



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

4
2017
VOL. 24

www.simg.it



<https://goo.gl/P5PNws>

Istruzioni per gli Autori

Intervista Silvestro Scotti – FIMMG

Intolleranza al Glutine

Epatite HCV

Infezioni Respiratorie

Vaccini

PACINI
EDITORE
MEDICINA



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Rivista Società Italiana di Medicina Generale



4
2017
VOL. 24

Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

Direttore Editoriale

Alessandro Rossi

Direttore Scientifico

Giuseppe Ventriglia

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Via Del Sansovino 179 • 50142 Firenze

Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315

segreteria@simg.it

Copyright by

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Edizione

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

Info@pacinieditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager

Tel. 050 3130239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa



www.facebook.com/pacini medicina

www.pacini medicina.it

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Settembre 2017.

Intervista a ...

Domande & Risposte

S. Scotti 3

Sassolino

Essere un "buon medico"

a cura di M. Musto, G. Pesolillo, A. Votino 5

Specialty Corner: Glutine

Intolleranze al glutine. Aspetti epidemiologici, diagnostici e clinici

Il glutine: un grande nutriente che può far male

G. Gasbarrini, F. Bonvicini, F. Simeoni, G. Gasbarrini 6

Epatite

Epatite da HCV: nuovi criteri per accedere alle cure

I. Grattagliano, A. Aghemo, A. Rossi, E. Ubaldi, E.G. Giannini 20

Ipertrigliceridemia

Ipertrigliceridemia e Nota 13 AIFA

D. Parretti, G. Dogà, M. Rocchi 23

Bronchite Cronica/CAP

Antibioticoterapia nella riacutizzazione di bronchite cronica e polmonite comunitaria: valutazione clinica e strategia di intervento

A. Rossi, P. Tasegian **video** 27

BPCO

Piano Nazionale della Cronicità e Gestione Integrata della BPCO

F.P. Lombardo, N. Scichilone 38

Report Congressi

La protezione della mucosa esofagea: un'alternativa terapeutica nella malattia da reflusso gastro-esofageo

Simposio Satellite, 23° Congresso FISMAD - Bologna, 30 marzo 2017

A. Bertelè 44

Infezioni Respiratorie

Infezioni respiratorie: quale ruolo per i lisati batterici nella prevenzione?

A. Votino, C. d'Imperio, G. Ventriglia 57

Vaccini

Vaccinazione influenzale: le opportunità offerte dal vaccino quadrivalente

A. Rossi **video** 63

Inserti Speciali

HS-Newsletter

Istruzioni per gli Autori

Presentiamo ai nostri lettori il testo di un'intervista a noi concessa dal dottor Silvestro Scotti, Segretario Nazionale della FIMMG, che ringraziamo per la sua disponibilità



Domande & Risposte

Parliamo subito dell'argomento che sta più a cuore alla maggioranza dei medici di medicina generale (MMG): il nuovo Accordo Collettivo Nazionale (ACN). Dopo oltre 10 anni passati senza un nuovo contratto di lavoro per la nostra categoria, quanto ritieni possa essere innovativo il prossimo ACN? Intendiamo dire: quanto cambierà la configurazione professionale della Medicina Generale (MG) italiana e quanto rimarrà ancora legato alla figura di un singolo professionista che cura i propri pazienti? Quanta parte della retribuzione rimarrà ancorata alla quota fissa capitaria e quanto ad obiettivi professionali condivisi?

Innanzitutto va precisato che gli anni trascorsi in assenza di un nuovo contratto di lavoro sono 7 e non 10 e che di questi 7 anni, 5 riguardano un blocco contrattuale deciso Ope Legis.

Anni nei quali né la Professione, né il Sindacato né il Paese potevano permettere azioni rivendicative che sarebbero state ritenute inopportune e fuori contesto.

In questi anni il Sindacato si è interrogato sulle dinamiche di rinnovo normativo in assenza di una seppur minima definizione di risorse da mettere in campo, condizione questa non certo delle migliori per proporre un cambiamento della configurazione professionale della MG italiana.

Solo negli ultimi 8 mesi, il fatto che si

potesse cominciare a parlare di un rinnovo contrattuale non solo normativo ma anche economico, ha reso possibile avviare un confronto vero su come ristrutturare e rendere attuali ai contesti assistenziali Ruolo Compiti e Funzioni di un nuovo MMG.

Appare evidente nella discussione degli ultimi anni di quanto il valore della organizzazione della MG abbia preso il sopravvento sulla efficacia ed efficienza professionale del singolo MMG come se fosse possibile aumentare la capacità di tale figura solo attraverso il superamento del rapporto tra singolo medico e singolo paziente e conseguentemente del valore del rapporto fiduciario. Quello che oggi appare evidente è che ci troviamo di fronte ad un momento storico in cui il ricambio generazionale in presenza di grosse carenze di medici formati per la MG e gli attuali meccanismi di regolazione dell'accesso (ottimale e massimale) possono essere delle criticità trasformabili in opportunità di crescita del modello organizzativo e di proposta assistenziale già a partire dal singolo medico. Un sistema che nell'evolvere i numeri di ottimale e soprattutto massimale condizionando tale evoluzione a contenuti organizzativi e di personale coerenti con un aumentato numero di pazienti può essere la base per riconoscere un aumento della redditività individuale del medico, aumento che potrà essere utilizzato anche per una ristrutturazione del compenso che garantisca una

valorizzazione delle performance assistenziali in percentuali del reddito che dovrebbero garantire almeno una presenza variabile in tal senso del 30%.

Molti sostengono che gli spazi professionali della MG siano oggi sottoposti a progressiva erosione. Da parte di alcune categorie professionali (infermieri, farmacisti), da parte del privato (vedi l'esempio della Lombardia), da parte di Regioni che ci vedono sempre più come "sussidiari" e non centrali per il SSN. Come rispondiamo? Possiamo ancora stare sulla difensiva o rilanciamo il ruolo professionale della MG?

L'erosione dello spazio professionale della MG è evidente se il medico non raccoglie la sfida delle nuove esigenze del SSN e dei cittadini.

Un progetto contrattuale che riaffermi nella sua autonomia organizzativa un Ruolo ad alta intensità assistenziale che parta dal singolo MMG per poi completarsi nella integrazione con gli altri MMG e con altri professioni e professionisti rimane l'unica strada per rilanciare forte del rapporto fiduciario la capacità di personalizzazione delle cure anche su livelli di presa in carico più complessa da parte della MG.

Bisogna evidentemente rilanciare e non affrontare tali cambiamenti facendosi attrarre dalle varie sirene rappresentate da

percorsi di para-dipendenza con l'offerta garantita dei fattori di produzione avendo ben chiaro che chi ti controlla gli strumenti controlla anche la tua qualità, la tua produttività e soprattutto la tua possibilità di miglioramento.

Legge Balduzzi e forme associative. Molto è ancora rimasto sulla carta, con andamenti e obiettivi differenti da Regione a Regione. Come possiamo rimediare? E, soprattutto, siamo ancora dell'idea che questa debba essere una riforma ad isorisorse economiche?

La legge Balduzzi aveva lo scopo di determinare come norma di programmazione un nuovo sviluppo organizzativo della MG negli effetti ha di fatto strutturato uno scontro tra le impostazioni regionali di difesa dei singoli modelli organizzativi e la ricerca della MG di trovare modelli di autonomia organizzativa che però facessero parte delle Governance aziendali.

È evidente che tale riforma richiedeva investimenti strutturali e di personale e che tali risorse dovessero essere individuate sui singoli livelli regionali ma governate da ruoli, compiti e funzioni definiti a livello nazionale. L'assenza di un chiaro progetto di sintesi nazionale delle Regioni su una offerta credibile e uniforme della MG

da sviluppare su tutto il territorio nazionale ha determinato una situazione di stallo che in assenza di risorse nazionali esponeva la trattativa sull'ACN esclusivamente ad una semplificazione e diluizione in favore dei singoli modelli regionali.

Un commento alla legge Gelli sulla responsabilità professionale e in particolare al ruolo che dovrebbero svolgere le Società Scientifiche nel redigere le norme di buona pratica clinica

La legge Gelli apre un nuovo scenario per la MG e il suo vero Decreto attuativo per quest'area non può che essere l'ACN. Rendere la posizione del MdF extraccontrattuale determina la necessità di un nuovo rapporto con l'Azienda Sanitaria soprattutto riferito alla Governance del rischio clinico. Fondamentali saranno i sistemi di Risk Management che nella MG possono essere particolarmente favoriti da uno sviluppo in tal senso dei software gestionali. Il ruolo delle Società Scientifiche e in particolare di quello della Società Scientifica della Medicina Generale risulterà complesso nella necessità di definire sia i concetti di buona pratica clinica nel nostro setting sia di partecipare nella definizione di Linee Guida di altre Società Scientifiche alle parti

di coinvolgimento in queste del ruolo della MG. La possibilità di creare anche grazie alla collaborazione della Società Scientifica indicatori di performance negli ambiti assistenziali della MG rimane un riferimento fondamentale provocato dalle necessità derivanti dall'applicazione della Legge Gelli ma fondamentale anche per la struttura variabile del compenso nell'ACN.

Ci pare che stiamo attraversando un momento diverso e più fecondo dei rapporti tra Sindacato e Società Scientifica della MG. Ci sbagliamo? Quali i prossimi impegni comuni?

Sindacato e Società Scientifica della MG rappresentano due facce della stessa medaglia. Allo sviluppo e al miglioramento di tali rapporti può solo determinarsi uno sviluppo della MG tutta.

La regolazione del Farmaco (AIFA), indicatori di performance (ACN), Risk Management (Legge Gelli) integrazione Ospedale-Territorio (DL 70/15 Agenas) sono solo alcuni degli ambiti in cui un confronto leale e di supporto dell'una componente all'altra potranno realizzare le giuste soluzioni di cui i singoli medici di famiglia hanno bisogno.

Intervista a cura di Alessandro Rossi

Essere un “buon medico”

a cura di Martina Musto, Gabriella Pesolillo, Antonio Votino

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, SIMG

Ogni laureato in Medicina e Chirurgia ha l'ambizione di essere o diventare un *bravo medico*: ma se dovessimo guardarci in un ipotetico specchio che raffigura quello che i nostri assistiti disegnano come *bravo medico*, le due immagini coinciderebbero? Ci piacerebbe ciò che vedremmo e che ci viene chiesto di essere?

Il cambiamento demografico che ha caratterizzato gli ultimi decenni, con il conseguente aumento delle cronicità e dei pazienti complessi, ha innegabilmente aumentato il divario tra i bisogni percepiti come *prioritari* dai nostri pazienti e da noi.

Se dovessimo sinteticamente (e generalizzando un po') descrivere quello che per i nostri assistiti potrebbe essere il prototipo di *bravo medico di famiglia*, potremmo elencarne tre caratteristiche principali:

Disponibilità e accessibilità illimitate: accesso ambulatoriale libero con elasticità di orari; possibilità di richiedere visite domiciliari senza vincoli di appropriatezza e di orari; contattabilità nella notte e nei giorni festivi.

Propensione alla facile prescrizione di visite specialistiche e di accertamenti laboratoristici e strumentali: caratteristica che spes-

so, agli occhi del paziente, qualifica il medico anche come “*molto scrupoloso*”.

Capacità di ascolto e, più in generale, propensione a soddisfare anche i bisogni non strettamente sanitari dei propri assistiti.

Sembrerebbe quasi che per il medico di medicina generale conoscenze e competenze scientifiche, considerate indispensabili in uno specialista, siano di secondaria importanza. Così come l'adozione di modelli organizzativi più evoluti, finalizzato ad una migliore gestione degli assistiti, non è visto sempre con favore perché percepito piuttosto come un'ulteriore “barriera” nella relazione con il proprio curante.

In realtà, a ben pensarci, anche noi stessi contribuiamo ad aumentare un po' la confusione.

Ognuno di noi ha il *proprio* ideale di *bravo medico*, con differenze talvolta anche significative che si accrescono quando si lavora in condizioni di isolamento intra- e interprofessionale, in assenza di occasioni di confronto, fino a raggiungere i casi limite in cui la professione si avvicina troppo all'*arte* e si allontana pericolosamente dalla *disciplina scientifica*. E, per

finire, non aiuta un contratto che premia la *quantità* di assistiti e il contenimento della spesa, con poca considerazione per la *qualità* del lavoro.

Probabilmente sarà necessario in primo luogo, lavorare su noi stessi se vogliamo che vengano riconosciuti anche dagli assistiti (così come dalle Istituzioni e dal mondo della medicina specialistica) i valori che la maggioranza dei medici di medicina generale riconosce come prioritari nella professione: rigore scientifico, competenze estese in ambito bio-psicosociale, attenzione all'uomo oltre che alla patologia; in altre parole, elevata professionalità. Un diffuso comportamento vocato alla produzione di salute e con solide basi cliniche-scientifiche è l'unico modo che abbiamo per acquisire autorevolezza. Competenza e credibilità sono la base per acquisire il credito necessarie da un lato a gestire le pressioni incongrue dei pazienti e dall'altro a rinegoziare con le Istituzioni una Medicina Territoriale nuova, più vicina alla realtà epidemiologica attuale e rispettosa dell'appropriatezza scientifica e delle risorse disponibili.

Intolleranze al glutine

Aspetti epidemiologici, diagnostici e clinici*

Il glutine: un grande nutriente che può far male

Giovanni Gasbarrini¹, Fiorenza Bonvicini², Francesco Simeoni³, Gabriele Gasbarrini⁴

¹ Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica, Roma; ² Ricercatrice in Semeiotica Medica, Università di Bologna; ³ Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Teramo; ⁴ Facoltà di Agraria, Università di Pisa

Gluten intolerances. Epidemiological, diagnostic and clinical aspects

Summary. In celiac disease, the ingestion of gluten, with the intervention of environmental and autoimmune factors, creates a damage to the small intestine mucosa in genetically predisposed subjects, causing nutrient malabsorption, autoimmune extra-intestinal diseases and increased mortality. Diagnosis requires serology with specific antibody positivity as well as intestinal biopsy, the gold standard, showing villous atrophy, hyperplastic crypts, increased intraepithelial lymphocytes. Guidelines have been agreed for complex cases. Clinical observation with the recognition of non-classical forms has led to an increase in the number of diagnosed patients. But also wheat, modified and enriched with gluten over time, is responsible for the increased prevalence of celiac disease.

Non-celiac gluten sensitivity is the presence, in relation to the ingestion of foods containing gluten, of intestinal and extra-intestinal symptoms in patients in whom celiac disease and allergy to wheat protein have already been excluded. The etiopathogenesis is not clear and there are no diagnostic markers. Non gluten-derived proteins are also involved, the so-called ATIs: Alpha-Amylase and Tripsin Inhibitors, contained in wheat grain. In an our paper we considered appropriate the definition of wheat-related disorders.

This article outlines data from a survey conducted on 151 general practitioners, assessing the resilience index, a factor determining work-related vulnerability; in this sense, it is important to identify suitable learning processes able to raise the resilience level of physicians. This training can be inspired by cognitive-emotional fitness that promotes the harmonious growth of cognitive and emotional processes of the mind, with the goal of helping physicians to make appropriate choices to support his/her psychophysical well-being.

Il glutine è una sostanza lipoproteica derivata, in presenza di acqua e di energia meccanica, dall'unione di due proteine la gliadina e la glutenina, situate principalmente nell'endosperma dei cereali (frumento, farro, segale e orzo). È spesso usato come sostitutivo della carne in diete vegetariane, ad esempio nel cibo Seitan.

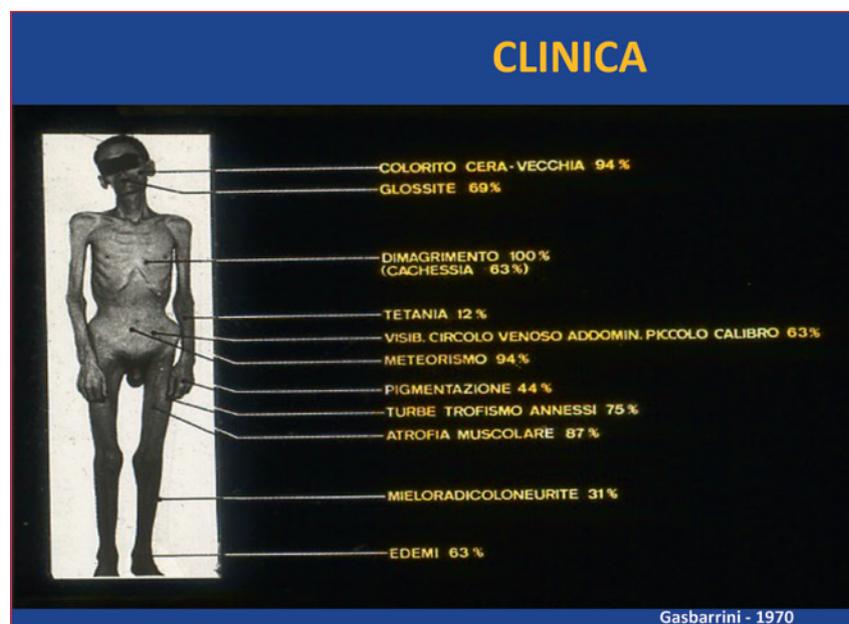
Secondo la legge italiana, la minima quantità di glutine che deve essere presente nel grano tenero tipo 00 è il 7%. Pur essendo una proteina è nutrizionalmente sbilanciato in quanto carente dell'aminoacido lisina.

In tutte le cosiddette piramidi alimentari i farinacei stanno alla base, indicando i principali alimenti necessari.

La frazione tossica in alcune situazioni patologiche è costituita dalle gliadine con-

FIGURA 1.

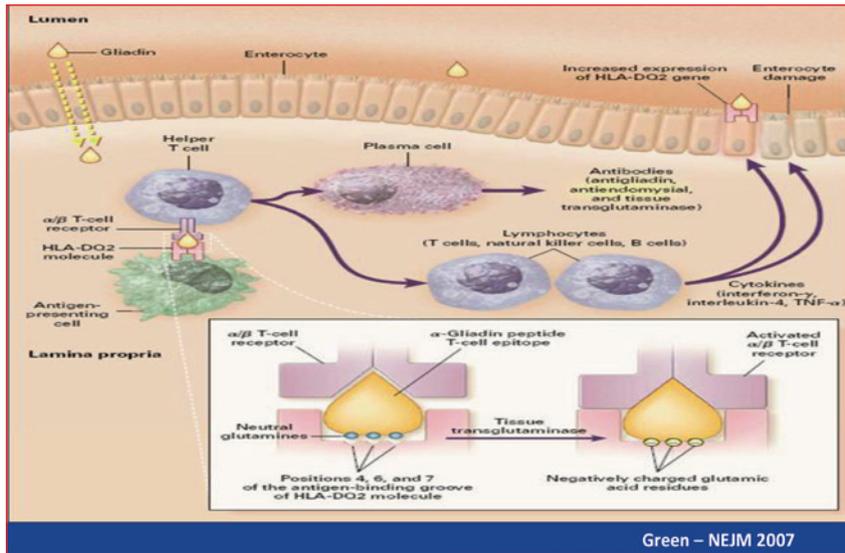
Malattia celiaca: grave malnutrizione per malassorbimento.



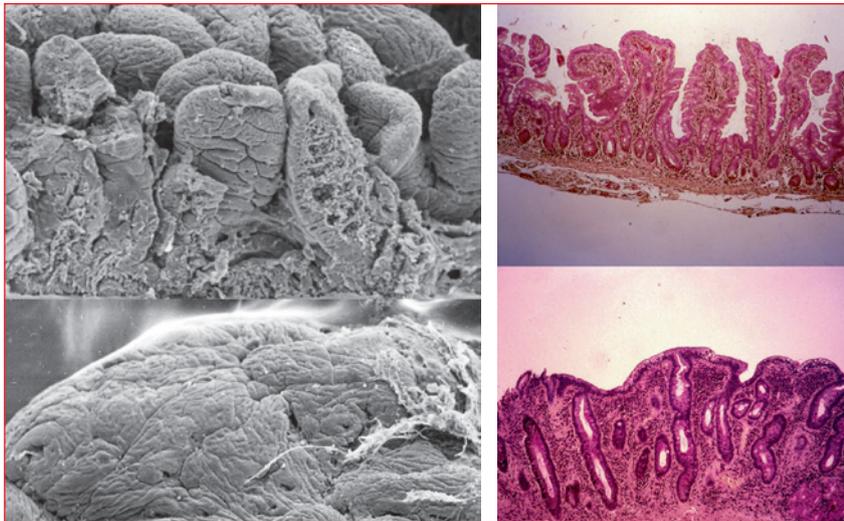
* Relazione già presentata all'Accademia Lancisiana, Roma 9 novembre 2016

FIGURA 2.

Patogenesi.

**FIGURA 3.**

Biopsie intestinali viste al microscopio elettronico a scansione (a sinistra) e al microscopio ottico, a destra. In alto: mucosa costituita da villi normali; in basso: malattia celiaca con villi piatti, cripte ipertrofiche e importante aumento dei linfociti intraepiteliali e nella lamina propria.



tenute nel glutine. Si tratta di una frazione proteica dei farinacei, della quale coinvolte in situazioni patologiche sono le prolamine e in particolare le alfa, le beta, le gamma e le omega gliadine, quest'ultime meno ricche di prolina e di glutamina¹.

La **malattia celiaca** è la più importante malattia correlata con il glutine. Si tratta di una malattia infiammatoria a lunga vita coinvolgente il canale digerente e in particolare l'intestino tenue, determinante malassorbimento dei nutrienti in individui geneticamente suscettibili, indotta dalla

ingestione di glutine e innescata da particolari situazioni ambientali. Il 10-40% della popolazione generale è geneticamente predisposta. Si verifica in circa il 1% della popolazione infantile e adulta. Circa 9 su 10 celiaci rimangono non diagnosticati.

Il primo caso da noi studiato risale agli anni '60, e fu poi descritto nel 1970: presentava una grave sintomatologia di malassorbimento con stato cachettico (Fig. 1). In quell'epoca però la eziopatogenesi esatta della malattia era ancora incerta, tanto è vero che, in una nostra monografia del

1966, la chiamammo "Sprue idiopatica"². Oggi la patogenesi è sufficientemente nota e spiega come i fattori genetici intervengono nel danno e nello sviluppo dei sintomi locali e sistemici (Fig. 2)³. Si realizza così un danno caratterizzato dall'accorciamento dei villi intestinali, che rappresentano lo sviluppo della superficie mucosa, e dell'epitelio intestinale, ovvero degli enterociti che ne sono il reale organo assorbente; le cripte, invece, divengono iperplastiche; nella lamina propria si verifica un'importante infiltrazione linfoplasma cellulare che indica la compartecipazione, primaria o reattiva, del tessuto linfoide intestinale (Fig. 3)⁴. In questa malattia aumenta nettamente l'infiltrato linfocitario intraepiteliale.

Ma: come mai, come indicato in particolare nelle ricerche dagli anni '70 ai '90, il numero dei celiaci diagnosticati è tanto aumentato? È aumentata la morbilità della celiachia o sono aumentati i mezzi per diagnosticarla e comprendere quali frazioni dei cereali e quali fra i vari tipi di grano usati a scopo alimentare sono maggiormente tossici?^{3,5}. Per rispondere a questa domanda dobbiamo valutare con una certa attenzione la storia dell'uomo.

Quando le caratteristiche dell'Homo di Neandertal, in particolare fra 20.000 e 10.000 anni fa, cambiarono nell'Homo Sapiens, si ebbe un particolare sviluppo della vita stanziale nei riguardi di quella migratoria o cacciatrice e, quindi, ebbe sviluppo la coltivazione, in particolare a partire dalla cosiddetta zona della "mezzaluna fertile" coinvolgente l'Egitto e poi verso il levante e tutto il resto del mondo conosciuto.

Nacquero le valli fertili con le prime civiltà agricole che, favorite dal raffinarsi dei metalli, dal rame al bronzo e poi al ferro, permisero la costruzione di attrezzi atti alla coltivazione. Ed ecco la crescita di diverse specie di cereali e di legumi selvatici che, comunque, in un primo tempo, non contenevano un grande quantitativo di glutine, specie se non venivano ben cotti.

Nei musei egizi (Fig. 4) si rinvengono piccole statue rappresentanti l'elaborazione dei farinacei. Noi stessi, negli anni '90, abbiamo valutato i diversi danni indotti sull'intestino tenue del malato celiaco da frazioni di farinacei con diverso quantitativo di gliadine: le omega rispetto alle alfa⁶.

FIGURA 4.
I farinacei nell'antico Egitto.



In Cina prevaleva la coltivazione del riso. In Medio Oriente, in particolare con la progressiva desertificazione del Sahara, vanno in uso cereali ricavati da granaglie di minore altezza e con ridotto contenuto di glutine; in particolare, in Israele, si fa uso di pane azzimo, costituito da farina di cereali e acqua, ma senza avere subito il processo di fermentazione mediante il lievito.

È proprio il pane azzimo che, anche per la caratteristica facilità della preparazione, viene usato anche per motivi religiosi oltreché dietetici. Come dimostrato anche ripercorrendo le battaglie presso il mar Nero, come, ad esempio, durante l'assedio di Masada, i Romani impararono a conoscere quanto gli Israeliti usavano nella loro alimentazione e che aveva costituito il cibo facile da preparare e comodo nel trasporto, come descritto nel capitolo XXII dell'Esodo. Inoltre, di pane azzimo è costituita l'Ostia dell'Eucarestia.

La più antica tipologia di frumento coltivato è rappresentato dalle tre differenti specie del genere *Triticum*: il Farro piccolo, medio e grande (*Triticum Spelta*)⁵. Questo costituisce, in particolare, un alimento che Tacito racconta fosse dato ai soldati romani la sera prima delle grandi battaglie e che li metteva quasi in uno stato di ebbrezza tale da renderli sprezzanti del pericolo. L'ipotesi è che il glutine contenuto in questa grana-

glia superasse la barriera emato-encefalica inducendo tale effetto in gente non abituata a questo cibo; tale ipotesi è attualmente in uso per spiegare alcuni effetti del glutine sul sistema nervoso centrale.

Dalla storia ricaviamo altri esempi su l'effetto delle coltivazioni: Amilcare, fratello di Annibale e di Asdrubale, ammiraglio della

flotta cartaginese, approdò in Sardegna e introdusse, in particolare sulla costa, la tecnica della coltivazione. I sardi, popolo migrante e pastore, per sopravvivere, si ritirarono nella parte centrale dell'isola, sui monti. Quando i Cartaginesi lasciarono la terra conquistata, questa si trasformò in paludi dove regnò la zanzara, del genere *Anofele*, che portò l'infestazione malarica, nel 540 a.C. La popolazione, geneticamente quasi selezionata anche per unioni fra consanguinei, e ormai abituata a far uso di frumento, oltre a costituire uno dei principali focolai malarici, rappresenta, oggi, una sede di alta incidenza della malattia celiaca. Vi è poi il problema dell'individuazione, per quanto possibile, non solo sul piano narrativo, come noto per la descrizione di Areteo di Cappadocia (272 a.C.)⁷, e del riconoscimento, attraverso studi di genetica condotti sugli scheletri, di possibili portatori di malattia celiaca nella storia relativamente antica. Certo non si è potuto contare sullo studio delle antiche tombe sarde dell'epoca pre-mesolitica (9.500-9.000 a.C.), perché esposte alle intemperie e ai furti. Lo stesso vale per quanto avvenuto nelle tombe del Centro America, in particolare ricordando che i re Atzechi, come nel caso dei re Maya, si facevano seppellire a Pachel, dove ritenevano si trovasse anche la tomba di Centeol, Dio del Mais, alimento che costitu-

FIGURA 5.
Centeol il Dio del Mais.

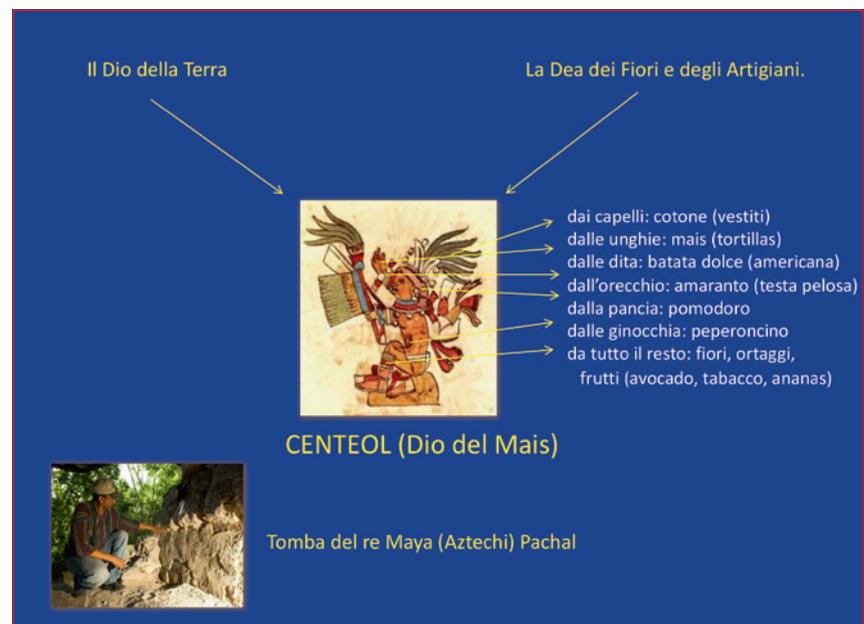


FIGURA 6.

Scheletro della "Inumata" nella tomba "la Cappuccina".



Gasbarrini et Coll. J Clin Gastroenterol 2009

iva la base della loro alimentazione. Infatti, il Mais era stato deificato, ritenendolo figlio del Dio della Terra e della Dea dei Fiori e degli Artigiani. Dal suo corpo infatti provenivano: il cotone per i vestiti (dai capelli), il mais per le tortillas (dalle unghie), la patata dolce americana (dalle dita), l'amaranto (dall'orecchio), il pomodoro (dalla pancia), il peperoncino (dalle ginocchia), i fiori, gli ortaggi, i frutti quali l'avocado e l'anasas, il tabacco (da tutto il resto) (Fig. 5). Ed è probabilmente proprio per l'uso, nel 5000 a.C., a scopo alimentare di: Melanzane, Spirulina (alga energetica), Amaranto (pseudo-cereale), Quinoa (noto come "grano madre", ma in realtà barbabietole-spinaci), ma non di granaglie, che in quel paese non sono stati descritti casi di malattia celiaca.

