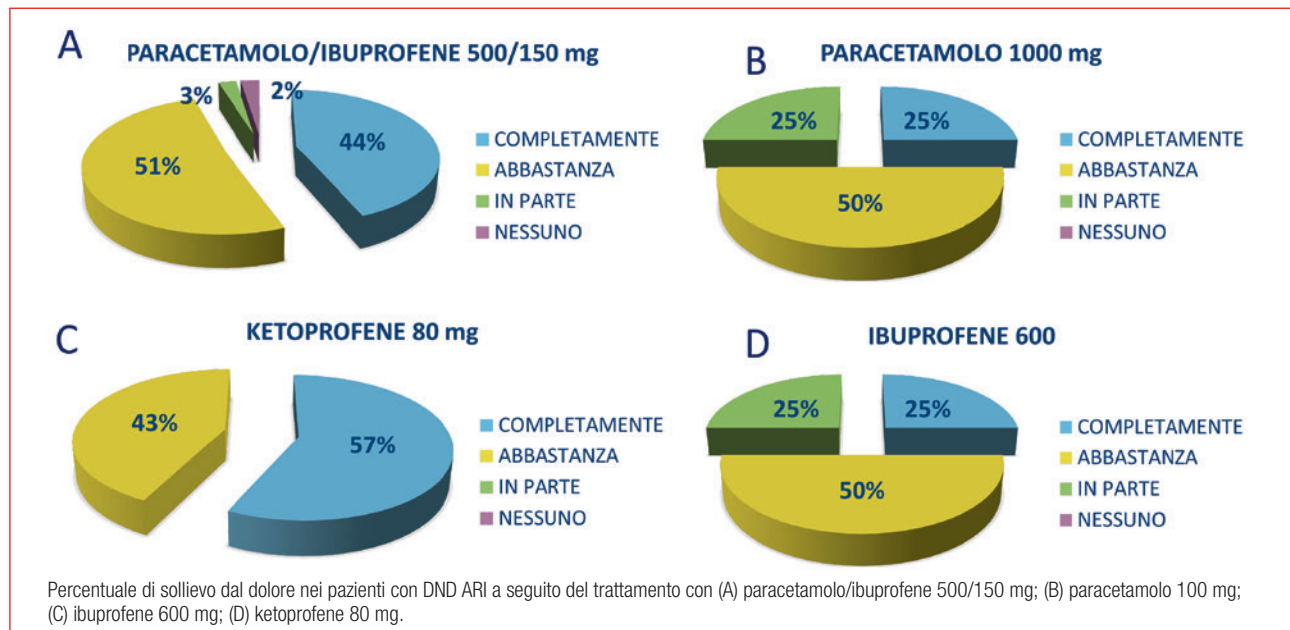
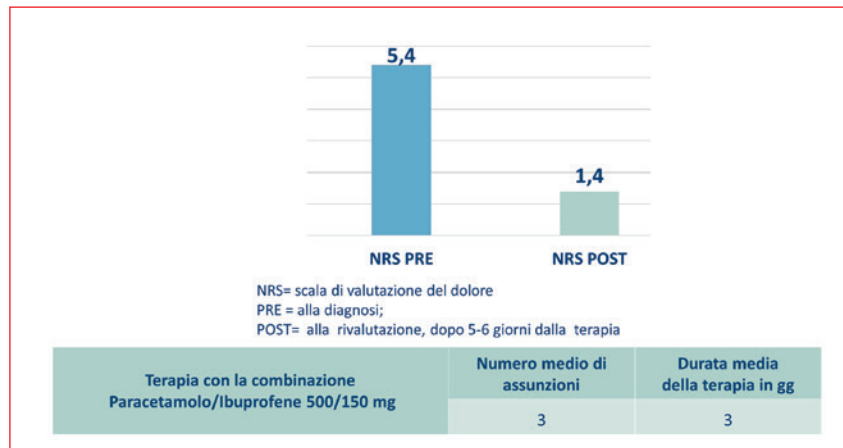


FIGURA 5.

Sollievo dal dolore con la combinazione paracetamolo/ibuprofene nei pazienti con DND ARI e dolore.



del MMG al di fuori della sua attività programmata, dopo le richieste di prestazioni di tipo amministrativo.

La componente dolore è rappresentata in oltre la metà dei pazienti con diagnosi di ARI, aspetto che rende indispensabile ottimizzare non solo le capacità di assistenza dei MMG di tali pazienti, ma anche la scelta terapeutica più appropriata.

I dati di alcune ricerche italiane condotte nell'ambito della MG, mostrano come al

primo accesso nell'ambulatorio del MMG, in oltre due terzi dei pazienti (75%) è prescritto un solo farmaco, rappresentato nella maggior parte dei casi da antiinfiammatori non steroidei (FANS)³⁴. Altri dati evidenziano che la maggior parte dei MMG prescrive FANS a oltre il 60% dei pazienti con dolore acuto, e paracetamolo solo al 5,9% dei pazienti².

Nelle condizioni in cui alla componente dolore si associa una componente infiammatoria, come in buona parte dei DND, la

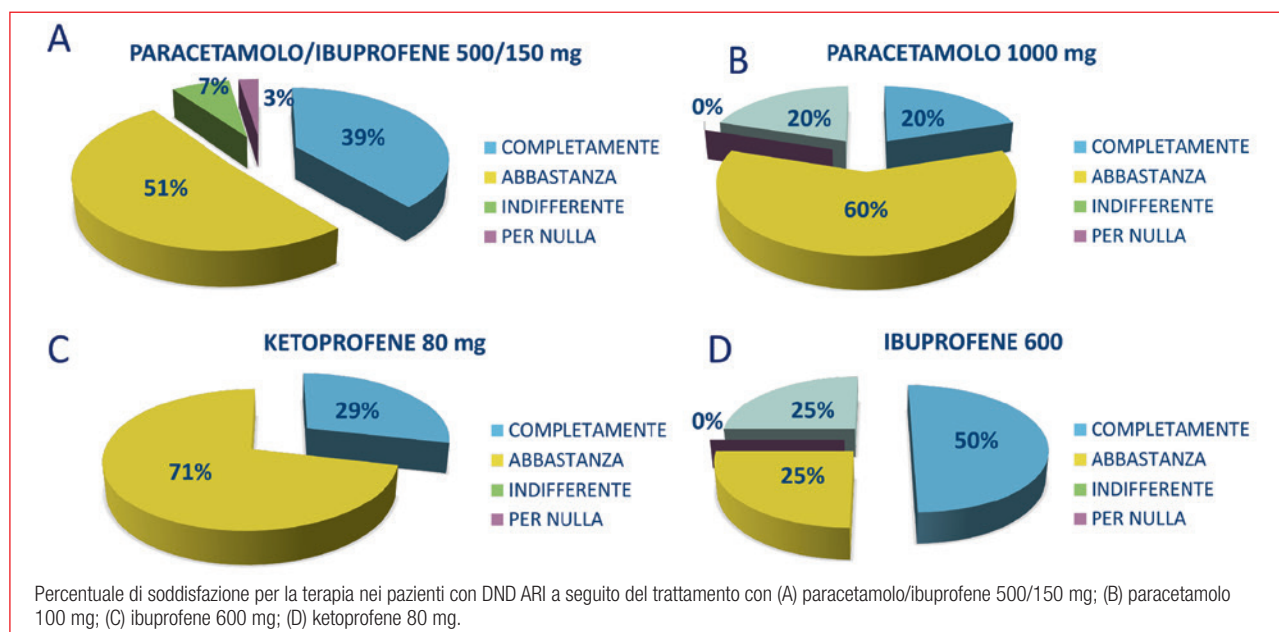
scelta razionale potrebbe essere quella di ricorrere a una terapia multimodale, basata sulla combinazione di dosi modeste di un farmaco antinfiammatorio e di uno analgesico, agendo in questo modo sia sui meccanismi fisiopatologici periferici che centrali del dolore. Una recente analisi sistematica della letteratura, ha evidenziato quanto la combinazione terapeutica di paracetamolo e ibuprofene possa contribuire a una gestione del dolore e dell'infiammazione più efficiente rispetto alla monoterapia⁵. È stato inoltre dimostrato che la combinazione migliora la durata dell'effetto analgesico, allungando i tempi di ricorso alla rimedicazione e riducendo la percentuale di pazienti che ricorrono a "seconde" terapie⁵⁻¹⁰.

La possibilità di combinare a dosi fisse bassi dosaggi di FANS a paracetamolo, può migliorare il profilo di sicurezza, spesso compromesso dall'uso delle dosi piene di FANS comunemente utilizzate in monoterapia, pur mantenendo l'efficacia analgesica² e proporsi come un'alternativa terapeutica nella gestione dei DND.

I risultati di questa indagine pilota hanno mostrato come in termini di sollievo dal dolore – con una riduzione media di 4 punti sulla scala NRS – e ottimale soddisfazione alla terapia, la combinazione a dosi fisse

FIGURA 6.

Soddisfazione della terapia nei pazienti con DND ARI alla rivalutazione.



paracetamolo/ibuprofene risulti paragonabile a antinfiammatori dal consolidato profilo di efficacia come ketoprofene, rappresentando quindi un'alternativa terapeutica a FANS, comunemente prescritti in monoterapia, a dosi piene, nella gestione dei DND delle alte vie respiratorie.

La somministrazione combinata di paracetamolo e ibuprofene consente di sfruttare la sinergia farmacocinetica e farmacodinamica dei due principi attivi, documentata in letteratura. La combinazione di paracetamolo e ibuprofene aumenta la velocità di assorbimento di paracetamolo, grazie all'aumentata motilità gastrica stimolata dal FANS, offrendo in questo modo potenziali benefici terapeutici rispetto all'inizio dell'analgesia². L'effetto sinergico dei due principi attivi è anche giustificato dal punto di vista farmacodinamico, in quanto paracetamolo e ibuprofene presentano due meccanismi d'azione complementari. L'azione analgesica del paracetamolo è dovuta ai suoi effetti stimolatori sulle vie discendenti serotoninergiche e sui sistemi cannabinoidi e oppioidi endogeni a livello del sistema nervoso centrale². L'ibuprofene, agendo in maniera non selettiva sulle COX-1 e COX-2, inibisce la sintesi delle prostaglandine producendo un effetto antiinfiammatorio a livello periferico.

Essendo in grado di agire anche sulla COX-1, l'ibuprofene presenta anche un'azione analgesica, a livello centrale². Diversi studi hanno evidenziato un incremento di efficacia analgesica del paracetamolo e dell'ibuprofene quando co-somministrati, rispetto alla monosomministrazione, sia in termini di percezione del dolore che di durata dell'effetto analgesico^{2,7,8,12,13}.

Lo sviluppo della formulazione a dose fissa di paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg consente di ridurre i dosaggi di ciascun principio attivo, garantendo l'efficacia del trattamento e allo stesso tempo migliorare il profilo di sicurezza per una ridotta esposizione a FANS².

La posologia corretta e la durata del trattamento rappresentano aspetti fondamentali per il successo della terapia con la combinazione paracetamolo/ibuprofene. L'assunzione di almeno 3 compresse al giorno distribuite nelle 24 ore, come suggerito dalle emivite di 4-6 ore dei due principi attivi, e una durata di trattamento di 3-5 giorni, evitando somministrazioni al bisogno, consentono di trattare in maniera efficace e sicura infiammazione e dolore, sfruttando al meglio le sinergie farmacodinamiche e farmacocinetiche di questa co-somministrazione. L'aumento della dose giornaliera fino a un massimo di

6 compresse assunte al giorno è legata alla severità dei sintomi.

Conclusioni

I risultati preliminari di questa indagine evidenziano quanto sia necessario definire una gestione più appropriata delle prestazioni non differibili sia a livello organizzativo che terapeutico. La combinazione paracetamolo/ibuprofene 500/150 mg s'inserisce nel quadro terapeutico per la gestione dei DND ARI come una valida e efficace alternativa farmacologica ad altre terapie prescritte per questi disturbi. Tale combinazione terapeutica a dose fissa possiede proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche tali da rendere più rapido e duraturo l'effetto analgesico, risparmiando tuttavia l'esposizione a FANS a dosaggio pieno, a vantaggio della sicurezza dei pazienti, soprattutto se con comorbidità e in politerapia.

La necessità di ottimizzare la gestione assistenziale e terapeutica dei DND, emersa dai dati preliminari di questa indagine rappresenta uno spunto di riflessione per continuare ad approfondire e a indagare in futuro su questi aspetti, allargando la casistica di riferimento e anche la tipologia di DND presi in considerazione.

Bibliografia

- ¹ Magni A, Lapi F, Ventriglia P, et al. *L'epidemiologia dei disturbi non differibili in Medicina Generale*. Rivista SIMG 2016;(3):31-6.
- ² Fanelli A, Fornasari D, Lora Aprile P, et al. *La gestione farmacologica del dolore nei disturbi non differibili con la combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofen*. Fightingpain – combattere il dolore 2015;2:17-26.
- ³ Trifirò G, Sessa E, Mazzaglia G, et al. *Tramadol prescribing pattern among Italian general practitioners: a population based study*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;1:A397.
- ⁴ Piccoliori G, Pecchioli S, Sessa E, et al. *Italian Pain reSearch: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. Rivista SIMG 2009;(3):7-14.
- ⁵ Ong CK, Seymour RA, Lirk P, et al. *Combining paracetamol (acetaminophen) with non steroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain*. Anesth Analg 2010;110:1170-9.
- ⁶ Moore PA, Hersh EV. *Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third molar extractions; translating clinical research to dental practice*. J Am Dent Assoc 2013;144:898-908.
- ⁷ Mehlisch DR, Aspley S, Daniels SE, et al. *A single-tablet mixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe postoperative dental pain in adult and adolescent patients: a multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, factorial study*. Clin Ther 2010;32:1033-49.
- ⁸ Moore RA, Derry S, Straube S, et al. *Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain*. Pain 2014;155:14-21.
- ⁹ Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, et al. *Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial*. Br J Anaesth 2010;104:80-8.
- ¹⁰ Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, et al. *Comparative effect of paracetamol. NSAIDs of their combination in postoperative pain management: a qualitative review*. Br J Anaesth 2002;88:199-214.
- ¹¹ Bailey E, Worthington H, Coulthard P. *Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth*. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD004624.
- ¹² Stillings M, Little S, Sykes J. *Common cold and influenza symptom management: the use of pharmacokinetic considerations to predict the efficacy of a twice-daily treatment for colds and u*. Curr Med Res Opin 2003;19:791-9.
- ¹³ Atkinson HC, Currie J, Moodie J, et al. *Combination paracetamol and ibuprofen for pain relief after oral surgery: a dose ranging study*. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:579-87.

Riccardo De Gobbi¹, Francesca Menegazzo², Laura Pastori², Graziella Guariso³

¹ Scuola di Formazione Specifica in Medicina Generale, Regione Veneto; ² Unità di Epidemiologia e Medicina di Comunità, Università di Padova; ³ Pediatra Gastroenterologa, Università di Padova

Le bugie e le omissioni in Medicina Generale

Proposta di una metodologia di rilevazione, classificazione e uso a fini diagnostico-terapeutici

Premessa e scopo dello studio

Le bugie sono un'espressione interpersonale che nella relazione medico-paziente ha importanti ricadute in ambito diagnostico e terapeutico. Gli articoli della letteratura su questo fenomeno sono prevalentemente indirizzati agli aspetti etici o ai disturbi fittizi¹⁻³, anche se la scarsa compliance alla terapia di alcune categorie di pazienti e la frequente auto-riduzione della terapia negata dai pazienti, specie da parte dei pazienti multiproblematici⁴⁻⁵, dovrebbero indurci a studiarlo più approfonditamente.

È anzitutto necessario definire cosa sia una bugia o, in altri termini, cosa intendiamo noi per verità: storicamente nella filosofia occidentale si distinguono almeno cinque definizioni di verità: verità come rivelazione, come conformità a una regola, come coerenza con un modello, come utilità a raggiungere un fine, verità come corrispondenza con la realtà dei fatti⁶.

In ambito scientifico si è ormai affermata la definizione di verità come corrispondenza con i fatti⁷⁻⁸: ci siamo attenuti a questa, in quanto ci è sembrata la più idonea ai nostri obiettivi. Questa interpretazione della verità assume infatti il valore del "principio regolativo kantiano", frutto di una scelta soggettiva, ma riproducibile e sottoponibile a verifica critica; tali caratteristiche sono anche necessarie per un corretto approccio metodologico negli studi qualitativi⁹.

Abbiamo quindi considerato "bugie" tutte le affermazioni dei pazienti che negava-

no o travisavano in maniera significativa i fatti e le "omissioni", le dimenticanze e le inosservanze che potevano compromettere il percorso diagnostico-terapeutico. Non abbiamo preso in considerazione le menzogne deliberate di chi simula o mente per ottenere un risultato non altrimenti ottenibile. Non abbiamo preso in considerazione le bugie del medico.

Ci siamo invece interessati delle bugie-omissioni del paziente come modalità di espressione e di relazione, ricercandone il significato nello specifico contesto in cui si manifestavano e valutandone una possibile utilizzazione per una migliore comprensione del paziente stesso e di conseguenza per un più approfondito e mirato intervento terapeutico.

Materiali e metodi

I pazienti afferenti a un ambulatorio di Medicina Generale di una località della cintura urbana di Padova – ULSS 16 Regione Veneto – dal 2 gennaio al 30 giugno 2016 sono stati osservati dal medico di famiglia (1.530 assistiti, 37 anni di anzianità lavorativa) e da un medico specializzando della Scuola di Medicina di Comunità della Università di Padova, cercando di rilevare bugie e omissioni, di osservare le diverse modalità con cui i pazienti mentono, di comprenderne il significato e di utilizzare le conoscenze acquisite per finalità diagnostico-terapeutiche. Si è sempre trattato di accessi in ambulatorio e di pazienti noti.

Nella fase di rilievo di bugie e omissioni abbiamo utilizzato in parte gli indicatori proposti nella review di DePaulo et al.¹⁰ valorizzando anzitutto i segni di disagio nella comunicazione tra paziente e medico: incongruenze verbali, grammaticali e logiche, esitazioni, omissioni e silenzi e prestando particolare attenzione alla vasta gamma di segnali non verbali¹¹⁻¹²: mimica, sguardo, sorrisi forzati, movimenti incongrui, eccetera (Tabb. I, II). Il riscontro di una contemporanea presenza di segnali verbali e non verbali rendeva fondato il sospetto di bugia od omissione.

Nel medesimo o in un successivo colloquio, si cercava di comprendere se il disagio comunicativo fosse dovuto a mancanza di sincerità, verificando se nella cartella clinica elettronica del soggetto in esame vi fossero dati incompatibili con le dichiarazioni del paziente (ad esempio sulla regolare assunzione della terapia o sui tempi di effettuazione di un esame) e ponendo con delicatezza al paziente domande che evidenziassero contraddizioni con il precedente racconto: se l'ipotesi di bugia era fondata, si evitava la contestazione diretta ma si osservavano le reazioni del paziente e successivamente tutta la sequenza veniva esaminata, analizzata e discussa, cercando di conferire un senso alla bugia espressa da quel particolare soggetto, in quella fase del proprio percorso esistenziale e in quel momento della relazione medico-paziente. Abbiamo inoltre cercato di comprendere e descrivere le modalità con

TABELLA I.

(Da DePaulo et al., 2003¹⁰, Lee et al., 2012,¹¹ Wieser et al., 2015¹², mod.).

Segni verbali di disagio e/o di bugia

- Evitare di rispondere passando ad altro argomento
- Rallentamento o eccessiva rapidità nel rispondere
- Scarsa collaborazione: maggior latenza nel formulare la risposta, eloquio lento od incerto con pochi dettagli
- Scarsa coerenza delle risposte: linguaggio meno spontaneo, risposte contraddittorie e/o stereotipate

TABELLA II.

(Da DePaulo et al., 2003¹⁰, Lee et al., 2012,¹¹ Wieser et al., 2015¹², mod.).

Segni non verbali di disagio e/o di bugia

- Discrepanza fra comunicazione verbale e non verbale:
 - sorriso forzato: nel produrre il sorriso viene attivata la muscolatura della bocca, ma viene poco o nulla attivata la muscolatura degli occhi e del volto (chi sorride spontaneamente sorride con gli occhi...)
 - espressioni/microespressioni facciali: possono far emergere emozioni represses o discordanti con quanto riferito o non riferito verbalmente
 - gestualità ridotta, eccessiva o discordante con quanto espresso verbalmente
- evitamento del contatto visivo
- alterazioni della postura: tipo di postura (es. segnali di chiusura od eccessiva apertura), eccessiva fissità o cambiamenti continui di postura non controllabili, discrepanza tra quanto riferito e la postura mantenuta
- agitazione: generalmente chi mente prova una tensione maggiore, caratterizzata ad esempio da un tono della voce più alto, mutamenti nel colorito del volto, alterazione della sudorazione, dei movimenti del corpo e della gestualità

le quali il paziente nascondeva o travisava in parte od in tutto i dati reali: abbiamo pertanto utilizzato l'approccio fenomenologico che le ricerche qualitative traggono dalla psicologia e dalla psichiatria¹³⁻¹⁵ (*fenomenologia delle bugie e omissioni*).

Nei contatti successivi con il paziente abbiamo considerato la omissione e/o la menzogna quali segni di un disagio e di un problema relazionale, seguendo le indicazioni metodologiche fornite da Palmieri, DePaulo e Sauter^{3 10 16}: li abbiamo pertanto utilizzati come segnali meta-comunicativi giungendo così a una comprensione più completa e, riteniamo, più profonda del mondo interiore del paziente e della relazione fino a quel momento instaurata (*semeiologia delle bugie e omissioni*). Questo atteggiamento "comprensivo" nella accezione Jasperiana¹⁷ ha molto spesso migliorato la relazione contribuendo a un buon risultato terapeutico.

Abbiamo esaminato le osservazioni raccolte con una ricercatrice della Scuola di Medicina di Comunità dell'Università di Padova, esperta di comunicazione con

famiglie multi-problematiche, quale valutatore esterno dei dati.

Abbiamo quindi raggruppato i pazienti in gruppi che presentano caratteristiche omogenee e che utilizzano bugie e omissioni con analoghe modalità, proponendo per ciascuna categoria descrizioni che aiutano a comprendere questi soggetti e a utilizzare le nostre conoscenze per fini diagnostico-terapeutici.

L'esame sincronico degli elementi comunicativi verbali e non verbali offre al medico molti preziosi indizi.

In particolare le esitazioni e le omissioni vanno sempre rilevate e utilizzate con tatto e atteggiamento comprensivo: nella nostra esperienza è risultato molto utile porre al paziente domande di chiarificazione basandoci sui concetti riportati in premessa di "verità" e "bugia" come "corrispondenza" o "non corrispondenza" con la realtà dei fatti.

Risultati

Questo approccio metodologico ci ha consentito di distinguere i pazienti in quattro

gruppi, basati sulle differenti modalità di rapportarsi alla realtà. È importante sottolineare come in momenti diversi alcuni pazienti possano utilizzare differenti modalità:

- 1) coloro che nascondono contenuti imbarazzanti ma che poi, se posti in condizioni favorevoli, si sentono sollevati a esprimerli al medico;
- 2) coloro che tentano di celare o camuffare dati che non vogliono che il medico conosca e che mentono per non generare una situazione conflittuale o per non deludere il medico;
- 3) coloro che hanno costruito una propria rappresentazione della realtà che nega o travisa dati reali e che, se interrogati, continuano a sostenere e a difendere la propria visione cadendo tuttavia in contraddizioni sempre più profonde con i fatti;
- 4) coloro che hanno creato una propria personale realtà/verità e che sostanzialmente mentono non sapendo di mentire: i pazienti ipocondriaci.