Invece è proprio da studi condotti sullo scheletro che noi abbiamo potuto identificare quello che riteniamo sia il primo caso descritto, in maniera scientifica, rinvenuto nella città di Cosa, a 5 km da Ansedonia⁸⁹. In un insediamento dei Romani, che facevano uso di farinacei (in particolare di *Triticum monococco* e anche *Spelta*), in terra degli Etruschi, che mangiavano essenzialmente carne della selvaggina e dei pascoli, abbiamo visitato una tomba contenente lo scheletro di una giovane di circa 17 anni, conservata in una tomba detta "la

Cappuccina", costruita in maniera da essere protetta da intemperie e da estranei (Fig. 6). Apparteneva a una famiglia romana agiata, come si può ricostruire dai monili d'oro, descritta come deceduta per una forma di malnutrizione che veniva proprio curata, in questo caso paradossalmente, con

FIGURA 7.

Particolari dello scheletro.



Gasbarrini et Coll. J Clin Gastroenterol 2009

un'alimentazione ricca, e nelle cui spoglie abbiamo riconosciuto segni di deperimento organico come da malassorbimento, quali una bassa statura come da turba dell'accrescimento, un'ipoplasia dello smalto dentario, la presenza di cribra orbitaria e altri segni ossei specifici per la denutrizione da malassorbimento, con midollo affastellato e malformazione dell'acetabolo, tutti segni descritti nella malattia celiaca (Fig. 7). Per tali reperti abbiamo convocato le Belle Arti di Firenze, che ci hanno concesso prelievi di tessuto osseo prima, e di un dente poi, sui quali ricerche di genetica, mediante lo studio con isotopi stabili C e N, ci hanno rivelato l'appartenenza alla malattia celiaca (DQ 8 fam, DQ 2.2 fam, DQ 2.5vic): si tratta del primo caso descritto di malattia celiaca diagnosticata su basi scientifiche validate¹⁰. Stesse esperienze non sono state condotte in altre zone, anche di periodi simili, perché le tombe erano ormai svuotate degli scheletri o con reperti non perfettamente utilizzabili, in particolare per lo stato di conservazione e, in ogni caso, senza segni di malnutrizione o malformazioni correlabili con celiachia, né storie indicative per decessi prematuri e con denutrizione che avrebbero potuto essere indotte dall'assunzione, a scopo terapeutico-nutrizionale, di una notevole quantità di farinacei.

FIGURA 8.

Fara Filiorum Petri: sulla strada del tratturo. A sinistra: la cappella per la S. Messa aperta ai pastori. In alto a destra: la famiglia Gasbarrini (l'ultimo a destra: Francesco Simeoni). In basso a destra: la stele che ricorda il crocevia dei Longobardi.



Tacito racconta che anche la birra, ricavata dal frumento, fu una bevanda alcolica di importanza notevole, che questa era in uso in particolare nelle popolazioni germaniche e che, secoli dopo, in particolare nell'Alto Medioevo, fu importata in Italia anche dai Longobardi; questi raggiunsero il Centro-Sud dell'Italia e percorsero anche sentieri che, per molti anni, i nostri pastori hanno percorso nella Transumanza (Fig. 8).

Nel Medioevo italiano i gusti e le abitudini alimentari in parte si modificarono e, anche se ebbe un grande sviluppo l'allevamento di animali più o meno addomesticati, aumentarono le coltivazioni e i farinacei rimasero alla base dell'alimentazione, sia per quanto

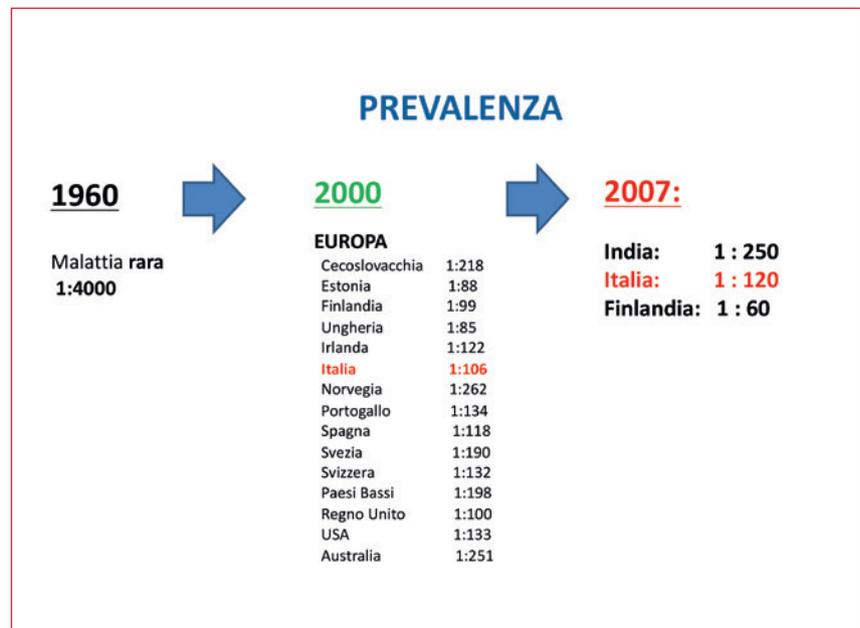
si riferisce ai quantitativi, sia alla tipologia della preparazione, fra l'altro con l'uso del forno e quindi con alte temperature. A questo proposito bisogna tener conto del fatto che il glutine si forma. In particolare per quanto si riferisce ai suoi contenuti più tossici in caso di celiachia, specie dopo lunga cottura o bolliture, abitudine che si sviluppò nel tempo fino al 1800 d.C. I cereali vanno a far parte, così, della cosiddetta "cucina adulta" ¹¹. Molti episodi, anche paradossali, potrebbero essere ricordati nella storia della nostra terapia alimentare: l'uso, su suggerimento medico, della "pastina glutinata", in caso di bambini malnutriti e con disturbi intestinali (Fig. 9), e delle ricerche, degli anni '80, per la produzione del miglioramento genetico del frumento duro! ⁶.

Come abbiamo detto, la principale patologia legata all'assunzione di glutine è la malattia celiaca. Si tratta di una malattia cronica dell'intestino tenue a patogenesi immuno-mediata, caratterizzata da intolleranza permanente alle frazioni proteiche di grano, segale, orzo e anche avena che, in soggetti geneticamente predisposti, causa un danno mucoso che, progredendo attraverso vari gradi di gravità, conduce all'atrofia dei villi del piccolo intestino, organo con moltissime funzioni fra le quali le principali sono: l'assorbimento dei nutrienti, il controllo dell'attività immunologica, la funzione endocrina e

FIGURA 10.
Epidemiologia.

FIGURA 9.

Vaso di farmacia.



quella motoria per il trasporto del bolo^{12 13}. La prevalenza della malattia celiaca, in tutto il mondo, è aumentata in maniera esponenziale (Fig. 10)¹⁴. I suoi sintomi possono essere “classici”, un tempo definiti “tipici”, rappresentati dai disturbi intestinali e metabolici diarrea, steatorrea, calo ponderale e ritardo della crescita, e “non classici”, prima definiti “atipici”, non sempre legati strettamente al malassorbimento e/o con disturbi extra-intestinali. Una recente classificazione delle **forme cliniche**¹⁵ definisce, oltre alla forma “classica”, con sierologia, endoscopia-istologia positiva, un’altra forma chiamata un tempo “silente” o “asintomatica”, cui viene attribuito il termine di “subclinica”: senza sintomi, con sierologica e istologia positiva, viene rilevata in soggetti che sono stati studiati nell’ambito di uno screening di popolazione o di una *case finding* in soggetti a rischio. La m. celiaca cosiddetta “potenziale” (con sierologia positiva e istologia negativa) identifica soggetti a rischio di sviluppare tale patologia, quali i familiari di primo grado di celiaci o pazienti con malattie autoimmuni. L’uso del termine “celiachia latente” viene sconsigliato, in quanto ambiguo; si sovrappone alla forma “potenziale”. Un tempo si riferiva a soggetti senza evidenza sierologica o istologica di celiachia, pur essendo in dieta libera, ma che avevano precedentemente avuto il riscontro di

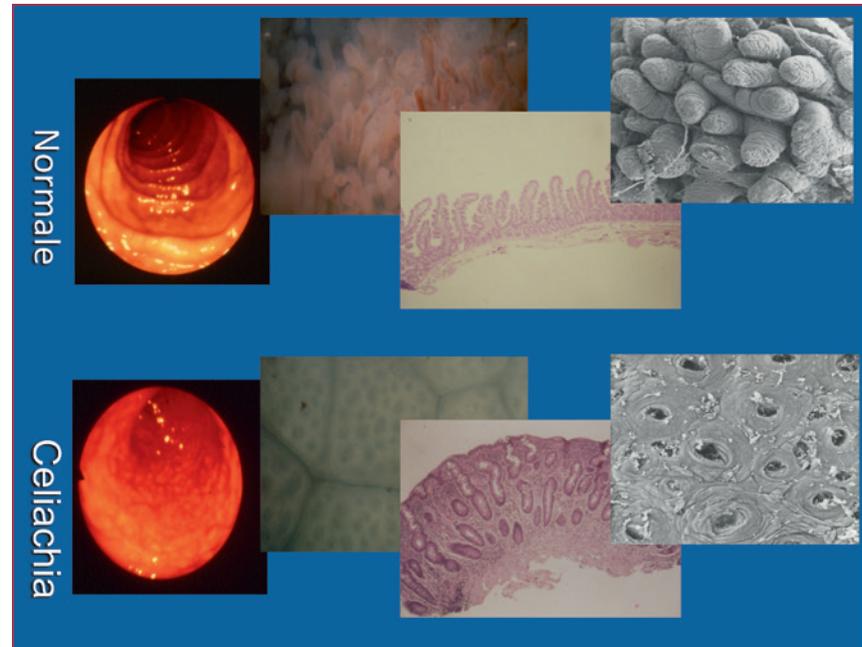
FIGURA 11.

L’acciottolato romano della via Appia.



FIGURA 12.

In successione, da sinistra a destra: visione in endoscopia, medioscopia, istologia ed elettronica a scansione della mucosa duodenale. In alto: normale. In basso: malattia celiaca, nella quale la visione endoscopica mostra l’aspetto della superficie mucosa a “ciottolato” romano.



mucosa con atrofia dei villi. Nella celiachia cosiddetta “refrattaria” persistono o ricorrono segni e sintomi da malassorbimento, associati ad atrofia dei villi, nonostante i pazienti seguano dieta priva di glutine da almeno un anno. È due volte più frequente nel sesso femminile¹⁵.

Cercando di comprendere se la malattia è realmente aumentata o piuttosto se sono maggiori oggi le possibilità diagnostiche, occorre ricordare essenzialmente tre aspetti:

- il nostro primo riscontro di alterazioni macroscopiche, già allo studio endoscopico, della superficie mucosa duodeno-digiunale, con la scomparsa più o meno importante dei villi e maggiore evidenza della bocca delle cripte, tipicamente nella forma cosiddetta di “acciottolato romano”¹⁶ (Fig. 11). Tale segno, evidente in oltre il 30% dei celiaci adulti, ha indotto gli endoscopisti a fare biopsie anche a livello duodenale, contrariamente a quanto un tempo di abitudine, poiché questo segmento del canale digerente è assai raramente interessato da neoplasia (Fig. 12). Anche il miglioramento delle tecniche endoscopiche, e in particolare con lo studio “in immersione”, con la “endoscopia in ingrandimento”, con la “cromo-endoscopia e con la tecnica della “video-capsula”, ha permesso una valutazione dei reperti lungo tutto il tubo digerente, e in particolare l’intestino tenue¹⁷. Da ricordare anche la nostra descrizione di forme con alterazioni endoscopiche e biottiche tipiche, ma localizzate solo a carico del bulbo duodenale, organo in genere non considerato nella celiachia¹⁸ (Fig. 13);
- l’altro aspetto (Fig. 14) è stato quello di valorizzare per la diagnosi non solo il rilievo di sintomi tipicamente digestivi, quali la diarrea ed anche la stipsi, la steatorrea, il calo ponderale (ma anche l’obesità!), il vomito, il dolore e la distensione addominale, la flatulenza, l’anoressia, la nausea e il vomito, ma anche segni sistemici, quali l’astenia, gli edemi, i crampi muscolari fino alla tetania, l’osteoporosi con correlati dolori ossei, la stomatite aftosa ricorrente, la glossite, la cheilite angolare, l’irregolarità mestruale, il “clubbing” ungueale, la bassa statura, le sclere blu, l’alterazione della dentina^{3 14 19};
- un terzo aspetto è stato la valorizza-

FIGURA 13.

Caso di malattia celiaca con clinica caratterizzata da dermatite pruriginosa (a sinistra) ed eczematosa nel cuoio capelluto (a destra). I villi sono appiattiti all'esame endoscopico solo nel bulbo duodenale (in alto a destra) e normali nel duodeno (in basso a destra).



zione di esami di laboratorio, quali l'anemia sideropenica e/o da carenza di folati, l'ipocalcemia, l'allungamento del tratto PT all'EKG, la ipertransaminasemia, e la valutazione di malattie associate alla malattia celiaca, quali quelle ematologiche (l'atrofia splenica con correlata trombocitosi e facilità alle infezioni), quelle dermatologiche (la dermatite herpetiforme, la ipercheratosi follicolare, l'alopecia), le neurologiche quali l'atassia definita appunto da glutine (autoimmune) e le psichiatriche/psicologiche (irritabilità, ansia, depressione, bassa performance scolastica), sia quelle dovute a danni regionali della vascolarizzazione cerebrale reversibili dopo dieta aglutinata^{20 21}, sia quelle dovute alla cosiddetta "fobia sociale"²². Anche la presenza di patologie extra-intestinali a tutta prima non correlabili con la celiachia può suggerire la ricerca di questa malattia svelandone forme che

FIGURA 14.

Clinica.

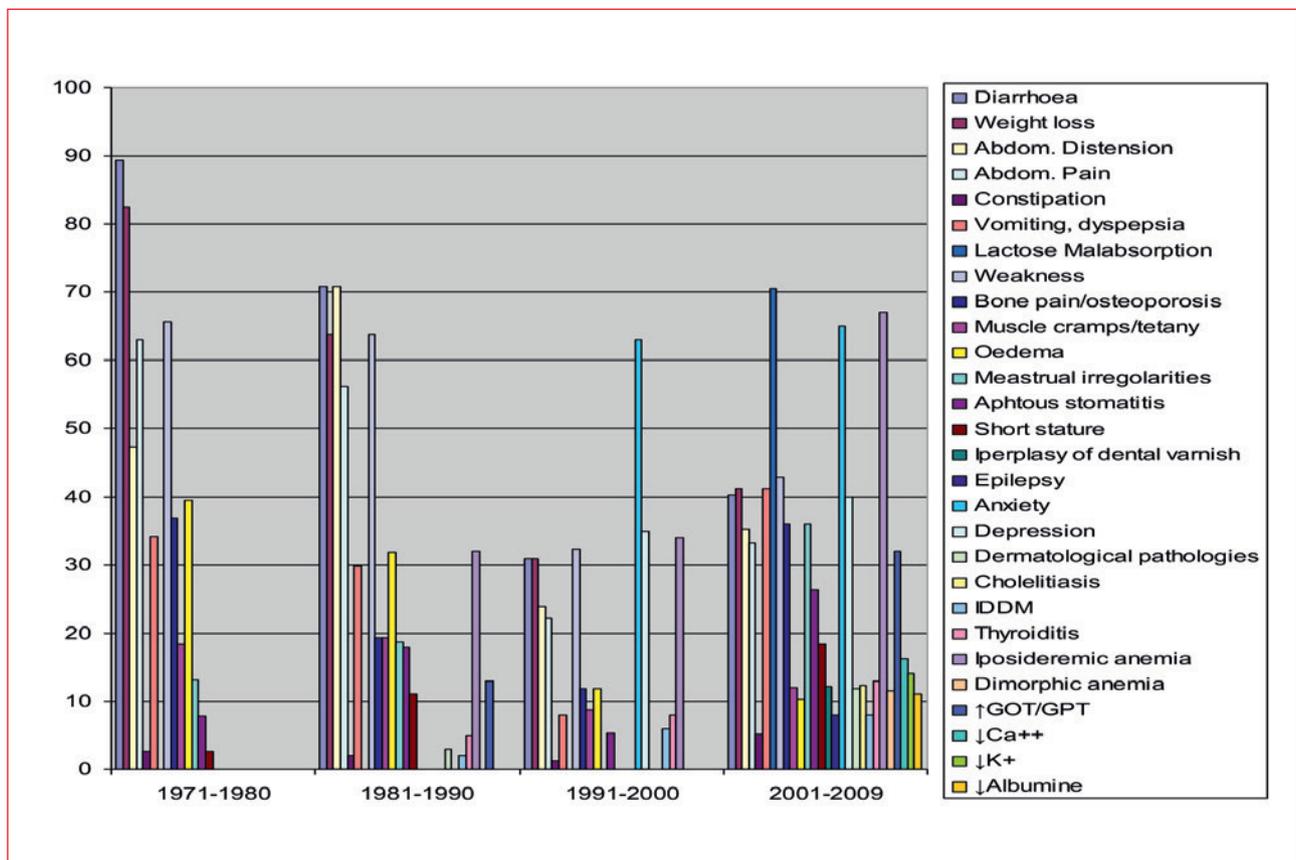


FIGURA 15.

Aumento della prevalenza della stomatite aftosa nel tempo.

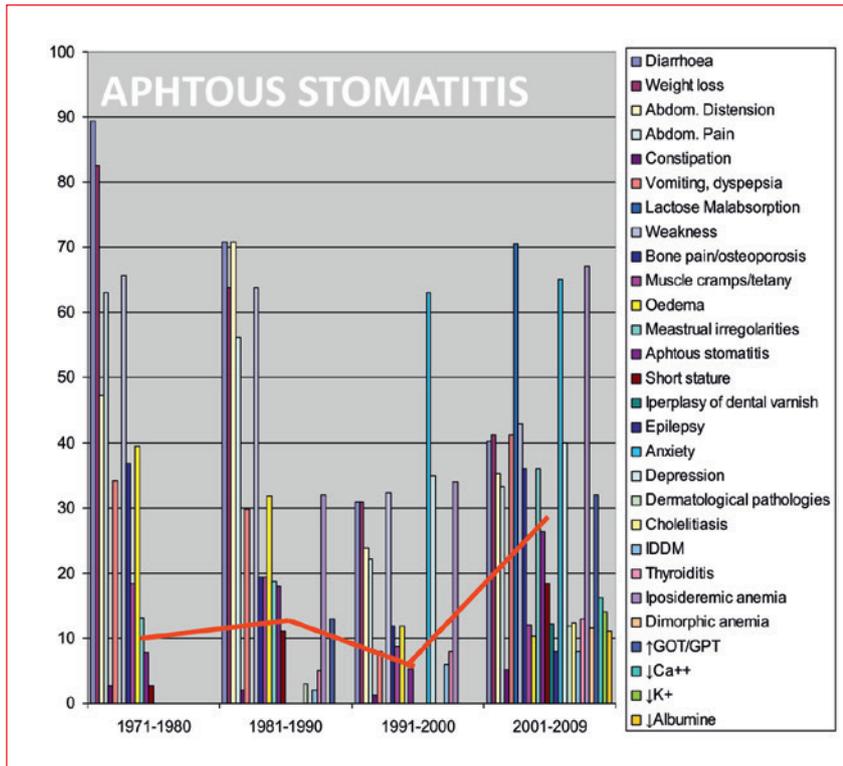
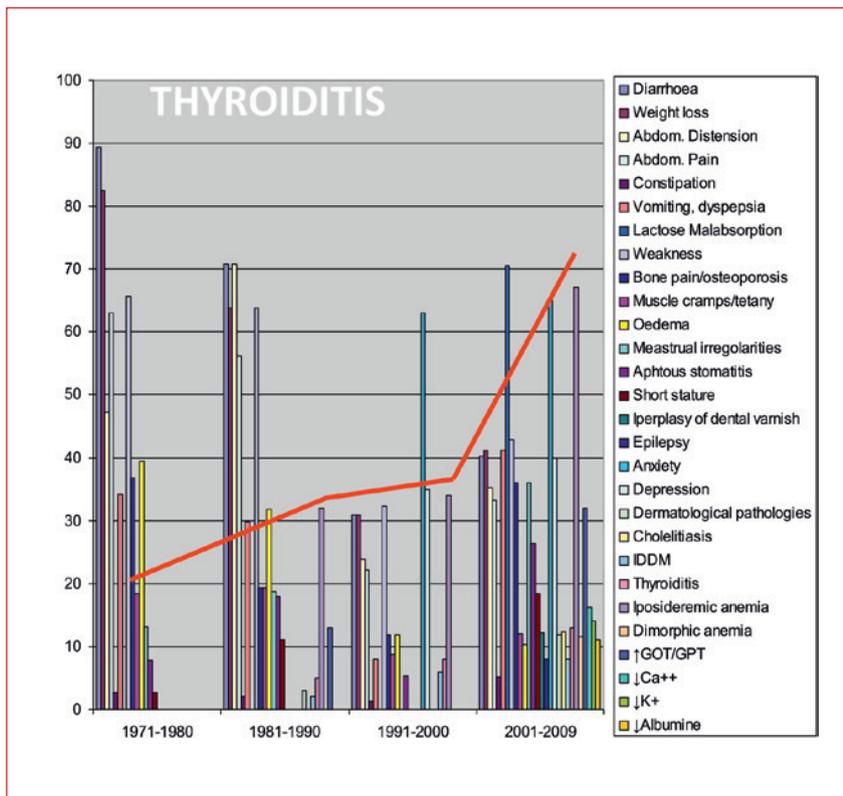


FIGURA 16.

Aumento della prevalenza della tiroidite nel tempo.



altrimenti resterebbero non diagnosticate^{19 23 24} (Figg. 15, 16).

La malattia celiaca o almeno la patologia correlata al glutine non sembra interessare solo il genere umano, ma anche quello animale. In particolare la malattia è stata accertata nel cane e, in particolare, nel Setter irlandese²⁵ e, più di recente, si ritiene sia possibile anche nei cavalli²⁶.

Se si vuole cercare di identificare le "patologie correlate al glutine" in una maniera più precisa di quanto tutt'ora in atto, in cui almeno il 90% di queste patologie resta non identificato, se ne devono prendere in considerazione tutte le forme ora riconosciute²⁷. Tali patologie, oltre a quella a patogenesi "autoimmune" e cioè la celiachia "classica" che esordisce mesi-anni dopo l'esposizione al glutine, sono:

- quella a patogenesi "allergica" che esordisce minuti-ore dopo l'esposizione;
- quella da difetto dell'"immunità innata" che esordisce ore-giorni dopo l'esposizione nota anche come "sensibilità" al glutine.

L'**allergia al grano** è una reazione immunologica avversa alle proteine del grano e può manifestarsi con segni cutanei, respiratorie e gastrointestinali, in forma di "anafilassi indotta dall'esercizio fisico" o come "asma occupazionale" ("asma del panettiere") e rinite, provocate in particolare da omega-5-gliadine inalate (diagnosticabili con *prik-skin test*) o, ancora, come orticaria da "contatto". È presente nel 2-9% della popolazione pediatrica e nello 0,4-0,5% della popolazione adulta occidentale.

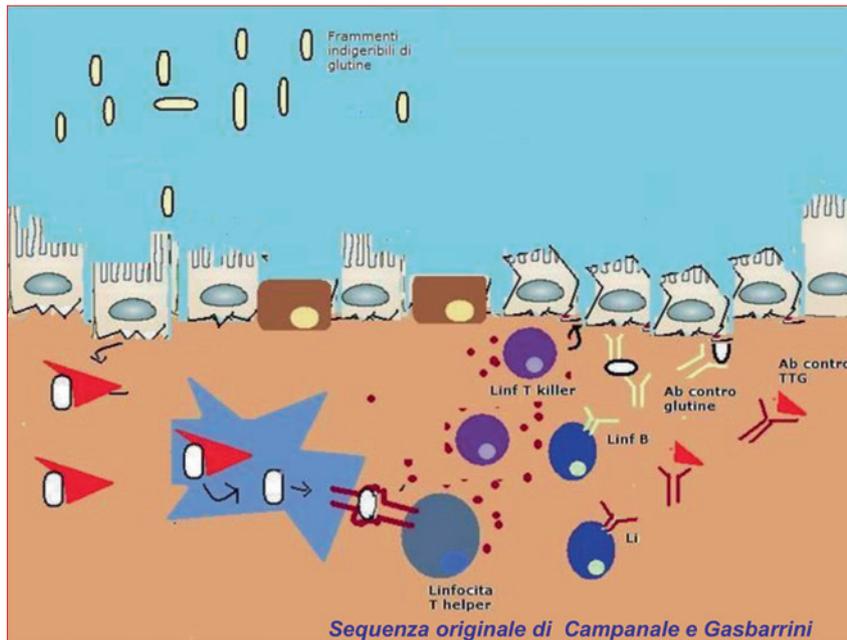
Il ruolo della genetica è stato studiato a fondo. Nei gemelli omozigoti è presente nel 75% dei casi, nei dizigoti solo nell'11%. I neopeptidi deaminati si legano all'HLA DQ2 ristretto stimolando risposte T linfocitarie (TH1 e TH2) in espansione B clonale (Fig. 17). La transglutaminasi tessutale è un enzima ubiquitario nei tessuti che si combina in complessi con la gliadina⁴.

Si è molto discusso su quali sono i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo o, meglio, lo sviluppo anticipato, del quadro clinico dalla malattia celiaca: l'allattamento più o meno protratto, l'anticipata esposizione ai farinacei, infezioni da rotavirus. I risultati non sono ancora definitivi.

Oltre all'anamnesi, all'esame obiettivo, alla chimica clinica e ai test sierologici, il

FIGURA 17.

I neo-epitopi deaminati si legano ai fattori genetici (HLA DQ2) stimolando le risposte T linfocitaria in espansione B clonale, intervenendo anche sulle transglutaminasi tissutali.

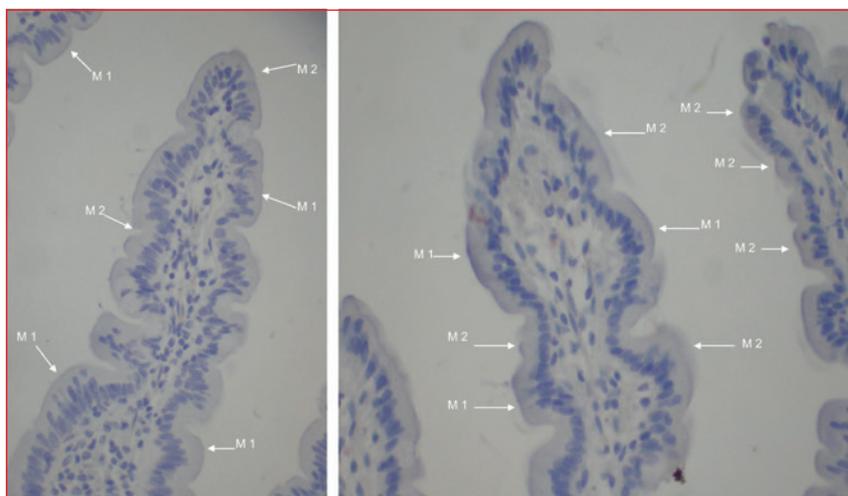


gold standard è rappresentato dalla integrazione con lo studio istopatologico delle biopsie dell'intestino tenue, che evidenzia lesioni che si diffondono in senso cranio-caudale dal bulbo del duodeno lungo tutto il digiuno. I parametri sono tre: la tipologia dei villi intestinali, quella delle cripte di Galeazzi-Lieberkhun, l'infiltrato linfocitario intra-epiteliale e quello linfo-plasmacellulare nella lamina propria. A seconda della

tipologia e dell'entità della lesione, queste strutture possono essere alterate in quattro gradi di gravità. Fra questi quello di I°, detto infiltrativo, è essenzialmente caratterizzato da un aumento dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale ed è comune a molte altre malattie dell'intestino tenue, per la cui validazione noi riteniamo che sia più opportuna la valutazione di più specifiche alterazioni strutturali in particolare dell'epi-

FIGURA 18.

Malattia celiaca: lesioni minime dei villi intestinali rivestiti da enterococchi, che presentano lesioni minime dei micrilli (M1 e 2).



telio assorbente (Fig. 18)¹⁴. Quello di II° è detto iperplastico, riferendosi alla ipertrofia delle cripte; quello di III°, detto distruttivo, indica il grado di alterazione in particolare dei villi e, secondo Oberhuber²⁸, dovrebbe essere diviso in 3 gradi (a, b, c) rappresentando il punto di passaggio verso quello di IV°, detto atrofico. Tutto ciò per cercare di standardizzare i criteri diagnostici istopatologici. Tuttavia, la modifica/integrazione di Oberhuber fatta alla classificazione di Marsh, è stata contestata da Marsh stesso e da altri Autori^{29 30}.

I test anticorpali i più sensibili e specifici per la diagnosi di malattia celiaca appartengono alla classe delle IgA e sono gli anti-gliadina (validi solo entro i primi due anni di vita), gli anti-endomisio e gli anti-transglutaminasi³¹. Gli anti-peptidi deamidati delle gliadine classe IgG sono utili nei soggetti con deficit di IgA.

Le caratteristiche dell'azione del **microbiota intestinale** possono modificare l'attività dei processi di assorbimento, con interferenze di tipo competitivo o contrastativo^{32 33}. Quando in un celiaco diagnosticato si verifica una non risposta alla dieta aglutinata bisogna prendere in considerazione una diagnosi differenziale con molte malattie: parassitarie (Giardia Lamblia), autoimmuni (Enteropatia), da radiazioni, IBD, TBC, Sprue tropicale, linfomi, forme eosinofile, intolleranze ad altri cibi. Però, assai spesso, è la scarsa aderenza alla dieta aglutinata che simula una non risposta.

Un particolare interesse, attualmente, è rivolto a cercare di definire quale è la dose minima di glutine tollerata anche nei celiaci. Una particolare responsabilità del medico nel non effettuare una corretta diagnosi scaturisce dall'esame delle complicanze, spesso mortali^{34 35} (Fig. 19).

Un particolare interesse è rappresentato dalla sensibilità al glutine non celiaca, che va diventando sempre più comune e che è di almeno sei volte più frequente della vera malattia celiaca.

La **sensibilità al glutine non celiaca** è una patologia derivata, come già sopra-riportato, dal rapporto dell'uomo con la sua fonte principale di nutrimento, il grano, e rilevata già negli anni '70³⁶. Per il riconoscimento della sensibilità al glutine non celiaca (NCGS) è stata ancora una volta fondamentale la tenacia dei pazienti che, dagli anni '70, affe-

rivano numerosi agli ambulatori per la celiachia e che non possedevano i requisiti sierologici, genetici e istopatologici richiesti per tale diagnosi; a volte presentavano anticorpi anti-gliadina, IgG, un dato che veniva attribuito a una sorta di memoria immunologica, ma ritenuto assolutamente aspecifico. Dopo che erano state escluse patologie poste in diagnostica differenziale, i pazienti prendevano l'iniziativa di auto-medicarsi assumendo dieta aglutinata, dalla quale trovavano peraltro immediato giovamento.

Da allora gli studi scientifici sono aumentati in maniera esponenziale, soprattutto negli ultimi anni, configurando l'ipotesi di questa nuova entità nosologica.

Per quel che riguarda l'Italia, nel **luglio 2015 il Ministero della Salute** l'ha formalmente riconosciuta, anche se ancora controversa, riportando la seguente definizione: *presenza, in rapporto all'ingestione di alimenti contenenti il glutine, di sintomi intestinali ed extra-intestinali in pazienti in cui malattia celiaca e allergia a proteine del frumento siano già state escluse.*

Il Ministero ha inoltre elencato i sintomi principali che caratterizzano la NCGS (Tab. I). Si può rilevare come tali sintomi siano comuni non solo alla celiachia, ma anche alla **sindrome dell'intestino irritabile**, nonché alla **sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue** che condivide, con la celiachia, l'alterazione del microbiota intestinale³⁷. La presenza di sintomi extra-intestinali è di grande interesse per l'inquadramento della patologia in oggetto; infatti

dà alla NCGS la connotazione di patologia immuno-mediata, cosa che la differenzia sostanzialmente dalla sindrome dell'intestino irritabile, con la quale entra in diagnostica differenziale per le evidenti sovrapposizioni sintomatologiche.

Da rilevare, in particolare, tra i sintomi extra-intestinali, l'astenia, che caratterizza la maggior parte dei celiaci e per la quale spesso non viene rilevata una causa specifica legata, ad esempio, alle conseguenze del malassorbimento o a patologie endocrine autoimmuni associate.

Di grande interesse il coinvolgimento della psiche e dell'encefalo in termini di depressione, ansia, e della cosiddetta *foggy mind*, mente annebbiata. Successivamente tratteremo anche dei disturbi psichiatrici e neurologici associati sia alla celiachia, che alla NCGS.

Poiché la NCGS, a oggi, non ha marcatori sierologici, né istopatologici, al contrario della celiachia in cui il principale agente eziopatogenetico è stato riconosciuto nel glutine, sono in corso di studio altre componenti del grano, in particolare, le **proteine non derivate dal glutine**, chiamate con l'acronimo **ATIs: Inibitori di alfa Amilasi e Tripsina**³⁸.

Altre proteine sono state trovate in percentuale minore nel chicco di grano: inibitori della proteasi della serina, tioredoxina, agglutinina.

A seguito di queste ricerche si è giunti a integrare la definizione di *gluten sensitivity* con *wheat/gluten sensitivity*.

TABELLA I.
Clinica della NCGS.

Sintomi frequenti	
Intestinali	Extra-intestinali
Dolore intestinale	Astenia
Meteorismo	Malessere generale
Flati	Cefalea
Borborigmi	Depressione
Diarrea	Ansia
Ridotta consistenza delle feci	Mente annebbiata
Stipsi	Stomatite aftosa
Urgenza alla defecazione	Perestesia
Sensazione di incompleta evacuazione	Artralgie
Nausea	Mialgie
Pirosi	Asma
Dolore epigastrico	Riniti
	Eruzioni cutanee

La nostra Scuola nel 2014 aveva già introdotto il concetto che il grano di cui l'uomo si ciba e con cui interagisce, non è fatto solo di glutine. Questo concetto è insito nel titolo della pubblicazione³⁹ *Wheat-related disorders-a broad spectrum of evolving diseases*. Successivamente sono comparsi articoli dal titolo altamente esplicativo, quali: *Do we need to worry about eating wheat?*⁴⁰ *Nonceliac gluten and wheat sensitivity*³⁸, fino ad arrivare a parlare di **PANE** e malattie mentali: *Bread and other edible agents of mental diseases*⁴¹.

La presenza di sintomi extra-intestinali indica che la NCGS, contrariamente al colon irritabile, è immuno-mediata. In linea, quindi, con il concetto che altre componenti del grano avrebbero dovuto essere studiate, i ricercatori sono arrivati a identificare, come sopra-riportato, le proteine non derivate dal glutine che inibiscono alfa amilasi e tripsina: **ATIs-Amylase Trypsin Inhibitors**, considerate *triggers* di quella che viene correttamente definita *Non-Celiac Wheat sensitivity*^{42,43} (Tab. II). Resistenti alle proteasi, attivano il complesso *Toll Like Receptor*

FIGURA 19.
Complicanze.

❖ IPOTROFIA O ATROFIA SPLENICA
❖ DIGIUNOILEITE ULKERATIVA
❖ CELIACHIA REFRATTARIA
❖ SPRUE COLLAGENOSICA
❖ LINFOMA INTESTINALE
❖ LINFOMA GASTRICO A TIPO MALT
❖ ADENOCARCINOMA DEL PICCOLO INTESTINO

Wright - Baillieres Clin Gastroenterol. 1995; Biagi - Scand J Gastroenterol 2000

4 (TLR4) nei monociti, macrofagi e cellule dendritiche della mucosa intestinale; ciò non avviene ingerendo cereali che non contengono il grano.

Nella malattia celiaca possono contribuire alla stimolazione delle *antigen presenting cells* e attivare le cellule T. Il loro ruolo nelle malattie immuno-mediate intestinali ed extra-intestinali può essere anche quello di indurre l'aggravamento delle malattie stesse, ad esempio nelle IBD, *Inflammatory Bowel Diseases*.

Queste proteine sono l'arma con la quale il grano si difende dagli aggressori esterni, come il verme della farina che possiede proteasi di superficie, e altri parassiti; si possono quindi a buon diritto definire *pesticidi naturali*, quelli tanto auspicati dai promotori della agricoltura biologica (G. Gasbarrini et al., 2016, *Il Cibo Biologico*, in corso di pubblicazione). Ricercatori del Dipartimento di Psicologia della Scuola di Padova, già citati nel riferimento bibliografico n. 41, fanno rilevare come le piante non abbiano alcun modo di difendersi dalle aggressioni esterne, dall'essere mangiate e ridotte in minuscoli pezzi e digerite, se non attraverso la produzione di tossine e veleni per le creature che si cibano dei loro semi. D'altra parte chi si ciba di questi semi sviluppa e adotta contromisure che vanno dall'acuire la percezione del sapore amaro, alla capacità di detossificare.

Sfortunatamente, il genoma del grano che assicura la migliore qualità di pane si associa a proteine tossiche. Queste proteine resistono fortemente alla digestione; tuttavia, vengono disperse quando si cuoce la pasta in acqua salata; possono persistere invece nella birra, nel cous cous cotto a vapore lungamente e possono essere inalate dalla farina cruda.

Le **manifestazioni cliniche** della NCGS sono già state riportate nella Tabella I. Dalla letteratura citiamo un lavoro⁴⁴ in cui viene riportata la prevalenza di sintomi gastrointestinali (GI) ed extra-intestinali in 78 pazienti con NCGS. Spesso si associano due o più sintomi. Si evince che i sintomi GI prevalenti sono il dolore addominale (77%) e il *bloating* (72%). Tra i sintomi extra-intestinali prevalgono la mente annebbiata/*foggy mind* (42%) e l'astenia (36%).

Il **ruolo dell'HLA**: la NCGS si manifesta in individui portatori degli aplotipi HLA asso-

TABELLA II.

Ruolo delle ATIs del grano.

Proteine non derivate dal glutine: ATIs Amylase Tripsin Inhibitors
Rappresentano il 4% delle proteine del grano
Sono resistenti alle proteasi intestinali
Sono pesticidi naturali
Stimolano la risposta immunitaria innata
Attività dose-dipendente, non presente nei cereali aglutinati
Partecipano alla risposta immunitaria della celiachia
Hanno un ruolo nelle malattie immunitarie intestinali ed extra-intestinali: AR, LES, Asma, Sclerosi multipla, NAFDL, IBD.

ciati alla celiachia⁴⁵. La presenza di HLA-DQ2 nei pazienti con intestino irritabile (IBS) è un fattore predittivo di risposta alla dieta aglutinata⁴⁶. Poco più del 50% dei pazienti con NCGS è positivo per HLA DQ2 e/o DQ8^{47,48}.

Il **ruolo degli AGA**: AGA IgA e IgG sono stati riscontrati nel 50% dei pazienti con NCGS⁴⁷; in un altro studio su 78 pazienti con NCGS⁴⁹ AGA IgG erano presenti nel 56,4% dei casi con alti titoli anticorpali e AGA IgA solo nel 7,7% dei casi.

La **permeabilità intestinale nella NCGS**: mentre è ben nota la funzione della zonulina e di altre proteine dei complessi giunzionali degli enterociti nel regolare la permeabilità intestinale, che risulta aumentata nella malattia celiaca⁵⁰⁻⁵², come già in precedenza riportato, non ci sono sicure evidenze sulla eventuale alterazione (aumento) della permeabilità intestinale nella NCGS, e i risultati degli studi sono controversi⁴⁷.

I **criteri diagnostici** sono riassunti nella Tabella III⁴⁴. Da sottolineare la rapidità di insorgenza dei sintomi dopo assunzione di cibo contenente il glutine, l'altrettanto rapida remissione dopo la sospensione del glutine, e la recidiva dopo *challenge*. Questi aspetti clinici differenziano la NCGS dalla malattia celiaca. Tra gli altri criteri, da evidenziare l'assenza di alterazioni morfologiche della mucosa intestinale, eccettuato il non costante rilievo di un aumentato infiltrato linfocitico intraepiteliale, quale si può osservare nella m. celiaca con alterazioni

di grado 1, secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber. La Tabella IV⁵³ riassume i criteri diagnostici per la NCGS.

La **diagnosi** è, almeno allo stato attuale, di esclusione e/o di diagnostica differenziale per i seguenti motivi:

- non esistono BIOMARKERS per la NCGS;
- in caso di negatività del *gluten challenge* è necessario prendere in considerazione la sindrome del tenue contaminato, l'intolleranza ai FODMAPs (*Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides And Polyols*). Anche nel grano vi sono FODMAPs, ma non giustificano la NCGS;
- di recente è stato proposto un **patch test al glutine**⁵⁴, esplicito nella Tabella V.

Sulla base del fatto che la diagnosi di NCGS non può essere solo di esclusione, si sono ricercati criteri standardizzati per stabilire il rapporto causa-effetto tra introduzione del glutine e comparsa dei sintomi, per valutare la risposta alla dieta aglutinata e al *gluten challenge* che riveste un ruolo chiave (Tab. VI)⁵⁵.

Un punto fondamentale da non dimenticare è che la diagnosi di NCGS deve essere, nel tempo, periodicamente riconsiderata e verificata, non potendosi escludere l'insorgenza di malattia celiaca in soggetti geneticamente predisposti o di altre patologie poste in diagnostica differenziale e prece-

TABELLA III.

Diagnosi di NCGS.

Criteri diagnostici
Sintomatologia scatenata dell'ingestione di glutine
Remissione rapida dei sintomi dopo sospensione del glutine
La reintroduzione del glutine causa la ricomparsa dei sintomi
IgE specifiche per glutine e grano, e Prick Test sono negativi
Sierologia per malattia celiaca negativa
AGA (soprattutto IgG), positivi in circa il 50% dei pazienti
Mucosa normale, o lieve incremento degli IEL duodenali
Possibile positività per HLA DQ2-DQ8, nel 40% dei pazienti

TABELLA IV.

Sintesi eziopatogenetica e clinica della NCGS.

← Diagnosi →		
Escludere celiachia	<p>NON CELIAC GLUTEN SENSITIVITY</p> <p>Una sindrome dal quadro clinico variabile in cui prevalgono <i>sintomi intestinali a tipo colon irritabile ed extra intestinali quali mente annebbiata e cefalea</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza RAPIDA dopo ingestione di alimenti con glutine (da alcune ore a giorni) • Remissione in dieta aglutinata • Riacutizzazione dopo challenge con glutine
Escludere allergia al grano		
No fattori genetici predisponenti		<p>IPOTESI EZIOPATOGENETICHE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cause indipendenti dal glutine, ad es.: proteine cereali inibenti amilasi e tripsina • Abnorme risposta immunità innata al grano • Alterazione della permeabilità intestinale con eccessivo assorbimento di peptidi del glutine
AGA-IgG a volte +		

dentemente escluse, nonché la scomparsa di una sensibilità al glutine che non è celiaca e quindi può essere transitoria.

Non dobbiamo dimenticare che la corretta valutazione di quanto il glutine provoca nei soggetti con riferita NCGS può avvenire soltanto attraverso studi controllati in doppio cieco con placebo.

Uno studio italiano multicentrico prospettico su pazienti con sospetta NCGS⁵⁶ riporta come questa sia fortemente correlata al genere femminile e all'età adulta. La prevalenza è lievemente superiore a quella della malattia celiaca.

Un trial italiano randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, in crossover⁵⁷ su soggetti con sospetta NCGS ha dimostrato che la severità dei sintomi aumenta significativamente durante una settimana di assunzione di piccole quantità di glutine comparate con il placebo.

Uno dei più recenti studi riportati in letteratura⁵⁸ è stato condotto su 80 pazienti con NCWS (*Non Celiac Wheat Sensitivity*); in questi sono stati identificati e rilevati **markers di attivazione di una risposta immunitaria sistemica** e di **danno degli enterociti**, ovviamente in assenza di malattia celiaca. In particolare in questi soggetti sono stati rilevati elevati livelli sierici di CD14 solubile e della proteina legante il LPS (*Lipo*

Poly Saccharide), così come attività anticorpale verso LPS e *flagellina* dei batteri. Sono stati anche rilevati livelli elevati di FABP2, *Fatty Acid Binding Protein*, marker di danno degli enterociti; quest'ultimo aspetto sembra supportare l'ipotesi di un'aumentata permeabilità della barriera mucosa.

Come comportarsi?

Di recente è invalsa l'abitudine di seguire una dieta priva di grano o di glutine indicati come causa di obesità e diabete.

TABELLA V.

Patch Test con il glutine.

Oral Mucosal Patch Test For Gluten (Gompt)
Applicazione diretta di glutine concentrato su una piccola area, la mucosa del labbro superiore.
<p>Induce reazione locale e sistemica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nel 75% dei casi di NCGS • nel 15% dei celiaci non trattati • nel 25% dei celiaci trattati • nessuna reazione nei controlli sani
Dopo 48 ore, lesioni mucose del labbro, diarrea, mente annebbiata, dolore addominale, artralgie ecc. i sintomi scompaiono dopo un mese di dieta aglutinata.

Uno studio sperimentale su animali nutriti con diete a diversa composizione, ma con lo stesso apporto calorico, evidenzia come nel gruppo *dieta standard più glutine* è aumentata l'espressione della interleuchina-6 legata all'insorgenza di diabete, artrite reumatoide, cancro e, comunque, aumento del TNF. Inoltre, in tutte le diete arricchite con glutine si associa aumento del peso corporeo e dei depositi di grasso⁵⁹.

Tuttavia non va dimenticato che la *dieta zero-grano* induce carenze di vitamina B, di proteine, di minerali, tra cui ferro e zinco, e di fibre⁶⁰.

L'uomo e il grano hanno avuto, nei secoli, uno sviluppo e una crescita paralleli, adattandosi l'uno all'altro, attraverso mutazioni genetiche; le spighe si sono accorciate per resistere al vento ed essere raccolte più facilmente; la tipologia del volto umano è cambiata per la minore necessità di azione delle mascelle che, assieme ai denti, si sono rimpicciolite⁴¹.

Il cosiddetto miglioramento della civiltà nell'uomo ha portato a un incremento dell'uso dei farinacei; i primi effetti di questo cambiamento di alimentazione, rappresentato da una dieta non variata e quindi non equilibrata, sono stati: riduzione della statura, della durata della vita, con aumento, nell'uomo, della mortalità infantile, delle malattie infettive, dell'osteoporosi, delle carie dentali.

Da sottolineare, per quanto si riferisce all'osteoporosi, che questa è una caratteristica propria della malattia celiaca, in particolare se non trattata con dieta aglutinata. D'altronde, la dieta aglutinata, in quanto basata largamente sull'uso del mais, è particolarmente ricca in Nichel, pertanto spesso provoca allergie nei pazienti.

Nei periodi di carenza di grano in Europa, ad esempio durante la seconda guerra mondiale, si era verificata una riduzione dei ricoveri per schizofrenia, malattia psichiatrica per l'insorgenza della quale i celiaci sono considerati ad alto rischio.

La produzione di anticorpi anti glutine (anti transglutaminasi 6) rivolti contro la sostanza cerebellare, la guaina mielinica dei nervi, il GABA, può causare patologie neurologiche (atassia) e psichiatriche (schizofrenia), depressione e ansia⁶¹. La nostra Scuola ha approfondito le problematiche psicologiche dei celiaci, tra cui la cosiddetta fobia

TABELLA VI.

Standardizzazione suggerita per la diagnostica della NCGS.

La diagnosi di NCGS non può essere solo di esclusione
Standardizzazione dei metodi diagnostici:
Per evidenziare il rapporto di causa-effetto tra glutine e quadro clinico: 6 settimane di dieta aglutinata
I pazienti identificano da 1 a 3 sintomi su una scala numerica
Responders: riduzione > 30% di almeno 1 dei sintomi, senza peggioramento degli altri dello <i>score</i> basale. Questo per almeno 3 settimane
Diagnosi di NCGS esclusa se non vi è miglioramento entro le 6 settimane
Ruolo chiave del <i>gluten challenge</i> : 1 settimana di glutine (8 g/die), poi 1 settimana <i>Wash out</i> , 1 settimana glutine. Risultato positivo se almeno 30% di differenza tra glutine e placebo

sociale²². Depressione e psicosi migliorano quando la dieta priva di glutine porta anche a un miglioramento del quadro clinico non più reso precario dai disturbi indotti dalla celiachia. Anticorpi anti-glutine sono stati rilevati anche in patologie non celiache, ad es. l'autismo (nel 78% dei pazienti)⁴¹. Ricordiamo anche che ansia e depressione, oltre alla mente annebbiata, sono riportati nella NCGS. In tutto quanto sopra-riportato un ruolo fondamentale è giocato anche dall'integrità della barriera mucosa intestinale e di quella emato-encefalica. Infatti un'altra ipotesi sull'interferenza del glutine con il comportamento dell'uomo è che frammenti di glutine indigeriti, chiamati **endorfine/gliadorfine**, passino la barriera emato-encefalica⁴¹.

La **terapia più opportuna** è da ricercare in metodi o in farmaci che tendono a ridurre il passaggio del glutine dal lume intestinale alla corrente ematica della lamina propria, in particolare attraverso il complesso giunzionale apicale degli enterociti. Molte sono le ricerche in atto sotto questo profilo; nei celiaci è stato dimostrato come aumenti la secrezione della zonulina, una proteina che regola la permeabilità intestinale attraverso le *tight junctions* o *zonulae occludentes*, con conseguente aumento della permeabilità intestinale; sono state

studiate anche altre proteine dei complessi giunzionali del citoscheletro intraepiteliale: claudina, e-caderina, beta caderina, occludina. Il disassemblamento dei complessi giunzionali porta alla perdita della polarità delle cellule e aumenta la permeabilità paracellulare⁵⁰⁻⁵².

Molte sostanze (pipelina, larazotide⁶², glutenasi ecc.) sono tuttora in via di sperimentazione e ricerche specifiche sono rivolte ai contaminanti. Altre strategie terapeutiche in corso di validazione comprendono la detossificazione del glutine (glutenasi), vaccini per indurre tolleranza al glutine...⁶³. Per il momento si può concludere così:

- le patologie correlate al glutine non si limitano alla malattia celiaca;
- nel corso dei secoli sono state selezionate qualità di grano con contenuto di glutine sempre più alto;
- il glutine è componente essenziale della dieta, in particolare di quella occidentale;
- qualunque individuo, anche se a basso rischio, è suscettibile di sviluppare reazioni avverse al glutine.

Bibliografia

- Balakireva AV, Zamyatnin A Jr. *Properties of gluten intolerance: gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities*. *Nutrients* 2016;8:644-71.
- Gasbarrini G, Lancellotti A, Melchionda N, et al. *Aspetti eziopatogenetici e patologici della sprue idiopatica*. La clinica. Bologna: Cappelli 1966.
- Labo' G, Gasbarrini G, Corazza GR. *La malattia celiaca dell'adulto*. Atti Relazione 84° Congresso Soc It Med Int. Milano: Pozzi 1984, pp. 314-54.
- Green PH, Cellier C. *Celiac disease*. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
- Kasarda DD. *Can an increase in celiac disease be attributed to an increment in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding*. *J Agric Food Chem* 2013;61:1155-59.
- Frisoni M, Corazza GR, Lafiandra D, et al. *Wheat deficient in gliadin: promising tool for treatment of coeliac disease*. *Gut* 1995;36:375-8.
- Freeman HJ. *Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk and potential new treatment paradigm*. *Gut and Liver* 2015;9:28-37.
- Gasbarrini G, Miele L, Corazza GR, et al. *When was celiac disease born? The Italian case from the archeologic site of Cosa*. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:502-3.

- Gasbarrini G, Rickards O, Martinez-Cabarga C, et al. *Origin of celiac disease: how old are predisposing haplotypes?* *World J Gastroenterol* 2012;18:5300-04.
- Scorrano G, Brilli M, Martinez-Labarga C, et al. *Paleo diet reconstruction in a woman with probable celiac disease: a stable isotope analysis of bone remains from the archeological site of Cosa (Italy)*. *Am J Phys Anthropol* 2014;154:349-56.
- Ballarini G. *Celiachia, vendetta di una cucina tradita*. In: Atti Convegno Teramo- Intolleranze e alleanze alimentari. Accademia Italiana della Cucina 2010:83-92.
- Corazza GR, Gasbarrini G. *Coeliac disease in adults*. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:329-50.
- Di Sabatino A, Corazza GR. *Coeliac disease*. *Lancet* 2009;37:1480-93.
- Gasbarrini G, Miele L, Malandrino N, et al. *Celiac disease in the 21st century: issues of under – and over-diagnosis*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:1-7.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, et al. *The Oslo definition for coeliac disease and related terms*. *Gut* 2013;62:43-52.
- Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, et al. *Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease*. *N Engl J Med* 1988;319:741-4.
- Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. *Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease*. *World J Gastroenterol* 2013;19:8562-70.
- Cammarota G, Cesano P, La Mura M, et al. *Role of the "immersion technique" in diagnosing celiac disease with villous atrophy limited to the duodenal bulb*. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:571-5.
- Leffler DA, Green PHR, Fasano A. *Extraintestinal manifestation of coeliac disease*. *Nature Rev Gastr Hepatol* 2015;12:561-71.
- Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G, et al. *Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease*. *Am J Med* 2004;116:312-7.
- De Santis A, Addolorato G, Romito A, et al. *Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient. Regression after a gluten-free diet*. *J Intern Med* 1997;242:421-3.
- Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, et al. *Social phobia in coeliac disease*. *Scan J Gastroenterol* 2008;43:410-5.
- Losowsky MS. *A history of coeliac disease*. In: Gasbarrini G, Ed. *Malabsorption Syndrome*. Rome: Karger Dig Dis 2008;26:112-20.
- Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V. *Celiac disease: what's new about it*. In: Gasbarrini G, Ed. *Malabsorption Syndrome*. Rome: Karger Dig Dis 2008;26:121-7.

- ²⁵ Garden DA, Pidduck H, Lakhani KH, et al. *Inheritance of gluten sensitive enteropathy in Iris Setters*. Am J Vet Res 2000;1:462-8.
- ²⁶ van der Kolk JH, van Putten LA, Mulder CJ. *Gluten-dependent antibodies in horses with inflammatory small bowel disease (ISBD)*. Vet Q 2012;32:3-11.
- ²⁷ Sapone A, Baj JC, Ciacci L, et al. *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification*. BMC medicine 2012;10:13.
- ²⁸ Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologist*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185-94.
- ²⁹ Marsh MN, Johnson MW, Rostami K. *Rebutting Oberhuber's sub-division of Marsh III*. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2015;8:99-109.
- ³⁰ Biagi F, Vattiato C, Burrone M, et al. *Is a detailed grading of villous atrophy necessary for the diagnosis of enteropathy*. J Clin Pathol 2016;69:1051-4.
- ³¹ Baj JC, Fried M, Corazza GR, et al. *World Gastroenterology Organization Global Guidelines on Celiac Disease*. J Clin Gastroenterol 2013;47:121-6.
- ³² Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, et al. *Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: an update*. World J Gastroenterol 2016;22:7186-202.
- ³³ Harnett J, Myers SP, Rolfe M. *Probiotics and the microbiome in celiac disease: a randomised controlled trial*. Evid Based Compl Alter Med 2016:1-16.
- ³⁴ Wright DH. *The major complication of coeliac disease*. Baillieres Clin Gastroenterol 1995;9:351-69.
- ³⁵ Biagi F, Lorenzini P, Corazza GR. *Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell*. Scand J Gastroenterol 2000;35:785-90.
- ³⁶ Ellis A, Linaker BD. *Non coeliac gluten sensitivity*. Lancet 1978;1:1358-9.
- ³⁷ Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. *The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing celiac disease*. Gut 2015;64:406-17.
- ³⁸ Fasano A, Sapone A, Zavallos V, et al. *Nonceliac gluten sensitivity*. Gastroenterology 2015;148:1195-204.
- ³⁹ Gasbarrini GB, Mangiola F. *Wheat-related disorders: a broad spectrum of "evolving" diseases*. United European Gastroenterol J 2014;2:254-62.
- ⁴⁰ Shevry PR, Hey SJ. *Do you need to worry about eating wheat?* Nutrition Bulletin 2016;41:6-13.
- ⁴¹ Bressan P, Kramer P. *Bread and other edible agents of mental disease*. Frontiers Human Neurosci 2016;10:3-11.
- ⁴² Shuppan D, Picken G, Ashfaq-Khan M, et al. *Non celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015;29:469-76.
- ⁴³ Shuppan D, Zavallos V. *Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activation of innate immunity*. Dig Dis 2015;33:260-3.
- ⁴⁴ Volta U, De Giorgio R. *New understanding of gluten sensitivity*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9:295-9.
- ⁴⁵ Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. *Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity*. Am J Gastroenterol 2009;104:1587-94.
- ⁴⁶ Wahnschaffe U, Schulzke M, Ullrich R. *Predictors of clinical response to gluten-free diet in patents diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome*. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:844-50.
- ⁴⁷ Sapone A, Lammers KN, Casolaro V, et al. *Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity*. BMC Med 2011;9:23.
- ⁴⁸ Troncone R, Jabn B. *Coeliac disease and gluten sensitivity*. J Intern Med 2011;269:582-90.
- ⁴⁹ Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. *Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance)*. J Clin Gastroenterol 2012;46:680-5.
- ⁵⁰ Fasano A. *Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications*. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1096-100.
- ⁵¹ Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. *Gliadin induces an increase in intestinal permeability and Zonulin release by binding to the Chemokine Receptor CXCR3*. Gastroenterology 2008;135:194-204.
- ⁵² Ciccocioppo R, Finamore A, Ara C, et al. *Altered expression, localization, and phosphorylation of epithelial junctional proteins in celiac disease*. Am J Clin Pathol 2006;125:502-11.
- ⁵³ Catassi C. *Gluten sensitivity*. Ann Nutr Metab 2015;67:16-26.
- ⁵⁴ Picarelli A, Borghini R, Di Tola M, et al. *Intestinal, systemic, and oral gluten-related alterations in patients with nonceliac gluten sensitivity*. J Clin Gastroenterol 2016;50:849-58.
- ⁵⁵ Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. *Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts' Criteria*. Nutrients 2015;7:4966-77.
- ⁵⁶ Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. *An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity*. BMC Med 2014;12:85.
- ⁵⁷ Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. *Small amounts of gluten in subjects with suspected NCGS. A randomized, double blind, placebo controlled, cross over trial*. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1604-12.
- ⁵⁸ Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. *Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease*. Gut 2016;65:1930-7.
- ⁵⁹ Freire RH, Fernandes LR, Silva RB, et al. *Wheat gluten intake increases weight gain and adiposity associated with reduced thermogenesis and energy expenditure in an animal model of obesity*. Int J Obes 2016;40:479-86.
- ⁶⁰ Vici G, Belli L, Biondi M, et al. *Gluten free diet and nutrient deficiencies. A review*. Clin Nutr 2016;35:1236-41.
- ⁶¹ Vojdani A, Kharrazian D, Mukherjee PS. *The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities*. Nutrients 2014;6:15-36.
- ⁶² Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, et al. *Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet. A randomized controlled trial*. Gastroenterology 2015;148:1311-9.
- ⁶³ Lebowhl B, Ludvigsson JF, Green PHR. *Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. State of the art review*. BMJ 2015;351:h4347.

Epatite da HCV: nuovi criteri per accedere alle cure

Ignazio Grattagliano^{1,2}, Alessio Aghemo², Alessandro Rossi¹,
Enzo Ubaldi¹, Edoardo G. Giannini²

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

HCV hepatitis: new criteria for access to care

Summary. Hepatitis C virus infection (HCV) affects predominantly the liver, but may also influence other organs and systems. The prevalence of infection increases with age, reaching particularly high levels after the age of 60 especially in southern Italy. At least seven different genotypes of viruses are recognized; the most common in Italy is 1b genotype. The natural history of infection shows that around 20-30% of patients develop liver cirrhosis and subsequent complications such as hepatic failure, digestive hemorrhage and hepatocellular carcinoma. Early identification of the subject with viral hepatitis, staging of the disease, and early personalized therapy intervention are essential actions for optimal care of these patients and to ensure the economic sustainability of healthcare interventions.