Fenomenologia e semeiologia delle bugie e omissioni nei quattro gruppi

1) I pazienti del primo gruppo nascondono qualche particolare che è vissuto come imbarazzante (omissione), ad esempio concernente la sessualità. Il fenomeno che guida il medico alla diagnosi è l'evidente imbarazzo e disagio del paziente (*fenomenologia*). Queste situazioni possono evolvere favorevolmente se il medico con delicatezza fa capire che avverte il disagio e la sofferenza del paziente e che forse è in grado di aiutarlo: il paziente generalmente impiega qualche tempo per riflettere, ma spesso supera il proprio senso di pudore e si confida con il medico, che può così comprendere il problema e aiutare il paziente a ridefinirlo, ad affrontarlo e a trovare gradualmente una soluzione (*semeiologia e uso del sintomo nel percorso terapeutico*).

2) Un esempio del secondo gruppo di pazienti è dato da coloro che non hanno seguito o non intendono seguire i consigli del medico e che con segnali comunicativi non verbali manifestano tensione e disagio, spesso sorridono

forzatamente e a volte assumono atteggiamenti ossequianti e/o adulatori.

Nel contatto con questi pazienti avvertiamo una sensazione di distacco: osservando e ascoltando notiamo che vi è uno iato tra l'atteggiamento formalmente cordiale e rispettoso e la qualità della comunicazione, non spontanea e talora stereotipata e forzata. Oltre alla sensazione di distacco proviamo spesso un senso di inutilità: non sappiamo quali siano le reali intenzioni del paziente e spesso recitiamo meccanicamente il copione che il nostro ruolo prevede (*fenomenologia*).

Ci sembra che questi pazienti seguano un proprio progetto di diagnosi e cura e che siano di fronte a noi perché non hanno al momento alternative, oppure perché nutrono un sentimento in larga parte positivo nei nostri confronti ma non credono nella possibilità di poter essere da noi compresi e curati.

È una situazione che si verifica con una certa frequenza nei soggetti che appartengono a subculture lontane dalla cultura e dalla medicina ufficiale ma non osano confrontarsi apertamente con il proprio medico. Con questi pazienti può essere di grande aiuto la conoscenza di elementi della subcultura cui fanno riferimento: il medico può utilizzare questi elementi linguistici (es. termini dialettali) mitico-folcloristici o le classiche "leggende metropolitane" per entrare in contatto con il paziente, cercando di metterlo a proprio agio.

Recuperando gradualmente la fiducia del paziente, il medico potrà metterlo in contatto con una cultura che evidentemente non conosce o che rifiuta, aiutandolo a coglierne gli elementi e gli strumenti che potrebbero invece arrecargli beneficio (*semeiologia e utilizzazione del sintomo nel percorso terapeutico*).

- 3) Il terzo gruppo è il più complesso e impegnativo per il medico: questi individui conducono una vita generalmente normale ma ricostruiscono completamente quei settori del reale che avvertono come particolarmente dolorosi: essi negano o scotomizzano alcuni aspetti e ne modificano altri, arrivando a

ricostruire una personale realtà basata su vere e proprie fantasie.

In alcuni casi il paziente può presentare un disturbo di personalità o addirittura una psicosi: distinguiamo le fantasie dai deliri in quanto i pazienti che fantasticano mantengono una discreta funzione autocritica e possono essere facilmente richiamati alla realtà (che tuttavia torneranno a elaborare fantasticamente), mentre i pazienti psicotici o borderline non vengono scalfiti dalle nostre osservazioni critiche e vanno indirizzati agli psichiatri.

A queste modificazioni della realtà si associa spesso una modificazione fantasiosa dell'immagine di sé: alcune persone si svalutano senza motivi e pertanto si isolano o si dedicano ad attività e a relazioni interpersonali di scarsa gratificazione, altre al contrario assumono atteggiamenti boriosi e richiedono attenzioni e gratificazioni (*fenomenologia*).

È importante che manifestiamo attenzione, interesse e disponibilità verso queste persone: con delicatezza dovremmo far loro notare che hanno una visione molto particolare della realtà e di se stessi. È importante anche chiarire che, non vogliamo imporre cambiamenti ma che, per il bene del paziente stesso, dobbiamo aiutarlo a confrontarsi con la realtà. Dopo un periodo di smarrimento in genere manifesteranno apprezzamento per le osservazioni del medico e talora esprimeranno il desiderio di approfondire le proprie problematiche: in questi casi è bene che il medico indirizzi il paziente verso uno psicoterapeuta (*semeiologia e utilizzazione del sintomo nel percorso terapeutico*).

Nella maggior parte dei casi tuttavia il paziente, non riuscendo a superare le difficoltà della vita reale, continuerà a vivere uno stato di dissociazione, ma riconoscerà al medico una funzione "genitoriale" che consentirà di migliorare le valenze terapeutiche della relazione.

- 4) Il quarto gruppo: coloro che hanno creato una propria personale realtà/verità e che sostanzialmente mentono non sapendo di mentire: la singolarità della ipocondria e "cybercondria".

Il termine ipocondria è comunemente usato, anche nei paesi anglosassoni, per designare un insieme di soggetti, costantemente preoccupati per il proprio stato di salute, che lamentano sintomi a carico di vari organi e apparati non riconducibili a vere e proprie malattie o comunque non giustificabili dalle lievi malattie da cui sono affetti. L'ipocondria è ritenuta una malattia psichiatrica, riconosciuta dal ICD 10 e dal DSM-5, che la classifica come disturbo da ansia di malattia¹⁸.

Questi pazienti, tuttavia, tendono a rifiutare e negare la genesi psichica dei propri disturbi e frequentano assiduamente e talvolta tormentosamente gli ambulatori medici e specialistici¹⁹⁻²².

La disponibilità di illimitate fonti di notizie nel Web ha arricchito il repertorio di questi pazienti, fornendo loro innumerevoli spunti per diversificare fantasie terrifiche e inverosimili somatizzazioni (*cybercondria*)²³.

Tutti questi pazienti sostanzialmente mentono, anche se non sono consapevoli di mentire: la diagnosi non è difficile, ma complesso e impegnativo è il trattamento psicoterapico che dovrebbe giungere a modificare il rapporto gravemente alterato tra la psiche e il corpo di questi pazienti²⁴.

L'osservazione attenta, unita a un atteggiamento comprensivo, ci ha permesso di distinguere due sottogruppi di pazienti sulla base della loro relazione con quella "realtà soggettiva" del tutto particolare che sono i propri disturbi: *pazienti che sono angosciati* da queste continue ondate di sintomi e *pazienti che sembrano essere affezionati* ai propri disturbi.

Riteniamo si tratti di due classi distinte con differenti strutture psicopatologiche, differenti vissuti esistenziali e diversa utilizzazione del proprio stato di "malattia".

Nei *pazienti angosciati* lo stato di malessere è qualcosa di estraneo che crea disagio e sofferenze: ricorrono al medico per essere tranquillizzati ma la pace interiore non è duratura in quanto nuovi sintomi sopraggiungono a disturbarli (*fenomenologia*).

Si coglie in questi pazienti una tormentata relazione mente-corpo: non si sentono un insieme armonico mente-emozioni-corpo, ma hanno un corpo che sembra soffrire e una mente continuamente impegnata a controllare le emozioni senza riuscire a elaborarle in alcun modo. Da secoli questi pazienti mettono a dura prova i medici che raramente, in corrispondenza con importanti eventi emozionali nella vita di questi pazienti possono aiutarli a ridefinire il tormentato rapporto mente-emozioni-corpo (*semeiologia e utilizzazione del sintomo nel percorso terapeutico*). Nella maggior parte dei casi tuttavia al medico curante non rimane altro che sperare: sperare che nella vita di questi pazienti avvenga qualcosa che favorisca il cambiamento; il paradosso è che talora ciò che fa migliorare questo tipo di ipocondria è una vera e propria seria malattia ...

Il gruppo di *pazienti affezionati* ai propri sintomi si lamenta sistematicamente del proprio stato di salute chiedendo al medico attenzione e impegno. Se il medico riesce a spiegare il malessere e a risolverlo sembrano soddisfatti, ma tornano dopo qualche tempo con nuovi sintomi o nuovi malesseri. A volte non pretendono neppure che il medico risolva il problema; chiedono però sempre attenzione, interesse e protezione.

Questi pazienti in qualche modo traggono benefici dai propri disturbi, ne ricavano un ruolo: quello di malati che debbono essere rispettati e curati. Sono assidui frequentatori degli studi medici e durante le attese svolgono attività di "consulenza gratuita" nei confronti degli altri pazienti, utilizzando la loro qualifica di "esperti" (*fenomenologia*). In questi pazienti la malattia immaginaria conferisce alcuni vantaggi secondari cui difficilmente rinunceranno, salvo fortunati eventi vitali che li proiettino in una dimensione quanto mai gratificante che renda superflue le misere soddisfazioni dello stato di presunto malato.

Il medico potrà far capire al paziente che i sintomi fisici sono la manifestazione di un altro tipo di sofferenza, più profonda e curabile solo dagli psicoterapeuti. Il paziente difficilmente

accetterà questo suggerimento, ma potrà crearsi una situazione di tacito accordo nella quale il medico tollererà queste peculiarità del paziente e questi accetterà che siano posti dei limiti alle proprie esigenze di attenzione e affetto (*semeiologia e utilizzazione del sintomo nel percorso terapeutico*).

Conclusioni

Le bugie e le omissioni sono un fenomeno sociale universale, comuni, sia pure con diverse manifestazioni, a tutti i popoli e a tutte le culture²⁵.

Nel contesto del rapporto medico-paziente esse assumono un particolare significato: possono influire sul percorso diagnostico e compromettere i risultati del progetto terapeutico.

Questo studio è la sintesi di una riflessione su questa importante espressione interpersonale valutata nei suoi aspetti fenomenici e semiologici: riteniamo che le bugie, se individuate, comprese nel loro significato e inserite nel percorso esistenziale del paziente, possano trasformarsi da una minaccia per la relazione medico-paziente a una risorsa che il medico può sapientemente utilizzare per favorire una crescita psico-emozionale del paziente e quindi un miglioramento della relazione terapeutica.

Bibliografia

- Sokol DK. *Beware the lies of patients*. BMJ 2014;348:382.
- Bass C, Halligan P. *Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management*. Lancet 2014;383:1422-32.
- Palmieri J, Stern T. *Lies in the Doctor-Patient Relationship*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2009;11:163-8.
- Marengoni A, Onder G. *Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity*. BMJ 2015;350:1059.
- Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. *Adverse Drug Reactions in older people: detection and prevention*. Drugs Aging 2012;29:453-462.
- Abbagnano N. *Storia della filosofia*. Torino: Utet 1998, Novara: De Agostini 2006.
- Tarski A. *Truth and Proof*, trad. it. in E. Casari, *La filosofia della matematica del '900*, Firenze: Sansoni 1973, pp. 79-82.
- Popper KR. *Conjectures and Refutations. The Growth of Scientific Knowledge*. London-New York: Routledge & Kegan A- Paul 2002.
- Greenhalgh T, Taylor R. *How to read a paper: Papers that go beyond numbers (qualitative research)*. BMJ 1997;315:740-3.
- DePaulo BM, Lindsay J, Malone BE, et al. *Cues to Deception*. Psychol Bull 2003;129:74-118.
- Lee TH, Choi JS, Cho YS. *Context modulation of facial emotion perception differed by individual difference*. PLoS One 2012;7:e32987.
- Wieser MJ, Moscovitch DA. *The Effect of Affective Context on Visuocortical Processing of Neutral Faces in Social Anxiety*. Front Psychol 2015;6:1824.
- Vergani M. *Il metodo fenomenologico statico e genetico*. Milano: Il Saggiatore 2003.
- www.qsrinternational.com/what-is-qualitative-research.aspx.
- www.socialresearchmethods.net/kb/qualapp.php.
- Sauter DA, Eisner F, Ekman P, et al. *Cross-cultural recognition of basic emotions through nonverbal emotional vocalizations*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:2408-12.
- Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*. Springer Verlag 1959. Trad. it. *Psicopatologia Generale*. Roma: Il Pensiero Scientifico 2000.
- American Psychiatric Association. *DSM-5 Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*. Milano: Raffaello Cortina 2014.
- Dalrymple T. *Hypochondria as control*. BMJ 2010;341:5627.
- Bass C, May S. *Chronic multiple functional somatic symptoms*. BMJ 2002;325:323-6.
- Clarke DM, Piterman L, Byrne CJ, et al. *Somatic symptoms, hypochondriasis and psychological distress: a study of somatisation in Australian general practice*. Med J Aust 2008;189:560-4.
- Vedsted P, Christensen MB. *Frequent attenders in general practice care: A literature review with special reference to methodological considerations*. Public Health 2005;119:118-37.
- www.oxforddictionaries.com/definition/english/cyberchondriac.
- Morris R, Kai J, Atha C, et al. *Persistent frequent attenders in primary care: costs, reasons for attendance, organisation of care and potential for cognitive behavioural therapeutic intervention*. BMC Family Practice 2012;13:39.
- Mann H, Garcia-Rada X, Hornuf L, Tofurt J. *Everybody else is doing it: exploring social transmission of lying behavior*. PLoS One 2014;9:e109591.

Manlio Patti

Medico di Medicina Generale, SIMG, Area Office Technology, sez. Ecografia

Incidentalomi in ecografia nello studio del medico di medicina generale

S. è una giovane paziente (anni 38), frequentatrice non assidua del mio ambulatorio, che vedo al più con cadenza annuale per controlli di routine.

S. non aveva mai lamentato disturbi particolari ma durante l'ultimo nostro incontro, dalla lettura degli esami ematochimici, era emerso un incremento della bilirubina indiretta con altri indici di funzione epatica nella norma. L'anamnesi fu illuminante: la paziente aveva recentemente iniziato una dieta autogestita e questo, in presenza di condizioni genetiche innocue come la sindrome di Gilbert, provoca un rialzo della bilirubina di entità variabile che mi era capitato di riscontrare anche in altri pazienti.

L'esame obiettivo non evidenziò alcunché tanto che il consiglio fu di ricontrollare gli ematochimici a distanza di due settimane ponendo maggiore attenzione agli eccessi della restrizione alimentare. Ma le mie rassicurazioni non sembravano aver placato le ansie della paziente; dunque, con l'intenzione di sollevare la mia assistita da ulteriori preoccupazioni più che per un fondato sospetto diagnostico, proposi un controllo ecografico che la paziente volle eseguire nel mio studio.

L'ecografia, come immaginavo, non evidenziò alcuna alterazione epatica ma aprì il sipario su uno scenario fino ad allora non sospettato.

In corrispondenza del terzo superiore del rene destro ed in sede mesorenale sinistra evidenziai due formazioni ipereco-

gene a margini definiti rispettivamente di $3,5 \times 2,0$ cm e $4,5 \times 4,6$ cm; la lesione del rene destro presentava una prevalente estrinsecazione esofitica (Fig. 1) ma appariva di sicura competenza renale mentre la lesione del rene sinistro appariva confinata entro il profilo del rene con un effetto massa visibile come dilatazione dei calici renali a monte (Fig. 5). Nelle scansioni prese in esame la massa iperecogena del rene sinistro appariva a tratti indistinguibile dal com-

plesso ecogeno centrale costituito da pelvi e calici (Fig. 4). In tutti e due i casi non era possibile rilevare segnale eco-colordoppler intralesionale (Figg. 2, 5).

Le formazioni iperecogene renali sono da ricondurre quasi sempre a lesioni benigne quali esiti cicatriziali, residui di lobatura renale, emangiomi o angiomiolipomi, solo nel 5-10% dei casi una lesione maligna come l'adenocarcinoma appare iperecogena e questo rende disagevole la diagnosi differenziale.

FIGURA 1.

Neoformazione renale destra, iperecogena, esofitica.

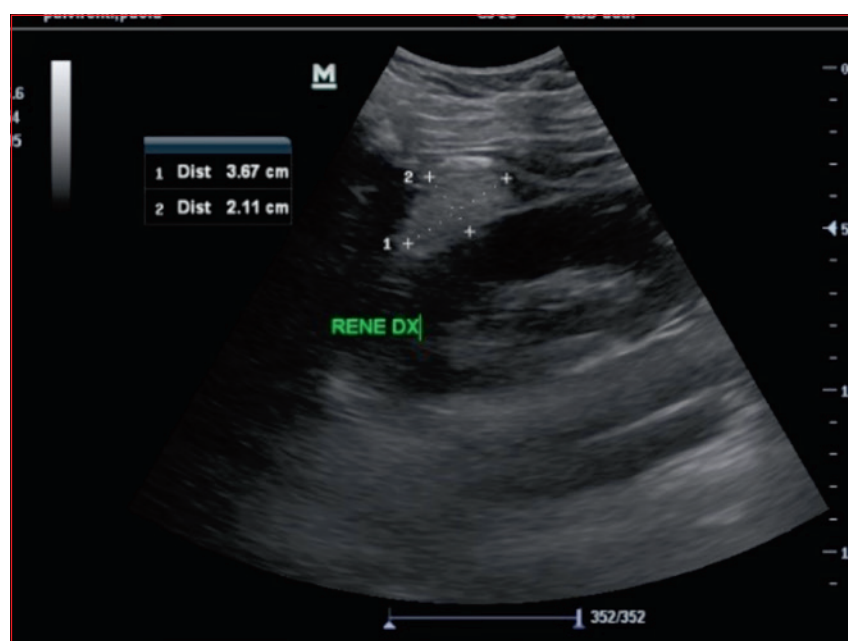


FIGURA 2.

Neoformazione renale destra. Valutazione del segnale eco-colordopler intralesionale.

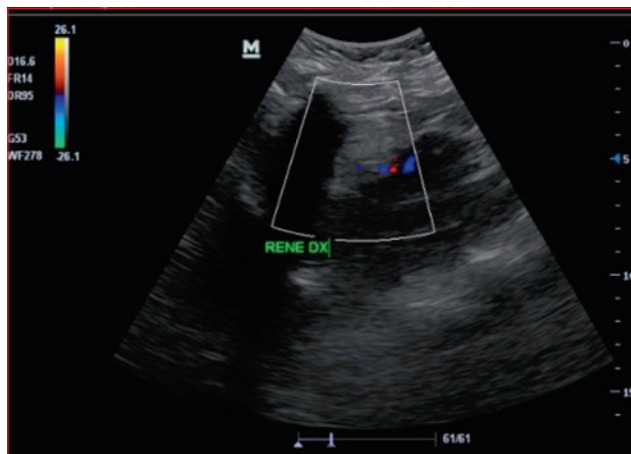


FIGURA 3.

Neoformazione renale destra. Scansione TC.



FIGURA 4.

Voluminosa neoformazione iperecogena mesorenale sinistra.

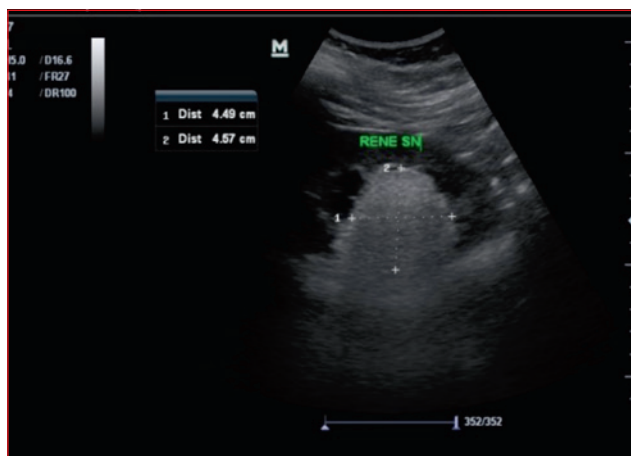


FIGURA 5.

Dilatazione calici renali a monte della lesione.

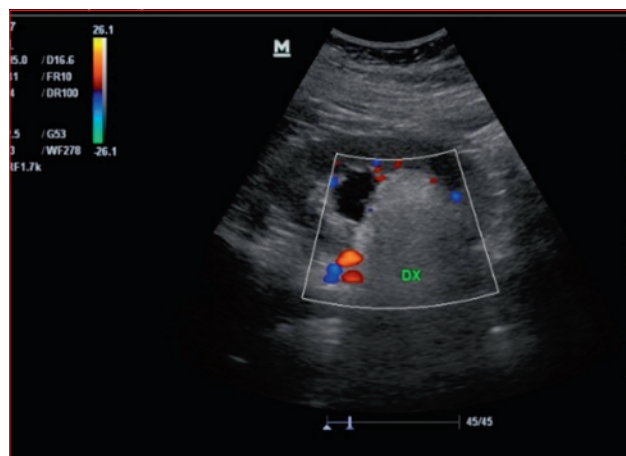


TABELLA 1.

Tumori renali benigni	Tumori renali maligni
Angiomiolipoma	Adenoarcinoma
Oncocitoma	Carcinoma midollare
Adenoma	Tumore di Wilms
Nefroma cistico multiloculare	Nefroblastoma
Emangioma	Linfoma, mieloma
	Metastasi

Sebbene l'ecogenicità suggerisse una lesione angiomiolipomatosa (Tab. II) le dimensioni imposero un approfondimento. L'esame TC risulta utile in questi casi per il potere dirimente; esso può infatti confermare e quantizzare la componente adiposa attraverso l'analisi dei valori di attenuazione propri del grasso (Fig. 7) ed escludere la presenza di linfonodi sospetti. L'assenza di infiltrazione renale o di organi circostanti e l'*enhancement* prolungato sono altri elementi rassicuranti meglio accertabili con esame TC.

FIGURA 6.

Dislocazione mediale uretere sn. Ricostruzione 3D.



FIGURA 7.

Analisi TC dei valori di attenuazione.



Nei casi in cui la componente adiposa sia poco rappresentata, sia in TC che in RM, non è possibile differenziare queste lesioni benigne dal tumore renale se non all'esame istologico.

Per fortuna l'esame TC con contrasto iodato fu sufficiente per confermare l'iniziale ipotesi ecografica dando ai nostri "incidentalomi renali"

TABELLA II.

L'angiomiolipoma è un amartoma costituito da tessuto adiposo, muscolare liscio e vasi sanguigni. Nel 20% dei casi si associa a sclerosi tuberosa e l'80% circa dei pazienti con sclerosi tuberosa presenta un'angiomiolipomatosi multipla. L'angiomiolipoma è una lesione benigna con crescita lenta. In ecografia appare come iperecogeno, di varia dimensione (dai 2 ai 10 cm), ha margini netti ed è generalmente contenuto nel parenchima renale anche se talvolta si presenta come esofitico.

Le diverse componenti istologiche dell'angiomiolipoma e la ricchezza di interfacce acustiche spiegano l'iperecogenicità, sovrapponibile o superiore al seno renale. L'angiomiolipoma non presenta segnale al CFM (*colour flow mode*) per la presenza di vasi sanguigni anomali per struttura. All'interno della lesione è possibile riscontrare anche aree ipoecogene che corrispondono a zone prevalentemente miomatose o prevalentemente vascolari o, in certi casi, a lacune emorragiche intralesionali. La presenza di queste disomogeneità ecostrutturali rende talora difficile la diagnosi differenziale con forme maligne.

TABELLA III.

L'utilizzo estensivo degli esami radiologici, e dell'ecografia in particolare, conduce sempre più spesso al riscontro di alterazioni anatomiche non sospettate all'inizio dell'iter diagnostico. Con il termine "incidentaloma" intendiamo un tumore riscontrato accidentalmente a seguito di accertamenti cui il paziente si sottopone per le ragioni più varie. Si tratta quindi di una categoria nosografica eterogenea che può essere usata per indicare neoformazioni diverse per sede e natura e sebbene il lessico medico usi questo termine in relazione alle neoformazioni surrenaliche, esso può essere esteso a tutti gli organi addominali, della testa e del collo.

mi renali" (Tab. III) il connotato di benignità. Tuttavia le complicanze emorragiche ed il possibile "effetto massa" (Fig. 6) nel caso di ulteriore incremento volumetrico, richiederanno uno stretto contatto con lo specialista urologo che deciderà sulla opportunità di un follow-up o di un trattamento chirurgico.

Oggi la mia paziente ha consapevolezza di qualcosa che avrebbe probabilmente scoperto molto più in là nel tempo ed io, una volta di più, mi convinco dell'utilità di un approccio ecografico nello studio del Medico di Medicina Generale.

Bibliografia di riferimento

Cholet C, Eiss D, Cohen D, et al. *Calcified renal angiomyolipoma: a case report.* Urology 2016;97:e7-8.