AIFA has recently expanded the categories of patients for whom the antiviral treatment for HCV is reimbursable, allowing the possibility of curing all infected adult subjects using the latest generation of drugs. The goal is to get rid of the infection in just a few years. Involvement of MMGs is essential not only in the follow-up of treatment and post-treatment patients, but also in case finding of new patients, especially in at-risk categories.

L'infezione da virus C dell'epatite (HCV) è una malattia che colpisce prevalentemente il fegato, ma che può interessare anche altri apparati e sistemi. La prevalenza dell'infezione da HCV aumenta con l'età raggiungendo livelli particolarmente elevati dopo i 60 anni soprattutto nelle regioni del Sud Italia. Inoltre i flussi migratori da aree ad alta prevalenza di infezione stanno modificando l'epidemiologia di questa infezione.

L'HCV è trasmesso principalmente per contatto diretto con il sangue infetto, spesso dovuto all'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa, a presidi medici non sterilizzati e a trasfusioni di sangue. Il virus persiste nel fegato di circa l'85% delle persone infette. Sono riconosciuti almeno 7 genotipi diversi di virus; il più frequente in Italia è il genotipo 1b.

La storia naturale dell'infezione evidenzia come circa il 20-30% dei pazienti con epatite cronica, in un tempo variabile anche di alcuni decenni, sviluppi una cirrosi epatica con una quota consistente che andrà incontro alle complicanze della cirrosi, quali l'insufficienza epatica, l'emorragia digestiva e l'epatocarcinoma. Ne

risulta che moltissimi casi di cirrosi epatica riconoscano come causa l'infezione da HCV. Pertanto, appare evidente che l'identificazione precoce del soggetto con epatite virale, la stadiazione della sua malattia e un precoce intervento personalizzato di terapia sono azioni essenziali per la cura ottimale di questi pazienti e per garantire, nello stesso tempo, la sostenibilità economica degli interventi sanitari.

Il trattamento fino al 2011 si basava su una combinazione di interferone alfa peghilato e ribavirina, da assumersi per un periodo di 24 o 48 settimane, a seconda del genotipo del virus HCV. Nel corso del 2011 furono approvati due nuovi farmaci antivirali, il Boceprevir® e il Telaprevir®, che andarono ad affiancare l'interferone e la ribavirina nella terapia dei genotipi più difficili da trattare. Gli effetti collaterali del trattamento erano però ancora molto frequenti. Nel 2013, la FDA ha approvato definitivamente il farmaco Sofosbuvir® per il trattamento dell'epatite C, il cui arrivo ha rivoluzionato la terapia per HCV per la possibilità di istituire terapie prive di interferone, abbattendo i tempi di trattamento e riducendo a pochi gli

effetti collaterali, ottenendo tassi di guarigione dell'infezione superiori all'80%.

Successivamente, sono stati commercializzati altri farmaci antivirali ad azione diretta (Simeprevir®, Paritaprevir®/Ritonavir®/Ombitasvir® ± Dasabuvir®, Sofosbuvir®/Ledipasvir®, Grazoprevir®/Elbasvir®, Sofosbuvir®/Velpatasvir®) il cui impiego ha determinato un concomitante incremento del tasso di guarigione dell'infezione da HCV anche in pazienti gravemente compromessi o di difficile gestione clinica come soggetti affetti da cirrosi scompensata, pazienti immunosoppressi, pazienti sottoposti a trapianto, sebbene questo guadagno terapeutico abbia comportato un aggravio economico rilevante per il sistema sanitario a causa degli alti costi di queste terapie.

Con la determina n. 500 del 2017 (G.U. n. 75 del 30 marzo 2017), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha accolto le pressanti richieste delle società scientifiche e delle associazioni di malati pubblicando un documento che amplia le categorie di pazienti per i quali è prevista la rimborsabilità del trattamento antivirale per epatite cronica C. Questa decisione estende fundamental-

TABELLA I.

Popolazioni di individui in cui ricercare un'infezione da HCV per rischio di infezione o di esposizione o comunque da testare.

Tossicodipendenti (attivi o che lo siano stati in passato)
Consumatori di sostanze stupefacenti per via inalatoria
Emodializzati
Persone sottoposte a procedure invasive mediche, odontoiatriche o estetiche (tatuaggi) in ambienti a basso standard di sterilizzazione dello strumentario
Personale sanitario
Soggetti emotrasfusi o sottoposti a trapianto d'organo prima degli anni '90
Emofilici che abbiano ricevuto emoderivati prima degli anni '90
Familiari e partner sessuali di soggetti con infezione da HCV
Bambini nati da madri con infezione da HCV
Carcerati
Soggetti con infezione da HIV
Soggetti con attività sessuale promiscua o con precedenti malattie sessualmente trasmesse
Immigrati provenienti da aree ad alta endemia di infezione (Egitto, Pakistan, Afghanistan, Medio Oriente)
Transaminasi alterate in almeno 2 occasioni
Malattia epatica da altra causa (alcol, sindrome metabolica, malattie autoimmuni)
Donne in gravidanza
Prima di intraprendere trattamenti con farmaci immunosoppressivi

mente la possibilità di cura con farmaci di ultima generazione a tutti i soggetti adulti infetti. L'obiettivo è quello di arrivare a confinare l'infezione in pochissimi anni.

La delibera in questione estende dunque il diritto al trattamento con i più recenti antivirali a tutti i soggetti infetti noti che attualmente in Italia potrebbero essere, in base ai più recenti studi, tra i 300.000 e i 670.000, aumenta il numero dei centri prescrittori, rendendo di fatto più vicini i luoghi di erogazione delle cure alla residenza dei malati ed evitando loro spostamenti a volte lunghi e disagiati; infine, questo comporta un abbattimento, nel tempo, dei costi di gestione di tali pazienti portatori di patologia cronica ad alto impegno economico per il sistema sanitario. Questa decisione, valutata la sostenibilità dell'iniziativa, è stata enormemente supportata dalla lungimiranza degli enti amministrativi preposti e favorita dall'abbassamento del costo dei farmaci.

In pratica, mentre le precedenti norme davano la priorità di accesso alle cure ai pazienti con maggiore urgenza clinica di trattamento (pazienti cirrotici o con elevato stadio di fibrosi) e a quelli in cui la patologia era complicata da importanti manifestazioni extraepatiche, la nuova disposizione allarga di fatto l'accesso alle cure con la revisione

TABELLA II.

Attuali criteri di eleggibilità al trattamento antivirale con farmaci di nuova generazione per categorie di pazienti con infezione da HCV.

Categorie già esistenti e confermate	Pazienti con cirrosi in classe A o B di Child e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico, nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.
	Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
	Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).
	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak).
	In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD < 25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.
Categoria già esistente rivista	Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
Nuove categorie	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico (coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità con BMI ≥ 30 kg/m ² , emoglobinopatie congenite, coagulopatie congenite).
	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico (coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità con BMI ≥ 30 kg/m ² , emoglobinopatie congenite, coagulopatie congenite).
	Operatori sanitari infetti
	Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.
	Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

TABELLA III.

Farmaci di nuova generazione commercializzati per il trattamento dei pazienti con infezione da HCV.

Genotipo	Farmaco	Schema di trattamento
1	1. Paritaprevir®/Ritonavir®/Ombitasvir® + Dasabuvir®	HCV-1b: 8*-12 settimane HCV-1a F0-F3: 12 settimane + ribavirina HCV-1a F4: 24 settimane
	2. Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child > A6: 12 sett. + ribavirina
	3. Grazoprevir®/Elbasvir®	HCV-1b e HCV-1a se HCV RNA <800.000 IU/ml e/o assenza di RAS in NS5A: 12 settimane, altrimenti 16 settimane + ribavirina
2	Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child > A6: 12 settimane + ribavirina
3	Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child > A5 o pazienti con fallimento a PegIFN e ribavirina: 12 settimane + ribavirina
4	1. Paritaprevir®/Ritonavir®/Ombitasvir®	12 settimane + ribavirina
	2. Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child >A6: 12 settimane + ribavirina
	3. Grazoprevir®/Elbasvir®	12 settimane se HCV RNA < 800.000 IU/ml e/o assenza di RAS in NS5A, altrimenti 16 settimane + ribavirina
5,6	Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child >A6: 12 settimane + ribavirina

* 8 settimane solo in pazienti con genotipo 1b e fibrosi METAVIR F < 3 e mai precedentemente trattati.

di alcuni criteri già esistenti e l'introduzione di 5 nuove categorie di trattamento. I vecchi criteri pubblicati due anni fa hanno permesso il trattamento di oltre 70.000 pazienti ma avevano suscitato molte perplessità tra medici, pazienti e opinione pubblica soprattutto sulla correttezza in termini di trattamento e speranza di vita, di carichi di lavoro e di bilanciamento economico tra eradicazione in malati con patologia avanzata e in genere più anziani e attesa per quelli meno gravi ma generalmente più giovani. L'introduzione di nuove categorie comporta di fatto il trattamento universale dei pazienti adulti, ampliando considerevolmente il numero dei soggetti da trattare. Tale ampliamento a categorie di pazienti con minore gravità di malattia e urgenza di terapia, renderà possibile in alcuni

casi l'impiego di schedule terapeutiche più brevi, fino anche a sole 8 settimane, sebbene molto probabilmente potrà comportare anche un aggravio di lavoro per i centri specialistici legato alla numerosità dei pazienti che necessitano di essere trattati. L'aumento del numero dei centri prescrittori può essere un fattore utile a favorire l'organizzazione del lavoro, sebbene altri determinanti fondamentali riteniamo siano – in questo frangente – un adeguato reclutamento e frazionamento dei pazienti, allo scopo di favorire il trattamento secondo necessità clinica, valutata caso per caso e secondo principi generali che regolano il processo decisionale medico in base alla relativa urgenza di trattamento e alla peculiarità della popolazione servita da un determinato centro. Inoltre,

è centrale per l'adeguata gestione dei pazienti, il follow-up dei trattati in combinazione con i referenti territoriali e *in primis* i medici di medicina generale (MMG). Il coinvolgimento dei MMG non può essere confinato solo al follow-up dei pazienti in trattamento e dopo terapia, ma anche al *case finding*, cioè alla ricerca e individuazione dei nuovi pazienti soprattutto nelle categorie a rischio; nel territorio italiano recenti dati mostrano che campagne di screening generalizzate, oltre a impegnare notevoli risorse umane ed economiche, non comporterebbero un aumento critico e significativo dei soggetti infetti e potenzialmente trattabili. Piuttosto sarebbe auspicabile una particolare attenzione verso popolazioni di individui a più alto rischio per abitudini, lavoro, fascia d'età.



SOMMARIO

Prevalenza e gestione dell'Asma tra i pazienti in carico alla Medicina Generale

A cura del
Dott. Francesco Paolo Lombardo

pag. 2

Efficacia clinica dell'aderenza ai farmaci ipolipemizzanti sui livelli del colesterolo LDL tra i pazienti a elevato rischio cardiovascolare: uno studio real-world nel setting della Medicina Generale

pag. 6

Collaborazioni e Progetti Internazionali/ Nazionali

pag. 8

Health Search Dashboard e Comunicazioni

pag. 9

**ANALISI IN
MEDICINA
GENERALE****Prevalenza e gestione dell'Asma tra i pazienti in carico alla Medicina Generale**

La prevalenza dell'Asma, in analogia alle altre patologie respiratorie croniche, **è in costante aumento**: si stima che questa patologia interessi oltre 300 milioni di persone in tutto il mondo e oltre 2,5 milioni in Italia. Sebbene l'impiego di un'adeguata terapia farmacologica abbia portato a un miglior controllo dei sintomi, a una notevole riduzione delle ospedalizzazioni e a una riduzione della mortalità, **una quota rilevante di pazienti risulta ancora...**



continua a pagina 2

**RICERCA
INTERNAZIONALE****Efficacia clinica dell'aderenza ai farmaci ipolipemizzanti sui livelli del colesterolo LDL tra i pazienti a elevato rischio cardiovascolare: uno studio real-world nel setting della Medicina Generale**

La riduzione del colesterolo LDL riveste un ruolo fondamentale nella **prevenzione primaria e secondaria degli eventi aterosclerotici**. Pertanto, le linee guida europee raccomandano di scegliere il trattamento ipolipemizzante in funzione del rischio cardiovascolare (CV) di ciascun individuo. In accordo a queste linee guida, **il trattamento ipolipemizzante ideale per i soggetti considerati a rischio CV molto elevato...**



continua a pagina 6

CONTATTI**HEALTH SEARCH (SIMG)**

Via del Sansovino, 179 50142 Firenze Italia
+39 055 494900
Orario: Lunedì - Venerdì 9.00-18.00
E-mail: info@healthsearch.it
Web: www.healthsearch.it

**Quintiles 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

Prevalenza e gestione dell'Asma tra i pazienti in carico alla Medicina Generale

A cura del Dott. Francesco Paolo Lombardo

IL CONTESTO

La prevalenza dell'Asma, in analogia alle altre patologie respiratorie croniche, è in **costante aumento**: si stima che questa patologia interessi oltre 300 milioni di persone in tutto il mondo e oltre 2,5 milioni in Italia. Sebbene l'impiego di un'adeguata terapia farmacologica abbia portato a un miglior controllo dei sintomi, a una notevole riduzione delle ospedalizzazioni e a una riduzione della mortalità, **una quota rilevante di pazienti risulta ancora non correttamente diagnosticata o scarsamente controllata**.

La sotto-diagnosi di questa condizione patologica è dovuta al fatto che **la corretta diagnosi di Asma richiede non solo reperti clinici compatibili, ma anche la conferma del sospetto mediante esami strumentali (spirometria, test di provocazione bronchiale) a oggi scarsamente diffusi al di fuori dell'ambiente specialistico**.

A ciò va aggiunto che, in alcune categorie di pazienti, la spirometria non è di semplice esecuzione: si pensi agli anziani o ai bambini di età inferiore ai 5 anni. Di contro, in alcuni casi la diagnosi di Asma risulta sovrastimata; ad esempio in quei pazienti che in realtà sono affetti da patologie quali disfunzioni delle corde vocali o rinosinusite, e che, pertanto, non rispondono alla terapia specifica per l'Asma.

Accanto al problema della diagnosi, occorre considerare che **il controllo dell'Asma nella vita reale, a volte, risulta insoddisfacente, con conseguente incremento della spesa sanitaria per riacutizzazioni e ricorso alle**

cure mediche. Tutto questo genera ricadute sia sulla qualità della vita dei pazienti, sia sui costi sociali per la gestione della malattia.

Considerando che le prime figure sanitarie con cui un paziente si interfaccia sono il pediatra di libera scelta (PLS) per i bambini e il medico di Medicina Generale (MMG) per gli adulti, le eventuali iniziative volte a migliorare diagnosi e gestione di questa patologia non possono prescindere dal coinvolgimento di questi professionisti. Infatti, sono proprio **il MMG e il PLS** che conoscono e registrano la storia clinica di ogni paziente, le abitudini e i potenziali fattori di rischio (es. familiarità, abitudine al fumo, ecc..) e **sono quindi in grado di avanzare precocemente il sospetto di malattia, di candidare il paziente a una valutazione più approfondita, di seguire il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA), raccordando le informazioni provenienti da specialisti diversi.**

Sebbene la diffusione delle Linee Guida GINA (Global Initiative for Asthma) abbia migliorato la conoscenza della malattia e favorito la sua corretta gestione, è importante indagare possibili lacune nei diversi snodi assistenziali del PDTA dei pazienti affetti da Asma.

In tale contesto, **la presente analisi, mediante i dati di Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database (HSD), si è posta l'obiettivo di fornire un dato aggiornato sulla prevalenza dell'Asma tra la popolazione adulta in carico alla Medicina Generale, e di fornire la misurazione della gestione di questa condizione clinica da parte del MMG.**

COSTRUZIONE DEGLI INDICATORI

All'interno della popolazione adulta (>14 anni) attiva al 31/12/2015, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, è stato calcolato un indicatore di prevalenza e sei indicatori di processo, utili alla valutazione della gestione dell'Asma.

Prevalenza (%) di Asma, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una diagnosi di Asma (ICD9 CM: 493*) nel 2015;
- **denominatore:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2015.

Le stime di prevalenze sono state stratificate per sesso, fasce d'età e regione di residenza.

Tasso (%) di risposta ai seguenti indicatori di processo, calcolato nel modo seguente:

- **numeratori:**
 - numero di soggetti con almeno una registrazione sull'abitudine al fumo (con relativa categorizzazione) lifetime;
 - numero di soggetti con almeno una registrazione del valore BMI (con relativa categorizzazione) lifetime;
 - numero di soggetti con almeno una vaccinazione anti influenzale lifetime;
 - numero di soggetti con almeno una vaccinazione anti pneumococcica lifetime;
 - numero di soggetti con almeno una spirometria lifetime;
 - numero di soggetti con almeno una prescrizione di farmaci per patologie

respiratorie (ATC: R03) nell'anno 2015;

- **denominatore:** numero di soggetti con diagnosi di Asma (ICD9 CM: 493*) al 31/12/2015.

RISULTATI DELL'ANALISI

A partire dalla popolazione di 1.054.376 assistiti adulti degli 800 MMG ricercatori HSD al 31/12/2015, sono stati identificati **80.364 pazienti con una diagnosi di Asma, per una prevalenza complessiva del 7,62%**. Le donne presentavano una prevalenza superiore agli uomini (6,99% vs. 8,22%). Analizzando la prevalenza in funzione dell'età, si osserva un gradiente decrescente al crescere dell'età: andando dalla fascia più giovane di 15-24 anni (8,91%) a quella degli ultra 85enni (6,05%). L'analisi regionale della

prevalenza, mostra un'elevata variabilità del dato di prevalenza, con la stima più elevata registrata in Campania (14,32%), seguita da Abruzzo/Molise (8,29%) e dalla Liguria (8,05%) (**Tabella 1**).

Al fine di monitorare la gestione dell'Asma da parte dei MMG, sono stati calcolati sei diversi indicatori di processo che tengono conto sia del livello di registrazione dei dati all'interno della cartella clinica elettronica, sia degli interventi (indagini e prescrizioni) messe in atto dal MMG (**Figura 1**).

Il 34% dell'intera coorte di pazienti con Asma non presentava alcun dato sull'abitudine al fumo registrato nella cartella clinica; il 39% di questi pazienti risultava essere un "ex fumatore", il 16% un "fumatore attivo", e il restante 11% un "non fumatore".

Per quanto riguarda la registrazione

del valore di BMI (Body Mass Index), **il 36% della coorte analizzata non presentava alcun dato registrato**, mentre, il 25% risultava essere "normopeso", il 22% "sovrappeso" e il 15% "obeso".

Osservando il ricorso alle vaccinazioni profilattiche è emerso che **il 31% dei pazienti asmatici era stato vaccinato almeno una volta contro l'influenza, e solo il 6% aveva ricevuto il vaccino anti-pneumococcico.**

La spirometria era stata eseguita almeno una volta nel 41% dei soggetti con diagnosi di Asma.

Infine, l'analisi delle prescrizioni ha evidenziato che **il 36% dei pazienti affetti da Asma avevano ricevuto almeno un farmaco per il trattamento di patologie respiratorie nell'anno analizzato.**

	N	%
Sesso		
M	35654	6,99
F	44710	8,22
Classi di età		
15-24	9346	8,91
25-34	11652	8,20
35-44	13448	7,48
45-54	14887	7,50
55-64	11912	7,42
65-74	9785	7,39
75-84	6868	7,18
>=85	2466	6,05
Regione		
Piemonte/Valle d'Aosta	4323	5,87
Liguria	2627	8,05
Lombardia	11898	6,81
Bolzano/Trento/Friuli V.G.	3987	6,70
Veneto	4863	6,37
Emilia Romagna	3975	6,47
Toscana	3619	6,65
Marche/Umbria	3657	6,38
Lazio	5789	7,18
Abruzzo/Molise	2733	8,29
Campania	14575	14,32
Puglia	5526	6,88
Basilicata/Calabria	3069	6,56
Sicilia/Sardegna	9723	7,97
TOTALE	80364	7,62

Tabella 1. Prevalenza (%) di Asma (ICD9 CM: 493*) nella popolazione attiva al 31/12/2015 in carico agli 800 medici. Distribuzione per sesso, fasce d'età e regione.

Figura 1. Indicatori di processo per la valutazione della gestione dell'Asma nella popolazione attiva al 31/12/2015 in carico agli 800 medici Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database (HS).



IL PARERE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

I dati di HSD offrono importanti spunti di riflessione sulla gestione in Medicina Generale di una patologia respiratoria cronica come l'Asma.

Il dato di prevalenza 7,62% è in linea con i dati di prevalenza della letteratura, a differenza di quanto succede per la BPCO, caratterizzata da una forte sotto-diagnosi in Medicina Generale, stimata intorno al 50%. I dati di HSD mostrano che solo il 41% dei pazienti con diagnosi di Asma ha effettuato l'esame spirometrico. Ma bisogna sottolineare che, sebbene sia importante che l'esame spirometrico con test di broncodilatazione, venga prescritto ed effettuato (le ultime linee guida GINA non citano il test di broncodilatazione con metacolina ai fini diagnostici), **la normalità dell'esame spirometrico non esclude la diagnosi di Asma, specie se è effettuato dopo terapia. Infatti è la variabilità nel tempo dei risultati della spirometria e la storia clinica** (atopia, familiarità, frequenti sintomi notturni, presenza di comorbidità come rinite allergica) **che consentono di giungere alla diagnosi di Asma**. Le linee guida GINA, infatti, consigliano, quando possibile, di effettuare l'esame di funzionalità respiratoria prima di cominciare la terapia. Occorre precisare che l'Asma è una patologia caratterizzata da ostruzione reversibile, per cui dopo l'inizio della terapia si osserva spesso la normalizzazione dei valori spirometrici.

Degli altri indicatori citati, il 39% di pazienti senza dato sul fumo registrato, è comunque un dato negativo, considerando **che se è importante registrare il dato fumo in generale, lo è ancora di più in presenza di patologie respiratorie**.

Osservando gli altri indicatori è importante ricordare che **le infezioni virali sono fra le cause più frequenti di riacutizzazione dell'Asma e quindi occorre incentivare la campagna di vaccinazione specie antinfluenzale nei nostri pazienti affetti da Asma** (31% in HSD i pazienti asmatici vaccinati per influenza e il 6% per lo pneumococco).

Discorso a parte merita la registrazione del BMI (36% il dato mancante), ma anche il fatto che il 15% dei pazienti asmatici in HSD risultano obesi e il 22% sovrappeso. **Infatti, a tale proposito è importante ricordare che il fenotipo di paziente asmatico obeso è noto essere a rischio di Asma grave**, sia per le alterazioni della meccanica respiratoria presenti negli obesi, sia per il tipo di infiammazione sistemica a partenza dal grasso viscerale.

Infine, l'argomento che più degli altri deve far riflettere: i dati di HSD confermano **la scarsa aderenza terapeutica tra i pazienti con diagnosi di Asma** (solo il 36% dei pazienti con Asma in HSD fa uso di farmaci respiratori e spesso in modo occasionale). Inoltre, i dati del rapporto OSMED sui farmaci e il rapporto Health Search stimano che la quota di pazienti asmatici aderente (ossia coperti per più dell'80% dei giorni) si aggira attorno al 14%. Pertanto, **questo tema costituisce una delle maggiori cause di scarso controllo della patologia asmatica, e sottolinea l'importanza delle iniziative educazionali per i pazienti affetti da Asma che sottolinei la cronicità della patologia e l'importanza della terapia di fondo, e che deve vedere il MMG impegnato in prima linea, dal momento che conosce il paziente e la sua storia clinica e i rischi di riacutizzazione per Asma**.

Purtroppo in Italia, è bene ricordarlo, **ancora oggi di Asma si muore**, e le morti per Asma colpiscono maggiormente i pazienti di età più giovane.

PER APPROFONDIRE

1. The Global Initiative for Asthma. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017**. Disponibile al link: <http://ginasthma.org/>
2. Ministero della Salute - GARD Italia. **La formazione nell'ambito delle malattie respiratorie: il punto di vista del Medico di Medicina Generale**. Disponibile al link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1891_allegato.pdf
3. Susini G. **La gestione del paziente asmatico in Medicina Generale**. Rivista SIMG 2013;5:13-18.

HEALTH SEARCH È... RICERCA INTERNAZIONALE

Efficacia clinica dell'aderenza ai farmaci ipolipemizzanti sui livelli del colesterolo LDL tra i pazienti a elevato rischio cardiovascolare: uno studio real-world nel setting della Medicina Generale

Valeria Guglielmi, Alfonso Bellia, Serena Pecchioli, David Della-Morte, Damiano Parretti, Iacopo Cricelli, Gerardo Medea, Paolo Sbraccia, Davide Lauro, Claudio Cricelli, Francesco Lapi

tratto da "Atherosclerosis"

sito web: <https://www.journals.elsevier.com/atherosclerosis>

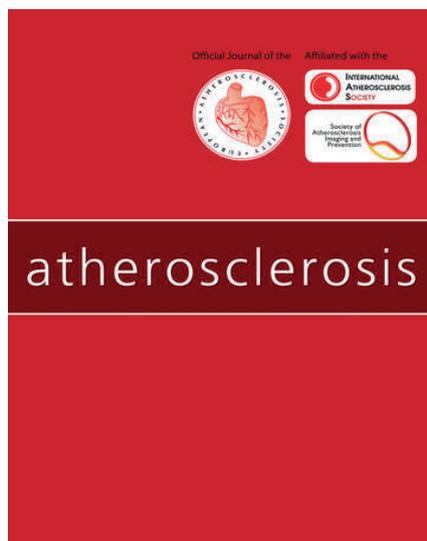
IL CONTESTO

La riduzione del colesterolo LDL riveste un ruolo fondamentale nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi aterosclerotici. Pertanto, le linee guida europee raccomandano di scegliere il trattamento ipolipemizzante in funzione del rischio cardiovascolare (CV) di ciascun individuo. In accordo a queste linee guida, **il trattamento ipolipemizzante ideale per i soggetti considerati a rischio CV molto elevato dovrebbe ridurre i livelli di LDL a 70 mg/dL, oppure a più del 50% del suo valore iniziale.**

Queste raccomandazioni derivano dai risultati di **diversi studi clinici randomizzati controllati (RCT) che hanno dimostrato come il raggiungimento di adeguati livelli di LDL corrisponda a un reale beneficio per i pazienti, in termini di riduzione di morbilità e di mortalità CV.** Sulla base di questi risultati è possibile considerare le statine come la terapia d'elezione nei pazienti con ipercolesterolemia e con rischio CV elevato, sia in prevenzione secondaria che in prevenzione primaria. Inoltre, gli RCT hanno evidenziato che l'ezetimibe rappresenta una valida scelta terapeutica aggiuntiva alla terapia con statine, nel caso che con la monoterapia con queste ultime non si riesca a raggiungere i target raccomandati, in particolare per i soggetti con sindrome coronarica acuta.

Nonostante queste evidenze, **non è possibile traslare i risultati degli studi clinici direttamente**

alla pratica clinica, a causa di motivi di carattere metodologico e pragmatico. Nel caso della terapia ipolipemizzante la motivazione principale che rende non direttamente generalizzabili i risultati degli RCT risiede nel reale livello di aderenza dei pazienti alla terapia farmacologica. Difatti, **l'aderenza alla terapia ipolipemizzante è alla base del raggiungimento del target definito dalle linee guida.**



Diversi fattori contribuiscono a far sì che l'aderenza al trattamento sia inadeguata. Tra questi è opportuno ricordare la mancata tolleranza del farmaco (in particolare a seguito di un aumento del dosaggio) e la scarsa percezione dei benefici (ad esempio a seguito di una scelta prescrittiva delle statine a bassa potenza quando la condizione clinica richiederebbe quelle ad alta potenza). A ciò va aggiunto che alcuni clinici prestano scarsa attenzione alla diversa riduzione dei livelli di LDL associata alle

differenti statine disponibili. Infine, anche la presenza di comorbidità potrebbe non consentire l'impiego di statine ad alta potenza e compromettere il raggiungimento di adeguati livelli di LDL.

LO STUDIO

In questo contesto, lo studio si è posto l'obiettivo di indagare la relazione esistente tra l'aderenza alla terapia ipolipemizzante (statine e/o ezetimibe) e il raggiungimento del target LDL all'interno della popolazione a elevato rischio CV in carico alla Medicina Generale italiana.

Per poter raggiungere questo obiettivo, lo studio è stato condotto mediante il database Health Search IMS Health Longitudinal Patients Database (HSD) contenente le informazioni di 700 medici di Medicina Generale (MMG) con dati validati su oltre 1 milione di assistiti adulti (≥ 14 anni). A partire da questa fonte di dati, sono stati selezionati **i pazienti ≥ 18 anni in trattamento con statine e/o ezetimibe tra il 2001 e il 2013.** Di questi, sono stati studiati **18.423 soggetti che presentavano un elevato rischio CV**, definito in base alle linee guida SCORE o alla presenza di una diagnosi di infarto, miopia ischemica, arteriopatia periferica, diabete con complicanze o insufficienza renale. La caratterizzazione di questa coorte, avvenuta mediante l'analisi di tutte le informazioni contenute in HSD, ha evidenziato che l'età media era di 66,6 anni, che il 56% era di sesso maschile, l'8% era fumatore e che la maggior

parte era in sovrappeso (valore medio di BMI pari a 29,23). Inoltre, tramite i dati HSD è stato possibile descrivere la presenza di ipercolesterolemia familiare, del quadro completo delle comorbidità e di precedenti eventi e interventi CV. L'analisi delle prescrizioni ha mostrato che **solo il 61% della coorte era aderente alla terapia ipolipemizzante dopo 3 mesi, tale quota scendeva a 55,1% dopo 6 mesi.** Come atteso, **i soggetti aderenti alla terapia presentavano una maggiore probabilità di raggiungere il target di LDL rispetto a quelli non aderenti**, anche successivamente all'aggiustamento per tutti i possibili fattori di confondimento. L'analisi delle singole scelte terapeutiche ha mostrato che l'associazione tra aderenza e raggiungimento del target LDL era maggiore per l'associazione fissa simvastatina/ezetimibe, seguita, in ordine decrescente, da simvastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Infine, la maggior parte dei pazienti aderenti alla terapia riceveva i dosaggi intermedi di statine.

In base a tali risultati **lo studio ha concluso che esiste un sotto-utilizzo di statine tra i pazienti con elevato rischio CV**, sebbene per questi pazienti sarebbe auspicabile una terapia ipolipemizzante più "aggressiva". Inoltre, **spesso questi pazienti ricevono dosaggi non adeguati di statine e non sono aderenti alla terapia. Ciò si traduce nel fatto che una quota rilevante di soggetti a elevato rischio CV risulta non protetto da ulteriori eventi CV.** Per tale motivo gli autori auspicano interventi in grado di aumentare la consapevolezza di medici e pazienti sull'importanza dell'aderenza terapeutica e del raggiungimento del target LDL, anche alla luce delle terapie ipolipemizzanti entrate di recente nell'armamentario terapeutico.

IL CONTRIBUTO DI HEALTH SEARCH ALLA RICERCA MEDICO-SCIENTIFICA

Questo studio sottolinea ancora una volta **l'unicità e l'importanza delle informazioni contenute in**

un database quale HSD. Infatti, solo grazie alle informazioni raccolte in questa fonte di dati, quali il reale valore dei livelli LDL, la reale dose prescritta dal MMG, il complesso quadro patologico e lo stile di vita dei pazienti, **è possibile realizzare studi sulla efficacia clinica (effectiveness) degli interventi terapeutici.**

Quindi, **gli studi condotti mediante Electronic Health Records, tra i quali rientra HSD, consentono di superare i limiti intrinseci degli RCT.** Questo è ancora più importante e rilevante per la gestione del rischio CV che impatta fortemente sulla popolazione reale, interessando le più svariate tipologie di pazienti, e genera costi rilevanti per il sistema sanitario.

Inoltre, **lo studio mostra come un'analisi approfondita delle prescrizioni contenute in HSD consenta di valutare il reale impiego dei farmaci da parte dei pazienti e, quindi, permette di avere una stima attendibile dell'aderenza e delle sue reali conseguenze cliniche.**

Infine, HSD consente di **fotografare come viene realizzata nella pratica clinica la prevenzione del rischio CV all'interno della Medicina Generale italiana.** Ciò è di estrema importanza in quanto, solo avendo a disposizione tale quadro, è possibile programmare e mettere in atto interventi mirati per migliorare la cura del paziente e, di conseguenza, ottimizzare l'impiego delle risorse del sistema sanitario.

COLLABORAZIONI E PROGETTI INTERNAZIONALI



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

La raccolta di informazioni cliniche informatizzate ha conosciuto un forte aumento negli ultimi anni e svariati centri europei hanno creato banche dati contenenti informazioni genetiche e biologiche dei singoli pazienti. Il progetto EMIF (European Medical Information Framework) si pone l'obiettivo di armonizzare informazioni differenti presenti sul territorio europeo, mediante una struttura integrata ed efficiente.



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 IMS LPD, che coprono più di 45 milioni di pazienti provenienti da 5 paesi europei (Italia, Olanda, Regno Unito, Germania e Danimarca).



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 IMS 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.



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 IMS LPD. Tale progetto consentirà di migliorare le conoscenze sulla sicurezza dei farmaci antidiabetici.

COLLABORAZIONI E PROGETTI NAZIONALI



CEIS - Tor Vergata

www.ceistorvergata.it

Il CEIS Tor Vergata è un centro di ricerca economica istituito presso l'Università di Roma Tor Vergata riconosciuto a livello internazionale. Il CEIS è impegnato a produrre e diffondere ricerca di eccellenza e analisi per la promozione dello sviluppo economico sostenibile, e per ampliare e migliorare le opzioni disponibili per politiche pubbliche a livello nazionale e internazionale.



Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it

La collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità ha l'obiettivo di esaminare la natura e l'incidenza delle malattie croniche nella popolazione italiana, in particolare per ciò che concerne le malattie metaboliche (diabete, sovrappeso, obesità) e l'impatto delle malattie cardiovascolari (stroke, infarto e scompenso cardiaco).



ISTAT

www.istat.it

La collaborazione con l'ISTAT prevede lo scambio di informazioni e competenze che consentano significativi avanzamenti nell'analisi e nella comprensione dell'utilizzo dei servizi e dei costi in ambito sanitario e dello stato di salute della popolazione in Italia.



osservatorio
nazionale sulla salute nelle regioni italiane

OSSERVATORIO Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane ha lo scopo di monitorare, secondo criteri di scientificità, l'impatto dei determinanti organizzativi e gestionali su cui si fondano attualmente i Sistemi Sanitari Regionali e trasferire i risultati della ricerca ai responsabili regionali, aziendali e alla comunità scientifica nazionale ed internazionale.

HEALTH SEARCH DASHBOARD

Health Search Dashboard è 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/dashboard



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
Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search/IMS HEALTH LPD

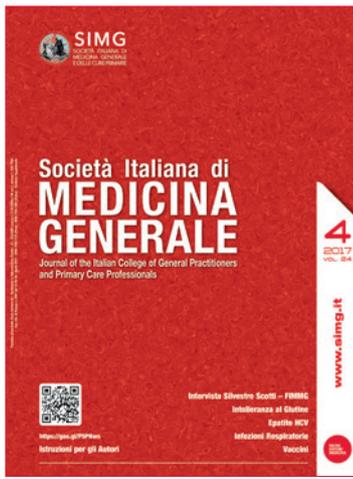
Licenza d'uso MilleGPG: € 200,00+IVA
~~GRATUITA~~

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

Le condizioni economiche sopra indicate sono riservate esclusivamente ai Ricercatori Health Search/IMS HEALTH LPD 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



Istruzioni per gli Autori



<https://goo.gl/P5PNws>

La **Rivista della Società Italia di Medicina Generale e delle Cure Primarie** pubblica esclusivamente contributi focalizzati su temi inerenti la Medicina Generale.

Le richieste di pubblicazione devono essere indirizzate alla **Direzione Editoriale e Scientifica** della Rivista (rossi.alessandro@simg.it, ventriglia.giuseppe@simg.it, [cc. icastelli@pacinieditore.it](mailto:cc.icastelli@pacinieditore.it)).

Articoli

- Testo (esclusa bibliografia) entro i **12.000** caratteri spazi inclusi (secondo il conteggio fornito dalla funzione strumenti di Word). Estensioni maggiori vanno concordate con la Direzione che a sua discrezione potrà chiedere agli Autori una sintesi del testo.
- L'articolo dovrà comprendere un **riassunto** in lingua italiana entro i 600 caratteri spazi inclusi.
- Vanno specificati: **titolo, autori, affiliazioni, indirizzo e-mail** per la corrispondenza

Casi Clinici

- Testo (esclusa eventuale bibliografia) entro i **5.000** caratteri

Iconografia

- Allegare le **didascalie** e **citare** le figure/tabelle nel testo e numerare progressivamente
- Inviare le immagini/tabelle in file separati dal testo
- Software e formato: testo in file Word (.doc o .docx); immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF. Evitare immagini inserite direttamente nel file di Word

Bibliografia Essenziale

- Entro le **10 citazioni**, numerate in ordine progressivo nel testo ed elencate al termine del manoscritto.
- Devono essere riportati i **primi 3 Autori**, eventualmente seguiti da et al.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL, et al. *Toward a biochemical classification of depressive disorders, X: urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:260-8.

libri:

Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins 1985.

capitoli di libri o atti di Congressi:

Cloninger CR. *Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Robins and Guze's method revisited*. In: Robins LN, Barret JE, editors. *The validity of psychiatric diagnosis*. New York: Raven Press 1989, pp. 74-85.

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa).

Ipertrigliceridemia e Nota 13 AIFA

Damiano Parretti¹, Giorgia Dogà², Margherita Rocchi³

¹ Referente Nazionale Area Cardiovascolare SIMG; ² SIMG, Mestre; ³ SIMG, Perugia

Hypertriglyceridemia and AIFA note 13

Summary. Hepatitis C virus infection (HCV) affects predominantly the liver, but may also influence other organs and systems. The prevalence of infection increases with age, reaching particularly high levels after the age of 60 especially in southern Italy. At least seven different genotypes of viruses are recognized; the most common in Italy is 1b genotype. The natural history of infection shows that around 20-30% of patients develop liver cirrhosis and subsequent complications such as hepatic failure, digestive hemorrhage and hepatocellular carcinoma. Early identification of the subject with viral hepatitis, staging of the disease, and early personalized therapy intervention are essential actions for optimal care of these patients and to ensure the economic sustainability of healthcare interventions. AIFA has recently expanded the categories of patients for whom the antiviral treatment for HCV is reimbursable, allowing the possibility of curing all infected adult subjects using the latest generation of drugs. The goal is to get rid of the infection in just a few years. Involvement of MMGs is essential not only in the follow-up of treatment and post-treatment patients, but also in case finding of new patients, especially in at-risk categories.

Da molto tempo si discute su quale ruolo rivesta l'ipertrigliceridemia nell'insorgenza di eventi cardiovascolari (CV), e se questa condizione debba essere considerata un fattore di rischio CV indipendente.

Cosa intendiamo per ipertrigliceridemia?

La diagnosi di ipertrigliceridemia si basa sull'analisi dei livelli di trigliceridi nel sangue, misurati a digiuno. Esistono molte classificazioni sui diversi livelli di trigliceridemia, non sempre coincidenti, riportate in varie linee guida. Tra queste inseriamo la classificazione del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) secondo cui i livelli di trigliceridi possono essere:

- nella norma se < 150 mg/dl;
- borderline se tra 150 e 199 mg/dl;
- elevati se tra 200 e 499 mg/dl;
- molto elevati se ≥ 500 mg/dl.

Livelli > 1000 mg/dl si correlano con un alto rischio di pancreatite acuta, mentre livelli superiori a 2000 mg/dl sono da considerarsi un'emergenza medica.

L'ipertrigliceridemia è da considerare a tutti gli effetti sempre un marker di rischio CV, anche nelle forme lievi o moderate.

Il documento di consensus ANMCO-SIMG-SISA 2014, pubblicato nel *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*, specifica che livelli di tri-

gliceridemia fino a 10 mmol/L (885 mg/dl) sono generalmente presenti in soggetti con alterazioni poligeniche intersecati con fattori secondari (stili di vita), mentre livelli superiori a 885 mg/dl sono generalmente espressione di alterazioni monogeniche, associate o meno a scorretti stili di vita ¹.

Ipertrigliceridemia come fattore di rischio CV

Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra aumento dei livelli di trigliceridi a digiuno e incidenza di eventi CV, che tuttavia viene a essere mitigata dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, in particolare il colesterolo HDL (C-HDL) ².

I livelli di trigliceridemia postprandiale sembrano essere maggiormente correlati con il rischio CV indipendentemente dall'impatto del C-HDL, perché i processi aterogenetici sarebbero attivati dai picchi post prandiali di trigliceridemia ³. Questo dato pone alcune considerazioni che coinvolgono gli stili di vita, in particolare le abitudini alimentari: per evitare picchi post prandiali di trigliceridemia difficilmente valutabili, è raccomandabile una alimentazione con pasti frazionati (5 al giorno), e in ogni caso sono da sconsigliare pasti con abbondanti assunzioni di carboidrati e alcolici, soprattutto in soggetti con predisposizione mono- o poligenica a questa condizione.

I diversi tipi di ipertrigliceridemia

Si possono avere ipertrigliceridemie correlate ad altre patologie (forme secondarie), a specifiche mutazioni (forme familiari) o ancora dovute all'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali ⁴. Le iperlipoproteinemie primitive possono essere determinate da condizioni direttamente conseguenti a difetti primari nella sintesi o nel catabolismo delle lipoproteine dovute a disordini monogenici, o a disordini poligenici, attribuibili al contributo di più difetti a carico di vari geni candidati con il concorso di fattori ambientali ⁵. L'ipertrigliceridemia può essere quindi riscontrata in alcune dislipidemie familiari, tra le quali le più prevalenti sono l'iperlipemia familiare combinata e l'ipertrigliceridemia familiare, imputabili a un solo gene, ma può anche essere il risultato di molti fattori genetici, e in molti soggetti queste condizioni possono essere aggravate da fattori non genetici (alimentazione, alcol, obesità). Le condizioni poligeniche sono di gran lunga più frequenti rispetto alle monogeniche, e l'intervento sugli stili di vita rappresenta una priorità assoluta, a prescindere dall'utilizzo o meno di farmaci specifici.

È utile ricordare che l'ipertrigliceridemia può essere spesso associata ad altre condizioni che aumentano in modo indipendente i livelli di trigliceridemia, come il diabete tipo 2

TABELLA I.**Cause secondarie di Ipertrigliceridemia.**

Obesità
Sindrome metabolica
Dieta con bilancio energetico positivo e contenuto di grassi o indice glicemico elevati
Aumentato consumo di alcool
Diabete mellito (soprattutto tipo 2)
Ipotiroidismo
Malattia renale avanzata
Gravidanza (soprattutto nel terzo trimestre)
Paraproteinemia
Lupus eritematoso sistemico
Farmaci (corticosteroidi, estrogeni orali, tamoxifene, tiazidi, betabloccanti non cardioselettivi, sequestranti degli acidi biliari, ciclofosfamide, L-asparaginasi, inibitori delle proteasi, antipsicotici di seconda generazione come clozapina e olanzapina)

(DMT2), l'obesità, l'abuso di alcool, l'ipotiroidismo, la gravidanza, l'epatosteatosi, l'insufficienza renale avanzata o l'uso concomitante di farmaci, come risulta dalla Tabella I⁵.

Stili di vita e misure non farmacologiche

Con valori di ipertrigliceridemia compresi tra 150 e 500 mg/dl, è importante cercare di mettere in atto le opportune strategie atte a ridurre il rischio CV globale. Il primo step è quello di proporre cambiamenti nella dieta e nello stile di vita. Come sempre, quindi, è utile suggerire di fare attività fisica e di ridurre il peso corporeo, accorgimenti utili anche per migliorare l'insulino-resistenza, di limitare l'assunzione di alcolici e di smettere di fumare. Accanto a questo, alcune norme dietetiche possono essere adottate per abbassare i livelli plasmatici di trigliceridi: ridurre l'assunzione di cibi grassi (< 30 g/die), e in particolare dei grassi saturi a favore dei monoinsaturi, ridurre l'apporto di carboidrati, e in particolare dei carboidrati raffinati, assumere alimenti a basso indice glicemico e ricchi di fibre. Ciò è vero soprattutto per i pazienti diabetici e in quelli che presentano una sindrome metabolica, dal momento che il metabolismo di carboidrati e dei trigliceridi sono strettamente connessi⁶. È stato visto inoltre che anche l'assunzione di fruttosio, monosaccaride contenuto ad esempio nel saccarosio, se assunto in quantitativi importanti ma comunque non fuori dall'ordinario (10-20% del fattore energetico giornaliero) può aumentare i livelli di trigliceridi anche del 30-40%⁷.

Quando prescrivere i farmaci?

Ipertrigliceridemia grave

Di fronte a un ipertrigliceridemia grave (> 1000 mg/dl, o secondo altre fonti > 885 mg/dl) è necessario ridurre rapidamente i livelli di trigliceridi allo scopo di limitare il rischio di pancreatite acuta, oltre che di ridurre il rischio CV. È quindi in questo caso utile iniziare, contemporaneamente alla terapia non farmacologica, anche il trattamento farmacologico.

Ipertrigliceridemia lieve-moderata

Nel caso in cui le strategie non farmacologiche non siano efficaci, avendo escluso cause secondarie di dislipidemia oppure nel caso in cui l'ipertrigliceridemia si associ ad alto rischio CV⁵, è necessario intraprendere una terapia mirata alla riduzione del rischio CV. Per questo motivo la prima scelta verte sull'impiego di statine, che tuttavia spesso non bastano a ridurre i livelli di trigliceridi a valori inferiori a 200 mg/dl. La scelta a questo punto può ricadere o sugli acidi grassi omega-3 o sui fibrati.

I farmaci: acidi grassi omega 3 (PUFA N3)

Le formulazioni di acidi grassi omega 3, costituiti da miscele di acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), somministrate a dosaggi di 2-4 g/die, agiscono sul profilo lipidico riducendo le VLDL e i trigliceridi plasmatici in quantità dose-dipendente, anche del 40%. Il loro meccanismo di azione

è tuttora incerto, anche se sembra collegato all'interazione con i recettori PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor*) e alla riduzione della secrezione dell'apo-B⁵.

È stato visto che, anche in soggetti con ipertrigliceridemia severa, i PUFA N3 migliorano notevolmente il profilo lipidico, riducendo sia i livelli di trigliceridemia sia di colesterolo non-HDL¹. Una recente meta-analisi ha mostrato che l'uso di omega-3 non è significativamente associato a riduzioni di mortalità per qualsiasi causa, infarto miocardico, o ictus⁸. Hanno un buon profilo di sicurezza, nonostante sia stato evidenziato un lieve effetto antitrombotico, da considerare per il rischio di sanguinamento soprattutto nei pazienti già in terapia con farmaci anticoagulanti o antiaggreganti⁵.

I farmaci: fibrati

Questa classe di farmaci agisce legandosi al PPAR- α promuovendo l'uptake e l'ossidazione degli acidi grassi, l'aumento della sintesi della lipoproteina-lipasi, stimolando la clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi (chilomicroni e VLDL); in questa classe di farmaci il bezafibrato è il più efficace e il fenofibrato il meno efficace nel migliorare i livelli di HDL, mentre il fenofibrato è efficace nella riduzione delle complicanze microvascolari del diabete mellito, quali retinopatia e nefropatia⁹. Inoltre è stato visto che il bezafibrato riduce l'insulino-resistenza, la glicemia e l'emoglobina glicata e riduce l'incidenza del DMT2 se confrontato con placebo o con gli altri fibrati, effetto contrastante sull'azione potenzialmente pro-diabetica delle statine⁹. In una meta-analisi è stato valutato l'effetto sulle malattie CV di questa classe di farmaci, evidenziando che questi riducono di molto il rischio dei maggiori eventi CV e degli eventi coronarici, anche se non hanno beneficio sulla riduzione dell'incidenza di ictus o della mortalità per tutte le cause, della mortalità CV o della morte improvvisa¹⁰. Per quanto riguarda i possibili eventi avversi legati all'associazione fibrato/statina, quali dolori muscolari e miopatia, è stato visto che questi sono molto più frequenti quando viene somministrato il gemfibrozil. Le associazioni con fenofibrato risultano invece meglio tollerate, sebbene si renda comunque necessario uno stretto monitoraggio della creatinofosfochinasi e delle transaminasi. Hanno una lieve attività antitrombotica, come nel caso

TABELLA II.**Raccomandazioni LG ESC/EAS 2016 sulla terapia per l'ipertrigliceridemia.**

Raccomandazione	Classe	Livello
Dovrebbe essere considerato un trattamento farmacologico in pazienti con alto rischio CV con TG > 200 mg/dl	II a	B
Il trattamento con statine può essere considerato come prima scelta per ridurre il rischio CV in pazienti ad alto rischio CV e ipertrigliceridemia	II b	B
Nei pazienti con alto rischio CV e TG > 200 mg/dl in trattamento con statina, può essere considerata l'aggiunta del fenofibrato	II b	C

dei PUFA-N3, e possono indurre una lieve anemia. Sono controindicati in caso di insufficienza renale (richiedono un'attenzione particolare nei pazienti anziani) e di disfunzione epatica, in gravidanza e nei bambini.

A integrazione di queste note, riportiamo nella Tabella II le raccomandazioni secondo le linee guida ESC/EAS del 2016 per la gestione delle dislipidemie ⁵.

La nota 13

A questo punto vediamo come la nota 13 regola la prescrizione dei farmaci attivi sulla ipertrigliceridemia, in riferimento alla rimborsabilità. Riportiamo nella Tabella III e nella Tabella IV le diverse condizioni considerate.

Iperlipidemia combinata familiare o FCH

È la forma familiare più frequente e rappresenta un'importante causa di malattie CV, anche se spesso è misconosciuta, con prevalenza nel nostro Paese intorno a 1-2:100 (un medico di medicina generale dovrebbe prevedere almeno 10 soggetti affetti per 1000 assistiti). È caratterizzata dall'aumento del colesterolo LDL (C-LDL) o dei trigliceridi o di entrambi. Il fenotipo presenta considerevoli sovrapposizioni con il DMT2 e con la sindrome metabolica; inoltre è variabile tra i membri della stessa famiglia e anche all'interno dello stesso individuo nel tempo a parità di condizioni cliniche. Secondo la nota 13 dell'AIFA, i criteri diagnostici sono:

- concentrazioni di C-LDL > 160 mg/dl e/o trigliceridemia > 200 mg/dl;
- associati alla documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia a ipertrigliceridemia, o a forme miste);
- in assenza di documentazione sui

familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza di una diagnosi anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

Tale patologia determina un importante rischio di insorgenza prematura di arteriosclerosi, con aumentata incidenza di IMA in entrambi i sessi, ed è presente nel 10% di tutti i pazienti con pregresso IMA ¹.

Ipertrigliceridemia familiare

Patologia autosomica dominante relativa-

mente comune, prevalenza di 1:500. La diagnosi è suggerita dalla triade ¹¹:

- livelli elevati di trigliceridemia, compresa tra 250-1000 mg/dl;
- livelli di colesterolemia totale normali o lievemente incrementati (< 250 mg/dl);
- ridotti livelli di HDL.

L'identificazione di altri parenti di primo grado è utile nel formulare la diagnosi.

Disbetalipoproteinemia familiare

È una patologia molto rara, con prevalenza nel nostro Paese intorno a 1:10.000. La disbetalipoproteinemia familiare comporta un rischio elevato di arteriosclerosi che richiede un trattamento intensivo.

I criteri diagnostici includono.

- valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl;
- presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

La presenza di uno dei seguenti fattori aumenta la validità della diagnosi: xantomi tuberosi, xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

TABELLA III.**Nota 13 – Rimborsabilità per dislipidemie familiari comprendenti ipertrigliceridemia.**

Dislipidemia	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento I livello	Trattamento II livello	Trattamento III livello
Iperlipidemia familiare combinata	Simvastatina Pravastatina Lovastatina Fluvastatina Atorvastatina	Rosuvastatina PUFA-N3 Ezetimibe + statine	Aggiunta di resine sequestranti i sali biliari
Disbetalipoproteinemia	Simvastatina Pravastatina Lovastatina Fluvastatina Atorvastatina Fibrati	Rosuvastatina Ezetimibe + statine	
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie	Fibrati PUFA-N3	Fibrati in associazione a PUFA-N3	

TABELLA IV.**Nota 13 – Rimborsabilità per dislipidemie nel paziente con insufficienza renale.**

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
Per trigliceridemia ≥ 500 mg/dl	PUFA-N3
Per LDL-C ≥ 130 mg/dl	I scelta: simvastatina + ezetimibe II scelta: statine a bassa escrezione renale

Il percorso diagnostico e il trattamento, per questa forma di dislipidemia, così come per altre rare condizioni come il deficit familiare di lipoprotein lipasi e il deficit familiare di apoproteina C-II, richiedono competenze di pertinenza di centri specializzati. Ricordiamo che queste forme familiari, a causa dei livelli di trigliceridemia particolarmente elevati, espongono a un rischio di pancreatite acuta.

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

Tale patologia si associa a un aumento del rischio di sviluppare patologia CV in relazione a un aumento in circolo dei valori di trigliceridemia con riduzione dell'HDL-C e variabili valori di LDL-C³. La dislipidemia tende a peggiorare in relazione al peggioramento della funzionalità renale.

Possono essere presenti sia ipertrigliceridemia che ipercolesterolemia: nel primo caso, per valori di trigliceridemia ≥ 500 mg/dl, sono rimborsabili in nota 13 AIFA i PUFA-N3, che devono essere assunti alla dose di 3 gr al giorno; nel secondo caso, per valori di LDL-C ≥ 130 mg/dl, la nota 13 indica come prima scelta la associazione simvastatina + ezetimibe (grazie alle evidenze dello studio SHARP), come seconda scelta una statina a bassa escrezione renale. Più controverso è se trattare con statine la dislipidemia nei casi di insufficienza renale avanzata.

Nei pazienti con IRC in stadio 5 le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recente risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-C, il trattamento con statina non era associato a una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte CV³.

Sintesi operativa per la medicina generale

Una buona gestione del rischio CV non deve limitarsi alla stratificazione secondo le carte (Progetto Cuore, SCORE), ma deve anche essere rivolta a indagare sulla presenza di altri fattori di rischio (oltre naturalmente a eventuali danni d'organo) che presentano

TABELLA V.

Rimborsabilità dei PUFA-n3 secondo la nota 13.

Iperlipemia familiare combinata già in terapia con statine
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie
Pazienti con insufficienza renale moderata e grave con trigliceridi > 500 mg/dl

TABELLA VI.

Rimborsabilità dei fibrati secondo la nota 13.

Pazienti già in trattamento con statine ma con HDL basse e/o trigliceridi > 200 mg/dl
Disbetalipoproteinemia
Ipochilomicronemie e ipertrigliceridemie gravi

crescenti evidenze di predittività di eventi. Tra questi l'ipertrigliceridemia riveste una notevole importanza, anche per la possibilità di interventi specifici, sia farmacologici che non farmacologici. Per quanto riguarda i farmaci, riportiamo nella Tabella V e nella Tabella VI una sintesi sui criteri di rimborsabilità secondo la nota 13.

Dovendo riassumere le azioni e le decisioni che il medico di medicina generale deve intraprendere nell'inquadramento del soggetto con ipertrigliceridemia, possiamo sintetizzare alcuni punti:

1. in ogni soggetto deve essere calcolato il rischio CV globale con una adeguata valutazione anamnestica, clinica, di laboratorio e strumentale;
2. deve essere valutata comunque la presenza di altri fattori di rischio non presenti nelle carte e negli algoritmi, tra cui particolare importanza riveste la valutazione della trigliceridemia;
3. nel caso di ipertrigliceridemia, deve essere valutata la eventuale presenza di forme familiari o secondarie, che di caso in caso devono essere adeguatamente trattate, sia con la correzione degli stili di vita che con i farmaci specifici.

Bibliografia

- 1 Arca M, Brignoli O, Calandra O, et al. La natura poligenica della ipertrigliceridemia: implicazioni per la definizione, la diagnosi e il trattamento. *Giornale Italiano dell'Aterosclerosi* 2014;4(Suppl 1).
- 2 Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
- 3 Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11-3.

⁴ Graziani MS, Ceriotti F, Zaninotti M, et al. La diagnostica di laboratorio delle dislipidemie. Documento di consenso di Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica-Medicina di Laboratorio (SIBioC), Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). *SIMG* 2016;(3):12-9.

⁵ 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.

⁶ Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94-106.

⁷ Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322-334.

⁸ Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.

⁹ Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:125.

¹⁰ Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.

¹¹ Harrison, *Principi di Medicina Interna*. 16ª edn. Capitolo 335: Alterazioni del Metabolismo delle Lipoproteine (pp. 2585-7). McGraw-Hill Education 2007.

Antibioticoterapia nella riacutizzazione di bronchite cronica e polmonite comunitaria: valutazione clinica e strategia di intervento

Alessandro Rossi¹, Pietro Tasegian²

¹ Responsabile Area Malattie-Infettive, SIMG; ² Medico di Medicina Generale, SIMG

video 1

Antibioticoresistenza
A. Rossi
<https://goo.gl/cnqSua>

video 2

Antibioticoterapia
appropriata
A. Rossi
<https://goo.gl/k3VAq1>

Le infezioni acute delle basse vie respiratorie, quali polmoniti comunitarie (CAP) e riacutizzazioni di bronchite cronica (AECB), sono responsabili di un'alta prevalenza di morbilità e mortalità in tutto il mondo. Le infezioni batteriche sono le responsabili della maggior parte di tali patologie e rappresentano la principale indicazione alla terapia antibiotica.

L'appropriata terapia antibiotica condiziona sia l'esito clinico, sia l'eradicazione batterica nel soggetto affetto. Pertanto, la "terapia empirica ragionata", che rappresenta la modalità di riferimento della prescrizione di antibiotici nelle cure territoriali, ha come obiettivo quello di scegliere il farmaco appropriato per quel tipo di infezione in quel paziente, alla giusta dose e per il giusto periodo di tempo, al fine di ottimizzare il risultato clinico e batteriologico, minimizzare la tossicità e contrastare lo sviluppo di resistenze batteriche.

Al contrario, il risultato di una terapia antibiotica inappropriata si rifletterà sia sul fallimento terapeutico, sia su un aumento delle resistenze batteriche, che rappresentano oggi una vera e propria emergenza di sanità pubblica (Fig. 1).

Il risultato di una terapia antibiotica inappropriata si rifletterà sia sul fallimento terapeutico, sia su un aumento delle resistenze batteriche, che rappresentano oggi una vera e propria emergenza di sanità pubblica

Resistenze batteriche: impatto clinico ed economico

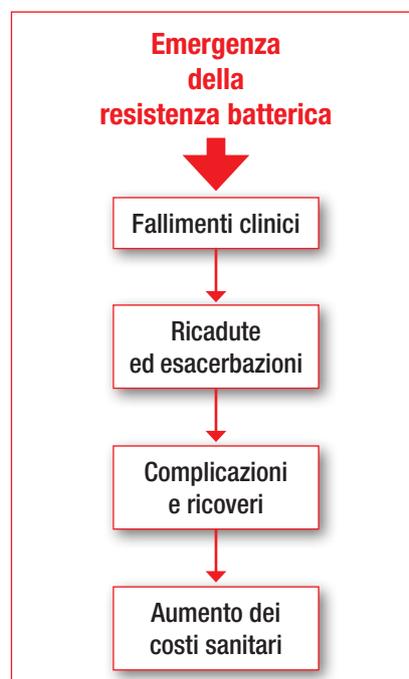
Il fenomeno delle resistenze batteriche agli antibiotici era già noto, o quanto meno fortemente ipotizzato, da Alexander Fleming (anche se, forse, si è sviluppato più rapidamente di quanto lui stesso si sarebbe aspettato)¹. Nonostante questo sia un fenomeno

meno evolutivo inevitabile, Fleming temeva, a ragione, che l'uso scorretto di antibiotici avrebbe potuto velocizzare lo sviluppo e nel suo discorso alla consegna del Premio Nobel affermava: "... arriverà il momento in cui la penicillina potrà essere comprata nei negozi. Ci sarà, però, il rischio che uomini ignoranti, assumendo dosi di antibiotico sub-letali per i microbi, che stanno cercando di debellare, rendano i microbi stessi resistenti alla cura"².