Prasad TV, Singh A, Das CJ, et al. *An unusually large renal angiomyolipoma peeping into the right atrium.* BMJ Case Rep 2016;2016. pii: bcr2016215673.

Sasiwimonphan K, Takahashi N, Leibovich BC, et al. *Small (< 4 cm) renal mass: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma utilizing MR imaging.* Radiology 2016;280:653.

Trelborg K, Nielsen TK, Østraat EØ, et al. *Laparoscopic cryoablation of angiomyolipomas in adolescents and young adults: a report of four cases associated with tuberous sclerosis and 1 case of sporadic origin.* J Pediatr Urol 2016;12:384.

Yamamoto R, Inoue T, Numakura K, et al. *[Extrarenal retroperitoneal angiomyolipoma masquerading as retroperitoneal liposarcoma: a report of two cases].* Hinyokika Kyo 2016;62:317-22.

I livelli di pratica ecografica in Medicina Generale

L'ecografia è una metodica in fase di grande diffusione in molte branche della medicina che è uscita da tempo dai confini dell'ambito radiologico essendo praticata routinariamente nella valutazione diagnostico-terapeutica di molte specialità mediche.

Anche nel setting della Medicina Generale l'ecografia, rappresentando una metodica di *imaging* di primo livello, costituisce un importante potenziamento degli strumenti di valutazione ed assume un ruolo primario nei percorsi diagnostici.

Il percorso di acquisizione di competenze ecografiche per la pratica del medico di medicina generale (MMG) comprende diversi livelli di conoscenza e capacità operative.

Prescrivere e/o esaminare, come avviene quotidianamente in ogni studio professionale di Medicina Generale, diversi esami ecografici, comporta, necessariamente, una competenza di appropriatezza prescrittiva e di capacità di interpretazione dell'esame e del referto che lo accompagna, rappresentando una nuova necessità formativa per la Medicina Generale in toto. Quindi un livello legato non a operatività diretta, ma ad aumento del livello di conoscenza di limiti e possibilità della metodica.

Inoltre, l'immissione sul mercato di apparecchi ecografici portatili e palmari, a costi contenuti, la tendenza alla riduzione dei prezzi degli ecografi, lo sviluppo di

un mercato dell'usato, il diffondersi delle forme associative e organizzative di maggiore complessità nell'ambito delle cure primarie (medicine di gruppo, case della salute), permettono, più che in passato, a molti MMG di dotare il proprio studio di un ecografo e utilizzare direttamente la metodica ecografica.

Di qui la necessità di un percorso formativo che associ ai livelli di maggiore conoscenza della metodica anche l'acquisizione di competenze per l'esecuzione diretta degli esami ecografici.

Ma quali gli obiettivi e i livelli di competenze da raggiungere per il MMG che intraprende un percorso formativo in campo ecografico?

Le richieste formative di un giovane medico ancora in fase di definizione del proprio futuro professionale e quelle di un maturo MMG con un'intensa attività assistenziale sono probabilmente diverse e richiedono una valutazione specifica per proporre una formazione rispondente ai bisogni professionali differenti.

In modo schematico riteniamo che i livelli di competenza che il MMG può porsi come obiettivi da raggiungere siano tre:

1° livello: competenza della semantica e nell'iconografia ecografica;

2° livello: capacità di eseguire una "visita eco integrata";

3° livello: capacità di eseguire un esame ecografico completo.

1° livello

Il MMG può seguire dei corsi formativi di breve durata (1-2 giorni) che consentiranno una immediata ricaduta positiva nella quotidiana attività lavorativa, permettendo di sviluppare competenze nella terminologia ecografica, nel riconoscimento delle immagini ecografiche dei vari organi e delle comuni patologie, di maturare un atteggiamento critico/analitico delle ecografie visionate, di acquisire consapevolezza delle potenzialità e dei limiti della metodica. Si tratta quindi di un potenziamento delle conoscenze senza necessità di acquisizione di competenze pratiche per l'esecuzione diretta degli esami ecografici.

2° livello

Il MMG che abbia interesse ad ampliare le proprie capacità diagnostiche, avendo un apparecchio ecografico in studio, può seguire dei corsi di formazione di breve durata (2-4 giorni) che consentiranno l'acquisizione di competenza nell'eseguire la cosiddetta "Visita Eco Integrata".

La Visita Eco Integrata è un completamento della normale visita con l'ausilio della metodica ecografica. Si esegue durante la visita, è di breve durata (bastano pochi minuti) e deve rispondere a semplici quesiti diagnostici (si vedano nelle Tabelle I-III le varie applicazioni diagnostiche).

TABELLA I.*Livelli di competenza del MMG in ecografia.*

1° Livello	Competenza nella terminologia e nella valutazione dell'iconografia ecografica
2° Livello	Competenza nell'esecuzione di una Visita Eco Integrata
3° Livello	Competenza nell'esecuzione di un esame ecografico completo

TABELLA II.*Sei domande sulla Visita Eco Integrata.*

Cos'è?	È un completamento della normale visita con l'ausilio della metodica ecografica
Chi la fa?	Il MMG che abbia interesse ad ampliare le proprie potenzialità diagnostiche
Quando si fa?	Durante la visita
In quanto tempo si fa?	È un'indagine rapida. Si esegue in pochi minuti perché deve rispondere a semplici quesiti diagnostici
Come si impara?	È di facile apprendimento. Il training prevede corsi formativi della durata di 1-2 giorni
A cosa serve?	A rispondere a specifici quesiti diagnostici.

TABELLA III.*Principali applicazioni diagnostiche della Visita Eco Integrata.*

Fegato	Epatomegalia-steatosi
Colecisti	Calcoli - idrope - colecistite acuta
Milza	Splenomegalia
Prostata	Ipertrofia
Vescica	Globo vescicale - residuo post minzionale - jet ureterali
Reni	Idronefrosi - calcoli
Aorta addominale	Aneurisma aorta addominale
Vena cava inferiore	Scompenso
Trombosi venosa profonda aa.ii.	CUS femoro-poplitea
Versamenti addominali	Peri-epatici, peri-splenici, sfondati retto-uterini e retto-vescicali
Versamenti pericardici	Valutazione sub-xifoidea
Versamenti pleurici	
Pneumotorace	
Versamento art. Ginocchio-anca	

3° livello

Alla fine di un percorso formativo teorico-pratico di durata medio-lunga il MMG che abbia maturato competenze che consentano l'esecuzione e la refertazione di un esame tecnicamente ed eticamente valido, può eseguire esami ecografici completi. L'esecuzione di ciascun esame poiché è impegnativa e di lunga durata, non può essere effettuata durante l'orario di ambulatorio ma necessita di tempo specificamente dedicato.

Nell'ambito delle attività dell'alta scuola di formazione della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie sono in corso di calendarizzazione corsi che permettono di acquisire la formazione necessaria per esercitare i livelli desiderati di pratica ecografica. Le informazioni in merito verranno diffuse mediante l'apposita sezione del sito istituzionale (www.simg.it).

La sarcopenia

Introduzione

Grazie ai progressi raggiunti in ambito sociale, medico e tecnologico l'aspettativa di vita è aumentata rispetto al passato raggiungendo in media gli 80 anni di età nei Paesi industrializzati. Questo ha comportato un aumento della popolazione anziana con una previsione per il 2050, secondo la *World Health Organization*, di almeno 2 miliardi di persone. A tal proposito e in un simile scenario è anche molto verosimile che si debba rivedere la soglia di età considerata anziana. In Europa, l'Italia è al secondo posto dopo la Germania per numero di anziani rispetto alla popolazione generale. Secondo dati Istat del 2007 circa

il 19,9% della popolazione totale ha più di 65 anni.

Il processo d'invecchiamento è responsabile di numerosi cambiamenti nel corpo umano, inclusa la perdita di massa muscolare. Seppure con un'ampia variabilità interindividuale, circa l'1-2% della massa muscolare viene persa ogni anno dopo la quinta decade per una riduzione totale compresa tra il 30 e il 50% all'età di 80 anni. Entro determinati limiti e in assenza di riduzione della forza e/o performance fisica, la perdita di massa muscolare non configura uno stato patologico. Per identificare invece tutti gli altri casi in cui è riscontrabile un impatto sulla qualità di vita e salute è stato coniato il termine di sarcopenia.

Definizione ed epidemiologia

La sarcopenia è una sindrome che si caratterizza per la progressiva e generalizzata perdita di massa, forza muscolare e/o performance che porta ad aumentato rischio di disabilità fisica, scarsa qualità di vita, cadute, numerose complicanze (fra cui molto importante l'osteosarcopenia) e morte.

Negli anziani risulta essere una condizione molto frequente. La prevalenza negli ultra 65enni è variabile in funzione della popolazione presa in considerazione e della metodica di screening utilizzata (Tab. I).

In generale, una prevalenza maggiore della sarcopenia la si osserva nei maschi, in

TABELLA I.

Prevalenza della sarcopenia riscontrata in diversi studi in relazione all'età dei pazienti e alla metodica di screening utilizzata.

Bibliografia	Metodi	Popolazione di riferimento	N	Età (anni)	Prevalenza
Baumgartner et al., 1998	Anthropometrics	Rosetta study	883	61-70 71-80 ≥ 80	13% 24% 50%
Morley et al., 2001	DXA	Rosetta study	199	< 70 ≥ 80	12% 30%
Janssen et al., 2002	BIA	Nhanes III	2,224 (m) 2,278 (f)	≥ 60 ≥ 60	7% 10%
Newman et al., 2003	DXA	Health ABC	1,435 (m) 1,549 (f)	70-79	20% 20%
Jansson et al., 2004	BIA	Cardiovascular Health Study	2,196 (m) 2,840 (f)	≥ 65	17% 11%

particolare se istituzionalizzati e con basso *Body Mass Index* (BMI).

Da un punto di vista clinico la sarcopenia conduce a diverse ricadute, tra cui le più rilevanti sono:

- riduzione della forza muscolare, sia dinamica che statica, con aumento del rischio di declino funzionale, disabilità e fragilità;
- riduzione della capacità di mantenimento dell'equilibrio con aumento del rischio di cadute e fratture;
- importanti conseguenze sul trofismo osseo, termoregolazione, produzione basale di energia, regolazione della composizione corporea, omeostasi glucidica.

Un recente studio condotto su 1.705 soggetti con età media di 77 anni (range 70-97 anni) ha dimostrato una forte associazione tra sarcopenia e aumentato rischio di disabilità (11,3%), istituzionalizzazione (11,2%) e mortalità (31,9%) rispetto ai pazienti non sarcopenici (Fig. 1).

Classificazione della sarcopenia

Essa è una condizione frequente nell'anziano ma la si può osservare anche negli individui più giovani. La sarcopenia può essere

TABELLA II.

Classificazione eziologica della sarcopenia.

Classificazione della sarcopenia in base alle cause	
Sarcopenia primitiva (sarcopenia età correlata)	Non è identificabile alcuna causa eccetto l'invecchiamento
Sarcopenia secondaria Sarcopenia attività-correlata Sarcopenia malattia-correlata Sarcopenia nutrizione-correlata	Immobilizzazione a letto, stile di vita sedentario

considerata "primitiva" (o età correlata) quando non è evidenziata alcuna causa se non l'invecchiamento, mentre è considerata "secondaria" quando una o più cause risultano identificabili (Tab. II).

Fisiopatologia della sarcopenia

Il trofismo muscolare è conseguenza di un equilibrio tra stimoli anabolici (insulina, esercizio, aminoacidi, IGFs, testosterone, adrenalina, GH) e stimoli catabolici (cortisolo, catecolamine, glucagone, citochine, esercizio intenso). Nell'anziano si è visto come tenda a esserci, associato al normale processo di invecchiamento, una prevalenza dello stato catabolico che diventa predominante qualora concomitino particolari

condizioni come la comorbidità. In questi casi anche la massa muscolare subisce gli effetti dello stato generale catabolico in cui si trova l'organismo.

Da un punto di vista fisiopatologico sono diversi i fattori che possono contribuire allo sviluppo della sarcopenia. Tra le principali cause riconosciute si annoverano:

- riduzione dei livelli degli ormoni sessuali;
- riduzione dei livelli dell'ormone della crescita e IGF-1;
- aumentata produzione di citochine (IL-1, IL-6, TNF- α , ...);
- alterazione dello stato ossido-riduttivo cellulare;
- cambiamenti neuromuscolari;
- inattività fisica;
- malnutrizione (in particolare il deficit protido-energetico).

Anche i farmaci possono svolgere un ruolo in senso protettivo o causativo sullo sviluppo della sarcopenia. Recentemente Campins et al. (2016) hanno evidenziato come statine, sulfaniluree e glinidi abbiano un potenziale effetto dannoso sul metabolismo muscolare mentre ACE-inibitori, incretine, allopurinolo, formoterolo e vitamina D possano svolgere un ruolo protettivo sulla funzionalità muscolare.

Il muscolo è costituito da diversi tipi di fibre muscolari, come le fibre lente (tipo I) e le fibre rapide (tipo IIa e IIb). Con l'invecchiamento e in particolare nei pazienti sarcopenici si ha una riduzione del diametro delle fibre muscolari oltre che una progressiva perdita di fibre rapide che si traduce, clinicamente, in una riduzione della forza, della coordinazione dei movimenti e della velocità del cammino. Questo accade poiché le fibre muscolari rapide perse vengono rimpiazzate da fibre lente a opera dei neuroni motori adiacenti (Fig. 2).

FIGURA 1.

Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per la mortalità in relazione alla presenza di sarcopenia (da Hirani et al., 2015, mod.).

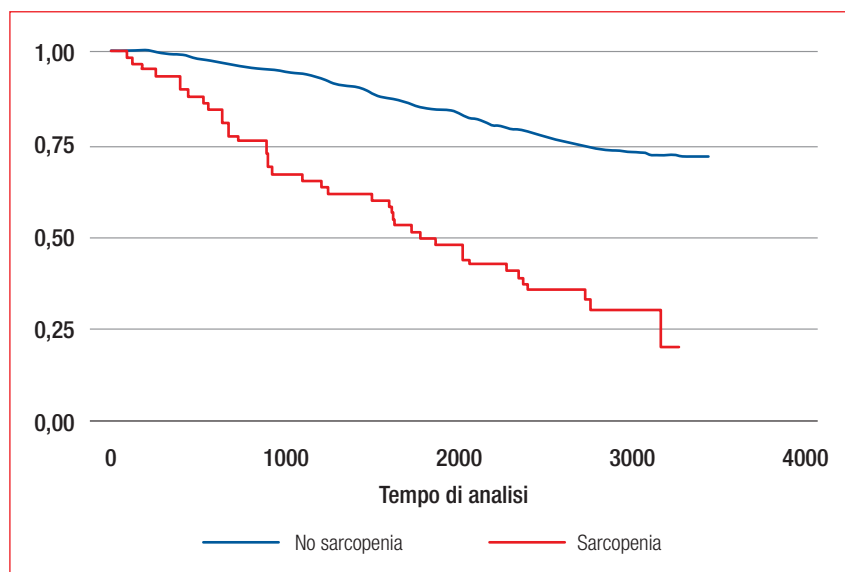
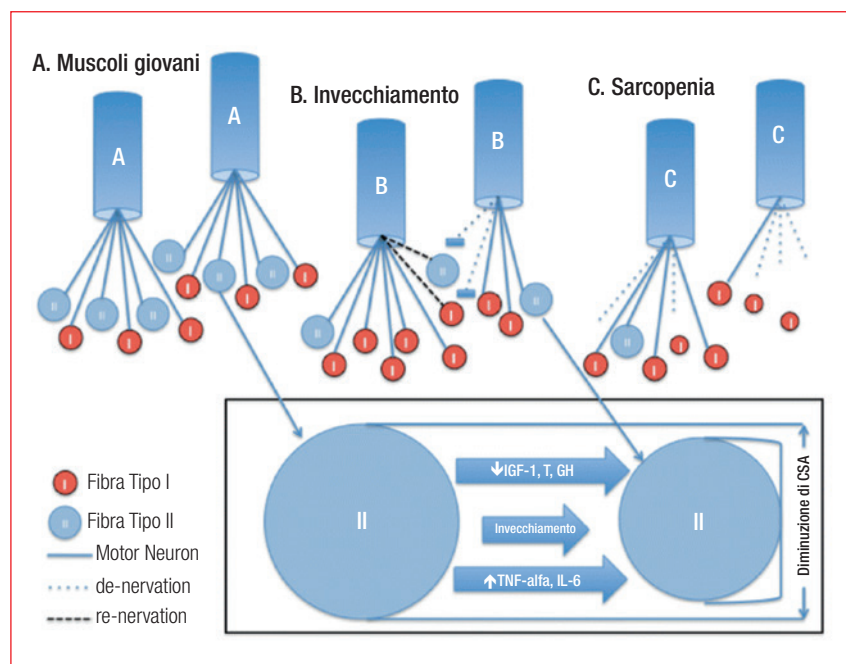


FIGURA 2.

Rimodellamento dell'unità motoria neuromuscolare (da Kung et al., 2013, mod.).



Per la valutazione della *massa muscolare* la bioimpedenziometria è una valida e riconosciuta alternativa alle metodiche più complesse e costose come la DEXA, la RM e la TAC. L'esame dura pochi minuti, è assolutamente indolore, sicuro e permette di conoscere la composizione corporea in termini di tessuto grasso, magro e contenuto d'acqua. Si basa sul principio che i tessuti ricchi in acqua ed elettroliti offrono minore resistenza al passaggio di una corrente elettrica rispetto, ad esempio, al tessuto adiposo. Esistono in commercio diverse

TABELLA III.

Criteri per la diagnosi di sarcopenia.

Presenza del criterio 1 più il criterio 2 o il criterio 3
1. Ridotta massa muscolare 2. Ridotta forza muscolare 3. Ridotta performance fisica

Ma data proprio la natura dinamica del rimodellamento neuromuscolare si è visto come anche il muscolo del soggetto anziano, sotto determinati stimoli, mantenga la capacità di rispondere e di adeguarsi al nuovo stato richiesto. Tanto è vero che si è dimostrato come anche solo lo stile di vita possa influire notevolmente sullo sviluppo della massa muscolare (Fig. 3).

È proprio dalla reversibilità dei processi che portano alla sarcopenia che deriva la possibilità di un intervento terapeutico (e ancor più preventivo) efficace.

Diagnosi di sarcopenia

Il "The European Working Group on Sarcopenia in Older People" (EWGSOP) raccomanda, per la diagnosi di sarcopenia, la contemporanea presenza di perdita di massa muscolare associata a ridotta forza muscolare o performance (Tab. III).

Per valutare questi criteri esistono diversi metodi che differiscono in termini di sensibilità ma anche di costi d'esecuzione e che rendono conto delle percentuali variabili di prevalenza della sarcopenia che si riscontrano nei vari studi. Uno schema delle varie metodiche è rappresentato nella Tabella IV.

FIGURA 3.

Diversa rappresentazione della massa muscolare della coscia in un soggetto di 40 anni (A), in un anziano sarcopenico di 70 anni (B), in un corridore di 66 anni (C) e in un agricoltore di 76 anni (D).

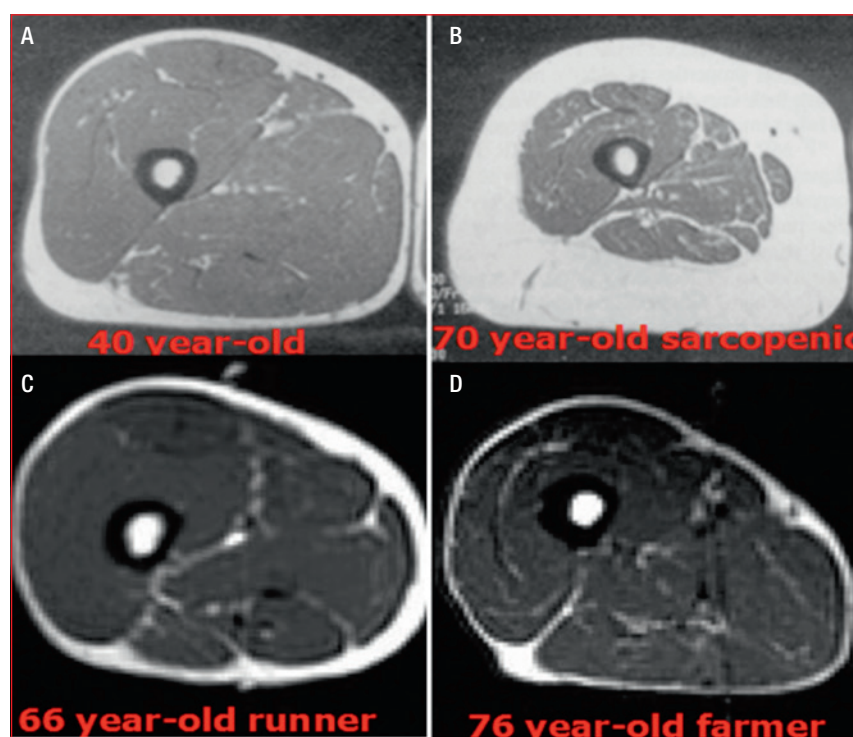


TABELLA IV.

Metodiche per la valutazione della massa, forza e performance muscolare disponibili nella pratica clinica e nella ricerca.

Variabile	Ricerca	Pratica clinica
Massa muscolare	Tomografia computerizzata (CT) Risonanza magnetica per immagini (MRI) Densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi x (DXA) Analisi bioimpedenza (BIA) Potassio totale o parziale dei tessuti molli senza grassi	BIA DEXA Antropometria
Forza muscolare	Forza di presa Flessione/estensione del ginocchio Picco di flusso espiratorio	Forza di presa
Prestazioni fisiche	Short Physical Performance Battery (SPPB) Velocità di cammino usuale Timed get-up-and-go test Stair Climb Power Test (SCPT)	SPPB Velocità di cammino usuale Get-up-and-go test

apparecchiature in grado di fornire informazioni più o meno complete a seconda delle singole caratteristiche dello strumento. Tra i vari dati è quindi possibile ottenere la massa muscolare, dato essenziale per la diagnosi di sarcopenia. Il risultato viene poi confrontato con i valori di riferimento ottenuti secondo formule di normalizzazione per razza, età, sesso e peso.

La *forza muscolare* viene comunemente misurata attraverso l'*HandGrip* (dinamometro), un semplice strumento che permette di valutare la forza sviluppata dalla prensione della mano. In genere si eseguono tre prove delle quali si sceglie quella migliore. Il risultato è confrontato con valori soglia calcolati secondo età, sesso e BMI.

La *performance fisica* può essere valutata attraverso il test della velocità del cammino, di rapida e semplice esecuzione.

Questi test possono essere eseguiti secondo il *flow-chart* diagnostico proposto dalla EWGSOP, come mostrato nella Figura 4.

Marker biochimici di sarcopenia

Diversi marker biochimici hanno mostrato una forte associazione con la sarcopenia tra cui, ad esempio, bassi livelli di vitamina D, IGF-1 e diidroepiandrosterone (DHEA) e alti livelli di paratormone, proteina C reattiva, TNF- α e IL-6. Oltre a questi, recentemente,

anche altri indici sono stati visti correlare in maniera significativa con la ridotta massa, forza e performance muscolare come i prodotti avanzati della glicazione (AGEs) e il peptide N-terminale del procollagene tipo III (P3NP). Tuttavia, a oggi, non è stato identificato un marker specifico e sensibile di sarcopenia che ne permetta una rapida e precoce diagnosi.