Negli ultimi anni il problema dell'antibiotico-resistenza è cresciuto sempre più, tanto da diventare un drammatico problema non solo di sanità pubblica, ma anche di ricerca scientifica e di sicurezza dei pazienti: purtroppo, contemporaneamente a un costante aumento del numero di batteri resistenti, si è assistito a una riduzione di nuove molecole antibatteriche disponibili, sia per una scarsa attenzione da parte del mondo dell'industria farmaceutica alla ricerca in questo campo, sia per l'uso inappropriato delle molecole che abbiamo avuto a disposizione fino a oggi. Tutto questo ha portato a un aumento dei costi dell'assistenza sanitaria per le problematiche infettive, al fallimento di trattamenti e a decessi: l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) delineava, nel suo rapporto 2014, l'insorgere di un'era "post-antibiotica", in cui anche le infezioni più comuni sarebbero potute diventare causa di morte, indicando come le principali cause di resistenza l'abuso e l'uso non appropriato degli antibiotici^{3,4}. I dati derivati dalle analisi dell'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) indicano che, a partire dal 2009, le infe-

FIGURA 1.

Rappresentazione schematica che descrive le conseguenze della resistenza batterica agli antibiotici (da Blasi F, Concia E, Del Prato B, et al.; on behalf of the MASTER working group. *The most appropriate therapeutic strategy for acute lower respiratory tract infections: a Delphi-based approach. J Chemother* 2017 Mar 15:1-13 [Epub ahead of print], mod.).



zioni dovute a batteri resistenti sono state responsabili di circa 25.000 decessi annui in tutto il continente europeo e, in aggiunta a queste morti evitabili, i costi assistenziali e le perdite di produttività ammontavano ad almeno 1,5 miliardi di euro. E con l'aumento dell'antibiotico-resistenza questi numeri sono destinati inevitabilmente a incrementare ancora⁶⁻⁹.

Le conseguenze per i sistemi sanitari globali e per i pazienti affetti da infezioni da ceppi-resistenti a uno o più antibiotici sono destinate ad avere un impatto devastante:

- aumento del numero di decessi/anno che, per un aumento di resistenze batteriche del 40%, da 700 mila salirà a circa 10 milioni/anno (Fig. 2);
- aumento dei costi diretti causati dall'ospedalizzazione della popolazione infetta, che da 10 mila USD/paziente saliranno a 40 mila USD;
- aumento dei costi indiretti causati dalla malattia e dalla perdita di produttività sul lavoro pari a 1000 miliardi di USD nel 2050.

La Figura 2 riassume proiezioni di costi e conseguenze per l'emergenza legata all'antibiotico-resistenza; in essa si vede come, nel 2050, ci saranno circa dieci milioni di decessi attribuibili a batteri antibiotico-resistenti: si morirà più di questo che di cancro! Purtroppo, dobbiamo riscontrare che i costi associati alle resistenze batteriche raramente sono presi in considerazione in strategie di pianificazione e rendicontazione della spesa farmaceutica e, in generale, sanitaria, come invece dovrebbero quando si sceglie l'antibiotico più appropriato per il trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie.

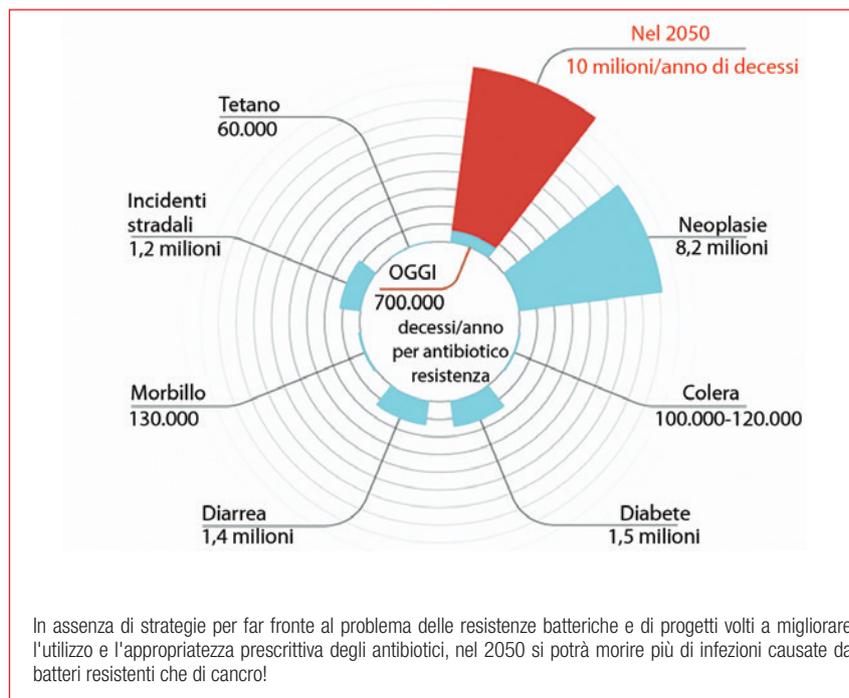
Di fatto ci stiamo avviando verso una "era post-antibiotica", dove le infezioni resistenti agli antibiotici si riveleranno nuovamente fatali.

Di fatto ci stiamo avviando verso una "era post-antibiotica", dove le infezioni resistenti agli antibiotici si riveleranno nuovamente fatali

A confermarlo sono i dati 2016 dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE): a fronte di un consumo di antibiotici pressoché stabile tra il 2005 e il 2014 nei paesi dell'OCSE,

FIGURA 2.

Proiezioni globali dei decessi annui attribuibili a batteri antibiotico-resistenti (da O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally. Review on antimicrobial resistance. UK Government and the Wellcome Trust, May 2016, mod.).



la prevalenza di resistenze batteriche ha fatto registrare un aumento, passando da una media del 10% nel 2005 al 15% nel 2014. In particolare, il rischio di sviluppare un'infezione resistente nei tre paesi con i più alti livelli di resistenze batteriche (tra cui l'Italia) è maggiore del 25% rispetto alla media OCSE, ma diventa 11 volte superiore rispetto ai tre paesi con i livelli più bassi di resistenze batteriche (Fig. 3).

Il rischio di sviluppare un'infezione resistente nei tre paesi con i più alti livelli di resistenze batteriche (tra cui l'Italia) è maggiore del 25% rispetto alla media OCSE, ma diventa 11 volte superiore rispetto ai tre paesi con i livelli più bassi di resistenze batteriche

L'antibiotico-resistenza in Italia

In Italia il quadro è ancora più preoccupante che in altri paesi europei. La Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) riporta come in Italia, a differenza di altri paesi europei, il consumo di farmaci antimicrobici, nel 2013, sia aumentato del 5,2%;

sono stimati tra 5000 e 7000 decessi annui riconducibili a infezioni correlate alle procedure di assistenza sanitaria, con un costo annuo superiore a 100 milioni di euro⁵. L'ECDC, nel rapporto pubblicato a dicembre 2014, evidenziava le brutte abitudini italiane nell'uso degli antibiotici: il nostro Paese ha il non invidiabile primato di essere nella fascia con la più alta percentuale di resistenza per molti dei batteri patogeni⁵⁻⁷⁻⁹.

I dati forniti dall'ECDC vengono confermati anche dalla rete AR-ISS, la rete di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza dell'Istituto Superiore di Sanità: in Italia la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate in Europa e quasi sempre al di sopra della media europea. Nel quadriennio 2010-2013 nei batteri gram-negativi (in particolare *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*) si è osservato un trend prevalentemente in aumento, soprattutto relativo a cefalosporine di 3^a generazione, fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi. Come per la situazione europea, i dati relativi a *K. pneumoniae* rivelano una situazione drammatica: l'aumento della resistenza ai carbapenemici in 6 anni è aumentata da meno dell'1% nel 2008 al 34% nel 2013⁵⁻⁷⁻⁹.

Anche per i batteri gram-positivi i dati sulle resistenze, sempre più elevate delle medie europee, delineano uno scenario tutt'altro che positivo: per lo *S. pneumoniae* se la resistenza ai macrolidi risulta stabile, ma elevata, tra il 25 e il 50%, a preoccupare è la crescente resistenza alle penicilline (dal 6,9% del 2011 al 14,8% del 2014); mentre per lo *S. aureus* la resistenza alla meticillina è sostanzialmente stabile (intorno al 36% nel 2013) ^{5-7,9}.

Infine, la sorveglianza ha confermato che i livelli di resistenza sono più alti nelle regioni del Centro e del Sud Italia rispetto al Nord Italia, dato strettamente in relazione con il maggior consumo di antibiotici registrato in queste aree geografiche ^{5,7,9}.

Vogliamo pertanto ricordare le parole di

Alexander Fleming, tratte da un articolo del New York Times del 1945 che, riferite allora alla penicillina, sembrano molto attuali per quanto riguarda il problema del corretto uso degli antibiotici e per il problema dell'antibiotico-resistenza: "The public will demand [the drug] ... then will begin an era ... of abuses. The microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out which can be passed to other individuals ... In such a case the thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with penicillin-resistant organism. I hope the evil can be averted" ¹⁰.

AECB: valutare un episodio di riacutizzazione

Per prima cosa va ricordata la definizione di AECB: il cambiamento acuto dello stato di dispnea, tosse ed espettorato, rispetto alle condizioni di stabilità clinica di quel paziente.

Definizione di riacutizzazione di bronchite cronica (AECB):
il cambiamento acuto dello stato di dispnea, tosse ed espettorato, rispetto alle condizioni di stabilità clinica di quel paziente

Come si vede, si tratta di una diagnosi essenzialmente clinica. La causa più frequente è rappresentata da un agente infettivo delle vie aeree, virale (30%) o batterico (70%). La maggior parte dei pazienti affetti da bronchite cronica soffrono di un qualche grado di ostruzione delle vie aeree, per cui possono essere classificati come affetti da BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) ¹¹. Di fatto, in molti studi, i pazienti che rispondono ai criteri clinici di bronchite cronica vengono equiparati a quelli che hanno una valutazione spirometrica, ai fini della valutazione dell'evoluzione clinica e dei costi ¹².

Il numero e la frequenza delle riacutizzazioni condiziona direttamente il declino della funzionalità respiratoria, la storia naturale della malattia e incide sulla mortalità ¹³. Il ruolo degli antibiotici nella loro terapia è stato oggetto di numerose discussioni e controversie scientifiche. La prima domanda cui il curante deve rispondere nei casi di AECB è: devo usare l'antibiotico? Per rispondere a questa domanda, occorre saper stadiare la gravità dell'episodio.

La prima domanda cui il curante deve rispondere nei casi di AECB è: devo usare l'antibiotico? Per rispondere a questa domanda, occorre saper stadiare la gravità dell'episodio

Ci sono criteri oggettivi che dipendono dalla comorbidità del soggetto, dal numero delle riacutizzazioni che questo soggetto ha avuto e dalla gravità di base della bronchite cronica. Secondo questo schema, possiamo dividere le riacutizzazioni in lieve, moderata-grave e molto grave (Fig. 4).

FIGURA 3.

Andamento delle resistenze agli antibiotici nei paesi OCSE. Confronto 2014-2005 (da <http://www.oecd.org/els/health-systems/antimicrobial-resistance.htm>; ©2016 Organisation for Economic Co-operation and Development, mod.).

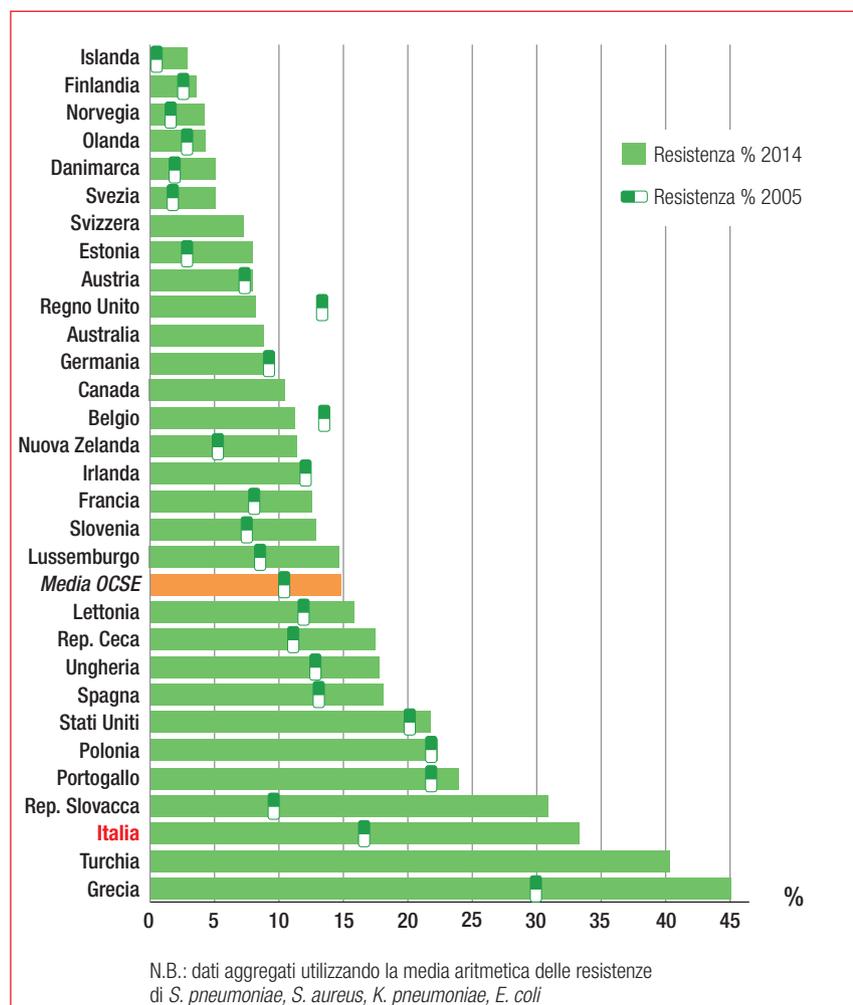


FIGURA 4.

Classificazione di severità della BPCO riacutizzata in base alla storia clinica (da Donner CF. *Acute exacerbation of chronic bronchitis: need for an evidencebased approach. Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:4-10; Celli BR, MacNee W and Committee Members. *Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J* 2004;23:932-46; mod.).

Livello di severità dell'episodio di AECB	I (lieve)	II (moderata-grave)	III (molto grave)
Presenza di comorbidità	Possibili	Frequenti	Molto frequenti
Storia di precedenti riacutizzazioni	Possibili	Frequenti	Molto frequenti
Gravità di base della bronchite cronica (classificazione spirometrica)	Lieve/moderata	Moderata/grave	Grave/molto grave

⊥

Riacutizzazione semplice
(no esame microbiologico escreato)

⊥

Riacutizzazione complicata
(utile esame microbiologico escreato)

Diverse metanalisi dimostrano che nel paziente con BPCO in stadio GOLD 1 o 2, con riacutizzazione lieve e senza segni di sovrainfezione batterica, senza comorbidità significativa, quindi in quelle riacutizzazioni che abbiamo appena definito lievi, non è dimostrabile un significativo vantaggio dell'antibiotico rispetto al placebo ¹⁴. In tutti gli altri casi è opportuno prendere in considerazione la terapia antibiotica. Anthonisen ha dimostrato per primo che i pazienti trattati con antibiotici avevano una più rapida risoluzione dei sintomi e una più alta percentuale di guarigione rispetto ai non trattati, con beneficio maggiore per quelli con sintomi più gravi ¹³. I pazienti affetti da bronchite cronica presentano un'alterazione significativa dei meccanismi di difesa bronchiale e per tale motivo le loro secrezioni possono contenere batteri potenzialmente patogeni in alte concentrazioni. La colonizzazione batterica costituisce il presupposto patogenetico dell'efficacia degli antibiotici ¹⁵.

I pazienti affetti da bronchite cronica presentano un'alterazione significativa dei meccanismi di difesa bronchiale e per tale motivo le loro secrezioni possono contenere batteri potenzialmente patogeni in alte concentrazioni

L'effetto protettivo della terapia antibiotica è stato suffragato anche da un ampio studio di Roede et al. ¹⁶, in cui, in una popolazione di quasi 50.000 soggetti, si è dimostrato

che l'intervallo tra una riacutizzazione e l'altra era maggiore nel gruppo dei soggetti trattati rispetto ai non trattati e la mortalità complessiva era inferiore nei trattati. Lo studio ECLIPSE ¹⁷ ha dimostrato come la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni aumenta con il progredire dello stadio di BPCO e chi riacutizza più frequentemente rischia maggiormente l'ospedalizzazione (Fig. 5). Anche in questo caso, dovremmo saper valutare accuratamente la gravità

dell'episodio, le comorbidità e lo stadio della BPCO. Un'appropriata terapia antibiotica in questi pazienti presuppone innanzi tutto l'esecuzione e la registrazione della spirometria. Infatti, a ogni stadio di malattia si associa una diversa gravità delle riacutizzazioni e soprattutto una diversa eziologia dei germi che la sostengono, come illustrato in Figura 6. Lo step successivo è naturalmente rappresentato dalla scelta dell'antibiotico.

FIGURA 5.

Studio ECLIPSE: la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni aumenta con l'aumentare della gravità della malattia ($p < 0,05$); anche i pazienti moderati possono avere riacutizzazioni frequenti (da Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.; *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med* 2010;363:1128-38, mod.) ¹⁷.

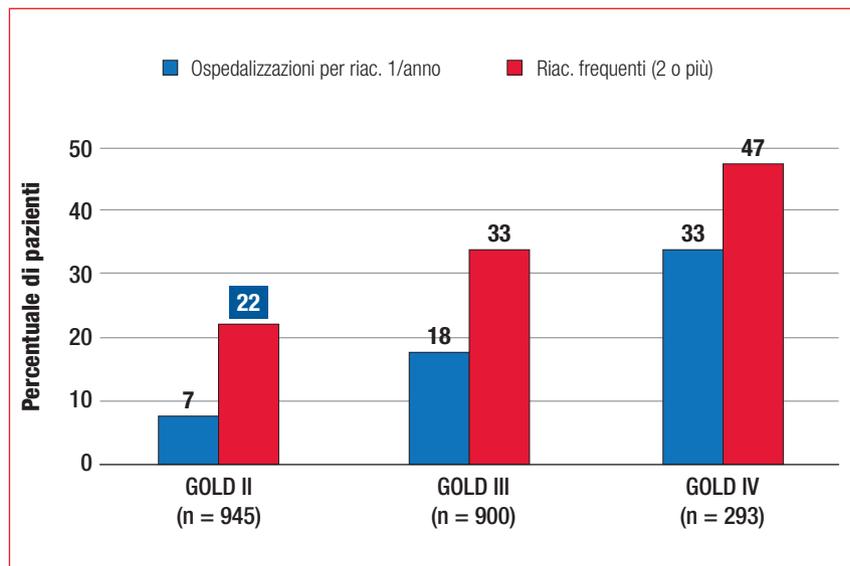
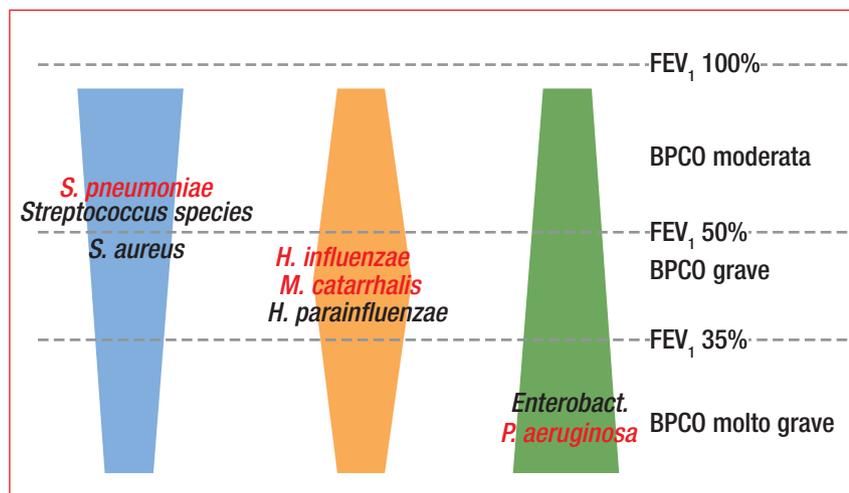


FIGURA 6.

Patogeni batterici coinvolti nelle esacerbazioni acute di bronchite cronica, in funzione della gravità della funzionalità polmonare (Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. *Infective exacerbations of chronic bronchitis – Relation between bacteriologic etiology and lung function. CHEST 1998;113:1542-8*).



Un antibiotico è appropriato quando è in grado di:

- ✓ Massimizzare l'efficacia clinica
- ✓ Ridurre al minimo la tossicità
- ✓ Contrastare le resistenze

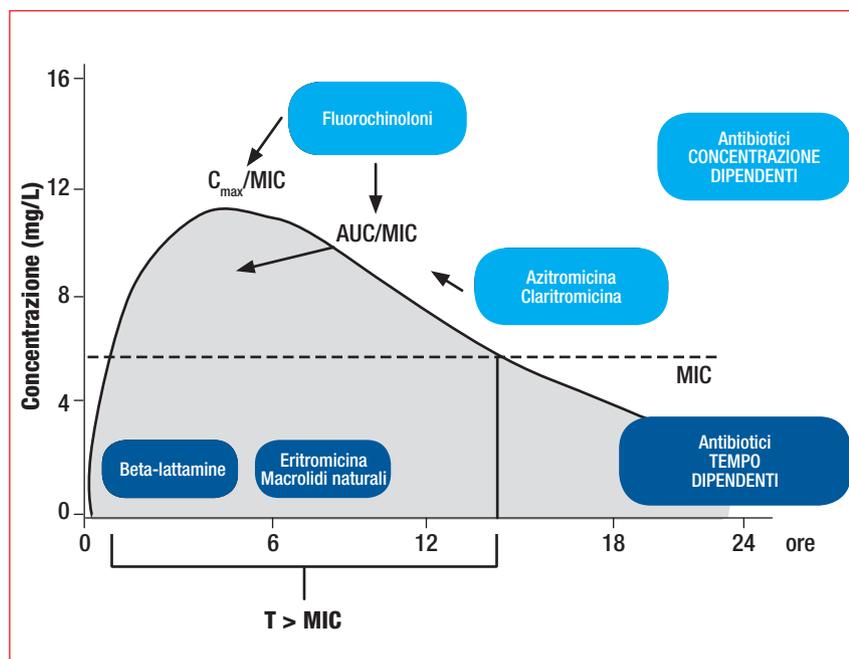
Da WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, 2001.

numero e intervallo tra le somministrazioni, vale a dire da una serie di parametri farmacocinetici e farmacodinamici che risultano essere di fondamentale importanza ai fini del buon esito della terapia.

Va richiamato un concetto introdotto per la prima volta da Paul Erlich, padre della moderna chemioterapia antibiotica, la concentrazione nella sede di infezione deve essere superiore alla MIC (Concentrazione Minima Inibente), altrimenti non si eradica il batterio. Erlich sintetizzava il tutto con il motto: "colpisci forte, colpisci in fretta". Sappiamo come gli antibiotici, dal punto di vista farmacodinamico, si dividono in due gruppi: tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti. I concentrazione-dipendenti devono raggiungere alte concentrazioni nella sede di infezione anche se per breve tempo, mentre i tempo-dipendenti devono garantire per lungo tempo concentrazioni sopra la MIC. Quindi, nei concentrazione-dipendenti è importante la differenza tra la concentrazione e la MIC, invece nei tempo-dipendenti è importante il tempo con concentrazioni sopra la MIC.

FIGURA 7.

Correlazioni: Farmacocinetica (PK) – Farmacodinamica (PD) (da Mueller M, de la Peña A, Derendorf H. *Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:369-77, mod.*).



Gli antibiotici, dal punto di vista farmacodinamico, si dividono in due gruppi: tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti

Scegliere l'antibiotico appropriato per le AECB

I criteri generali di scelta appropriata di un antibiotico, particolarmente quando ci troviamo di fronte a una terapia empirica ragionata, ce li ricorda l'OMS (v. schema).

L'efficacia clinica è data in primo luogo dal perfetto riscontro tra eziologia batterica supposta e spettro d'azione dell'antibiotico. Ma l'efficacia (e anche la riduzione al minimo della tossicità) dipende altresì dalla dose, dalla concentrazione plasmatica del farmaco e da quella nel sito di infezione, dal

La Figura 7 riassume questi concetti e vi colloca alcuni esempi di antibiotici. Le beta-lattamine sono antibiotici tempo-dipendenti e quindi per esse ci interesserà per quanto tempo sono in grado di mante-

FIGURA 8.

Criteria di Anthonisen per l'inquadramento clinico dei pazienti da sottoporre ad antibiotico-terapia (da Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1298-303; Benninger M, Segreti J. Managing respiratory tract infections in patients with variables associated with treatment failure. J Fam Pract 2008;57(Suppl 2), mod.).

Probabile quadro clinico di infezione batterica

Sintomi maggiori	Sintomi minori
• Dispnea	• Raffreddore (muco nasale, congestione)
• Aumento espettorato	• Mal di gola
• Purulenza (colorazione)	• Tosse
	• Respiro affannoso
2 sintomi o 1 maggiore o 1 minore <u>per almeno due giorni consecutivi</u>	

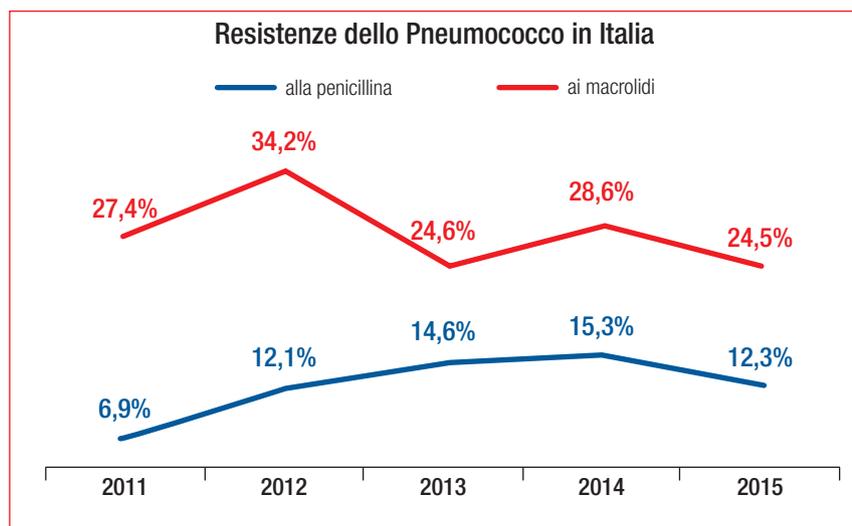
nera la concentrazione superiore alla MIC ($T > MIC$). Altri antibiotici, ad esempio, i fluorochinoloni e i macrolidi semisintetici (azitromicina e claritromicina), sono concentrazione-dipendenti e quindi debbono salvaguardare il rapporto picco di concentrazione/MIC o area sottesa dalla curva/MIC. In termini pratici, ne consegue che, per questi ultimi, si devono adoperare dosaggi massimali con lunghi intervalli di somministrazione; per penicilline e cefalosporine si deve ottimizzare la durata dell'esposizione, vale a dire ridurre l'intervallo delle somministrazioni. Ricordiamo inoltre

che le beta-lattamine sono tutte a emivita tendenzialmente breve: sono idrofile, vengono eliminate prevalentemente per via renale, alcune anche per via biliare, sono eliminate anche per secrezione tubulare e quindi rapidamente metabolizzate. Questo non si sposa con la monosomministrazione. Quindi, le beta-lattamine necessitano almeno della doppia somministrazione giornaliera.

Questi concetti farmacodinamici sono alla base non solo dell'efficacia terapeutica, ma anche della riduzione del rischio di antibioticoresistenza.

FIGURA 9.

Trend resistenze Streptococcus pneumoniae in Italia. Percentuale (%) ceppi non sensibili (% I + R). Nella classifica europea (28 paesi) purtroppo l'Italia è ancora tra le nazioni con i maggior tassi di resistenza dello Streptococcus pneumoniae: al 5° posto verso i macrolidi e al 13° posto verso la penicillina (Fonte: Report ECDC del 30 gennaio 2017 "Antimicrobial Resistance in Europe 2015").



Il risultato di una terapia antibiotica inappropriata si rifletterà sia sul fallimento terapeutico, sia su un aumento delle resistenze batteriche. L'inappropriato uso di antibiotici può quindi contribuire ad aggravare il profilo e la diffusione di patogeni resistenti e a essere alla base dei futuri insuccessi terapeutici.

Questi concetti farmacodinamici sono alla base non solo dell'efficacia terapeutica, ma anche della riduzione del rischio di antibiotico-resistenza

A questo proposito, oltre ai concetti farmacologici precedentemente esposti, va tenuto conto di un altro fondamentale obiettivo terapeutico: quello dell'eradicazione batterica. L'eradicazione batterica rappresenta il principale determinante del successo terapeutico e della prevenzione della trasmissione di ceppi resistenti; al contrario, la replicazione o la sopravvivenza di batteri costituisce il presupposto per tali specie di occupare più spazio rispetto ad altri ceppi non resistenti¹⁸.

Altro fondamentale obiettivo terapeutico è quello dell'eradicazione batterica.