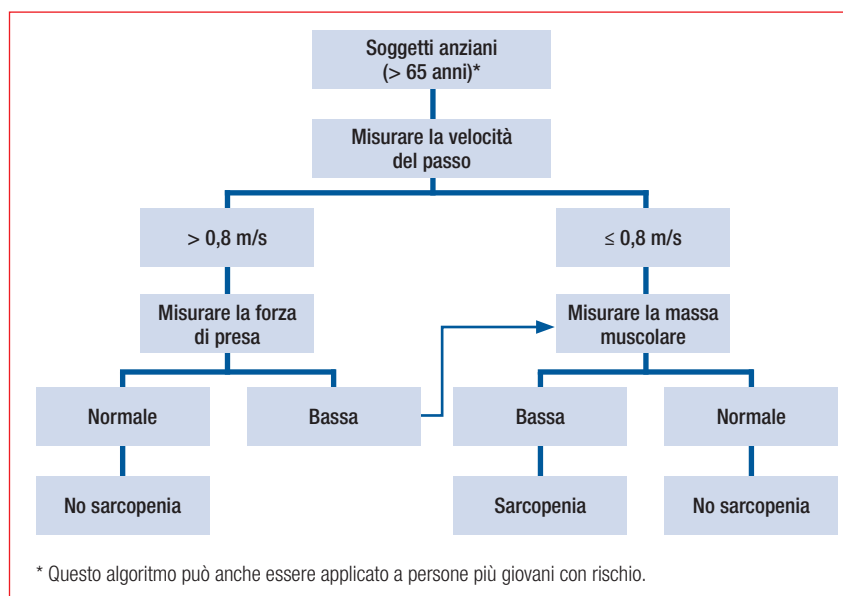
Inquadramento clinico

I principali sintomi che legati alla sarcopenia sono la debolezza e l'affaticamento muscolare. Non riguarda solo il paziente allettato ma anche la persona che conserva ancora l'autonomia funzionale. Per cui, in quest'ultimo caso, il paziente farà fatica a salire le scale, a portare carichi e lamenterà facile affaticabilità anche per percorrere tragitti di breve durata. Tale condizione non riguarda solo il paziente magro o apparentemente denutrito poiché anche un paziente obeso e con un BMI aumentato può presentare una riduzione della massa muscolare. Questo quadro clinico prende il nome di *obesità sarcopenica*. L'obesità sarcopenica aumenta il rischio cardiovascolare per gli effetti metabolici sfavorevoli dell'aumentata componente adiposa viscerale.

Essendo il tessuto muscolare uno dei maggiori contribuenti all'azione periferica dell'insulina sulla captazione del glucosio circolante, il paziente sarcopenico presenta anche un quadro di insulino-resistenza che, a sua volta, può contribuire a instaurare e mantenere circoli metabolici dannosi.

FIGURA 4.

Flow-chart proposto dalla EWGSOP per lo screening e la diagnosi di sarcopenia (da Cruz-Jentoft et al., 2010, mod.).



Sarcopenia e fragilità

La sarcopenia è considerata una componente chiave della *fragilità* poiché, agendo sulla riduzione della massa e potenza muscolare, causa una ridotta performance fisica con conseguente riduzione della velocità del cammino fino alla ipo/immobilità (Fig. 5).

La fragilità è la più problematica espressione dell'invecchiamento caratterizzata da uno stato di vulnerabilità a un qualsiasi evento stressogeno. Essa è dovuta alla ridotta riserva omeostatica dell'organismo che consegue al declino funzionale di diversi sistemi fisiologici nel corso della vita.

Questi cambiamenti fanno sì che la persona fragile risulti esposta a risposte sproporzionate rispetto all'evento scatenante portando a importanti ricadute sul piano socio-sanitario.

È infatti dimostrato come la fragilità si associ a un aumentato rischio di outcome negativi come cadute, delirium, disabilità, istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte.

Prevenzione e trattamento

Data la patogenesi multifattoriale della sarcopenia e la scarsa conoscenza delle interazioni esistenti tra i vari fattori causali, un approccio globale e standardizzato per la prevenzione e la terapia di tale condizione non esiste.

È ormai universalmente accettato e riconosciuto che seguire un regime alimentare

equilibrato e completo (dieta mediterranea) e praticare regolare attività fisica abbiano un ruolo fondamentale sulla prevenzione della sarcopenia. In particolare, negli anziani, evidenze scientifiche suggeriscono che il fabbisogno proteico nella dieta sia aumentato rispetto ai 0,8 g/kg richiesti per l'adulto. È invece molto frequente notare con l'aumentare dell'età una progressiva riduzione dell'introito proteico. In questi casi può essere considerata l'integrazione proteica attraverso la somministrazione di proteine intere o aminoacidi essenziali. Diversi studi hanno dimostrato di come siano importanti non solo la quantità somministrata ma anche la modalità di somministrazione e la suddivisione nella giornata. Gli aminoacidi hanno una maggiore capacità di stimolare la sintesi proteica dopo assunzione per via orale o endovenosa rispetto all'integrazione nella dieta di proteine intere. Inoltre sono direttamente utilizzabili dall'organismo senza necessità di ulteriori passaggi metabolici. I loro effetti dipendono però dal momento della somministrazione: se somministrati prima dell'attività fisica vengono utilizzati prevalentemente come substrati energetici mentre se assunti dopo l'esercizio contribuiscono principalmente alla riparazione muscolare. Esistono in commercio diverse formulazioni sia orali, come compresse, bustine o gelatine per i pazienti disfagici, che per uso endovenoso. L'effetto sistemico della somministrazione di aminoaci-

di essenziali è dimostrato essere ben più ampio potendo influire sul metabolismo glicidico e sull'insulino-resistenza. Anche l'integrazione con vitamina D è ritenuta importante. Più controverso è invece il ricorso alle terapie ormonali, ad esempio con estrogeni e DHEA.

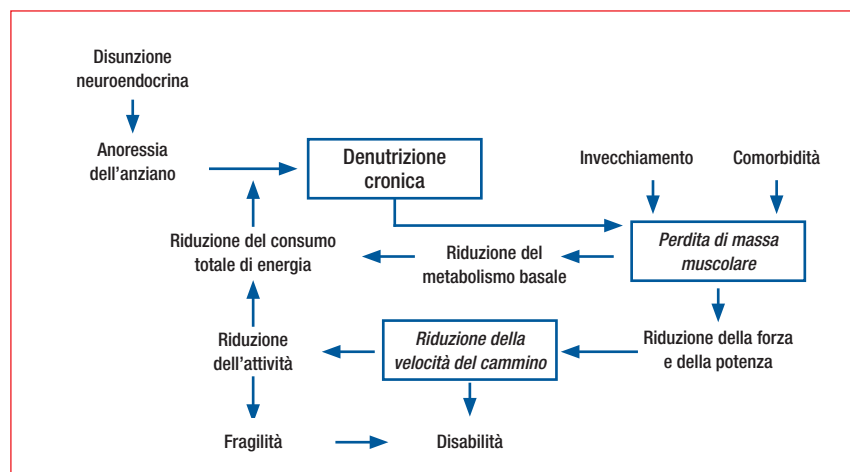
L'esercizio ha un ruolo chiave nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia e, a oggi, risulta essere l'approccio più efficace. Attraverso lo stimolo dato dall'attività fisica si attivano a livello muscolare numerose *pathway* che convergono verso vie anaboliche con conseguenze positive sul trofismo e sulla qualità muscolare. In particolare, sono gli esercizi di resistenza di moderata intensità a sortire i maggiori risultati nei soggetti anziani e/o sarcopenici. Un esercizio particolarmente intenso non apporta ulteriori benefici se non, addirittura, risultare invece dannoso.

Proprio per la natura poliedrica della sarcopenia, il miglior approccio terapeutico non può che essere multidisciplinare richiedendo una collaborazione tra diverse figure specialistiche come il geriatra, l'internista, il fisiatra, il medico di medicina generale, il nutrizionista, il fisioterapista, il motricista.

Presso il Centro di Diagnosi e Cura della Sarcopenia dell'Università di Foggia (Centro di Ricerca in Medicina dell'Invecchiamento, CeRMI), opera una rete assistenziale mirata all'inquadramento globale del paziente e all'impostazione di un piano terapeutico medico-riabilitativo personalizzato. Il paziente, alla sua prima visita, viene inquadrato attraverso la Valutazione Multidimensionale che prevede, nello specifico, oltre alla visita medica geriatrico-internistica e fisiatrica anche l'esecuzione della bioimpedenziometria, dell'HandGrip e in casi specifici anche della spirometria, oltre a una serie di test psicometrici atti a valutare le performance fisiche. Risulta invece in via di sviluppo, come promettente metodica di facile utilizzo e accessibilità, l'ecografia muscolare che per ora svolge un ruolo solo nella ricerca clinica applicata. La forza e la resistenza muscolare vengono inoltre valutati anche attraverso uno specifico strumento in grado di eseguire un test isocinetico, presente in Puglia in un solo altro Centro. Anche l'aspetto nutrizionale è importante e non

FIGURA 5.

Legame fisiopatologico tra fragilità e sarcopenia (da Singh et al., 2008, mod.).



solo inteso come integrazione proteica. Infatti, spesso, i pazienti anziani hanno un regime alimentare non equilibrato e una valutazione nutrizionale con il consiglio di una dieta specifica sono fondamentali. Una volta ottenute tutte le informazioni anamnestiche e cliniche necessarie viene consigliato un piano riabilitativo personalizzato che tiene conto anche di eventuali condizioni cliniche che possano limitare o controindicare determinati esercizi. Così, a seconda del singolo paziente, vengono consigliati esercizi da eseguire in palestra o a casa oppure vengono prescritti cicli riabilitativi da eseguire in regime ambulatoriale attraverso uno specifico macchinario. Il follow-up prevede un controllo periodico ambulatoriale con rivalutazione delle performance fisiche per monitorare i progressi e apportare eventuali modifiche dei piani riabilitativi.

Conclusioni

La sarcopenia è una condizione morbosa che coinvolge la muscolatura scheletrica ma che ha ricadute a livello multisistemico. È un processo ad andamento cronico ma reversibile

oltre che prevenibile. L'approccio più efficace consiste nell'esercizio fisico opportunamente integrato dalla supplementazione nutrizionale, in particolare con aminoacidi essenziali. Il nostro auspicio è che vengano intensificati gli sforzi nella prevenzione, attraverso modifiche dello stile di vita, e nell'esecuzione di screening per una diagnosi precoce della sarcopenia, una condizione patologica tanto sottostimata quanto diffusa.

Bibliografia di riferimento

- Abellan Van Kan G, Cderbaum JM, Cesari M, et al. *Sarcopenia: biomarkers and imaging (international conference on sarcopenia research)*. J Nutr Health Aging 2011;15:834-46.
- Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, et al. *Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools*. Exp Gerontol 2014;61:31-7.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. Lancet 2013;381:752-62.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. *Sarcopenia: European Consensus on definition and diagnosis*. Age Ageing 2010;39:412-23.
- Ershler WB. *A grippig reality: oxidative stress, inflammation and the pathway to frailty*. J Appl Physiol (1985) 2007;103:3-5.
- Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. *Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current consensus definition: prevalence, etiology and consequences. International working group on sarcopenia*. J Am Med Dir Assoc 2011;12:249-56.
- Hirani V, Blyth F, Naganathan V, et al. *Sarcopenia Is Associated With Incident Disability, Institutionalization, and Mortality in Community-Dwelling Older Men*. JAMA 2015;16:607-13.
- Janssen I. *Sarcopenia*. In: Bales CW, Ritchie CS, editors. *Handbook of Clinical Nutrition and Aging*. 2nd ed. Springer 2009, pp. 183-205.
- Kung TA, Cederna PS, van der Meulen JH, et al. *Motor unit changes seen with skeletal muscle sarcopenia in oldest old rats*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69:657-65.
- Campins L, Camps M, Riera A, et al. *Oral drugs related with muscle wasting and sarcopenia. A review*. Pharmacology 2017; 99:1-8.
- Senin U. *Paziente anziano - Paziente geriatrico. Medicina della complessità*. Edises 2013.
- Singh M, Alexander K, Roger VL, et al. *Frailty and its potential relevance to cardiovascular care*. Mayo Clin Proc 2008;83:114-53.
- Trends in aging*. United State and worldwide. Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2003.

Società Italiana di Medicina



Generale e delle Cure Primarie



ANCONA, 13 MAGGIO 2017

• MOLE VANVITELLIANA •

7^o CONGRESSO INTERREGIONALE SIMG

ABRUZZO • MARCHE • UMBRIA

**CURE PRIMARIE TRA ESSERE E DIVENIRE:
I CONTENUTI E GLI STRUMENTI DELLA SIMG**

SEDE

MOLE VANVITELLIANA
Banchina Nazario Sauro, 28
60121 Ancona

PRESIDENTI DEL CONGRESSO

Claudio Cricelli
Dario Bartolucci

COMITATO SCIENTIFICO

Dario Bartolucci
Italo Paolini
Damiano Parretti
Alessandro Rossi
Enzo Ubaldi
Lucio Zinni

COMITATO ORGANIZZATORE

Marilena Capriotti
Luciano Caraceni
Massimo Covanti
Danilo De Santi
Luciano Giacci
Piero Grilli
Luciano Lippa
Gabriella Salladini
Renato Seller
Giorgio Sensini
Carlo Stramenga

SEGRETERIA SCIENTIFICA



SIMG

Via del Pignoncino, 9/11
50142 Firenze
Tel. 055 700027 - Fax 055 7130315
segreteria@simg.it
www.simg.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



AIM Group International
Sede di Firenze

Viale G. Mazzini, 70
50132 Firenze
Tel. 055 23388.1
Fax 055 3906910

simgcentro2017@aimgroup.eu
www.aimgroupinternational.com



SOMMARIO

Epidemiologia delle disglycemie tra i pazienti in carico alla Medicina Generale

a cura del
Dott. Domenico Pasculli
pag. 2

Infezione da virus dell'epatite C: opportunità per un'individuazione tempestiva nell'ambito delle Cure Primarie

tratto da
"European Journal of
Gastroenterology &
Hepatology"
pag. 6

Progetti Internazionali e Team Operativo

pag. 6

Come accedere al Database HS per Ricerche, Analisi e Studi

pag. 7

ANALISI IN
MEDICINA
GENERALE**Epidemiologia delle disglycemie tra i pazienti in carico alla Medicina Generale**

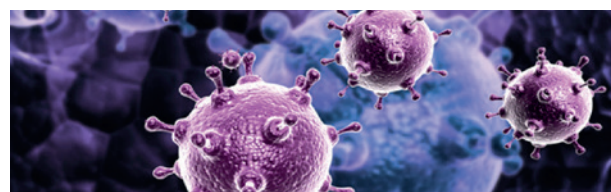
Le alterazioni del metabolismo glucidico o disglycemie, dall'American Diabetes Association (ADA) definite prediabete, sono condizioni intermedie fra lo stato di normalità e il diabete di tipo 2. Allorquando i valori di glicemia a digiuno sono compresi tra 100 e 125 mg/dl, la condizione disglycemica è definita "alterata glicemia a digiuno" o IFG (Impaired Fasting Glucose)...



continua a pagina 2

RICERCA
INTERNAZIONALE**Infezione da virus dell'epatite C: opportunità per un'individuazione tempestiva nell'ambito delle Cure Primarie**

Negli ultimi anni si è assistito a una vera e propria rivoluzione del trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) in quanto, accanto alla terapia con interferone pegilato e ribavirina, si sono aggiunti i farmaci antivirali diretti di nuova generazione. Se da un lato queste nuove terapie hanno consentito di raggiungere obiettivi di cura sorprendenti, dall'altro hanno posto problematiche di sostenibilità economica per i Sistemi Sanitari...



continua a pagina 6

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 delle disglicemie tra i pazienti in carico alla Medicina Generale

A cura del Dott. Domenico Pasculli

PREMESSA

Le alterazioni del metabolismo glucidico o disglicemie, dall'American Diabetes Association (ADA) definite prediabete, **sono condizioni intermedie fra lo stato di normalità e il diabete di tipo 2**. Allorquando i valori di glicemia a digiuno sono compresi tra 100 e 125 mg/dl, la condizione disglicemica è definita **"alterata glicemia a digiuno" o IFG (Impaired Fasting Glucose)**. Inoltre, poiché una normale risposta al carico orale di glucosio è caratterizzata da valori di glicemia alla seconda ora inferiori a 140 mg/dl, è possibile parlare di **"ridotta tolleranza al glucosio" o IGT (Impaired Glucose Tolerance)**, quando i valori alla seconda ora del carico orale di glucosio sono compresi fra 140 e 199 mg/dl. A tali valori soglia, più recentemente, si è aggiunto il criterio proposto dall'ADA, secondo il quale si può parlare di intolleranza glucidica in presenza di valori di emoglobina glicata (HbA1c) compresi fra 39 e 42 mmol/mol (5,7 e 6,4%), solo se il dosaggio è standardizzato e allineato al sistema IFCC.

Sebbene sia stato dimostrato che la progressione dalla disglicemia al diabete possa impiegare diversi anni, occorre considerare che circa il 70% dei soggetti con alterato metabolismo glucidico svilupperà il diabete. **IFG e IGT rappresentano dunque un importante fattore di rischio per la comparsa di diabete e delle complicanze ad esso associate; pur essendo entrambe precursori del diabete, riconoscono due differenti meccanismi fisiopatologici e possono non essere sempre presenti contemporaneamente nello stesso individuo.** Esse sono

condizioni di insulino-resistenza, mentre nella IFG vi è resistenza insulinica epatica con normale sensibilità insulinica a livello muscolare, nella IGT avviene il fenomeno contrario. Nei soggetti in cui le due condizioni sono presenti contemporaneamente la resistenza insulinica è presente a livello sia epatico sia muscolare, configurandosi così una situazione di maggiore gravità. Le due condizioni divergono anche per quel che concerne il deficit di secrezione insulinica: nella IFG vi è una riduzione della fase precoce della risposta insulinica, mentre nei soggetti con IGT la compromissione della secrezione insulinica interessa sia la fase precoce sia quella tardiva. Queste diverse caratteristiche metaboliche sono alla base del diverso profilo glicemico del carico di glucosio osservato nelle due condizioni: nella IFG si assiste a un incremento della glicemia superiore a quello osservato nei normo-tolleranti durante i primi 60 minuti dell'OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) e a un successivo ritorno alla normalità dopo 120 minuti, mentre nei soggetti con IGT, la glicemia aumenta dopo 60 minuti e rimane elevata dopo 120 minuti. I soggetti con disglicemia combinata mostrano, come è logico attendersi, valori di glicemia più elevati a ogni tempo dell'OGTT. **Nel mondo si stima che la prevalenza di soggetti con intolleranza glucidica sia destinata ad aumentare, in particolare tra i soggetti di età compresa tra 20 e 79 anni, e interesserà circa l'11% della popolazione.** Se tali soggetti ad alto rischio di sviluppare il diabete si sommano a quelli con diagnosi conclamata, si stima che nel 2030 un miliardo di soggetti, nel mondo,

saranno portatori di una forma più o meno grave di disordine del metabolismo del glucosio. Il contrasto a quella che si va ormai contestualizzando come una nuova epidemia deve essere tempestivo in modo da prevenire o quanto meno ritardare la progressione a diabete; In tale direzione le condizioni disglicemiche in particolare sono fattori di rischio facilmente rilevabili nella popolazione generale, inoltre esse sono modificabili e essi stessi prevenibili con interventi precoci sugli stili di vita. In tale contesto **la Medicina Generale svolge un ruolo di importanza strategica e del tutto peculiare**; Il medico di medicina generale può infatti intervenire proattivamente sui pazienti a rischio, anche sui più giovani, **può identificare e trattare le condizioni di alterato metabolismo glucidico, può attuare le strategie necessarie a evitare o ritardare la progressione a diabete di tipo 2.** Assume rilevanza a tal proposito l'analisi della prevalenza delle disglicemie e degli altri fattori di rischio noti tra i pazienti senza diagnosi di diabete, valutata mediante **i dati del database Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database (HS), al fine di quantificare il loro impatto nella pratica clinica della Medicina Generale Italiana.**

COSTRUZIONE DEGLI INDICATORI

All'interno della popolazione attiva al 31/12/2014, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori. **Prevalenza (%) di IFG (Impaired Fasting Glucose) in assenza di diabete**

calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una diagnosi IFG (ICD9 CM: 790.2/02, 790.2/03) e senza diagnosi di diabete mellito di tipo 2 (ICD9 CM: 250.xx) nel 2014;
- **denominatore:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2014.

Prevalenza (%) di IGT (Impaired Glucose Tolerance) in assenza di diabete

calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una diagnosi IGT (ICD9 CM: 790.2/00, 790.2/01) e senza diagnosi di diabete mellito di tipo 2 (ICD9 CM: 250.xx) nel 2014;
- **denominatore:** numero

di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2014.

Quota (%) dei principali fattori di rischio per il diabete mellito di tipo 2 tra i pazienti senza diagnosi di diabete

calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con almeno uno dei seguenti fattori di rischio per il diabete mellito di tipo 2:
1. IFG/IGT (ICD9 CM: 790.xx) o glicemia tra 100 e 125 mg/dl
 2. BMI ≥ 25
 3. Ipertensione arteriosa (ICD9 CM: 401.xx - 405.xx)
 4. Familiarità di diabete I grado (genitori, figli, germani)
 5. Trigliceridi ≥ 250 mg/dl
 6. Colesterolo HDL ≤ 35 mg/dl
 7. Diabete gestazionale (ICD9 CM: 648.8)

- **denominatore:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2014 e senza diabete mellito di tipo 2 (ICD9 CM: 250.xx)

Tutte le analisi sono state stratificate per sesso, età e localizzazione geografica, distinta in Nord-Ovest, Nord-Est, Centro, Sud e Isole.

RISULTATI DELL'ANALISI

Dalla popolazione di 1.095.948 assistiti degli 800 MMG ricercatori HS al 31/12/2014, sono stati identificati 27.422 pazienti con IFG (Impaired Fasting Glucose) in assenza di diabete mellito di tipo 2 e 9.775 soggetti con IGT

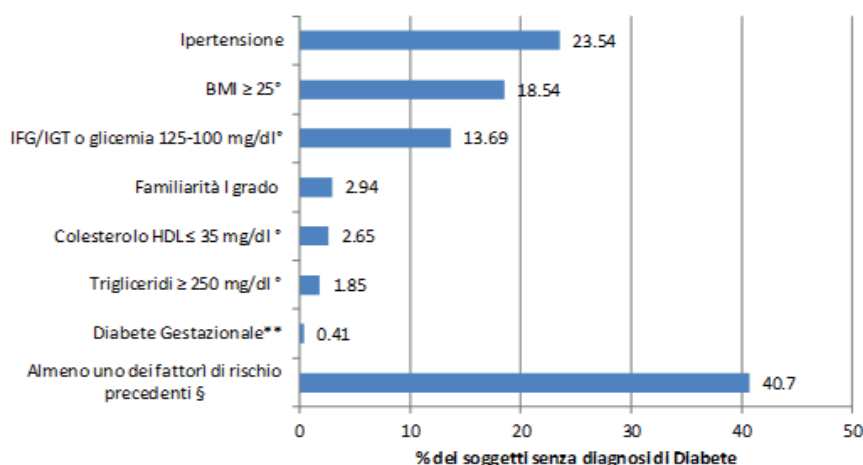
Tabella 1. Prevalenza (%) di IFG (alterata glicemia a digiuno) in assenza di diabete (ICD9 790.2/02, 790.2/03) al 31/12/2014 nella popolazione attiva del campione degli 800 medici Health Search – IMS HEALTH LPD. Distribuzione per sesso, fasce di età e area geografica

	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Fasce d'età						
15-24	94	0,17	97	0,19	191	0,18
25-34	262	0,36	200	0,27	462	0,31
35-44	926	0,99	604	0,63	1530	0,80
45-54	2628	2,64	1644	1,58	4272	2,10
55-64	4067	5,02	2782	3,31	6849	4,15
65-74	4382	6,56	3384	4,73	7766	5,61
75-84	2488	5,92	2540	4,40	5028	5,04
≥ 85	516	3,81	808	2,80	1324	3,12
Area geografica						
Nord-Ovest	4480	3,18	3255	2,19	7735	2,67
Nord-Est	3559	3,63	2774	2,55	6333	3,07
Centro	1997	2,08	1499	1,41	3496	1,72
Sud/Isole	5327	2,78	4531	2,20	9858	2,48
TOTALE	15363	2,92	12059	2,12	27422	2,50

	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Fasce d'età						
15-24	22	0,04	42	0,08	64	0,06
25-34	92	0,13	124	0,17	216	0,15
35-44	255	0,27	284	0,29	539	0,28
45-54	826	0,83	577	0,55	1403	0,69
55-64	1337	1,65	937	1,11	2274	1,38
65-74	1585	2,37	1205	1,68	2790	2,02
75-84	942	2,24	973	1,68	1915	1,92
≥ 85	230	1,70	344	1,19	574	1,35
Area geografica						
Nord-Ovest	1397	0,99	1134	0,76	2531	0,87
Nord-Est	1363	1,39	1078	0,99	2441	1,18
Centro	726	0,76	655	0,61	1381	0,68
Sud/Isole	1803	0,94	1619	0,77	3422	0,86
TOTALE	5289	1,01	4486	0,79	9775	0,89

Tabella 2. Prevalenza (%) di IGT (alterata tolleranza al glucosio) in assenza di diabete (ICD9 790.2/00, 790.2/01) al 31/12/2014 nella popolazione attiva del campione degli 800 medici Health Search – IMS HEALTH LPD. Distribuzione per sesso, fasce di età e area geografica

Figura 1. Prevalenza (%) di fattori di rischio per diabete nella popolazione senza diagnosi di Diabete (ICD9 250.xx escluso 250.x1 e 250.x3) al 31/12/2014 in carico agli 800 medici Health Search – IMS HEALTH LPD



*accertamenti registrati negli ultimi cinque anni (valore dell'ultima registrazione)

**valutato tra le donne con età compresa tra 15 e 54 anni

§escluso diabete gestazionale

(Impaired Glucose Tolerance) sempre in assenza di diabete mellito di tipo 2. **La prevalenza di IFG in assenza di diabete mellito di tipo 2 è risultata pari al 2,50%**, con valori più elevati tra i maschi rispetto alle femmine (2,92% vs. 2,12%). Le stime di prevalenza mostrano un incremento all'aumentare dell'età, raggiungendo il picco massimo nella fascia 65-74 anni (5,61%). Inoltre, i pazienti residenti nel Nord-Est presentano una prevalenza di IFG superiore alle altre zone (3,07%), seguiti dalla popolazione del Nord-Ovest (2,67%), da quella del Sud e Isole (2,48%) e dal Centro (1,72%) (**Tabella 1**).

La prevalenza di IGT in assenza di diabete mellito di tipo 2 è stata di 0,89%, con valori sempre maggiori tra gli uomini rispetto alle donne (1,01% vs. 0,79%). Anche in questo caso si nota un incremento della prevalenza al crescere dell'età e un picco tra i soggetti con 65-74 anni (2,02%). L'analisi per area geografica mostra che la prevalenza più elevata è riscontrabile al Nord-Est (1,18%), seguito dal Nord-Ovest (0,87%), dal Sud e Isole (0,86%) e dal Centro (0,68%) (**Tabella 2**). Studiando i fattori di rischio per il diabete tra i soggetti senza una diagnosi conclamata di questa patologia, pari a una popolazione

di 1.017.889 soggetti, si nota che **le condizioni disglicemiche rappresentano il terzo fattore in termini di frequenza (13,69%)**, preceduto solo da ipertensione (23,54%) e da un valore di BMI ≥ 25 (18,54%). Altri fattori di rischio, presenti in una quota inferiore al 3% tra i pazienti senza diabete, in ordine decrescente, sono: la familiarità di I grado, un valore di colesterolo HDL ≤ 35 mg/dl e un valore di trigliceridi ≥ 250 mg/dl.

Complessivamente, il 40,7% della popolazione senza una diagnosi di diabete mellito di tipo 2 presenta almeno uno dei fattori di rischio sopra elencati.

A questi fattori di rischio, nella popolazione di donne in età fertile (15-45 anni), va aggiunto anche il diabete gestazionale che interessa lo 0,41% di questa popolazione (**Figura 1**).

IL PARERE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

La diagnosi clinica di diabete mellito di tipo 2 è solitamente preceduta da una lunga fase asintomatica caratterizzata da alterazioni della glicemia (comunque al di sotto della soglia diagnostica per diabete), insulino-resistenza, deficit variabile della secrezione insulinica. L'aumento relativamente precoce della

glicemia, pur modesto, è tuttavia tale da determinare danni a livello dei tessuti bersaglio dando ragione della non infrequente presenza di complicanze micro- o macro-vascolari già al momento della diagnosi clinica di diabete.

L'identificazione tempestiva dei pazienti a rischio medio-alto di progressione, attuata con screening selettivo opportunistico o di popolazione (in ambito di medicina di iniziativa), permette di intervenire precocemente sui fattori di rischio modificabili in modo da evitare/ritardare la diagnosi clinica di diabete e le sue complicanze. Il MMG ha un ruolo strategico e del tutto peculiare nella lotta al diabete mellito di tipo 2; egli gioca in attacco; in quanto conosce bene i suoi assistiti con i quali ha un rapporto longitudinale e possiede gli strumenti per identificare e definire la parte sommersa dell'iceberg diabete, ossia la popolazione con i fattori di rischio noti e in particolare quelli suscettibili di cambiamento.

La cartella clinica è lo strumento fondamentale per attuare interventi di prevenzione del diabete e non solo, ma deve contenere dati completi, corretti e periodicamente aggiornati. L'analisi dei dati clinici registrati permette di identificare agevolmente i soggetti a più alto rischio di diabete mellito di tipo 2 sui quali intervenire, ad esempio con il counselling motivazionale. Numerose evidenze scientifiche hanno infatti dimostrato che programmi di modifica dello stile di vita focalizzati sulla perdita di peso, sull'aumento dell'attività fisica e sulle modifiche dell'apporto energetico influiscono sulle condizioni disglicemiche e possono ridurre il rischio di manifestare il diabete di tipo 2.

L'analisi sulla popolazione generale non diabetica presente nel Database Health Search evidenzia una prevalenza del 13,69% di "IFG/IGT o glicemia a digiuno compresa fra 100 e 125 mg/dl"; la prevalenza di IFG o IGT (problema registrato) è invece di gran lunga inferiore (2,5 e 0,8% rispettivamente). Vi è evidentemente una criticità gestionale dovuta a sotto-registrazione del problema IFG/

IGT in presenza di valori di glicemia a digiuno (FPG) compresi fra 100 e 125 mg/dl. Le prevalenze di IFG e di IGT appaiono dunque sottostimate; in particolare per IGT è ipotizzabile una sottovalutazione del rischio di diabete per mancata esecuzione del carico orale con glucosio. Analoghe considerazioni possono essere fatte riguardo la prevalenza degli altri fattori di rischio analizzati, anch'essi probabilmente sottostimati perché sotto-registrati.

Ciononostante, i dati rilevati permettono di quantificare con sufficiente approssimazione quale potrebbe essere l'impatto nella pratica clinica del MMG di un programma di interventi per prevenire e/o diagnosticare tempestivamente il diabete tipo due: circa un terzo della popolazione non diabetica presenta almeno un fattore di rischio per diabete mellito di tipo 2 (40,7%); un MMG con 1000 pazienti dovrebbe attendersi

circa 400 soggetti a rischio e, tra questi, almeno 130 con una condizione disglicemica a più alto rischio di progressione; tutti questi soggetti devono eseguire ripetuti controlli della glicemia a digiuno e della emoglobina glicata, oltre che la determinazione della glicemia dopo carico orale secondo le raccomandazioni delle linee guida ADA e dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2016.

PER APPROFONDIRE...

- ADA (American Diabetes Association). **Standards of medical care in diabetes—2017**. Diabetes Care January 2017, 40 (Supplement 1).
- UK Prospective Diabetes Study 6. **Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors**. Diabetes Res. 1990 Jan;13(1):1-11.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C et al. **ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)**. Eur Heart J 2013;34:3035-3087
- Lindström J, Louheranta A, Mannelin M et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). **Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity**. Diabetes Care 2003 Dec; 26(12): 3230-3236.
- U.S. Department of Health and Human Services. **Diabetes Prevention Program (DPP)**. Link: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/diabetes-prevention-program-dpp/Pages/default.aspx#availability>

HEALTH SEARCH DASHBOARD



Siamo felici di annunciarvi una importante novità: Health Search Dashboard. Un innovativo strumento di reportistica e analisi epidemiologica basato sul Database Health Search.

La piattaforma offre l'accesso a cruscotti progettati per semplificare il processo esplorativo e abilitare la valutazione multi-dimensionale dei dati. Grazie a numerose funzionalità grafiche interattive (mappe, tabelle, grafici) è possibile analizzare le differenze territoriali, di genere ed età con analisi puntuali e di trend temporale.

L'accesso è riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search attraverso il sito: www.healthsearch.it



HEALTH SEARCH È... RICERCA INTERNAZIONALE

Infezione da virus dell'epatite C: opportunità per un'individuazione tempestiva nell'ambito delle Cure Primarie

Francesco Lapi, Alice Capogrosso Sansone, Stefania Mantarro, Monica Simonetti, Marco Tuccori, Corrado Blandizzi, Alessandro Rossi, Giampaolo Corti, Alessandro Bartoloni, Alfonso Bellia, Leonardo Baiocchi, Iacopo Cricelli e Claudio Cricelli

tratto da "European Journal of Gastroenterology & Hepatology"

sito web: <http://journals.lww.com/eurojgh/pages/default.aspx>

IL CONTESTO

Negli ultimi anni si è assistito a una vera e propria **rivoluzione del trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV)** in quanto, accanto alla terapia con interferone pegilato e ribavirina, si sono aggiunti i farmaci antivirali diretti di nuova generazione. Se da un lato queste nuove terapie hanno consentito di raggiungere obiettivi di cura sorprendenti, dall'altro hanno posto problematiche di sostenibilità economica per i Sistemi Sanitari.

LO STUDIO

Lo studio, condotto dalla SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie) in collaborazione con le Università di Firenze, Pisa e Roma Tor Vergata, si è posto **l'obiettivo di stimare la prevalenza di HCV in Italia, mediante i dati contenuti in Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database (LPD)**. Inoltre, lo studio ha indagato i possibili determinanti dei casi incidenti di HCV rilevabili dai Medici di Medicina Generale MMG. I casi di HCV sono stati ricercati all'interno di una popolazione di 826.300 soggetti adulti (>14 anni) in cura presso 700 MMG "validati" per la qualità del dato, con almeno 1 anno di storia registrata nel periodo 1/1/2002 - 30/6/2013. Tali casi sono stati individuati mediante la presenza nel database di codici ICD9CM, debitamente selezionati, oppure mediante la registrazione di un test positivo per l'RNA dell'HCV. **Nel periodo 2002-2012 lo studio ha rilevato un aumento della prevalenza**

di HCV da 0,24% a 0,50%, con valori di prevalenza più elevati tra i soggetti di età 65-74 anni e 75-84 anni. **L'incidenza di HCV rilevata era pari a 0,8 per 1.000 anni-persona**. Analizzando i possibili determinanti alla base dell'insorgenza di HCV, lo studio ha rilevato un aumento **di rischio al crescere dell'età** (fino a 74 anni, per poi decrescere nella fasce d'età successive). Inoltre, un **rischio maggiore è stato individuato tra i soggetti residenti al Sud e nelle Isole** rispetto a quelli del Nord e del Centro Italia. Infine, la ricerca ha confermato un **maggior rischio di sviluppare HCV tra i pazienti già affetti da epatite B, da altre forme di epatiti e da HIV, nonché tra coloro che facevano un uso di sostanze illecite**.

Sebbene questo studio sia arrivato a definire stime di prevalenza di HCV inferiori rispetto a studi precedenti, probabilmente dovute a diversità metodologiche (popolazione in studio, anni, ecc.), esso ha evidenziato che **in Italia si sta assistendo a un aumento della prevalenza di HCV**. Inoltre, l'analisi effettuata ha consentito di identificare alcuni determinanti, quali l'età avanzata, la localizzazione geografica e la presenza di alcune patologie alla base di un aumento di rischio di sviluppare HCV. Tali parametri sono di estrema utilità per identificare in modo tempestivo i soggetti più a

rischio, anche al fine di migliorare la loro gestione clinica e attuare il trattamento più appropriato.

IL CONTRIBUTO DI HEALTH SEARCH ALLA RICERCA MEDICO-SCIENTIFICA

Questo studio sottolinea l'estrema utilità di sistemi di raccolta dati, quali Health Search IMS Health LPD, in grado di rispondere in maniera immediata ed efficace a necessità informative di carattere sanitario. Infatti, l'avvento dei nuovi farmaci per l'HCV ha posto diverse problematiche di sostenibilità economica del Sistema Sanitario Nazionale che possono trovare una adeguata soluzione solo se si è in grado di stimare il reale bisogno assistenziale della popolazione. In tale direzione lo studio ha dimostrato che strumenti quali Health Search IMS Health LPD, se opportunamente indagati, possono fornire preziose informazioni sulla prevalenza di disturbi quali l'HCV. Tali dati, oltre ad avere un grande valore scientifico, sono di estrema utilità per tutti gli attori coinvolti nel mondo sanitario e, in particolare, per i decisori che si trovano ad affrontare nuove sfide sulla gestione del sistema sanitario. Infine, l'analisi dei dati della medicina generale si conferma uno strumento unico per l'individuazione di strategie che consentano un'individuazione tempestiva dei gruppi di soggetti più a rischio, al fine di attuare strategie di gestione e trattamento adeguate, consentendo così di utilizzare in modo appropriato le risorse economiche stanziate per garantire la salute dei pazienti.



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 PER LA GESTIONE DEI DATI

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 | Millennium
REALIZZATO SU SPECIFICHE PROFESSIONALI DELLA SOCIETÀ 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.

Indicazioni pratiche per la diagnosi, terapia, prevenzione e controllo della tubercolosi



La tubercolosi (TB) è una patologia infettiva antica che condivide con l'uomo l'esistenza nel pianeta da tempi antichissimi. Dopo decenni di era antibiotica in cui si è verificata la netta riduzione di incidenza, prevalenza e letalità, nelle ultime decadi la TB è tornata a essere, insieme all'AIDS, leader tra le patologie infettive gravate da più alta mortalità a livello globale, anche a causa dell'emergente fenomeno della resistenza ai farmaci. Nonostante sia una malattia prevenibile e curabile, la TB costituisce oggi una emergenza sanitaria globale, così dichiarata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dal 1993.

La stessa OMS ha lanciato nel 2001 e nel 2006 due Piani globali di intervento.

Epidemiologia

L'ultimo rapporto pubblicato in Italia risale all'anno 2008. Il tasso grezzo annuale è passato da 25,26 casi per centomila abitanti a 7,41 (periodo 1955-2008).

Si definiscono Paesi a elevata incidenza quelli con > 40 casi/anno per centomila abitanti.

L'attuale situazione italiana è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale e dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio e classi di età. Il 52% dei casi dell'ultimo decennio si è verificato in soggetti stranieri. La TB multiresistente (MDr) si è verificata nel 4% dei casi.

Eziologia

L'agente causale è il *Mycobacterium tuberculosis*. Le caratteristiche di questo batterio lo rendono molto resistente e adattabile a condizioni sfavorevoli, anche nell'ambiente esterno. Esso si trasmette da un soggetto affetto da TB polmonare bacillifera tramite saliva, starnuto o colpo di tosse. Il contagio da TB extrapolmonare è raro. Per trasmettere l'infezione bastano pochissimi bacilli. Fattori che condizionano la **trasmissione** sono:

- intimità e durata del contatto;
- numerosità dei bacilli;
- condizioni di sovraffollamento.

Non tutti i soggetti infettati sviluppano la

malattia. Il rischio di **sviluppare la malattia** si correla a fattori quali:

- stato dell'immunità cellulo-mediata;
- età (bambini < 5 anni e anziani fragili);
- comorbilità o coinfezioni, in primis l'HIV (rischio aumentato di 100 volte);
- condizioni igieniche;
- povertà ed esclusione sociale. La TB è una malattia fortemente associata alle condizioni in cui vivono le persone. L'abbassamento delle difese immunitarie può infatti dipendere dal vivere in condizioni igieniche scarse, di soffrire di malnutrizione e di un cattivo stato generale di salute. Questa è una condizione molto diffusa nei campi profughi o nelle condizioni di guerra.

Glossario

- **TB attiva:** infezione da *Mycobacterium tuberculosis complex*, dove i micobatteri sono in crescita e provocano sintomi e segni della malattia tubercolare.
- **TB latente:** infezione da *Mycobacterium tuberculosis complex* dove batteri vivi non causano TB attiva.
- **Paese a elevata incidenza:** > 40 casi/anno per 100.000 abitanti.
- **Test Mantoux:** test cutaneo in cui viene iniettata la tubercolina per via intradermica. Il sito di iniezione viene esaminato dopo 2-3 giorni per i segni di una reazione cutanea locale (indurimento). Indipendentemente dalla storia BCG, il test Mantoux è positivo se il diametro trasversale della zona di indurimento è ≥ 5 mm.
- **IGRA test:** test per la diagnosi di TB latente basato sulla risposta leucocitaria agli antigeni TB.
- **Test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT):** rileva frammenti di acido nucleico e permette una diagnosi rapida e specifica di *Mycobacterium tuberculosis complex* da diversi campioni.
- **TB multifarmaco-resistente:** TB resistente a isoniazide e rifampicina, con o senza altre resistenze.

Il rischio è pari al 10% life-time nei soggetti immunocompetenti (ciò significa che il 10% delle persone infettate dal batterio sviluppa la malattia nel corso della propria vita) e al 10% anno negli individui affetti da HIV.

Un individuo malato, se non sottoposto a cure adeguate, può infettare nell'arco di un anno una media di 10/15 persone.

I **fattori di rischio** di sviluppo di TB sono illustrati nella Tabella I.

Clinica

I sintomi della TB sono **tosse, perdita di peso, dolore toracico, febbre e sudorazione**. Nel tempo la tosse può essere accompagnata da presenza di sangue nell'espettorato.

La **TB latente (LTBI)** costituisce una condizione subclinica, asintomatica, molto importante da diagnosticare. Infatti essa è tipica della gran parte dei soggetti che, esposti al bacillo, non hanno sviluppato la malattia. Rappresenta la parte sommersa dell'iceberg della reale incidenza dell'infe-

Identificazione dell'infezione latente

- Proporre il test per la TB a: contatti stretti di soggetti con TB polmonare o laringea, soggetti immunocompromessi ad alto rischio di TB, immigrati provenienti da paesi ad alta incidenza che richiedono assistenza sanitaria.
- 65 anni è il limite massimo di età per eseguire test diagnostici e trattare l'infezione latente.
- In tutti i pazienti, indipendentemente dalla storia vaccinale con BCG (bacillo di Calmette-Guérin), considerare positivo il test Mantoux se l'indurimento cutaneo è ≥ 5 mm.
- In caso di risultato positivo al test per l'infezione latente, valutare per TB attiva; se la valutazione è negativa, prescrivere la terapia per l'infezione da TB latente.

zione, serbatoio cruciale di nuovi casi di TB attiva. Tra i soggetti immunocompetenti, la probabilità di riattivazione è pari al 5/10% lifetime. Tra gli immunodepressi o affetti da altre patologie è molto più elevata (Tab. I).

Per eradicare la TB occorre pertanto una strategia multipla: trattare i casi di TB attiva e fare screening e trattamento per i casi di LTBI.

La **diagnosi** di TB si fonda su **criteri microbiologici, radiologici e immunologici**, premesso che il fondamento principale consiste nel sospetto clinico formulato in base a dati anamnestici, epidemiologici e all'esame obiettivo.

I criteri microbiologici sono rappresentati dall'esame microscopico diretto dell'espettorato (colorazione di Ziehl-Neelsen), sempre completato dall'esame culturale.

I criteri radiologici si fondano sull'esecuzione della radiografia standard del torace, eventualmente completata dalla TC a strato sottile, utile a caratterizzare le alterazioni del parenchima.

L'acquisizione dello stato di ipersensibilità verso il micobatterio viene verificato con le prove tubercoliniche, che ne documentano semplicemente l'avvenuto contatto. La preparazione comunemente usata è il **PPD (Purified Protein Derived)** e la tecnica impiegata è l'**intradermoreazione di Mantoux**. La lettura del test si esegue dopo 48-72 ore e viene giudicata positiva se compare un infiltrato locale di almeno 5 mm di diametro. Il limite di questo test è una bassa sensibilità in soggetti immunodepressi (vedi box: *Test per la diagnosi di tubercolosi attiva*).

Misure di controllo dell'infezione

Le misure di controllo dell'infezione sono riportate nel box a pagina 43.

A chi e come fare screening per TB latente

I **test diagnostici** per TB latente dovrebbero essere **rivolti elettivamente** a:

- conviventi e stretti contatti di malattia attiva;
- soggetti immunocompromessi;
- soggetti provenienti da zone ad alta incidenza.

Al fine di migliorare la diagnosi di infezione tubercolare latente, sono stati introdotti dei test immunologici che misurano la quantità di IFN-gamma rilasciato da cellule sensibilizzate agli antigeni specifici tubercolari. I linfociti effettori che rilasciano l'IFN, non sono attivi senza antigene; quindi questo significa che il **test misura l'infezione "attuale"** e non genericamente una pregressa sensibilizzazione come il test con PPD. Tali test sono chiamati IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) e sono dotati di un'elevata sensibilità e specificità. Uno dei prodotti commerciali utilizzati in ambito clinico è il Quantiferon (QTF).

Trattamento dell'infezione latente

Il trattamento consiste nel sottoporre i soggetti con TB latente, compresi quelli HIV positivi o di età < 65 anni con:

- 3 mesi di isoniazide (con piridossina) e rifampicina, oppure;
- 6 mesi di isoniazide (con piridossina)

La scelta del regime terapeutico si basa sulle caratteristiche cliniche del soggetto: ad esempio tre mesi isoniazide associato a rifampicina se c'è rischio di epatotossicità oppure sei mesi di isoniazide se c'è rischio di interazioni con le rifamicine (ad es. HIV positivi in trattamento o trapiantati).

TABELLA I.

Fattori	RR/Odds (infezione vecchia = 1)
Recente infezione (< 1 anno)	2-10
Lesioni fibrotiche torace	2-20
Comorbidità	
HIV	100
Silicosi	30
IRC/dialisi	10-25
Diabete	2-4
Tossicodipendenza	10-30
Trattamento immunosoppressivo	10
Gastrectomia	2-5
By pass digiuno-ileale	30-60
Post-trapianto	20-30
Malnutrizione/calorico ponderale	2

Test per la diagnosi di TB attiva

Sito sospetto dell'infezione	Imaging*	Campione	Test di routine	Ulteriori test (se influenzano il trattamento)
Polmonare (età ≥ 16 anni)	Rx torace [†] TC torace	3 campioni espettorato [§]	Microscopia, coltura, istologia	NAAT
Polmonare (età ≤ 15 aa)	Rx torace [†] TC torace	3 campioni espettorato [§]	Microscopia, coltura, istologia, NAAT (1 per tipologia di campione)	IGRA test e/o Mantoux test
Pleurico	Rx torace Broncoscopia	3 campioni espettorato [§]	Microscopia, coltura, istologia	-
		Liquido pleurico	Microscopia, coltura, citologia	Titolazione adenosina deaminasi

TC: tomografia computerizzata; NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico; RM: risonanza magnetica.

* Tenere in considerazione la sede della sospetta infezione e la disponibilità del test al momento della valutazione. [†] Imaging di routine. [§] Campioni di tosse produttiva con escreato preferibilmente spontaneo, altrimenti espettorazione indotta o broncoscopia e lavaggio; preferibile un campione al mattino presto.

Trattamento della malattia attiva

Ai soggetti senza coinvolgimento del SNC:

- isoniazide (con piridossina) + rifampicina + etambutolo + pirazinamide per due mesi, quindi isoniazide (con piridossina) + rifampicina per altri quattro mesi.

Ai soggetti con coinvolgimento del SNC:

- isoniazide (con piridossina) associato a rifampicina, etambutolo e pirazinamide per due mesi, quindi isoniazide (con piridossina) associato a rifampicina per altri dieci mesi.