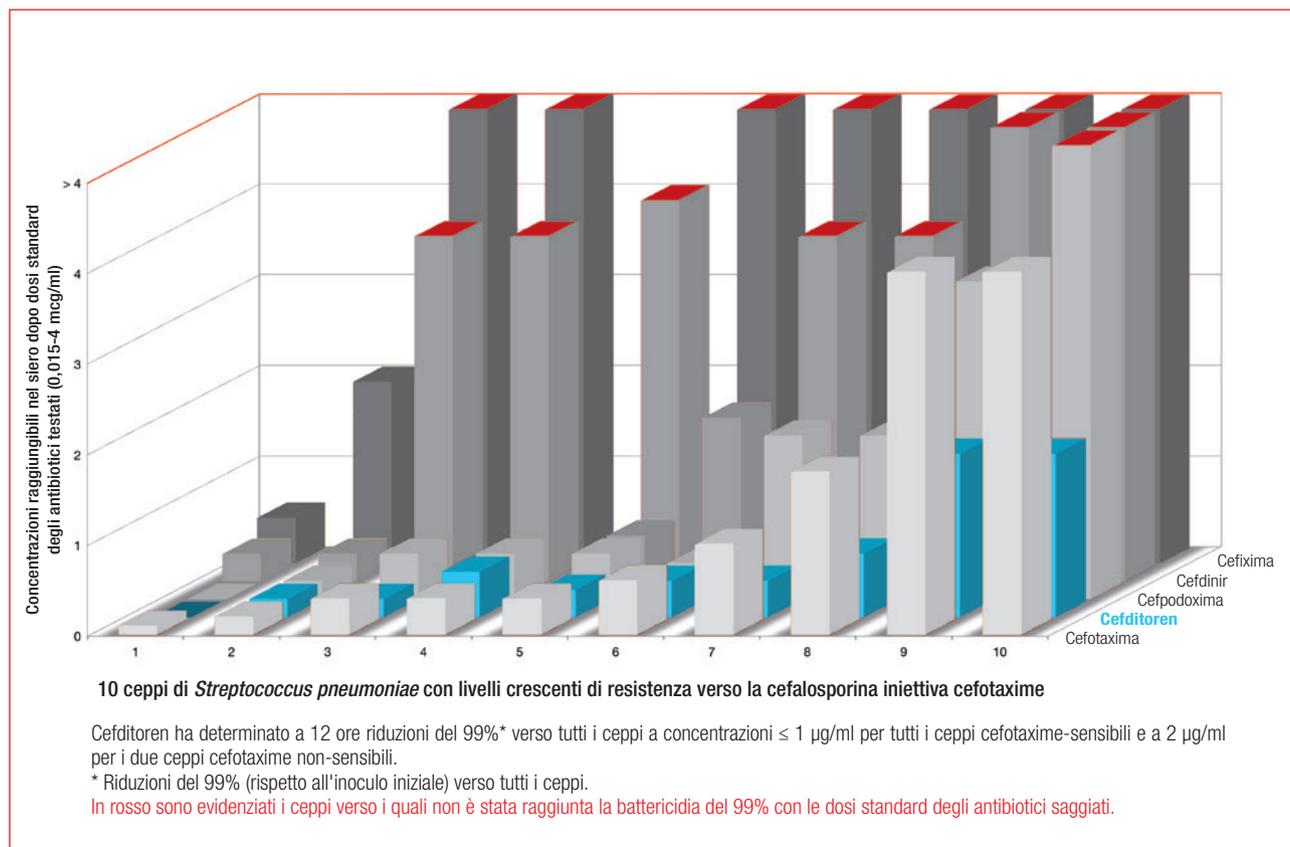
Più rapida è l'eliminazione dei batteri patogeni, minore è la diffusione dell'infezione e minore è la comparsa di resistenze

Il successo clinico di una terapia empirica ragionata è quindi elemento importante, ma non sufficiente, in quanto una non completa eradicazione batterica rischia non solo una ricaduta clinica, ma anche la selezione di resistenze agli antibiotici. Quindi: più rapida è l'eliminazione dei batteri patogeni, minore è la diffusione dell'infezione e minore è la comparsa di resistenze.

Pertanto, in un caso di riacutizzazione in cui ci siano i presupposti per usare l'antibiotico, in un soggetto con FEV₁ superiore a 50% del valore predetto, con comorbidità non gravi o non scompensate, con un numero di riacutizzazioni inferiore a 4 all'anno, i germi in causa possono essere prevalentemente rappresentati dal cosiddetto "infernal trio": *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*.

FIGURA 10.

Cefditoren ha mostrato la miglior battericidia verso lo *Streptococcus pneumoniae*, ottenuta a basse concentrazioni facilmente raggiungibili nel siero con la posologia clinica standard (da Cafini F, Aguilar L, Alou L, et al. Cidal activity of oral third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae* in relation to cefotaxime intrinsic activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;8:679-83, mod.)²⁰.



La Figura 8 riassume una serie di indicazioni alla terapia antibiotica in questa tipologia di pazienti. Dobbiamo sempre tener conto delle linee guida delle migliori società scientifiche, perché rappresentano il punto di partenza del ragionamento del clinico di fronte al malato. Partendo dalle linee guida, il medico dovrà valutare, ad esempio, il panorama locale e nazionale delle resistenze antibiotiche. In questo caso, vogliamo rammentare il tasso molto elevato di resistenza dello pneumococco nei confronti dei macrolidi, che nel nostro Paese oscilla tra il 25 e il 50%, ma anche delle penicilline (Fig. 9). Oltre ai concetti farmacodinamici ricordati, vanno considerate anche le interferenze tra farmaci, trattandosi di soggetti in genere politrattati. Tra le cefalosporine, ce ne sono alcune, come il ceftriaxone e la cefazolina, che interferiscono pesantemente con alcuni inibitori di pompa protonica, causando conseguenze potenzialmente pericolose

sul tratto QT dell'ECG, altre, come il cefditoren, che non lo fanno¹⁹.

Oltre ai concetti farmacodinamici ricordati, vanno considerate anche le interferenze tra farmaci, trattandosi di soggetti in genere politrattati. Tra le cefalosporine, ce ne sono alcune, come il ceftriaxone e la cefazolina, che interferiscono pesantemente con alcuni inibitori di pompa protonica, causando conseguenze potenzialmente pericolose sul tratto QT dell'ECG, altre, come il cefditoren, che non lo fanno

Tornando poi al concetto di eradicazione batterica, cui abbiamo dato importanza, esistono alcune molecole che la garantiscono più di altre. In uno studio effettuato *in vitro* tra quattro cefalosporine orali di terza generazione (cefditoren, cefpodoxima, cefixima e cefdinir) nei confronti di dieci ceppi di

pneumococco²⁰, si è dimostrato da parte del cefditoren riduzioni della carica batterica del 99% a 1 mcg/ml nei confronti di tutti i ceppi cefotaxime sensibili e a 2 mcg/ml nei confronti dei ceppi cefotaxime resistenti, concentrazioni facilmente raggiungibili con la somministrazione orale di cefditoren (Fig. 10). Quindi il cefditoren ha dimostrato il miglior profilo di battericidia tra le cefalosporine orali studiate. In termini pratici, questo garantisce il miglior risultato in termini di eradicazione batterica.

Cefditoren ha mostrato il miglior profilo di battericidia verso lo Pneumococco, ottenuto a basse concentrazioni facilmente raggiungibili nel siero con la posologia clinica standard

Possiamo concludere questa parte, lasciando i seguenti *take-home messages*, che potremmo condensare con una regola, quella dei TRE PIÙ.

Regola dei TRE PIÙ

- 1 Il paziente va identificato il più tempestivamente possibile
- 2 La diagnosi di riacutizzazione va posta il più precocemente possibile
- 3 Il trattamento deve essere il più appropriato in termini di molecole, dosi e durata

CAP: diagnosi e valutazione clinica

Le CAP sono definite come le polmoniti che colpiscono il paziente in comunità, non ricoverato da almeno 72 ore¹¹. Esse rappresentano sicuramente la parte più cospicua del burden complessivo delle infezioni del tratto respiratorio e colpiscono prevalentemente le due fasce estreme della vita (cosiddetta curva a U), cioè i bambini e gli anziani, questi ultimi affetti da problemi di immunosenescenza e da comorbidità.

La diagnosi di CAP è tradizionalmente affidata alla dimostrazione di un infiltrato di nuova insorgenza nella radiografia standard del torace. Numerosi studi testimoniano come, nella realtà delle cure primarie, solo raramente si fa ricorso alla conferma radiologica e la diagnosi rimane nella maggior parte dei casi di natura clinica, nonostante i limiti di specificità e di valore predittivo positivo dei reperti clinici¹². Le più recenti linee guida indicano nell'uso del test della proteina C-reattiva (PCR) un significativo valore aggiunto nell'ottimizzazione della diagnosi al letto del malato e nella riduzione dell'uso di antibiotici, al contrario della procalcitonina, che non sembra aver migliorato la diagnosi in questo setting¹³. La Figura 11 riassume i criteri diagnostici di CAP secondo le ultime linee guida (2009) della *British Thoracic Society*, nelle quali si fa riferimento esclusivamente a criteri clinici, quindi particolarmente coerenti col setting delle cure primarie. Un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente o una risposta insoddisfacente alla terapia entro le 48/72 ore, devono indurre il medico a

riconsiderare la correttezza della diagnosi di CAP o se si siano sviluppate complicanze come empiema o ascesso polmonare, o se il microrganismo sia resistente agli antibiotici in corso.

Scegliere l'antibiotico appropriato per le CAP

I criteri generali, microbiologici e farmacologici, che sottendono la scelta dell'antibiototerapia nelle CAP, sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli riguardanti le riacutizzazioni di bronchite cronica. Certamente, nel caso della CAP, dovremo con più accuratezza valutare i fattori di rischio del paziente e stadiare la gravità dell'episodio acuto, anche ai fini di individuare il paziente ad alto rischio di resistenza agli antibiotici e

quello a rischio di malattia invasiva (sepsi). Esistono numerosi indicatori di gravità delle CAP, suggeriti da diverse società scientifiche. Quello che maggiormente si presta a un utilizzo pratico nel setting delle cure primarie è certamente il CURB-65, meglio ancora nella versione ridotta a 4 parametri, CRB-65, che viene riassunto nella Figura 12. Con un punteggio superiore a 2, c'è l'indicazione al ricovero ospedaliero. Questo è sicuramente lo score più diffuso clinicamente ed estesamente validato, anche se ha come limiti un difetto di accuratezza e la sottostima della gravità in pazienti giovani.

Proprio per ovviare al difetto di accuratezza, alcuni autori, in recenti pubblicazioni, hanno provato a migliorare l'accuratezza prognostica del CRB-65, "potenziandolo" con

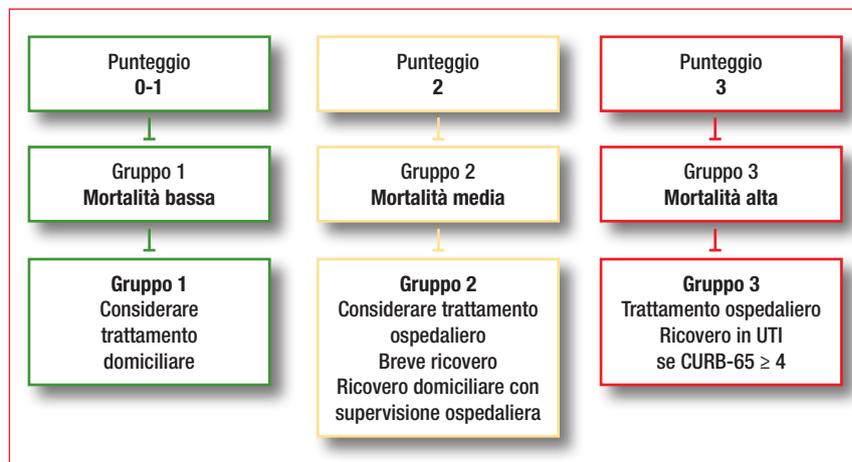
FIGURA 11.

Linee guida per la gestione della CAP negli adulti (da *BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults: update 2009. NICE Pneumonia Guideline 191, mod.*).

La CAP nella comunità è stata definita come comprendente:
<ul style="list-style-type: none"> • sintomi di una malattia acuta del tratto respiratorio inferiore (tosse e almeno un altro sintomo del tratto respiratorio inferiore)
<ul style="list-style-type: none"> • nuovi segni focali nel torace all'esame
<ul style="list-style-type: none"> • almeno una caratteristica sistemica (un complesso sintomatico di sudorazione, febbre, brividi, dolori e dolori e/o temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
<ul style="list-style-type: none"> • nessuna altra spiegazione per la malattia, che viene trattata come CAP con antibiotici

FIGURA 12.

Score CURB-65. Assegnazione di 1 punto per ognuno dei seguenti parametri: confusione mentale (*Mental Test Score*) ≥ 8 o nuovo disorientamento nella persona, nel tempo o nello spazio; urea ematica $> 7 \text{ mMol/l}$; frequenza respiratoria $\geq 30 \text{ atti/min}$; PAS $< 90 \text{ mmHg}$ o PAD $< 60 \text{ mmHg}$; età $> 65 \text{ anni}$.



l'aggiunta a questo score della presenza di comorbidità (D) (sulla base di quelle presenti nel PSI score: neoplasia, insufficienza cardiaca, epatopatia, nefropatia, cerebropatia) e/o la saturazione periferica di ossigeno, $\text{SaO}_2 < 90\%$ (S), ottenendo in questo modo il DS-CRB-65 e mettendolo a confronto con altri score quali PSI, CURB-65 e CRB-65 rispettivamente per mortalità, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo. I risultati mostrano che il DS-CRB-65 si attesta a valori pari a quelli del PSI score e del CURB-65, pertanto l'aggiunta di questi due "indicatori" D e S (con lo stesso sistema di assegnazione del punteggio) nel CRB-65 incrementa significativamente l'accuratezza diagnostica, conservando la relativa "facilità" di utilizzo nel setting della Medicina Generale e delle Cure Primarie²¹⁻²³.

I risultati mostrano che il DS-CRB-65 si attesta a valori pari a quelli del PSI score e del CURB-65, pertanto l'aggiunta dei due "indicatori" D e S (con lo stesso sistema di assegnazione del punteggio) nel DS-CRB-65 incrementa significativamente l'accuratezza diagnostica, conservando la relativa "facilità" di utilizzo nel setting della Medicina Generale e delle Cure Primarie

Pertanto, nelle cure primarie, una sapiente combinazione di storia clinica, marker di gravità e utilizzo, dove possibile, del test PCR risulta essere il modello più efficace nell'identificare quei pazienti che possono essere trattati a domicilio e che si possono giovare al meglio della terapia antibiotica. Nella decisione se ricoverare o meno il paziente, va posta la giusta attenzione, oltre che ai criteri clinici, anche al contesto assistenziale del paziente (solo, con famiglia collaborante e affidabile o meno), nonché alle volontà dello stesso paziente.

Una volta fatta la diagnosi, la determinazione del patogeno potenzialmente causa dell'infezione è alla base di un'appropriata terapia empirica antibiotica. L'uso di routine dei test di coltura microbiologica nelle cure primarie è non solo difficile da eseguire, ma nemmeno raccomandato^{11 13}. D'altra parte sappiamo come lo spettro dei patogeni causa delle CAP sul territorio sia

FIGURA 13.

Eziologia della CAP: microrganismi più comuni in base alla tipologia di setting (da Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al.; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 2):S27-72, mod.; e basata su dati pubblicati da File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003;362:1991-2001).

Pazienti	Etiologia
Ambulatoriali	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	Virus respiratori
Ricoverati (non-terapia intensiva)	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>M. pneumoniae</i>
	<i>C. pneumoniae</i>
	<i>H. influenzae</i>
	<i>Legionella sp</i>
	Aspirazione
Ricoverati (terapia intensiva)	Virus respiratori
	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Legionella sp</i>
	Bacilli gram-negativi
	<i>H. influenzae</i>

sostanzialmente sovrapponibile a quello ospedaliero¹⁵. Fatte salve alcune piccole differenze locali, l'epidemiologia dei patogeni responsabili delle CAP è sostanzialmente simile in tutto il mondo. Essi sono riassunti nella Figura 13. L'agente eziologico maggiormente rappresentato è sempre lo pneumococco, i cui problemi di resistenza sono stati già richiamati.

Sono, come si vede, fattori presenti anche in una parte significativa dei pazienti trattati al di fuori dell'ospedale.

I criteri generali di scelta dell'antibiotico sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli richiamati per la riacutizzazione di BPCO: massimizzare l'efficacia, ridurre la tossicità, contrastare le resistenze.

Nel seguente elenco viene indicato un

I principali fattori di rischio per la presenza di uno pneumococco antibiotico-resistente sono considerati:
• Età > 65 anni
• Precedente terapia antibiotica negli ultimi 3 mesi
• Condizioni di immunosoppressione (inclusa quella farmacologica, ad es. corticosteroidi)
• Condizioni di comorbidità
• Alcolismo
• Residenza in una comunità protetta per anziani

approccio per pazienti senza o con moderati fattori di rischio per malattia da *S. pneumoniae* antibiotico-resistente, da microrganismi enterici Gram-negativi, da *Pseudomonas aeruginosa*, o con comorbidità, ottenuto tenendo conto delle linee guida più diffuse e recenti in ambito scientifico in tema di infezioni polmonari²⁴⁻²⁶.

<ul style="list-style-type: none"> Amoxicillina 1 g (o amoxiclavulanato 875+125 mg) po tid in monoterapia
<ul style="list-style-type: none"> Amoxicillina 1 g (o amoxiclavulanato 875+125 mg) po tid + claritromicina 500 mg po bid o azitromicina 500 mg po od
<ul style="list-style-type: none"> Doxiciclina 100 mg po bid in monoterapia
<ul style="list-style-type: none"> Cefditoren 400 mg po bid in monoterapia o in associazione a macrolide/azalide
<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxone 1 g im bid in monoterapia o in associazione con macrolide/azalide
<p>Legenda: po: per os; im: intramuscolo; od: <i>once daily</i> (una volta al giorno); bid: <i>bis in die</i> (2 volte al giorno); tid: <i>ter in die</i> (3 volte al giorno).</p>

Per quanto riguarda la durata della terapia, nonostante sia necessario rivalutare le condizioni cliniche generali (persistenza di febbre, FC > 100 battiti/minuto, FR > 24 atti respiratori/minuto, PA < 90 mmHg, SpO₂ < 90% in aria ambiente, alterazione dello stato mentale) del paziente ad almeno 48-72 h, le linee guida e gli studi indicano 5 giorni di terapia in pazienti senza immunocompromissione o pneumopatia strutturale cronica (CAP di lieve severità secondo le linee guida NICE), 7 giorni in pazienti con immunocompromissione moderata e/o pneumopatia strutturale cronica (CAP a moderata severità secondo le linee guida NICE), 10-14 giorni in pazienti con scarsa risposta clinica o con inappropriata terapia iniziale o con significativa immunocompromissione (CAP ad alta severità secondo le linee guida NICE). Nelle linee guida IDSA/ATS, inoltre, viene specificato che non c'è alcuna necessità di estendere la durata della terapia antibiotica se le condizioni cliniche del paziente sono soddisfacenti.

Le linee guida NICE sottolineano anche alcuni aspetti fondamentali nel corretto uso degli antibiotici nelle CAP:

- in caso di una CAP di lieve severità,

- impostare una terapia con un singolo antibiotico per 5 giorni;
- preferire l'amoxicillina a un macrolide o a una tetraciclina;
- considerare un macrolide o una tetraciclina come alternativa per pazienti allergici alle beta-lattamine;
- non somministrare di routine fluorochinoloni;
- non somministrare di routine glucocorticosteroidi a pazienti affetti da CAP, tranne quando sussistono altre condizioni per le quali un trattamento steroideo risulta necessario²⁵.

Lo studio CAP-START, a cura di Postma et al.²⁷, dimostra la non inferiorità di una terapia con soli betalattamici rispetto all'associazione betalattamico con macrolide.

Se si opta per la terapia con fluorochinoloni, la scelta andrebbe orientata sulla levofloxacina (alla dose di 750 mg/die) per 7 giorni o moxifloxacina (alla dose di 400 mg/die) per 5 giorni. Se si opta per la terapia con beta-lattamine, eventualmente associate a macrolide (ad es. claritromicina 500 mg bid), le caratteristiche del cefditoren pivoxil, in termini di concentrazione nel tessuto polmonare, di capacità di eradicazione del patogeno e di sensibilità tra i patogeni in causa lo rendono l'antibiotico orale di scelta, alla dose di 400 mg x 2 die per 7-10 giorni¹⁸.

Così come nella parte precedente avevamo concluso richiamando la regola dei TRE PIÙ, possiamo concludere questa parte con il richiamo alle TRE D della letteratura anglosassone.

Regola delle TRE D

1 *The Right Drug* (il giusto farmaco) diretto contro i patogeni più probabili; al riparo dalle resistenze per il paziente giusto, stratificato per fattori di rischio

2 *The Right Dose* (alla giusta dose) secondo i criteri PK/PD

3 *The Right Duration* (per la giusta durata) per l'aderenza del paziente, per l'eradicazione del patogeno

Bibliografia

- O'Neill J. *The review on antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Dec 2014. www.jpiamr.eu/wp-content/uploads/2014/12/AMR-Review-Paper-Tackling-a-crisis-for-the-health-and-wealth-of-nations_1-2.pdf.
- Fleming A. *Nobel Lecture: Penicillin. 1945*. www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf.
- Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al. *Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe*. *Lancet Infect Dis* 2014;14:381-7.
- Cabinet Office. *National Risk Register (NRR) of Civil Emergencies and Emergency planning* - 27 March 2015.
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). *Rassegna stampa*. Aprile-maggio 2015, pp. 1-87. www.simit.org/IT/servizi/agenzia-distampa.xhtml/categoria/2054-rassegna-stampa.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm: ECDC 2017.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe - 2012*. Stockholm: ECDC 2014.
- http://www.efsa.europa.eu/en/interactive_pages/AMR_Report_2015.
- http://www.epicentro.iss.it/focus/resistenza_antibiotici/aggiornamenti.asp.
- Fleming A. *Penicillin's finder assays its future*. *New York Times* June 26, 1945;21.
- Blasi F, Ewig S, Torres A, et al. *A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis*. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:361-9.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al.; DAFNE Study Group. *Decisiones sobre antibiotioterapia y farmacoeconomia en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD*. *Chest* 2002;121:1449-55.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Ann Int Med* 1987;106:196-204.
- Saint S, Bent S, Vittinghoff E. *Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis*. *JAMA* 1995;27:957-60.
- Mazzei T, et al. In: Rossi F, Riccardi C, Cuomo V, editors. *Farmacologia. Principi di base e applicazioni*. Milano: Ed. Minerva Medica 2005.

- ¹⁶ Roede BM, Bresser P, Prins JM, et al. *Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD.* Eur Respir J 2009;33:282-8.
- ¹⁷ Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. *Susceptibility to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 2010;363:1128-38.
- ¹⁸ Sethi S. *Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state of the art review.* Clin Microbiol Rev 2001;14:336-43.
- ¹⁹ Lorberbaum T, Sampson KJ, Chang JB, et al. *Coupling data mining and laboratory experiments to discover drug interactions causing qt prolongation.* J Am Coll Cardiol 2016;68:1756-64.
- ²⁰ Cafini F, Aguilar L, Alou L, et al. *Cidal activity of oral third-generation cephalosporins against Streptococcus pneumoniae in relation to cefotaxime intrinsic activity.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;8:679-83.
- ²¹ Dwyer R, Hedlund J, Darenberg J, et al. *Improvement of CRB-65 as a prognostic scoring system in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia.* Scand J Infect Dis 2011;43:448-55.
- ²² Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B, et al. *Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia.* BMJ Open Resp Res 2014;1:e000038.
- ²³ Kolditz M, Ewig S, Schutte H, et al., the CAPNETZ study group. *Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score.* J Int Med 2015;278:193-202.
- ²⁴ Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults.* Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 2):S27-72.
- ²⁵ NICE Guidelines. *Pneumoniae in adults: diagnosis and management - 2014.*
- ²⁶ Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.* Clin Microbiol Infect 2011;17: E1-59.
- ²⁷ Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, et al. *Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults.* N Engl J Med 2015;372:1312-23.

Piano Nazionale della Cronicità e Gestione Integrata della BPCO

Francesco Paolo Lombardo¹, Nicola Scichilone²

¹ Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Pneumologica, SIMG Regione Sicilia;

² Pneumologo, Presidente SIMREG (Società Italiana di Medicina Respiratoria in Età Geriatrica)

Introduzione

L'OMS definisce la patologia cronica come un problema di salute che richiede un trattamento continuo durante un periodo di tempo da anni a decenni. Le patologie croniche sono caratterizzate da costi sempre più elevati e da difficoltà gestionali, relative all'età spesso avanzata dei pazienti, alla necessità di terapie farmacologiche complesse con rischi di interazione farmacologica ed effetti collaterali. Tuttavia la difficoltà forse maggiore per il medico è comunicare al paziente che la sua patologia può essere curata, ma che la cura non potrà portare a guarigione.

Lo scorso anno il Ministero della Salute – Direzione Generale della Programmazione Sanitaria ha emanato il “Piano nazionale Della Cronicità” (PNC). Questo si compone di due parti: nella prima vengono affrontati il disegno complessivo, i costi, l'esigenza della condivisione di percorsi assistenziali per la cronicità centrati sul paziente affetto da patologia cronica e non sulla malattia cronica in sé. Nella seconda parte vengono invece identificate dieci patologie croniche, fra cui la BPCO, per le quali non esistevano ancora degli atti di programmazione specifici a livello nazionale, individuate attraverso la rilevanza epidemiologica, la gravità, l'invalidità, il peso assistenziale ed economico, e la difficoltà di diagnosi e accesso alle cure.

Fra gli elementi chiave evidenziati nel PNC (aderenza, appropriatezza, prevenzione, cure domiciliari, informazione, educazione, *empowerment*), l'aspetto forse più rilevante citato è la necessità di acquisire conoscenza e competenza non solo da parte degli operatori sanitari, ma anche e soprattutto

dei pazienti e dei *care-givers*, in altre parole promuovere l'*empowerment* per migliorare la gestione della cronicità. Viene posto l'accento sull'importanza dell'aderenza terapeutica, non solo alla terapia farmacologica, ma più in generale al percorso gestionale della patologia cronica, dell'umanizzazione delle cure, della necessità della presa in carico dei pazienti fragili, dell'informatizzazione del sistema sanitario, della condivisione del piano di cura, fra tutti gli attori del percorso, dell'appropriatezza d'uso delle terapie e delle tecnologie, e viene rilevata l'esistenza spesso di disuguaglianze sociali, e soprattutto l'importanza della centralità del paziente, nella definizione dei percorsi assistenziali.

L'obiettivo è quello di migliorare la tutela delle persone affette da cronicità, riducendo il peso per l'individuo e le famiglie, migliorando la qualità di vita, rendendo più efficaci ed efficienti i servizi sanitari, fissando indicatori di gestione e monitoraggio. Viene rilevata la necessità della presa in carico del paziente cronico, e indicati col sistema ACG (*Adjusted Clinical Group*) gruppi di popolazione a maggior rischio di complessità assistenziale (Fig. 1).

Nella prevenzione un ruolo cardine viene riconosciuto al Medico di Medicina Generale (MMG) e per le patologie croniche in età evolutiva al pediatra di libera scelta, e posto l'accento sulla necessità di iniziative di medicina proattiva, meglio realizzabili nelle forme associative (AFT, UCCP) della Medicina Generale (MG).

La BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), fra le dieci patologie croniche indicate nella seconda parte del PNC, racchiude tutte le caratteristiche sopra citate. Essa è infatti una patologia cronica desti-

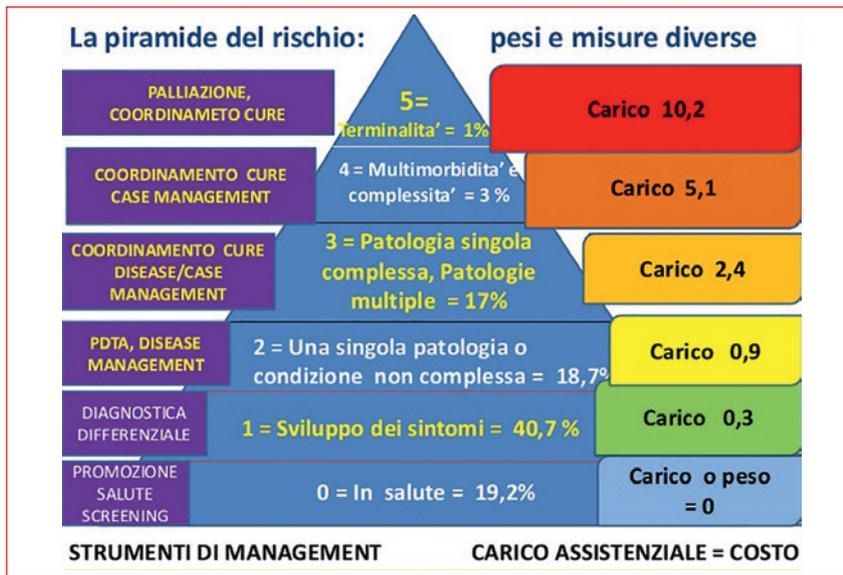
nata a diventare la terza causa di morte nel 2020, i cui costi, già elevati, sono in continua crescita, con una prevalenza elevata soprattutto nell'età più avanzata, e con difficoltà nell'individuare i pazienti affetti da BPCO nelle fasi precoci; la conseguenza è il rischio di sottodiagnosi valutabile nella misura del 50%, caratterizzata dallo scarso utilizzo della spirometria, sia nella diagnosi che nel monitoraggio, da una bassissima aderenza alla terapia farmacologica, come testimoniano i dati della MG (*Health Search*) e del rapporto OSMED sui farmaci, dalla presenza di comorbidità, sia legate allo stesso principale fattore di rischio, il fumo di sigaretta, sia indipendenti da esso, e negli stadi avanzati, da invalidità e fragilità.

La BPCO viene definita come una patologia cronica delle vie respiratorie, caratterizzata da ostruzione persistente delle vie aeree all'esame spirometrico, i cui fattori di rischio principali sono il fumo di sigaretta, l'inquinamento atmosferico sia *indoor* che *outdoor*, e in cui svolgono un importante ruolo le riacutizzazioni e le infezioni respiratorie. Fra gli obiettivi specifici, fissati nel PNC, da rilevare la cessazione del fumo, il controllo dell'inquinamento *indoor* e *outdoor*, la prevenzione delle riacutizzazioni (la letteratura evidenzia che quest'ultimo obiettivo è maggiormente realizzabile con la terapia farmacologica regolare della BPCO in fase stabile).