Modificare il regime terapeutico in base ai test di sensibilità ai farmaci.

Al fine di incrementare la compliance al trattamento, le organizzazioni sanitarie suggeriscono un pacchetto terapeutico personalizzato che include azioni di supporto, quali l'osservazione diretta della terapia (*Directed Observed Therapy, DOT*) (vedi box: *Strategie per incoraggiare la compliance*).

La TB multifarmacoresistente

Fino a cinquanta anni fa non c'erano medicine per curare la TB. Poi si sono diffuse le cure antibiotiche. Oggi però, la diffusione di trattamenti incompleti o non correttamente somministrati ha portato all'insorgenza di ceppi resistenti agli antibiotici. Parliamo di Mdr-TB (*multidrug resistant*) quando l'agente causale è resistente almeno ai due

farmaci di prima linea, isoniazide e rifampicina. Secondo l'OMS, tali ceppi sono ormai diffusi in ogni zona del mondo e costituiscono uno dei problemi più importanti nel controllo e trattamento della TB.

In alcuni casi, attualmente ancora piuttosto rari, la Mdr-TB può trasformarsi in una forma di infezione ancora più difficile da trattare, in quanto resistente anche ai farmaci di seconda linea e definita per questo Xdr-TB (*extensively drug resistant*). Secondo la definizione dell'OMS del 2006, la Xdr-TB è la forma resistente anche a tutti i fluorochinoloni e ad almeno tre dei farmaci di seconda linea (capreomicina, kanamicina e amikacina).

Interferon Gamma Release Assay (IGRA) TEST

Fino al 2001 l'unico test per diagnosticare la tubercolosi latente (TBL) era il test alla tubercolina (Mantoux). Da allora è a disposizione un nuovo test che misura la quantità di interferone gamma rilasciato in circolo dai linfociti sensibilizzati agli antigeni tubercolari. Il test viene chiamato IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) anche se è più noto con il nome di QuantiFERON®-TB test.

In Italia sono circa 5.000 i nuovi casi di TB che ogni anno vengono diagnosticati e individuare i pazienti con TBL diventa essenziale perché essi, essendo asintomatici o paucisintomatici, costituiscono un importante serbatoio di batteri e rappresenta un parte sottostimata dell'infezione.

L'IGRA test misura l'infezione "attuale" e non una pregressa sensibilizzazione come

Misure di controllo dell'infezione

- Minimizzare numero e durata degli accessi ambulatoriali dei soggetti con TB considerati contagiosi.
- Sistemare in stanza singola i soggetti con TB polmonare o laringea sospetta o accertata e che dovranno essere ospedalizzati. Se non è possibile, ridurre al minimo i tempi di attesa del soggetto, anche definendo prioritaria la loro assistenza rispetto ad altri pazienti.
- Non ricoverare i soggetti con TB sospetta o confermata in un reparto dove sono presenti pazienti immunocompromessi.
- Informare i pazienti ospedalizzati con TB polmonare o laringea sospetta o accertata della necessità di indossare una mascherina ogni volta che lasciano la loro stanza, per almeno 2 settimane dopo l'inizio del trattamento.
- Fornire ai pazienti consigli su semplici misure igieniche (ad es. coprire bocca e naso con un fazzoletto di carta quando si tossisce o starnutisce e di buttarlo nel cestino dei rifiuti).
- Assistere in una camera a pressione negativa i soggetti ad alto rischio di TB multifarmacoresistente.
- Personale e visitatori devono indossare maschere FFP3 sul viso durante il contatto con una persona con TB multifarmacoresistente sospetta o nota durante il periodo di contagiosità.

Strategie per incoraggiare la compliance

- Potenziamento del *case management*, compresa DOT (osservazione diretta della terapia)
- Uso di reminder: lettere, informazioni cartacee, telefonate, SMS e App utilizzando un linguaggio appropriato
- *Counselling* di educazione alla salute e interviste centrate sul paziente
- Materiale informativo personalizzato *evidence-based*
- Visite domiciliari
- Esami delle urine random e altri sistemi per monitorare l'aderenza terapeutica (ad es. conteggio pillole)
- Accesso gratuito al trattamento della TB e informazioni sui criteri di esenzione per patologia
- Assistenza sociale e psicologica, inclusa la gestione del caso a livello culturale e sostegno sociale più ampio
- Consulenza e sostegno a genitori e caregiver
- Incentivi e facilitazioni per aiutare i pazienti a seguire il regime terapeutico

la Mantoux. L'indicazione a richiedere un test IGRA è rivolta ai conviventi e alle persone che hanno avuto uno stretto contatto con pazienti con patologia attiva, ai pazienti immunocompromessi, ai soggetti provenienti da zone ad alta incidenza di TB e al personale sanitario e sociale, militari e volontari che lavorano in particolari *setting* come prigionieri, centri per la raccolta di profughi e centri per *homeless*.

Il test è semplice e viene fatto con un prelievo di sangue con possibilità di ottenere il risultato nell'arco di 24 ore. Ha una buona sensibilità (84%) e alta specificità (99%), è costo efficace e non subisce interferenza con la vaccinazione anti tubercolare.

Vaccino contro la TB

Il BCG (bacillo di Calmette-Guérin) è composto da un micobatterio attenuato ed è usato come vaccino per prevenire la TB.

Viene raccomandato nei paesi ad alta prevalenza di malattia tubercolare e solo in particolari categorie di persone quali:

- i bambini a contatto con adulti da cui non possono essere separati o che hanno contratto una TB multiresistente;
- gli operatori sanitari a stretto contatto con pazienti affetti da TB.

È controindicato invece nei soggetti:

- immunocompromessi o che lo diventeranno (pazienti in attesa di trapianto);
- in gravidanza.

Conclusioni

1. TB è una malattia ri-emergente.
2. Il contesto socio-demografico attuale, specie nei paesi occidentali, deve far porre maggiore attenzione al fenomeno.
3. La TB latente è un fenomeno sotto-stimato anche se reale.
4. Oggi ci sono strumenti diagnostici in grado di intercettare questi casi e sottoporli a opportune terapie per contenerne la diffusione.

Riferimenti bibliografici

National Institute for Health and Care Excellence. *Tuberculosis: prevention diagnosis, management and service organization*. Jan 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng33.

World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*. www.who.int/tb/publications/global_report/en.

Cruccu V. Zanini F. Galli M. *Malattie da micobatteri*. In: Gasbarrini G, editor. *Trattato di Medicina Interna*. Roma: Verduci Ed. 2011, pp. 2607-18.

A chi chiedere il test IGRA

- Conviventi e stretti contatti di malattia attiva
- Soggetti immunocompromessi
- Soggetti provenienti da zone ad alta incidenza
- Personale sociale, sanitario, militari e volontari che lavorano in particolari setting (prigionieri, centri raccolta profughi, centri per *homeless*)

IGRA test

- È un test semplice che consiste in un prelievo di sangue
- È possibile ottenere una risposta in 24 ore
- Alta sensibilità (84%) e specificità (99%)
- Non subisce interferenza dalla vaccinazione con BCG (bacillo di Calmette-Guérin)
- È costo/efficace

Vaccino contro la TB

- Il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) è un micobatterio attenuato e viene usato come vaccino per la TB
- Viene raccomandato nei paesi ad alta prevalenza di malattia tubercolare e solo in particolari categorie di persone:
 - bambini a contatto con adulti da cui non possono essere separati o che hanno contratto una TB multiresistente
 - operatori sanitari a stretto contatto con pazienti infetti da TB
- È controindicato invece nei soggetti:
 - immunocompromessi o che lo diventeranno (pazienti in attesa di trapianto)
 - nelle gravide

Damiano Parretti¹, Paolo Verdecchia²

¹ Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG;

² Direttore Struttura Complessa di Medicina, Ospedale di Assisi

Target pressori, lower is better?

Lo scenario

L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle più importanti cause di morte e invalidità in tutto il mondo¹. I trial clinici condotti hanno chiaramente documentato come il trattamento dell'ipertensione riduca il rischio di eventi cardiovascolari (CV). In particolare, è stata riportata una riduzione di incidenza di ictus dal 35 al 40%, di infarto miocardico dal 15 al 20% e di scompenso cardiaco fino al 64%²⁻⁴.

Non è tuttavia ancora del tutto chiaro quali debbano essere i valori di pressione arteriosa (PA) da raggiungere al fine di ottenere il più elevato beneficio in termini di riduzione degli eventi CV e di mortalità. Nel 2007 le linee guida congiunte dell'*European Society of Hypertension* e della *European Society of Cardiology* fissavano come target di PA valori < 140/90 mmHg nel paziente a rischio basso o moderato e valori < 130/80 mmHg in caso di rischio elevato (diabete mellito, malattia CV o renale)⁵.

La versione del 2013 delle stesse linee guida assumeva un atteggiamento più prudente, raccomandando livelli di PA al di sotto dei 140/90 mmHg nella maggior parte dei pazienti ipertesi e mettendo in guardia da riduzioni inferiori a 130 mmHg nei soggetti con danno renale e con diabete mellito per una sostanziale mancanza di evidenze forti a sostegno di un abbassamento più marcato dei valori pressori in queste categorie a rischio⁶.

Oltreoceano, un documento di consenso intersocietario tra l'*American Heart Association*, l'*American College of Cardiology* e l'*American Society of Hypertension* dalla precedente raccomandazione di un target pressorio < 130/80 mmHg nei pazienti a rischio CV, che arrivava anche a < 120/80 in quelli con scompenso cardiaco, è tornato sui suoi passi raccomandando obiettivi pressori < 140/90 mmHg⁷.

Esistono quindi posizioni non univoche sui target pressori ottimali ai fini della prevenzione degli outcome CV.

Trattamento intensivo

È un dato di fatto che i pazienti con ipertensione controllata sono poco più della metà di quelli trattati, secondo le stime del rapporto Osmed 2015⁸.

Le stesse linee guida ESH/ESC 2013 invitano a superare un'inerzia terapeutica che è considerata il principale ostacolo al raggiungimento del controllo pressorio.

Ma quali devono essere allora i target ottimali di PA?

Già nel 2002, Lewington et al., in una metanalisi di 61 studi prospettici per un totale di oltre 1 milione di soggetti, hanno documentato il progressivo aumento nel rischio CV per valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) > 115/75 mmHg in entrambi i sessi, a diversi livelli di età e in diversi gruppi etnici⁹.

Va sottolineato che la maggioranza degli eventi CV si verifica in pazienti con valori

di PA al di sotto dei 140/90 mmHg¹⁰. Un atteggiamento più aggressivo nella riduzione dei valori pressori potrebbe quindi essere di beneficio.

Il recente studio "indipendente" SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), per le sue implicazioni pratiche potrebbe rappresentare un punto di svolta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa¹¹.

Lo SPRINT, condotto dal *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), è uno studio multicentrico, randomizzato, in cui è stata valutata l'ipotesi che i pazienti trattati in modo più aggressivo (PAS target < 120 mmHg) abbiano un'incidenza ridotta di eventi CV maggiori rispetto ai pazienti trattati con approccio standard meno aggressivo (PAS target < 140 mmHg).

Il trial ha incluso 9.361 pazienti di età ≥ 50 anni (età media 68 anni), di ambo i sessi e di tutte le etnie, con PAS compresa tra 130 e 180 mmHg (valore medio al basale 139,7/78,2 mmHg nei 4.678 pazienti del gruppo trattamento intensivo e 139,7/78 mmHg nei 4.683 pazienti del gruppo trattamento standard) e almeno un fattore di rischio CV come:

- precedente evento CV maggiore (infarto miocardico o sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica mediante angioplastica o bypass, endoarterectomia carotidea, *stent* carotideo, arteriopatia periferica rivascolarizzata, aneurisma arterioso ≥ 5 cm);
- insufficienza renale cronica con velocità

di filtrazione glomerulare (GFR) (calcolata con formula MDRD) tra 20 e 59 ml/min/1,73 m²;

- rischio a 10 anni $\geq 15\%$ secondo il *Framingham Risk Score*;
- età ≥ 75 anni.

Criteri di esclusione erano pazienti con storia di diabete mellito, pregresso ictus cerebrale, rene policistico e valori di PAS < 110 mmHg in ortostatismo.

Riferendoci ai pazienti diabetici, in effetti, dobbiamo citare quanto emerso dallo studio ACCORD: non è dimostrata la riduzione significativa dell'incidenza di eventi CV maggiori in pazienti diabetici con valori medi di PAS di 119 mmHg, rispetto a quanto osservato in pazienti con valori medi di PAS di 133 mmHg¹².

Endpoint primario dello studio SPRINT era un composito di morte CV, infarto miocardico o ictus cerebrale non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta. Il trial è stato sospeso dal comitato etico

dopo 3,26 anni di follow-up per eccesso di beneficio nel gruppo in trattamento più intensivo, in cui la PA dopo un anno è stata ridotta a 121,4/68,7 mmHg contro 136,2/76,3 mmHg nel gruppo meno intensivo, con una differenza media di PAS per tutto il periodo di studio di 13,1 mmHg (Fig. 1).

È da sottolineare che nello studio è stata adottata una tecnica particolare di misurazione della PA: il paziente è stato fatto accomodare in un'apposita stanza e dopo 5 minuti in assoluta solitudine e in assenza del medico, è iniziata la rilevazione mediante misuratore automatico dei valori pressori, ripetuta al 6° e 7° minuto, con una media finale delle 3 misurazioni.

Quali sono stati i risultati dello studio?

Nel gruppo in trattamento più aggressivo si è osservata una riduzione del 25% dell'endpoint primario (1,65 vs 2,19% per anno; $p < 0,001$), una riduzione del 43% della morte per cause CV (0,25 vs 0,43%; $p = 0,005$), una riduzione del 27% della

mortalità totale (1,03 vs 1,40%; $p = 0,003$), una riduzione del 38% dei ricoveri per scompenso cardiaco (0,41 vs 0,67%; $p < 0,002$). È stata anche evidenziata una riduzione, tuttavia non significativa, dell'11% di ictus e del 17% di infarto miocardico nel gruppo trattato in modo più aggressivo (Figg. 2, 3).

Questi risultati sono stati ottenuti con una media di 2,7 farmaci antipertensivi nel gruppo trattato in modo intensivo, rispetto agli 1,8 farmaci nel gruppo in trattamento standard. Sono stati assunti, in particolare, 4 o più farmaci antipertensivi dal 24,3% dei pazienti trattati più aggressivamente e dal 6,9% dei pazienti trattati con approccio standard.

La strategia di intervento più aggressiva è risultata ben tollerata anche se si è verificato un leggero aumento dei fenomeni di ipotensione (2,4% vs 1,4%), sincope (2,3 vs 1,7%), insufficienza renale acuta (4,1 vs 2,5%), disonie (3,1% vs 2,3%), ma una minore incidenza di ipotensione orto-

FIGURA 1.

Riduzione dei valori di PA nei due bracci dello studio SPRINT, numero medio di farmaci usati e numero di pazienti.

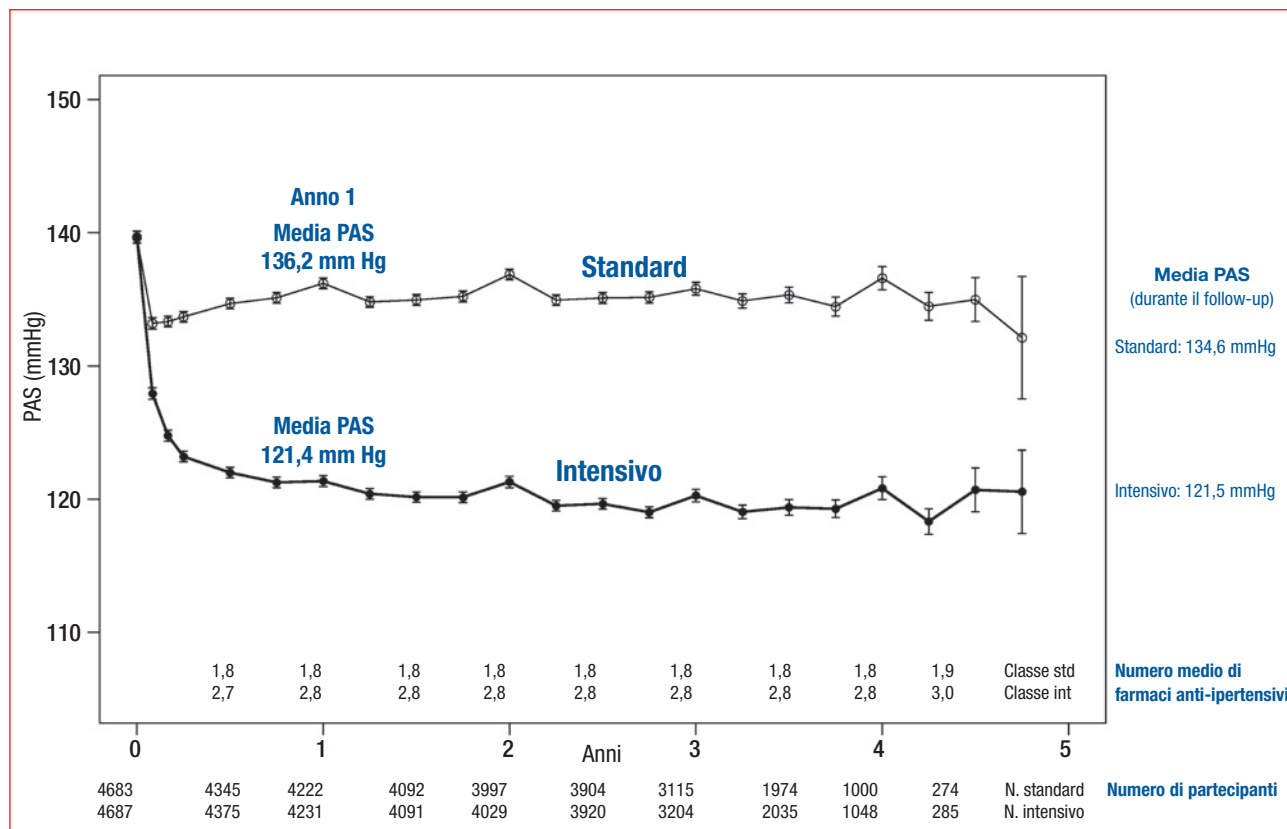
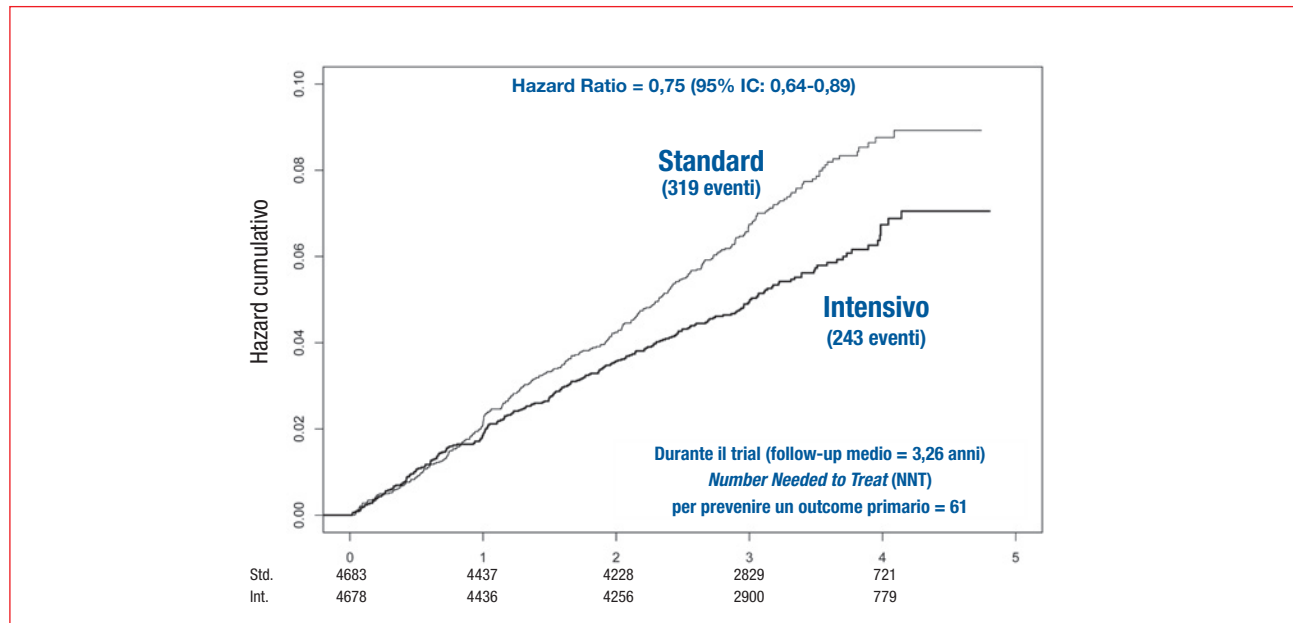
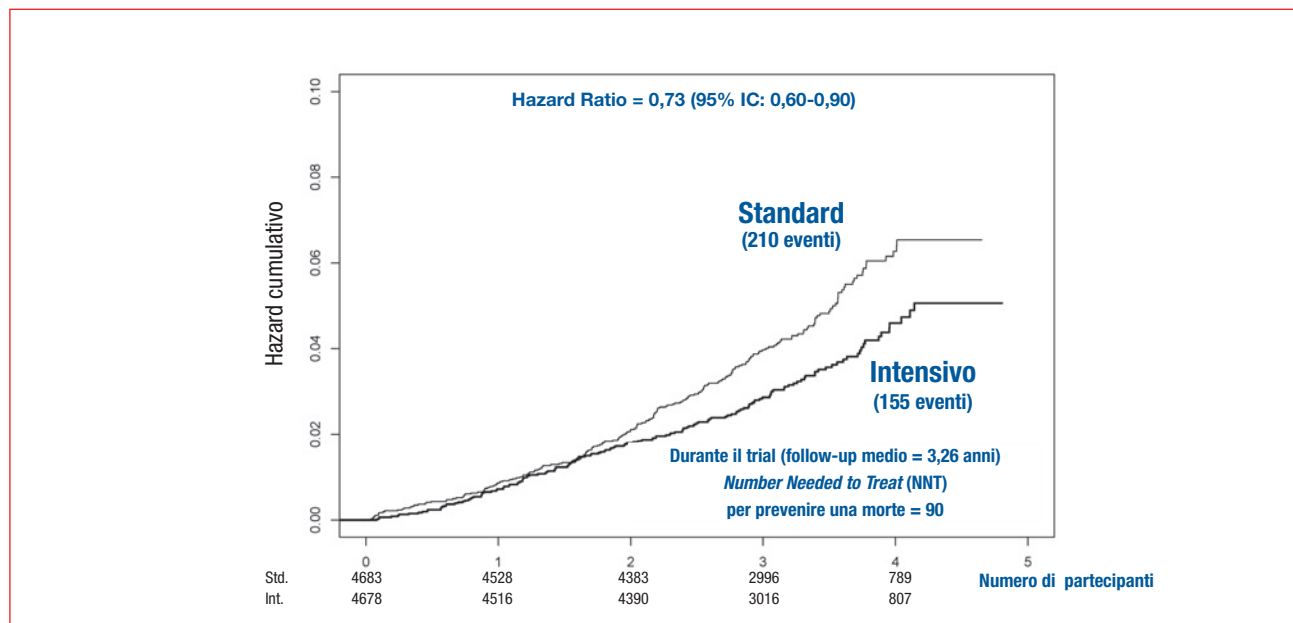


FIGURA 2.

Endpoint primario (composito di morte CV, infarto miocardico o ictus cerebrale non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta) nei due bracci dello studio SPRINT.

**FIGURA 3.**

Mortalità per tutte le cause nei due bracci dello studio SPRINT.



statica (16,6% vs 18,3%), di ipotensione ortostatica con vertigini (1,3 vs 1,5%) e di cadute (2,26 vs 2,3%).

I risultati dello SPRINT sono stati consistenti nei vari sottogruppi prespecificati (sesso, etnia, precedenti eventi CV, età < 75 o ≥ 75 anni, insufficienza renale).

Considerazioni su alcune sottopopolazioni

Iperteso anziano

L'iperteso anziano è un paziente complesso che presenta un articolato quadro clinico e livelli di fragilità differenti.

È stato dimostrato come l'ipertensione sistolica isolata rappresenti un fattore di rischio indipendente associato a un'aumentata morbilità e mortalità CV. Lo studio SHEP ha evidenziato come il trattamento antipertensivo si associ a una riduzione del 36% dell'incidenza di ictus, del 25% di

tutti gli eventi coronarici e del 32% di tutti gli eventi CV anche nella sottopopolazione degli ultraottantenni¹³.

Le linee guida ESH/ESC 2013 raccomandano di stratificare la popolazione anziana ipertesa al fine di selezionare i soggetti meritevoli di un trattamento intensivo da quelli in cui appare opportuno perseguire target pressori meno rigorosi (Tab. I). Tutti i farmaci antipertensivi sono raccomandati e possono essere usati nell'anziano, sebbene diuretici e calcioantagonisti possano essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata. Non esiste tuttavia un accordo unanime su quali siano i target pressori da perseguire nell'anziano.

I risultati dello studio SPRINT che, giova ricordarlo, ha annoverato soggetti ultrasessantacinquenni per oltre il 28% dei partecipanti totali, hanno dimostrato una minor frequenza degli eventi che vanno a costituire l'*outcome* primario nei soggetti in trattamento intensivo (7,7%) rispetto ai soggetti in trattamento standard (10,9%) con HR 0,67 (IC 95% 0,51-0,86).

Si può pertanto essere più aggressivi nei pazienti che non manifestano ipotensione ortostatica, che tollerano bene il trattamento e hanno una pressione di 135/140 mmHg di partenza, essendo stata chiaramente documentata una riduzione importante di *hard endpoint* come mortalità CV e per tutte le cause e di scompenso cardiaco oltre a un ridotto rischio di ictus.

Iperteso con pregresse malattie CV

Per quanto l'ipertensione arteriosa rappresenti uno dei più rilevanti fattori di rischio per patologia CV, non esiste un consenso sui target pressori da raggiungere nei pazienti cardiopatici. Uno degli aspetti maggiormente temuti di una riduzione aggressiva della PA in corso di cardiopatia riguarda

il fenomeno della curva a "J", secondo cui si osserverebbe per valori di PA diastolica < 60 mmHg una sofferenza ischemica del miocardio a causa di un ridotta perfusione coronarica, con aumentato rischio di infarto miocardico.

In realtà i dati di vari studi hanno negato questo fenomeno.

Una recente analisi dello studio ONTARGET, eseguita su 25620 pazienti con evidenza documentata di cardiopatia ischemica cronica (condizione ideale per indagare la curva J), non aveva mostrato alcun aumento del rischio di infarto miocardico, a fronte di un beneficio netto in termini di minor rischio di ictus cerebrale, anche per riduzioni pressorie particolarmente consistenti, di 34/21 mmHg rispetto al basale¹⁴. Un'altra recente analisi dello studio VALUE ha escluso la presenza di una curva J¹⁵. I dati dello studio SPRINT sembrano chiudere il discorso: la forte riduzione del rischio di malattia cardiaca (riduzione del 38% di scompenso cardiaco, dell'11% di ictus, del 17% di infarto) e di mortalità CV (-43%) nei soggetti trattati in maniera intensiva incoraggiano un approccio terapeutico intensivo con bassi target pressori (PAS < 120 mmHg).

Iperteso con insufficienza renale

Nel paziente iperteso con danno renale le linee guida ESH/ESC 2013 espongono gli obiettivi sia per prevenire gli eventi CV, sia per prevenire o ritardare il deterioramento della funzionalità renale o il progredire dell'insufficienza renale e raccomandano fortemente di intraprendere una terapia antipertensiva per valori di PA $\geq$ 140/90 mmHg, con target < 130/90 mmHg in caso di proteinuria.

I riscontri dello studio SPRINT dimostrano la sicurezza di una riduzione intensiva della PA anche nei pazienti con insufficienza renale (GFR 20-59 ml/min/1,73m²). Il trial ha evi-

denziato l'uguale percentuale di insorgenza dell'*outcome* renale composito (riduzione $\geq$ 50% del GFR, dialisi di lungo termine, necessità di trapianto renale) tra il gruppo trattato più aggressivamente e quello trattato con approccio standard (1,1 vs 1,1%, $p = 0,76$). Da segnalare che nel gruppo in trattamento intensivo è stata riscontrata una minor albuminuria incidentale rispetto a quello in trattamento standard (9,3 vs 11%) seppur non significativa.

Un target pressorio più ambizioso può quindi essere preso in considerazione anche nel paziente con insufficienza renale moderata.

Misurazione della PA

Lo studio SPRINT ha ribadito anche un altro aspetto cruciale nella gestione del paziente iperteso: la tecnica di misurazione della PA. Lo studio testimonia l'importanza dell'automisurazione della PA, da promuovere fortemente nelle persone in grado di effettuarla e che hanno accanto dei caregiver attendibili. La pressione al domicilio è la pressione più realistica, può sostituire un monitoraggio continuo, evita reazioni d'allarme e ipertensione da camice bianco.

La misurazione della pressione a domicilio serve anche a responsabilizzare il paziente, che deve essere adeguatamente educato alla gestione della sua condizione in modo da realizzare una efficace alleanza terapeutica. Bisogna ricordare nell'interpretazione dei valori riscontrati che le letture cliniche e quelle a domicilio differiscono di 5-10 mmHg (Tab. II).

Conclusioni

Lo studio SPRINT, trial di grandi dimensioni e indipendente, dimostra in maniera molto convincente che un approccio più aggres-

TABELLA I.

Target pressori nel paziente anziano iperteso secondo linee guida ESH/ESC 2013.

In ipertesi anziani con età < 80 anni e con PAS $\geq$ 160 mmHg ci sono evidenze a favore di riduzioni della PAS tra 150 e 140 mmHg	I	A
Nei pazienti anziani in buone condizioni con età < 80 anni si può considerare un target di PAS 140 mmHg, mentre gli obiettivi pressori negli anziani fragili devono essere adattati alla tollerabilità individuale	IIb	C
Negli ultraottantenni con valori di PAS $\geq$ 160 mmHg è raccomandato di ridurre la PA tra 150 e 140 mmHg dopo aver verificato che essi siano in buone condizioni fisiche e mentali	I	B

TABELLA II.

Definizione di ipertensione con livelli di ipertensione arteriosa clinica e al di fuori dell'ambito medico (linee guida ESH/ESC 2013).

Categoria	PA sistolica (mmHg)		PA diastolica (mmHg)
PA clinica	≥ 140	e/o	≥ 90
PA ambulatoria			
Diurna (o veglia)	≥ 135	e/o	≥ 85
Notturna (o sonno)	≥ 120	e/o	≥ 70
24 ore	≥ 130	e/o	≥ 80
PA domiciliare	≥ 135	e/o	≥ 85

sivo verso l'ipertensione produce un beneficio clinico netto particolarmente marcato, tale da richiedere un aggiornamento delle attuali linee guida.

Una recente metanalisi sequenziale di 18 studi clinici, tra cui lo SPRINT, condotta da Verdecchia et al.¹⁶ ha concluso che rispetto a un approccio meno intensivo, una strategia più aggressiva nei confronti dell'ipertensione riduce:

- l'ictus cerebrale del 20%;
- l'infarto miocardico del 15%;
- lo scompenso cardiaco del 25%;
- la morte CV del 18%;

- tutte le cause di morte dell'11%.

In un paziente iperteso che tolleri la terapia e non abbia ipotensione ortostatica e sincope, le evidenze oggi a disposizione corroborano la possibilità di cercare di essere più aggressivi puntando a un target pressorio possibilmente fino a 120 mmHg, utilizzando una misurazione automatica della PA corrispondente circa a 130 mmHg letti con misurazione clinica, allo scopo di ridurre eventi gravi.

Sui pazienti anziani occorre tuttavia porre particolare attenzione, per una serie di

motivi: prima di tutto per la loro notevole prevalenza nella popolazione assistita dai medici di medicina generale; poi perché una rilevante percentuale di anziani presenta importanti comorbidità ed è in politerapia farmacologica con tutti i problemi a essa correlati; infine perché alcuni devono essere inquadrati e trattati come anziani fragili. Se elevati valori di PA si correlano infatti a un'aumentata mortalità nel paziente anziano in salute, tale correlazione si riduce e si inverte nei soggetti più fragili, tanto che la curiosa espressione "epidemiologia inversa" nata per il nefropatico in fase dialitica risulta sempre più appropriata anche nel soggetto anziano¹⁷.

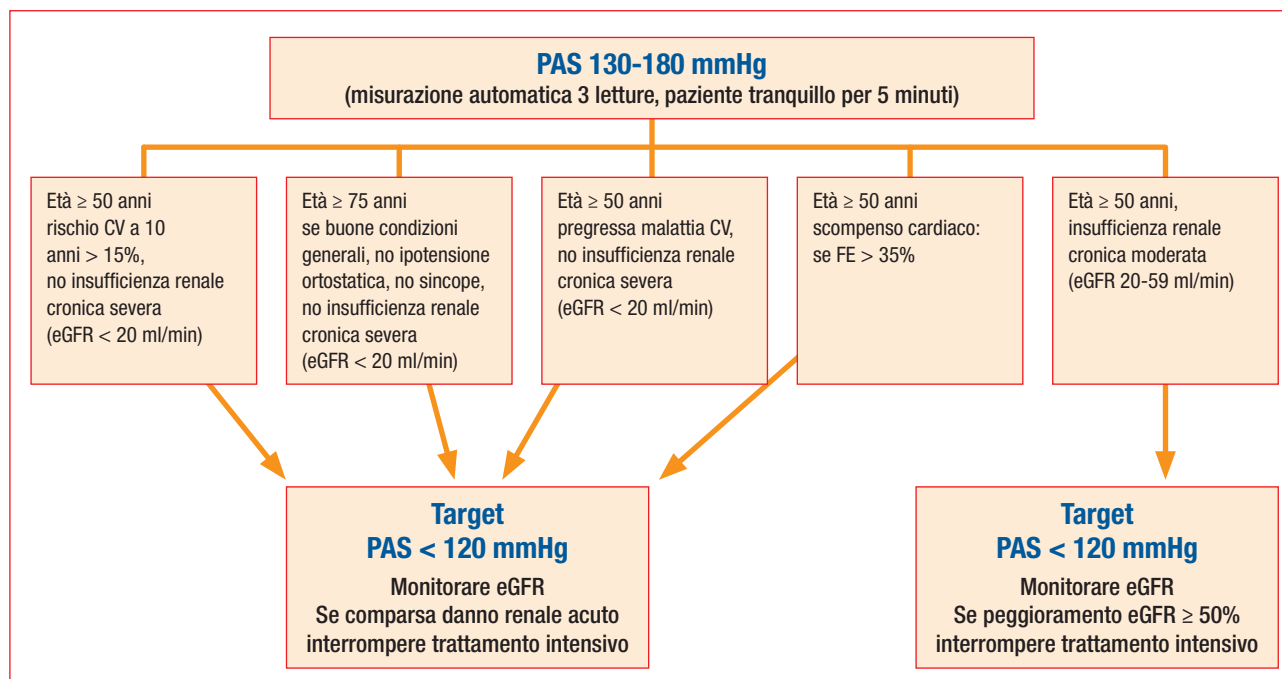
In ultima analisi, considerando molto interessanti i nuovi dati provenienti dallo studio SPRINT, nella decisione sul target a cui tendere nel soggetto iperteso, in particolare nell'iperteso anziano, occorre comunque sempre un inquadramento clinico globale, che consideri la patologia CV, le diverse comorbidità, la valutazione dello stato di fragilità¹⁸.

Bibliografia

- ¹ Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet 2005;365:217-23.

FIGURA 4.

Algoritmo trattamento intensivo ipertensione arteriosa.



- ² Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. *The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report*. JAMA 2003;289:2560-72.
- ³ Neal B, MacMahon S, Chapman N. *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials*. Lancet 2000;356:1955-64.
- ⁴ Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. *Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: asystematic review and metaanalysis*. JAMA 1997;277:739-45.
- ⁵ Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. *2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens 2007;25:1105-87.
- ⁶ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertension 2013;31:1281-357.
- ⁷ Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. *Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension*. J Am Coll Cardiol 2015;65:1998-2038.
- ⁸ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2015*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2016.
- ⁹ Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet 2002;360:1903-13.
- ¹⁰ Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, et al. *Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study*. PLoS Med 2004;1:e27; soprattutto nei pazienti con storia di pregressi eventi (Kerr AJ, Broad J, Wells S, et al. *Should the first priority in cardiovascular risk management be those with prior cardiovascular disease?* Heart 2009;95:125-9).
- ¹¹ Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al. SPRINT Study Research Group. *The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)*. Clin Trials 2014;11:532-46.
- ¹² ACCORD Study Group. *Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med 2010;362:1575-85.
- ¹³ *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991;265:3255-64.
- ¹⁴ Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. *Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease*. Hypertension 2015;65:108-14.
- ¹⁵ Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, et al. *No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: the VALUE trial*. Blood Press 2016;25:83-92.
- ¹⁶ Verdecchia P, Angeli F, Reboldi GP. *More versus less intensive blood pressure-lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis*. Hypertension 2016;68:642-53.
- ¹⁷ Panzetta G, Abaterusso C. *L'epidemiologia inversa: vero o falso?* G Ital Nefrol 2010;27:629-38.
- ¹⁸ Parretti D, Parretti L, Medolla A. *Pressione arteriosa: più bassa è, meglio è? Forse no*. G Ital Cardiol 2016;17:339-342.

Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS): sicurezza nella pratica clinica

video

<https://goo.gl/VibQkE>

FANS

Uso dei FANS nella pratica quotidiana

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono ampiamente usati per il trattamento del dolore di qualsiasi origine.

Secondo il recente rapporto OSMED¹, in termini di farmacoutilizzazione, la dose definita giornaliera (DDD) per 1.000 abitanti dei FANS nel 2015 in Italia è quantizzata in 86,7 DDD/1.000 abitanti/die, di cui 21,1 DDD dispensata dal Sistema Sanitario Nazionale (Tab. I). L'uso non è uniforme sul territorio italiano con un trend

nord-sud con un minor consumo al nord (12,6-15,7 DDD/1.000 ab) e maggiore nel sud e nelle isole (27,0-36,7 DDD/1.000 ab) (Fig. 1). La spesa per i farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico si colloca al 9° posto in termini di spesa farmaceutica complessiva (1.257 milioni di euro) e al 6° posto in termini di consumo.

L'ampio uso dei FANS è rivolto principalmente al trattamento della malattia osteoartrosica che è la forma più comune di malattia reumatica cronica oltre a essere

la principale causa di dolore nella popolazione anziana², causandone disabilità fisica e motoria.

La gestione del dolore osteoarticolare si basa su una scala gerarchica di terapie farmacologiche che prevede anche l'uso dei FANS. Molte sono le molecole a disposizione del medico prescrittore, diversi i dosaggi e la scelta può essere la più varia possibile. Nella maggior parte dei casi un medico di medicina generale (MMG) è confidente nell'uso solo di alcune tra tutte le molecole

FIGURA 1.

Distribuzione geografica (DDD/1000 ab) del consumo dei FANS in Italia.

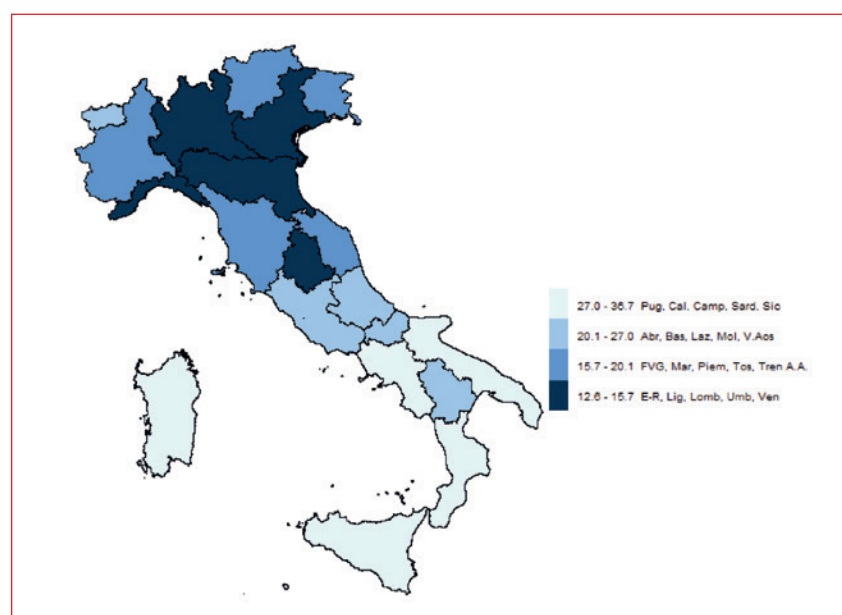


TABELLA I.

Consumo (DDD/1000 ab/die) dei FANS in Italia nel 2015 dispensati dal SSN.

Farmaco	DDD/1000 ab
Diclofenac	4,0
Ketoprofene	3,9
Etoricoxib	3,5
Nimesulide	2,6
Ibuprofene	2,2
Celecoxib	0,9
Naprossene	0,8
Ketorolac	0,6
Piroxicam	0,6
FANS	21,1

presenti nel prontuario. La scelta di queste molecole si basa sull'esperienza che il professionista ha maturato relativamente all'efficacia e alla tollerabilità di questi farmaci. Succede anche che ci sia un cambio di terapia da un FANS a un altro oppure che le terapie siano sospese e riprese in diversi momenti³. L'inadeguato controllo del dolore è probabilmente la ragione per cui viene fatto questo tipo di approccio.

Tra i FANS, naprossene in singola dose (500-550 mg) è in grado di ridurre del 50% il dolore acuto post-operatorio nelle 4-6 ore successive⁴. Un recente studio ha dimostrato l'efficacia di naprossene sodico anche nel trattamento del mal di schiena di pazienti che accedevano al Pronto Soccorso al dosaggio di 1000 mg in due somministrazioni giornaliere per 10 giorni, riducendo il punteggio di un questionario (*Roland-Morris Disability Questionnaire*, RMDQ) che misura la disabilità correlata al mal di schiena. Questo studio ha dimostrato che l'aggiunta di ciclobenzaprina o di ossicodone/paracetamolo al naprossene non aggiunge sollievo al dolore se paragonato al solo naprossene⁵. L'efficacia del naprossene nell'osteoartrosi è stata dimostrata anche a dosaggi più bassi (440-660 mg/die) in studi di confronto con paracetamolo (4000 mg/die)⁶ e ibuprofene (1200 mg/die)⁷. La possibilità di impiegare dosi inferiori è un aspetto importante per permettere il contenimento delle reazioni avverse asso-

ciate alla terapia. Una revisione dei principali dati di letteratura riguardanti l'efficacia del naprossene nel dolore muscolo-scheletrico è stata pubblicata recentemente sulla Rivista della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie⁸.

Sicurezza e reazioni avverse

Le reazioni avverse di FANS sono ben conosciute e delineate da tempo⁹. Quelle di tipo gastrointestinale (probabilmente le più note perché più frequenti) possono andare da una semplice sintomatologia dispeptica fino all'emorragia del tratto gastroenterico superiore o alla perforazione¹⁰. Altre importanti reazioni avverse includono le reazioni cutanee, le complicanze renali, le reazioni allergiche, le alterazioni della funzionalità epatica e le reazioni avverse di tipo cardiovascolare (CV) (queste di più recente identificazione e per questo meno note)¹¹. Nella Tabella II sono riportate le diverse reazioni avverse e il loro rischio (espresso in *odds ratio*) sulla base dei dati di farmacovigilanza francese. Come raccomandato dall'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicine Agency*, EMA) i FANS dovrebbero essere prescritti al dosaggio più basso efficace e per il più breve tempo necessario per il controllo dei sintomi anche se fattori intrinseci alla molecola e fattori legati al paziente, possono giocare un differente ruolo sia

nell'esprimere la propria efficacia, sia gli effetti collaterali¹².

Le reazioni avverse gravi o severe sono quelle che comportano un ricovero ospedaliero e sono quantizzate in 0,25-1,58% degli utilizzatori di FANS per anno negli USA¹³ e fino a 1.000 decessi all'anno nel Regno Unito¹⁴.

Secondo il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei farmaci tra i primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni di reazioni avverse da farmaci nel 2015, ci sono 3 FANS (Tab. III)¹.

Nel considerare la sicurezza di un farmaco, specialmente quando si tratta di FANS, è importante analizzare il loro uso nella pratica quotidiana. L'ente regolatorio italiano ha posto una serie di limitazioni affinché l'uso dei FANS sia il più appropriato possibile da parte del medico che li prescrive. Per questo motivo AIFA ha emanato una nota limitativa (nota 66) alla prescrizione limitando l'uso di questi farmaci per alcune indicazioni quali le artropatie su base connettivistica, l'osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, nel dolore neoplastico e nell'attacco acuto di gotta. Per queste indicazioni il farmaco viene dispensato da parte del Sistema Sanitario Nazionale.

È noto anche che questi stessi farmaci hanno anche una dispensazione da banco (*over-the-counter*, OTC) solitamente a dosaggi inferiori e a disposizione di tutti per il trattamento del dolore di qualsiasi

TABELLA II.

Analisi delle reazioni avverse severe presenti nel database della farmacovigilanza francese (2002-2006).

	REAZIONI AVVERSE				
	Gastrointestinali	Epatiche	Cutanee	Renali	CV
FANS	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Aceclofenac	3,74 (1,10-12,7)	3,67 (1,43-9,41)	1,09 (0,37-3,24)	0,84 (0,11-6,23)	—
Diclofenac	4,55 (3,40-6,08)	1,93 (1,44-2,60)	1,17 (0,88-1,55)	2,86 (2,10-3,90)	0,69 (0,17-2,80)
Ketoprofene	6,87 (5,51-8,57)	1,27 (0,96-1,67)	1,03 (0,81-1,30)	2,85 (2,20-3,70)	0,21 (0,03-1,50)
Meloxicam	2,26 (0,53-9,66)	0,89 (0,21-3,80)	3,15 (1,36-7,31)	1,65 (0,39-7,09)	—
Naprossene	5,07 (3,33-7,73)	0,82 (0,46-1,49)	1,01 (0,66-1,55)	1,34 (0,72-2,48)	0,70 (0,10-5,05)
Nimesulide	2,33 (1,12-4,86)	4,53 (2,83-7,27)	1,69 (1,02-2,81)	1,81 (0,87-3,77)	—
Piroxicam	6,54 (4,84-8,84)	1,54 (1,07-2,20)	2,22 (1,69-2,91)	1,56 (0,99-2,44)	—
Tenoxicam	2,94 (0,87-9,92)	0,86 (0,20-3,68)	2,22 (0,92-5,38)	3,17 (1,08-9,33)	—

TABELLA III.

Reazioni avverse da farmaci nel 2015 secondo il Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia.

FANS	N° segnalazioni	Incidenza %	Rank 2015	Rank 2014
Ketoprofene	548	1,3	11	4
Ibuprofene	493	1,2	14	12
Diclofenac	375	0,9	26	19

origine. L'uso non appropriato da parte del paziente-utente può esporre questi farmaci a una serie di reazioni avverse legate proprio all'uso prolungato e ricorrente. D'altra parte il profilo di sicurezza gastrointestinale legato all'assunzione occasionale del farmaco, tipico di un uso corretto dei farmaci da banco, è differente rispetto a quello che si osserva in seguito ad assunzioni più prolungate.

Naprossene è un farmaco nato nel 1983 che è stato immesso in commercio negli USA nella sua formulazione OTC nel 1994 con l'indicazione per la cura dei dolori lievi-moderati di qualsiasi origine associati alle più comuni condizioni che si ritrovano nella pratica clinica (sindromi influenzali, mal di testa, mal di denti, dolori muscolari, lombalgia, dolori mestruali) e come antipiretico rivolto agli adulti e ai ragazzi oltre i 12 anni (oltre i 16 anni in Italia).

A partire dal 1994 sono stati condotti 59 trial clinici facenti parte di un programma di sviluppo OTC del naprossene disegnati appunto per valutare l'appropriatezza d'uso, la sicurezza in un *setting* di dispensazione da banco. La farmacoutilizzazione dei FANS da banco si limitava spesso a un uso *spot* in una unica somministrazione (1-2 compres-

se) e, nel caso di multiple somministrazioni, nella maggior parte dei casi era nell'arco di 1-2 giorni¹⁵. Sono stati analizzati complessivamente quasi 8.500 pazienti dei quali oltre 4.000 che hanno assunto da 187,5 a 440 mg di naprossene per somministrazione, oltre 1.500 pazienti che hanno assunto ibuprofene (da 200 a 400 mg), 671 pazienti che hanno assunto paracetamolo da 500 a 1.000 mg e, di confronto oltre 2.400 pazienti che hanno assunto placebo. Sono stati ovviamente esclusi da questi trial pazienti con nota allergia ai FANS e con una storia di ulcera peptica.

L'analisi complessiva ha dimostrato che l'83% degli utilizzatori di naprossene non ha riportato alcun evento avverso (praticamente pari al placebo) e l'incidenza degli eventi avversi era sovrapponibile tra naprossene e placebo e della stessa misura per chi aveva utilizzato ibuprofene o paracetamolo. Gli eventi avversi erano di intensità lieve o moderata; quelli più frequentemente osservati erano nausea, vomito, sonnolenza e cefalea. Questa analisi ha mostrato quindi che il naprossene è un FANS con un buon profilo di sicurezza quando assunto occasionalmente.

Ovviamente la prescrizione di FANS da

parte del medico per patologie a carico del sistema muscolo-scheletrico non si limita all'assunzione occasionale. Una valutazione delle abitudini prescrittive di MMG e specialisti francesi in ambito osteoarticolare ha mostrato che la durata media di una terapia con analgesici prescritta a un paziente varia in relazione alla patologia sottostante, come mostrato nella Tabella IV, ma che nella maggior parte dei casi non si superano i 7-15 giorni di trattamento¹⁶.

Ovviamente, il profilo di rischio associato a questo tipo di trattamento può variare rispetto a quello osservato con l'assunzione occasionale di un FANS, tipico dell'impiego di automedicazione. Nello specifico, l'assunzione di naprossene sodico al dosaggio di 440-660 mg/die continuativamente per sette giorni in pazienti affetti da gonartrosi ha mostrato sì un aumento della frequenza delle reazioni avverse rispetto all'assunzione occasionale, tuttavia, le frequenze erano ancora una volta paragonabili a quelle osservate con paracetamolo (4000 mg/die), anche per quanto riguarda le reazioni che interessavano il tratto gastrointestinale⁶. Questi dati confermano la sicurezza d'impiego del naprossene sodico anche per trattamenti continuativi

TABELLA IV.

Distribuzione della durata del trattamento con FANS nelle diverse patologie.

	< 7 giorni	7-15 giorni	15-30 giorni	30-180 giorni	> 180 giorni	Totale	n
Osteoartrosi	54,5	14,7	4,2	14,7	11,8	100,0	380
Artrite reumatoide	20,2	6,7	5,6	21,3	46,1	100,0	89
Dolore muscolo scheletrico	57,6	18,0	6,0	10,4	8,0	100,0	701
Condizioni multiple	48,1	13,0	7,4	13,0	18,5	100,0	54
Totali	53,5	15,9	5,5	12,7	12,4	100,0	
n	655	195	67	155	152		1224

di diversi giorni, compatibili ad esempio con la gestione del dolore muscolo-scheletrico acuto o con le fasi di riabilitazione di patologie su base cronica, come nel caso di fenomeni osteoartrosici.

Va comunque tenuto presente che, in caso siano necessari trattamenti più lunghi o in soggetti a rischio di complicanze gastrointestinali (ad esempio soggetti anziani o con storia di pregressa ulcera o preforazione), l'associazione di un inibitore di pompa protonica è considerata la strategia migliore per minimizzare tale rischio.

FANS ed eventi avversi CV

Le prime evidenze di dubbi sulla sicurezza CV dei FANS sono emerse dalle analisi del profilo di sicurezza effettuate su dati provenienti da ampi trial clinici¹⁷ e sono state confermate anche analizzando dati provenienti da database clinico-amministrativi¹⁸. L'analisi del trial clinico VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) se da un lato confermava una minor incidenza di eventi avversi del tratto superiore gastrico, dall'altro aveva dimostrato che gli utilizzatori di rofecoxib avevano avuto un *outcome* combinato di eventi CV trombotici 2,4 volte superiori a quelli di naprossene¹⁹. Rispetto alle complicanze gastrointestinali dove il rischio relativo (RR) è stimato intorno a 4, il rischio per gli eventi CV varia da 1 a 2²⁰.

I meccanismi che stanno alla base delle reazioni avverse di tipo CV si riconducono sempre all'inibizione delle cicloossigenasi (COX), enzimi che entrano in gioco nella sintesi delle prostaglandine. Entrambe le isoforme delle COX, la COX-1 e la COX-2 sono espresse in molti tessuti (miocardio, piastrine, endotelio, rene). L'inibizione indifferenziata delle COX comporta a una soppressione delle prostaciline (PGI₂) che proteggono l'endotelio dalle stress tissutale, che favoriscono la vasodilatazione e inibiscono la proliferazione della muscolatura liscia oltre a ridurre l'aggregazione piastrinica²¹.

La prima grande metanalisi condotta su 138 trial clinici randomizzati (oltre 145.000 pazienti), che avevano messo a confronto l'impatto dell'utilizzo dei coxib e FANS tradizionali sul rischio di eventi vascolari, ha

messo in evidenza che i coxib (RR 1,42) così come diclofenac ad alte dosi (RR 1,63) e ibuprofene (RR 1,51) erano associati ad un rischio maggiore di eventi CV, principalmente infarto del miocardio (RR 1,86) mentre non c'era associazione per naprossene ad alte dosi (RR 0,92)²². Risultati simili si sono ottenuti in un'altra metanalisi di 31 studi (oltre 116.000 pazienti) dove i profili di sicurezza variavano a seconda degli *outcome* considerati ma naprossene risultava meno dannoso dal punto di vista CV e non associato a infarto del miocardio (RR 0,82) o a morte CV (RR 0,98)²³. Infine la più grande metanalisi fino a oggi condotta (*Coxib and traditional NSAID Trialist Collaboration*) raccogliendo dati da 280 trial clinici controllati con placebo (oltre 124.500 pazienti) e da 474 trial con controllo attivo (circa 230.000 pazienti) indica che i rischi vascolari di diclofenac (RR 1,41) e probabilmente di ibuprofene ad alte dosi (RR 1,44) erano paragonabili ai rischi dei coxib (RR 1,37)²⁴. L'aumento del rischio vascolare era dovuto principalmente a un aumentato tasso di eventi coronarici maggiori ed era indipendente dalle caratteristiche basali, tra cui il rischio CV. Al contrario, naprossene non aumentava il rischio di eventi vascolari maggiori (RR 0,93). Infine tutti i FANS diversi da aspirina raddoppiavano il rischio di insufficienza cardiaca.

Anche numerosi studi osservazionali hanno indagato le reazioni avverse CV delle terapie con i FANS. Purtroppo i dati provenienti da questo tipo di studi hanno un punto debole che è l'*indication bias*, nel momento in cui l'evento avverso può essere difficile da distinguere da quelli associati alla malattia sottostante per cui il farmaco è stato prescritto ma il valore aggiunto di questi studi è che l'utilizzo dei FANS viene esaminato nel *setting* reale della pratica quotidiana rispetto al *setting* particolare di una sperimentazione clinica.

La più grande metanalisi di studi osservazionali ha analizzato i dati provenienti da 21 studi di coorte per un totale di oltre 2,7 milioni di pazienti esposti ai FANS e 30 studi caso-controllo per un totale di circa 185.000 eventi CV²⁰. Tra i farmaci più ampiamente studiati, il più alto rischio CV è stato osservato per rofecoxib (RR 1,45) e diclofenac (RR 1,40), mentre il più basso per ibupro-

fene (RR 1,18) e naprossene (RR 1,09). Il rischio risultava essere elevato anche con basse dosi di rofecoxib (RR 1,37), celecoxib (RR 1,26) e diclofenac (RR 1,22) e in ogni caso l'aumento del rischio era dose-dipendente. Per ibuprofene il rischio CV veniva osservato solo con l'uso di dosi più elevate (> 1,200 mg/die). Naprossene a qualsiasi dosaggio mostrava un comportamento neutrale nei confronti del rischio CV; addirittura un rischio più basso se confrontato direttamente con ibuprofene (RR 0,92).

Una *review* degli studi effettuati paragonando i diversi FANS ha evidenziato che naprossene è tra i FANS a minor rischio per lo sviluppo di eventi CV (Tab. V).

Va sottolineato anche il fatto che il rischio varia dal tipo di farmaco, dalla dose e dalla durata della terapia, dalle caratteristiche del paziente e dal sottostante rischio CV.

Conclusioni

La prevalenza di utilizzo dei FANS nel mondo occidentale è elevato²⁵. In Danimarca il 15% della popolazione riceve almeno una prescrizione di FANS ogni anno²⁶ che aumenta al 60% se si considera un arco di 10 anni²⁷. L'ampio utilizzo di questi farmaci riveste anche un aspetto di salute pubblica nel momento in cui vi è una relazione a eventi CV anche nella popolazione sana²⁸. Succede anche che nonostante le linee guida lo consiglino²⁹, il 35% circa dei pazienti con infarto del miocardio o con insufficienza cardiaca ricevano al momento della dimissione dall'ospedale una prescrizione dei FANS^{30 31}. Nonostante le evidenze che i rischi CV associati all'utilizzo di diclofenac siano paragonabili a quella dei coxib, il farmaco rimane tra quelli più consumati nel mondo²⁵. Anche se i rischi assoluti possono essere relativamente bassi, l'alta prevalenza di uso dei FANS suscita una grande preoccupazione in termini di impatto sulle malattie CV.

EMA sostiene che sebbene i benefici dei FANS per il trattamento dell'osteoartrosi e del dolore superino di gran lunga i rischi, questi farmaci debbano essere usati alla dose più bassa e per il minor tempo possibile sottolineando il fatto che l'aumentato rischio trombotico diventa significativo

TABELLA V.

Rischio relativo cumulativo di eventi avversi CV dei differenti FANS¹⁶.

Farmaco	N° di studi	RR (95%CI) dato cumulativo
Naprossene	41	1,09 (1,02-1,16)
Ibuprofene	38	1,18 (1,11-1,25)
Celecoxib	35	1,17 (1,08-1,27)
Rofecoxib	34	1,45 (1,33-1,59)
Diclofenac	29	1,40 (1,27-1,55)
Indometacina	14	1,30 (1,19-1,41)
Piroxicam	8	1,08 (0,91-1,30)
Meloxicam	7	1,20 (1,07-1,33)
Etodolac	5	1,55 (1,28-1,87)
Etoricoxib	4	2,05 (1,45-2,88)
Valdecoxib	5	1,05 (0,81-1,36)

quando l'uso comporta dosaggi elevati e tempi prolungati di terapia³².

Il trattamento del dolore e dell'infiammazione può essere utile nonostante il rischio legato al farmaco. È opportuno rendere edotto il paziente sul fatto di accettare un aumento del rischio assoluto di eventi CV al fine di migliorare la loro qualità di vita. Questi bilanciamenti non sono facili da misurare nella scelta dei diversi FANS che il medico dispone di prescrivere se consideriamo sia le reazioni avverse di tipo gastrointestinale che quelle CV³³.

Da un lato se scegliamo un farmaco altamente COX-1 selettivo aumentiamo il rischio di reazioni avverse gastrointestinali, d'altro canto se scegliamo un farmaco maggiormente COX-2 selettivo aumentiamo il rischio di eventi avversi CV.

Ogni volta che prescriviamo un FANS dobbiamo considerare alcuni aspetti:

1. la prescrizione di un FANS richiede un'attenta valutazione caso per caso, del rischio delle complicanze a carico del tubo gastroenterico e dell'apparato CV;
2. nella valutazione del rischio gastrointe-

stinale, si deve tener conto della necessità di utilizzare nel contempo un inibitore di pompa protonica per impedire il sanguinamento gastrointestinale;

3. i FANS diversi da ASA (acido acetilsalicilico) dovrebbero non essere utilizzati nei pazienti ad alto o accertato rischio di malattie CV;
4. quando si prescrive un FANS tradizionale, non c'è evidenza che diclofenac sia superiore, in termini di efficacia, o inferiore, in termini di reazioni avverse, rispetto agli altri FANS;
5. c'è un livello di Evidenza 1A che il rischio di eventi CV di diclofenac sia comparabile a quelli dei coxib;
6. c'è un livello di Evidenza 1A che naprossene al dosaggio ≤ 500 mg/die è il FANS con minor rischio CV;
7. c'è un livello di evidenza 2A che ibuprofene al dosaggio ≤ 1200 mg/die può essere un'alternativa.

Diverse linee guida raccomandano il paracetamolo come trattamento di prima linea nella gestione del dolore muscolo-scheletrico in virtù di un migliore profilo di sicurezza. Nella Tabella VI, ad esempio, sono riassunte le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC) riguardo il trattamento del dolore in pazienti cardiopatici e a rischio CV. Recentemente, tuttavia, l'uso di paracetamolo alle dosi terapeutiche è stato associato all'aumento del rischio di sviluppare eventi avversi di tipo CV, gastrointestinale e renale. Il rischio era presente soprattutto

TABELLA VI.

Approccio a gradini della terapia farmacologica e non farmacologica del dolore su base osteoarticolare nei pazienti con rischio cardiovascolare³⁰.

Gradini	Trattamento		Osservazioni
1.	Ottimizzare il trattamento della malattia di base	Terapia riabilitativa, chirurgia, farmaci specifici	
2.	Paracetamolo + terapia non farmacologica	Controllo del peso, fisiochinesiterapia ed esercizio fisico	
3.	Paracetamolo + oppioidi	In aggiunta tramadolo o codeina	Possibile consulenza da parte del reumatologo o del terapeuta del dolore in caso di terapia cronica
4.	FANS non selettivi	Naprossene ≤ 500 mg/die o Ibuprofene ≤ 1200 mg/die	Se necessario associare oppioidi per poter ridurre il dosaggio dei FANS. Possibile associazione inibitori di pompa protonica per prevenire sanguinamento gastrointestinale
5.	FANS COX-2 selettivi	Diclofenac o coxib	Evitare l'uso nei pazienti con rischio cardiovascolare

quando il farmaco era impiegato per periodi prolungati³⁴⁻³⁶, potenzialmente limitandone l'impiego nel trattamento del dolore cronico. Alla luce di queste ultime evidenze, diventa quindi fondamentale per il medico scegliere un FANS, per il trattamento del dolore, che sia in grado di garantire un buon livello di efficacia analgesica, bilanciando al tempo stesso il rischio di eventi avversi, sia di natura gastrointestinale che CV. Anche il dosaggio può, in questo senso, diventare uno strumento importante per contenere il rischio di reazioni avverse. Le linee guida dell'ESC, non a caso, raccomandano come FANS naprossene e ibuprofene in prima battuta, a dosaggi fondamentalmente compatibili con l'automedicazione (Tab. V)³⁰. Il naprossene si rivela quindi una molecola interessante per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico: se da un lato, infatti, bassi dosaggi hanno mostrato efficacia nel trattamento dell'osteoartrosi^{6,7} e di altri stati dolorosi⁸, questi medesimi dosaggi si sono caratterizzati per un buon profilo di sicurezza gastrointestinale sia in caso di assunzione occasionale¹⁵ che continuativa per brevi periodi⁶, mentre per trattamenti più prolungati il rischio può essere contenuto con l'associazione di un inibitore di pompa protonica, coerentemente con le indicazioni dell'ESC. Al tempo stesso, ampie valutazioni epidemiologiche hanno confermato che il naprossene è uno dei FANS a minor rischio CV, in questo caso con un rischio addirittura inferiore a quello osservato per l'ibuprofene^{20,24}.

Bibliografia

- Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2016.
- Rosemann T, Wensing M, Joest K, et al. *Problems and needs for improving primary care of osteoarthritis patients: the views of patients, general practitioners and practice nurses*. BMC Musculoskelet Disord 2006;7:48.
- Gore M, Sadosky A, Leslie D, et al. *Patterns of therapy switching, augmentation, and discontinuation after initiation of treatment with select medications in patients with osteoarthritis*. Clin Ther 2011;33:1914-31.
- Derry C, Derry S, Moore RA, et al. *Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2009;21(1):CD004234.
- Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. *Naproxen with cyclobenzaprine, oxycodone/acetaminophen, or placebo for treating acute low back pain*. JAMA 2015;314:1672-580.
- Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. *Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee*. Am J Ther 2004;11:85-94.
- Schiff M, Minic M. *Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee*. J Rheumatol 2004;31:1373-83.
- Gandolini G, Longhi M. *I FANS nel trattamento del dolore muscolo-scheletrico acuto e cronico: qualcosa sta cambiando*. Rivista SIMG 2016;(4):1-6.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Slingh G. *Gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs*. N Engl J Med 1999;340:1888-99.
- Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, et al. *Risk of upper gastrointestinal events with use of various NSAIDs: a case-control study in a general population*. Scand J Gastroenterol 2007;42:923-32.
- Lapyere-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL, et al. *Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from French pharmacovigilance database 2002-2006*. Fundam Clin Pharmacol 2011;27:223-30.
- European Medicine Agency EMA Press Release EMEA/247323/2005 "General recommendation about NSAIDs". www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014477.pdf
- Laine L. *Approaches to nonsteroidal antiinflammatory drug use in high-risk patient*. Gastroenterology 2001;120:594-606.
- Hawkey CJ, Langman MJ. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risk and management – complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors*. Gut 2001;52:600-8.
- De Armond B, Francisco CA, Lin JS, et al. *Safety profile of over-the-counter naproxen sodium*. Clin Ther 1995;17:587-601.
- Moor N. *Place of OTC analgesic and NSAIDs in osteoarthritis*. Inflammopharmacology 2003;11:355-62.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis*. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520-8.
- Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, et al. *Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population*. Circulation 2004;109:3000-6.
- Mukherjee D. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors*. JAMA 2001;286:954-9.
- McGettigan P, Henry D. *Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies*. PLOS Med 2011;8:e1001098.
- Fitzgerald GA, Patrono C. *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2*. N Engl J Med 2001;345:433-42.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. *Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials*. BMJ 2006;332:1302-8.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. *Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis*. BMJ 2011;342:c7086.
- Coxib and traditional NSAIDs Trialists (CNT) Collaboration. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials*. Lancet 2013;382:769-79.
- McGettigan P, Henry D. *Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle- and high-income countries*. PLoS Med 2013;10:e1001388.
- Schmidt M, Hallas J, Friis S. *Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: trend in utilization 1999-2012*. Clin Epidemiol 2014;6:155-68.
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. *The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:822-33.
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. *Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study*. Clin Pharmacol Ther 2008;85:190-7.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. *Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association*. Circulation 2007;115:1634-42.
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. *Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal*

anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. Arch Intern Med 2009;169:141-9.

- ³¹ Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. *Risk of death or reinfarction associated with use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction.* Circulation 2006;113:2906-13.
- ³² European Medicine Agency. *Public CHMP assessment report for medical products containing non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).* 2006. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.
- ³³ Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications.* Am J Gastroenterol 2009;104:728-38.
- ³⁴ Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, et al. *Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2016;37:1015-23.
- ³⁵ Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. *Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies.* Ann Rheum Dis 2016;75:552-9.
- ³⁶ González-Pérez A, Rodríguez LA. *Upper gastrointestinal complications among users of paracetamol.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006;98:297-303.

Safety ed efficacia carte vincenti di naprossene sodico nel dolore muscolo-scheletrico

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono ampiamente usati per il trattamento del dolore di qualsiasi origine e specialmente nella malattia artrosica ¹. Molte sono le molecole a disposizione del medico prescrittore, diversi i dosaggi e la scelta può essere la più varia possibile.

Tra i vari FANS disponibili, naprossene sodico si contraddistingue per il buon rapporto di efficacia e sicurezza. Questa molecola ha dimostrato un'elevata attività antalgica e antiflogistica tanto a dosaggi elevati (1000 mg bid) in setting ospedaliero, quanto a dosaggi più bassi (440-660 mg/die) in studi di confronto con paracetamolo (4000 mg/die) ² e ibuprofene (1200 mg/die) ³.

La possibilità di impiegare dosi inferiori è un aspetto importante per permettere il contenimento delle reazioni avverse associate alla terapia.

Un'analisi complessiva di 59 trials clinici sul naprossene disegnati per valutarne l'appropriatezza d'uso e la sicurezza in un setting di dispensazione da banco ha dimostrato come l'83% degli utilizzatori di naprossene non abbia riportato alcun evento avverso (praticamente pari al placebo) e l'incidenza degli eventi avversi sia risultata sovrapponibile tra naprossene e placebo e della stessa misura di ibuprofene o paracetamolo ⁴. Questa analisi ha mostrato quindi che il naprossene ha un buon profilo di sicurezza quando assunto occasionalmente.

La sicurezza del farmaco al dosaggio di 440-660 mg/die è stata documentata anche per uso continuativo per sette giorni in pazienti affetti da gonartrosi, con frequenze di reazioni avverse ancora una volta

paragonabili a quelle osservate con paracetamolo (4000 mg/die), anche per quanto riguarda le reazioni che interessavano il tratto gastrointestinale ². Questi dati confermano la sicurezza d'impiego del naprossene sodico anche per trattamenti continuativi di diversi giorni, compatibili ad esempio con la gestione del dolore muscolo-scheletrico acuto o con le fasi di riabilitazione di patologie a base cronica, come nel caso di fenomeni osteoartrosici.

Naprossene sodico si è dimostrato particolarmente sicuro anche per quanto riguarda gli eventi avversi cardiovascolari. Da una metanalisi di 21 studi di coorte e 30 studi caso-controllo, per un totale di oltre 2,7 milioni di pazienti esposti ai FANS e circa 185 mila eventi cardiovascolari, il più alto rischio cardiovascolare è stato osservato per rofecoxib (RR 1,45) e diclofenac (RR 1,40), mentre il più basso per ibuprofene (RR 1,18) e naprossene (RR 1,09) ⁵. Naprossene a qualsiasi dosaggio mostrava un comportamento neutrale nei confronti del rischio cardiovascolare; addirittura un rischio più basso se confrontato direttamente con ibuprofene (RR 0,92).

Questi dati di sicurezza cardiovascolare sono stati ripresi da diverse linee guida internazionali: l'*American College of Gastroenterology*, l'*American Heart Association* e il britannico NICE indicano il naprossene come uno dei FANS da preferire in pazienti a rischio cardiovascolare o che già presentino malattia cardiovascolare, e che necessitano di trattamento antinfiammatorio ⁶⁻⁸.

In virtù delle sue caratteristiche di sicurezza

ed efficacia naprossene sodico rappresenta una molecola affidabile per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico sia in condizioni di acuzie sia di cronicità.

Bibliografia

- ¹ Rosemann T, et al. *Problems and needs for improving primary care of osteoarthritis patients: the views of patients, general practitioners and practice nurses*. BMC Musculoskelet Disord 2006;7:48.
- ² Golden HE, et al. *Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee*. Am J Ther 2004;11:85-94.
- ³ Schiff M, et al. *Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee*. J Rheumatol 2004;31:1373-83.
- ⁴ De Armond B, et al. *Safety profile of over-the-counter naproxen sodium*. Clin Therapeutics 1995;17:587-601.
- ⁵ McGettigan P, et al. *Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies*. PLOS Medicine 2011;8:1-18.
- ⁶ Lanza FL, et al. *Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications*. Am J Gastroenterol 2009;104:728-38.
- ⁷ Antman EM, et al. *Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation 2007;115:1634-42.
- ⁸ National Institute for Health and Care Excellence advice. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*. www.nice.org.uk/advice/ktt13