I risultati attesi sono l'aumento della popolazione curata a domicilio, anche attraverso forme di teleassistenza, e la riduzione delle ospedalizzazioni. Fra gli indicatori vengono indicate le percentuali di crescita della popolazione affetta da BPCO grave e insufficienza respiratoria cronica assistita nel territorio (Fig. 2).

FIGURA 1.

Piramide del rischio: pesi in base a malattie (tratta dal Piano Nazionale della Cronicità).



Nella Figura 3 vengono riportati gli ulteriori indicatori ritenuti utili per il monitoraggio: evidente il richiamo all'esigenza di aumento del numero di spirometrie, realizzabile con un sempre maggiore coinvolgimento della MG. Le criticità di gestione della BPCO pongono adesso, e ancora di più in futuro, l'indicazione a una medicina di opportunità e di iniziativa, ed esistono già esperienze nelle forme associative della MG che hanno dimostrato l'utilità di strategie di medicina proattiva nella gestione della BPCO. La complessità, la presenza di comorbidità, le pluriterapie, con i problemi di interazione farmacologica, i problemi di disabilità e fragilità nei pazienti affetti da BPCO negli stadi più gravi e in età più avanzata sempre più evidenziano la necessità di una gestione integrata, MMG-specialista e, più in generale, di una gestione integrata ospedale-territorio.

Il punto di vista del MMG

Le principali criticità di gestione della BPCO in MG sono di seguito elencate:

- basso sospetto diagnostico nelle fasi iniziali di patologia, spesso a causa della sottovalutazione dei sintomi e dei fattori di rischio, da parte dei pazienti, ma anche da parte del MMG;
- conseguente sottodiagnosi della BPCO;
- scarso utilizzo della spirometria con ancora troppe diagnosi su base clinica,

insufficiente valutazione dei sintomi e delle riacutizzazioni, con conseguente mancata stadiazione e inappropriately della terapia;

- insufficiente monitoraggio funzionale e dei sintomi;
- bassa aderenza alla terapia farmacologica, come dimostrato dai dati riportati nei report di HS e del rapporto OSMED sui farmaci;
- difficoltà di gestione della BPCO negli stadi più avanzati, con necessità spesso di ossigenoterapia e gestione multidisciplinare dei pazienti con comorbidità e fragilità.

La criticità maggiore della gestione della BPCO in MG, da cui derivano spesso le altre, è il basso sospetto della patologia nelle fasi iniziali e il conseguente ritardo diagnostico. Non è infatti infrequente che la BPCO venga evidenziata in stadi avanzati di patologia, caratterizzati da dispnea e limitazione dell'attività fisica. I dati di HS mostrano una prevalenza nella popolazione generale intorno al 3%, confermando l'esistenza di una sottodiagnosi, a carico, come detto, soprattutto degli stadi iniziali di patologia. Per invertire questa tendenza, occorrono iniziative di tipo proattivo, che partendo dalla registrazione in cartella clinica del principale fattore di rischio, il fumo di sigaretta, e utilizzando dei semplici questionari (GOLD, CAPTURE TM), pongano

l'indicazione all'esecuzione della spirometria, che deve ormai essere ritenuto un esame diagnostico alla portata del MMG, non solo per la diagnosi precoce, ma per il monitoraggio dei pazienti, già noti BPCO, per individuare soprattutto coloro che mostrano un rapido declino della funzione respiratoria, da inviare a consulenza specialistica. I software utilizzati dalla MG (es. Mille GPG) sono dotati di strumenti di *audit* avanzati, che permettono di evidenziare quelle criticità (gestione talvolta limitata alle riacutizzazioni, scarso utilizzo dell'esame spirometrico per la diagnosi e per il monitoraggio, bassa aderenza terapeutica, insufficiente registrazione in cartella del livello dei sintomi, politerapia e interazione farmacologica, comorbidità) e realizzare quelle strategie per migliorare la gestione di una patologia complessa come la BPCO. Il MMG può, nei pazienti già noti per BPCO, dall'analisi della propria cartella clinica, evidenziare soprattutto la mancata aderenza alla terapia farmacologica (i dati del rapporto OSMED stimano intorno al 15% la percentuale di pazienti che è in terapia per almeno l'80% del periodo osservato), e mettere in atto quelle iniziative educative utili non solo a favorire l'aderenza alla terapia, ma anche al corretto utilizzo dei *devices*. Importante anche stabilire i criteri di invio allo specialista pneumologo, nell'ottica di ridurre le liste d'attesa. Le indicazioni maggiori dei documenti internazionali a tale proposito si possono così riassumere:

- incertezza diagnostica;
- BPCO di grado severo, sospetto cuore polmonare cronico;
- valutazione ossigenoterapia;
- rapido declino del FEV1;
- valutazione riabilitazione polmonare;
- inizio BPCO < 40 anni (sospetto deficit di alfa -1-antitripsina);
- frequenti riacutizzazioni (bronchiettasie?);
- emoftoe (sospetta neoplasia polmonare).

In Italia, l'adozione dei piani terapeutici per le prescrizioni dei LABA/LAMA, ha aggiunto per il MMG un altro motivo di invio allo specialista, difficilmente comprensibile vista l'alta prevalenza della BPCO, il costo inferiore delle molecole in associazione nello stesso *device*, le indicazioni in scheda tecnica, che pongono come unica condizione

FIGURA 2.

BPCO e IRC (tratta dal Piano Nazionale della Cronicità).

BPCO E IRC	
<p>MACRO ATTIVITÀ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Programmi nazionali di prevenzione e controllo dei fattori di rischio. • Favorire un percorso di cura adeguato ai bisogni del paziente nel rispetto delle linee guida 	<p>LINEE DI INTERVENTO PROPOSTE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Implementare una carta di rischio respiratorio 2. Incrementare programmi e adottare strumenti che aumentino la consapevolezza sulla patologia 3. Implementare l'integrazione multidisciplinare e multiprofessionale adottando i PDTA 4. Incrementare programmi che sviluppino l'empowerment del paziente e che rendano i professionisti sanitari e non sanitari consapevoli dell'importanza dell'aderenza sia farmacologica che tecnologica individuando strumenti che facilitino la compliance 5. Structurare in maniera appropriata l'assistenza domiciliare (ossigenoterapia e ventiloterapia) ponendo attenzione alle cure di fine vita 6. Sperimentare modelli di strutture intermedie rispondenti a criteri strutturali, operativi, organizzativi, omogenei a livello nazionale 7. Implementare la riabilitazione respiratoria 8. Mettere a regime i modelli basati su sistemi di monitoraggio a distanza (telemedicina) 9. Sensibilizzazione e formazione dei MMG per l'individuazione dei soggetti a rischio di IRC e loro invio precoce nelle strutture ospedaliere/specialistiche per evitare condizioni complicanti 10. Potenziare l'assistenza domiciliare e prevedere programmi di addestramento del caregiver 11. Favorire la valutazione del funzionamento della persona (ICF) con approccio biopsicosociale.
<p>OBIETTIVI GENERALI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migliorare la consapevolezza sulla patologia e sui fattori di rischio collegati a livello politico e sociale • Prevenire le riacutizzazioni e la progressione della malattia con una gestione attiva e intensiva del paziente nel suo domicilio utilizzando anche la telemedicina ed evitando ospedalizzazioni inappropriate • Migliorare l'aderenza alla profilassi, terapia farmacologica e riabilitativa • Creare livelli intermedi di assistenza fra ospedale e domicilio, tra cure primarie e ospedaliere 	
<p>OBIETTIVI SPECIFICI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cessazione del fumo • Controllo dell'inquinamento indoor e outdoor-educazione sanitaria • Educazione del paziente/caregiver all'autogestione della malattia • Prevenzione delle riacutizzazioni • Miglioramento della qualità sia clinica sia strutturale, tecnologica e operativa delle strutture di cura • Sensibilizzare ad attivare la formazione dei MMG per l'individuazione dei soggetti a rischio di IRC e loro invio precoce nelle strutture ospedaliere/specialistiche per evitare condizioni complicanti • Prevenire infezioni ricorrenti • Favorire gli interventi di riabilitazione respiratoria • Garantire presa in carico unitaria della persona con IRC da MNM • Garantire un trattamento riabilitativo appropriato e personalizzato 	
<p>RISULTATI ATTESI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della popolazione curata a domicilio, anche attraverso forme di teleassistenza. • Riduzione delle ospedalizzazioni. 	
<p>INDICATORI</p> <ul style="list-style-type: none"> • % di popolazione con BPCO grave e IRC curata a domicilio rispetto alla popolazione affetta da BPCO grave e IRC. • % di popolazione con BPCO grave e IRC inserita in programmi domiciliari che abbia avuto necessità di una o più ospedalizzazioni. • % di popolazione con BPCO grave e IRC ospedalizzata e dimessa (SDO) rispetto al trend dell'anno precedente. 	

di appropriatezza la correttezza della diagnosi basata sulla spirometria. Inoltre è da rilevare che, a differenza di altri farmaci con piano terapeutico, il meccanismo d'azione e gli effetti collaterali di questi farmaci sono sicuramente ben noti, essendo classi di farmaci in uso da almeno 15 anni.

Oggi sempre più viene richiesta l'appropriatezza terapeutica, in particolare nella prescrizione dei farmaci. La maggiore inapproprietezza oggi evidente è già stata citata ed è la bassissima aderenza alla terapia farmacologica dei pazienti affetti da BPCO, che pone l'accento sull'importanza dell'educazione terapeutica con l'obiettivo dell'acquisizione di quelle conoscenze e competenze nella gestione della patolo-

gia da parte dei pazienti. L'appropriatezza della terapia farmacologica nasce dall'appropriatezza diagnostica e, nel caso della BPCO, necessariamente dalla dimostrazione spirometrica di una ostruzione non reversibile o parzialmente reversibile. Un farmaco è concedibile a carico del SSN per l'indicazione in scheda tecnica che deriva dall'esito degli studi registrativi relativi a quella molecola. Talvolta le indicazioni delle linee guida non coincidono con le indicazioni in scheda tecnica, con conseguente disagio e qualche volta conflittualità tra il MMG e l'assistito, in caso di prescrizione, spesso specialistica, che può essere coerente con le indicazioni delle linee guida, ma non in linea con le indi-

cazioni della scheda tecnica, per le quali il farmaco è concedibile.

Il punto di vista dello pneumologo

La BPCO comprende una serie di quadri anatomo-clinici, dalla bronchite cronica semplice a quella ostruttiva e all'enfisema polmonare, che sono dai più ritenute tappe diverse dello stesso percorso patogenetico; queste condizioni sono caratterizzate, sebbene in misura diversa, da una limitazione al flusso aereo, generalmente progressiva e scarsamente o affatto reversibile. Nel contesto della BPCO conclamata è pertanto possibile osservare un'ampia

FIGURA 3.

Alcuni ulteriori indicatori per il monitoraggio della BPCO (tratta dal Piano Nazionale della Cronicità).

DI SEGUITO SI RIPORTANO ALCUNI ULTERIORI INDICATORI UTILI PER IL MONITORAGGIO
• Numero ex fumatori
• Numero fumatori attivi < 20 anni
• Numero fumatori > 20 anni
• Numero di spirometrie in pazienti con sospetta BPCO
• Numero accessi al Pronto Soccorso
• Numero ricoveri ospedalieri per DRG 87-88
• Prestazioni di monitoraggio della funzionalità respiratoria (spirometria)
• Frequenza e gravità delle riacutizzazioni

gamma di quadri clinici. Il comune denominatore delle diverse manifestazioni cliniche è rappresentato dalla limitazione al flusso espiratorio. I principali fattori che determinano il flusso sono rappresentati dalla pressione propulsiva che lo genera, cioè la forza di retrazione elastica del polmone, e la resistenza offerta al flusso aereo dalle pareti bronchiali. Nei soggetti affetti da BPCO si determina sia una perdita della forza di retrazione elastica, che rappresenta il principale meccanismo responsabile del flusso aereo, che un aumento delle resistenze delle vie aeree che contribuisce a limitare il passaggio di aria. In questo contesto, l'enfisema contribuisce alla limitazione al flusso aereo attraverso la distruzione parenchimale, da un lato riducendo la forza di retrazione elastica del polmone, dall'altro aumentando la collassibilità delle vie aeree attraverso la distruzione degli attacchi alveolari, che offrono supporto alle vie aeree. Nonostante il comune denominatore della limitazione funzionale respiratoria, la BPCO si caratterizza per una eterogeneità sia nella presentazione clinica che radiologica, con variabile risposta alla terapia e diverso declino della funzione respiratoria. Questo quadro eterogeneo è ulteriormente complicato dalla contemporanea presenza di condizioni morbigene extra-polmonari. A questo proposito, il nuovo documento internazionale GOLD ha rivisto i criteri per la classificazione di gravità della patologia, abolendo di fatto l'utilizzo del grado di ostruzione bron-

chiale quale parametro di gravità. Questo approccio, condivisibile nelle intenzioni (maggiore importanza alla clinica e al giudizio del medico) tuttavia appare criticabile perché toglie dalla valutazione di gravità di BPCO il parametro funzionale che descrive il grado di ostruzione bronchiale e predice il declino della storia naturale della malattia. Va tenuto conto che il VEMS (volume espiratorio massimo al primo secondo), parametro spirometrico fondamentale per la quantificazione del danno funzionale, può solo in parte descrivere la complessità della malattia e da solo non può essere utilizzato quale riferimento per le decisioni diagnostiche e terapeutiche. Una gestione integrata della patologia cronica ostruttiva dovrebbe prevedere esami funzionali di primo livello a supporto della valutazione clinica per la stima di gravità della patologia, ed esami funzionali di secondo livello per l'approfondimento dei meccanismi fisiopatologici e dell'eterogeneità clinica. Nella BPCO si può osservare una combinazione di più aspetti che determinano le caratteristiche fisiopatologiche della malattia, tra cui l'ostruzione delle vie aeree periferiche e la perdita della forza di ritorno elastico del polmone. Tali alterazioni contribuiscono in proporzione variabile da un lato a incrementare le resistenze delle vie aeree e, dall'altro, a indurre un aumento del volume di aria intrappolato nei polmoni (*air trapping*), giacché l'atto inspiratorio si innesca quando ancora le unità alveolari non si sono svuotate adeguatamente. Nei pazienti con

BPCO, il flusso espiratorio durante la manovra forzata può essere inferiore a quello misurato con la spirometria lenta. Questo fenomeno di limitazione al flusso (*flow limitation*), è conseguenza dell'ostruzione delle vie aeree in fase espiratoria e corrisponde all'evenienza in cui la quantità d'aria mobilizzata durante il volume corrente (a riposo) equivale alla quantità massima di aria che il paziente BPCO può mobilitare, anche quando come in caso di esercizio fisico avrebbe bisogno di incrementare il volume di aria inspirato o espirato. La limitazione al flusso aereo espiratorio contribuisce al fenomeno dell'iperinsufflazione dinamica che condiziona la capacità di esercizio, poiché il soggetto non riesce a incrementare ulteriormente la ventilazione, impegnando così i muscoli respiratori che vanno incontro a fatica ed esaurimento, con conseguente insorgenza di dispnea.

La limitazione al flusso aereo, meglio nota come ostruzione bronchiale, è tipicamente espressa dalla spirometria. I classici parametri ottenuti alla spirometria includono il VEMS e il volume totale di aria espirato in seguito a una manovra spirometrica completa (CVF). I pazienti con ostruzione bronchiale associata a BPCO hanno un rapporto VEMS/CVF stabilmente ridotto. Rispetto all'asma, il ridotto VEMS nei BPCO raramente mostra ampie risposte al broncodilatatore inalato, sebbene miglioramenti funzionali siano tutt'altro che rari. In realtà, tale parametro spirometrico esprime solo in parte i meccanismi fisiopatologici della malattia, perché espressione soprattutto dell'ostruzione delle vie aeree prossimali. Esistono altri parametri funzionali che meglio riflettono le alterazioni funzionali alla base dei sintomi respiratori cronici. In particolare, i volumi polmonari statici, ovvero il volume residuo (VR) con la conseguente misura della capacità funzionale residua (CFR) e della capacità polmonare totale (CPT), rispecchiano più fedelmente i fenomeni di ostruzione periferica delle vie aeree e di intrappolamento di aria con iperinsufflazione dinamica, e rendono pertanto conto della dispnea e della ridotta tolleranza agli sforzi fisici. La classificazione funzionale di gravità della BPCO non può prescindere dalla misura di tali volumi polmonari. Da un punto di vista pratico, può essere più agevole la misura della capacità inspiratoria (CI), che descrive le modifiche della CFR.

Nel contesto di una malattia complessa ed eterogenea quale la BPCO, è possibile riconoscere specifici fenotipi accomunati da caratteristiche clinico-funzionali che sottendono un meccanismo comune, anche se nella pratica clinica persiste un elevato grado di eterogeneità clinico-funzionale e radiologica. Nel contesto della BPCO conclamata è possibile osservare un'ampia gamma di quadri. Ai due estremi di questa si pongono scolasticamente i *pink and puffing* (cioè rosa soffiante) e i *blue and bloated* (cioè blu gonfio): nella vita reale tuttavia la maggioranza dei soggetti mostra caratteristiche intermedie e spesso sovrapponibili. La distinzione tra i vari fenotipi della BPCO da un punto di vista pratico clinico non è semplice, e presuppone un approccio sia clinico che funzionale e radiologico. Le misure della funzione respiratoria di secondo livello (pletismografia corporea, test di diffusione al monossido di carbonio) possono contribuire a discriminare meglio tra i quadri di bronchite cronica ed enfisema: la presenza di iperinflazione polmonare e la riduzione della diffusione al CO sono certamente segni di predominanza di enfisema diffuso. Un ausilio importante nella discriminazione tra bronchite cronica ed enfisema è rappresentato dalla valutazione quantitativa del danno polmonare mediante tomografia computerizzata (TC), che è espressione del danno istologico parenchimale e predice il livello di coinvolgimento funzionale. Al fine di ottenere una quantificazione oggettiva dell'enfisema viene preferita la TC ad alta risoluzione (HRCT), che consente di ottenere informazioni più dettagliate sul polmone utilizzando parametri di attenuazione polmonare, che rispecchiano il grado di iperdistensione polmonare. La quota di *air trapping* può essere stimata integrando lo studio con le scansioni eseguite in espirazione.

La BPCO si associa a numerose condizioni patologiche extra-polmonari, connesse direttamente o indirettamente sul piano causale con la BPCO, che possono complicare la gestione della BPCO. Le comorbidità andrebbero distinte in "coesistenti", ovvero con meccanismo patogenetico non correlato alla BPCO, o "intercorrenti" ovvero che condividono i fattori di rischio. Esistono infine le "complicanze", cioè

condizioni che sono diretta conseguenza della BPCO ed in genere si osservano nelle fasi più avanzate della malattia. Classiche complicanze della BPCO sono l'ipertensione polmonare e lo scompenso cardiaco destro. Da quanto esposto, la gestione della patologia respiratoria deve tener conto, da un lato, del grado di compromissione polmonare e, dall'altro, delle condizioni concomitanti (età avanzata, comorbidità) che possono complicare il quadro clinico, e pertanto non può che essere integrata e multidimensionale.

La BPCO è non di rado sottovalutata dal paziente che tende a sdrammatizzare i primi sintomi, spesso accettandoli come ineluttabili a causa dell'esposizione al fumo di sigaretta, e rimandando così il ricorso agli accertamenti diagnostici e all'appropriata terapia. Nella vita reale, il medico tende spesso a gestire le fasi acute, intervenendo in maniera più organica solo nelle fasi avanzate della malattia. Questi aspetti comportano un intervento sulla storia naturale della malattia in una fase avanzata della stessa, intervento che le recenti osservazioni concordano nel definire tardivo. Una valutazione accurata della storia naturale della BPCO dimostra che in realtà il declino funzionale è più accentuato nelle fasi iniziali della malattia, ossia negli stadi di BPCO lieve o moderata, che condizionano maggiormente la futura evoluzione e la prognosi. Un approccio terapeutico moderno dovrebbe mirare a intervenire più aggressivamente in queste fasi.

La terapia farmacologica regolare consente di migliorare la qualità della vita del paziente affetto da BPCO: ciò si ottiene migliorando i sintomi, riducendo le riacutizzazioni, migliorando la funzione respiratoria e aumentando la tolleranza allo sforzo. Perché ciò accada, è necessario che il paziente aderisca pienamente alla terapia: aderenza alla terapia è infatti cruciale per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. In questo ambito, la preferenza del dispositivo inalatorio da parte del paziente assume un ruolo fondamentale. È opportuno ricordare come qualunque terapia risulti vana se non si persegue l'obiettivo della disassuefazione dall'abitudine al fumo di sigaretta. Il trattamento farmacologico di un paziente BPCO sin-

tomatico si basa sulla classificazione di gravità (a quadranti) della BPCO. I broncodilatatori, da soli o in combinazione, o in associazione con i corticosteroidi inalatori, hanno un ruolo centrale nel trattamento della BPCO. In questo ambito, è opportuno rimarcare che in presenza di miglioramento sintomatologico, la mancata risposta spirometrica non è motivo di interruzione del trattamento. Il posizionamento dei corticosteroidi inalatori nella terapia della BPCO è oggetto di dibattito nella comunità scientifica. Le linee guida sulla gestione della BPCO sono concordi nel ritenere che la somministrazione dei soli corticosteroidi inalatori non sia raccomandata. Nei pazienti con BPCO conclamata, la somministrazione di corticosteroidi inalatori in associazione ai beta-agonisti è riservata alle condizioni in cui il paziente va incontro a ripetute riacutizzazioni nonostante ottimizzazione della terapia broncodilatatrice. Occorre infine ricordare che nella vita reale la gestione farmacologica della BPCO segue solo parzialmente le raccomandazioni internazionali. È infatti comune da un lato il ricorso eccessivo ad aerosolterapia con nebulizzatori, dall'altro a terapie croniche per via sistemica (teofillina, corticosteroidi) che sono gravate da alto rischio di complicanze a breve e lungo termine. Per quanto gli studi sui farmaci per via inalatoria recentemente introdotti in commercio siano rassicuranti circa i profili di sicurezza, è da notare che l'età media dei *trial* clinici è spesso compresa tra 60 e 65 anni e i pazienti di età > 80 sono una esigua minoranza se non del tutto esclusi. Ciò in alcuni casi rende il trattamento dell'anziano più problematico rispetto a quello dei pazienti più giovani. In riferimento alle comorbidità, condizione più frequente negli anziani rispetto agli adulti, sebbene le raccomandazioni GOLD affermino che la COPD dovrebbe essere trattata come di consueto in presenza di cardiopatia o altre comorbidità, tuttavia lo stesso documento segnala che per alcune di queste condizioni non esistono evidenze scientifiche solide per rassicurarne l'utilizzo. In conseguenza di quanto detto il trattamento del paziente anziano con BPCO dovrebbe prevedere una valutazione dell'efficacia e della sicurezza

dei broncodilatatori differente da quella routinariamente utilizzata nei pazienti più giovani, possibilmente con interventi multidisciplinari. In conclusione, la BPCO si caratterizza come un modello di complessità innanzitutto in virtù della sua intrinseca variabilità legata al combinarsi in differenti proporzioni di numerosi aspetti fisiopatologici e clinici, nonché della presenza di comorbidità, resa ancora più evidente nelle fasce di età più avanzate. Sarebbe auspicabile che i pazienti affetti da BPCO non venissero lasciati a sé stessi e alla faticosa assistenza dei propri familiari, ma che fossero supportati da un adeguato e capillare

servizio di cure integrate. La richiesta di assistenza da parte del paziente affetto da BPCO conclamata è infatti la conseguenza naturale del contesto clinico e del rapporto che si instaura tra sistema sanitario e soggetto richiedente, e sarebbe auspicabile l'adozione di specifiche strategie comunicative per i pazienti con gravi patologie invalidanti, soprattutto se anziani o con problemi cognitivi e sensoriali. È utile infine ricordare come una sostanziale riduzione della spesa sanitaria possa essere ottenuta qualora ai pazienti con BPCO venga fornito un adeguato supporto nel territorio.

Key Message

1. Registrare in cartella il dato fumo ed eventuali altri fattori di rischio per BPCO
2. Se rilevati sintomi respiratori (utilizzo di semplici questionari es. GOLD) prescrivere o effettuare in office spirometria con test di broncodilatazione
3. Monitoraggio periodico dei sintomi e del dato funzionale per i pazienti con diagnosi di BPCO
4. Verifica dell'aderenza terapeutica e del corretto utilizzo dei device nei pazienti BPCO

La terapia farmacologica delle patologie respiratorie croniche presenta il vantaggio della via inalatoria di somministrazione che ottimizza il raggiungimento della dose erogata nella sede bersaglio, limitandone gli effetti collaterali.

Pertanto, la scelta dell'erogatore assume pari dignità rispetto alla scelta del principio attivo. L'erogatore deve infatti rispondere a requisiti di facilità d'uso e di meccanismi di feedback che consentano di verificare che il farmaco sia stato correttamente inalato. Ciascuna tipologia di erogatore (pMDI, *pressurized metered dose inhaler*, o DPI, *dry powder inhaler*) presenta al contempo vantaggi e potenziali limitazioni. Se da un lato tale disponibilità costituisce una risorsa (vi sono maggiori possibilità di identificare l'inalatore adatto allo specifico paziente), dall'altro l'associazione di dispositivi differenti (o il loro immotivato cambiamento) può indurre il paziente cronico a commettere errori anche critici rispetto al corretto utilizzo dell'erogatore. Per tali motivi, la scelta dipende oltre che dal principio attivo da parte del medico anche dalle condizioni generali e dalle preferenze del paziente che non di rado presenta comorbidità (artrosi alle mani, deficit cognitivi) che possono condizionare la corretta attivazione del device.

Come detto, il fattore più importante nella terapia inalatoria cronica è la preferenza e l'adattabilità al device del paziente. Fra i device in polvere, il Genuair racchiude diverse caratteristiche favorevoli all'utilizzo: viene attivato dalla pressione di un tasto posto nella parte posteriore e la successiva inalazione produce un suono e la mutazione di colore di una finestrella, in modo tale che lo stesso paziente abbia un controllo sia acustico che visivo della corretta assunzione del farmaco; inoltre, un contadoso indicherà quando il dispositivo sta per esaurirsi. Ovviamente il ruolo dell'educazione all'utilizzo da parte del medico è cruciale, e le manovre di attivazione e di inalazione devono essere verificate nelle visite di follow-up. Infine, se da un canto i farmaci in monosomministrazione potrebbero semplificare il piano terapeutico, quelli con doppia somministrazione giornaliera potrebbero trovare indicazione nei soggetti che si sentono rassicurati da tale schema terapeutico in termini di controllo dei sintomi.

La protezione della mucosa esofagea: un'alternativa terapeutica nella malattia da reflusso gastro-esofageo

Simposio Satellite, 23° Congresso FISMAD - Bologna, 30 marzo 2017

Anna Bertelè

Fisiopatologia Digestiva, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

The protection of the esophageal mucosa: a therapeutic alternative in gastroesophageal reflux disease

Summary. A Symposium on “The protection of the esophageal mucosa: a therapeutic alternative in gastroesophageal reflux disease” took place on 30 March 2017 in Bologna, during the 23th National Congress of the Italian Federation of the Digestive Disease Societies (FISMAD). Professor Antonio Craxì (University of Palermo), President of Italian Society of Gastroenterology, opened and chaired the meeting, while Professor Carmelo Scarpignato (University of Parma) and Professor Vincenzo Savarino (University of Genoa) gave an overview of gastroesophageal reflux disease (GERD) and its treatment. GERD is very common digestive disease in western Countries (estimated prevalence being 26% and 28%, in Europe and in USA, respectively). The current medical management of GERD is mainly based on acid suppression via proton pump inhibitors (PPIs). Despite these drugs are often effective, PPI-refractory patients are becoming a common and challenging clinical problem, especially in patients with non-erosive reflux disease (NERD). The pathophysiology of GERD (as well as NERD) is multifactorial and includes altered esophageal and gastric motility, visceral hypersensitivity, and impaired esophageal mucosal barrier function, while acid secretion is usually within the normal range. A pathophysiology-oriented approach going beyond acid suppression is therefore needed, especially to address resistant symptoms and mucosal lesions. Some add-on medications are available, the most interesting ones being those affecting esophageal mucosal protection. Amongst these, a new medical device (ESOXX®One) has been specifically developed, containing some endogenous protective substances (namely hyaluronic acid and chondroitin-sulphate), combined in a macromolecular complex with poloxamer 407. This bioadhesive carrier allows good adhesion to the esophagus with efficient diffusion and increased residence time of the active ingredients into the mucosa. Available studies have shown its efficacy in getting symptom relief (both heartburn and regurgitation) in patients with GERD and NERD and a recent, double-blind, clinical trial demonstrated that mucosal protection with Esoxx® – added to acid suppression – could improve symptoms and health-related quality of life in patients with NERD. These results do show that strengthening mucosal barrier is an attractive alternative for the treatment of GERD and should be pursued in everyday clinical practice.

Per molti anni la malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) è stata considerata una patologia strettamente correlata alla presenza di un reflusso acido gastrico e la terapia è stata principalmente costituita da farmaci antisecretori, nonostante la secrezione acida gastrica fosse, nella maggior parte dei casi, nei limiti della norma¹. In questi ultimi anni, tuttavia, molti lavori e rassegne sistematiche hanno sottolineato come – nel 20-40% dei casi – i pazienti con MRGE non rispondano (completamente o parzialmente) alla terapia con inibitori di pompa protonica (IPP), suggerendo che l'acido non rappresenta l'unico fattore patogenetico².

L'approccio terapeutico a questi pazienti “difficili” prevede – oltre agli IPP – farmaci in

grado di agire su meccanismi fisiopatologici diversi, inclusi quelli che sottendono alla difesa della mucosa esofagea³, un bersaglio terapeutico fino a oggi quasi dimenticato.

Allo scopo di approfondire i meccanismi di difesa della mucosa esofagea e il ruolo dei farmaci di barriera nel trattamento della MRGE, si è tenuto a Bologna, il 30 marzo 2017 – durante il 23° Congresso Nazionale della Federazione Italiana delle Società Malattie Digestive (FISMAD) – un Simposio dal titolo “La protezione della mucosa esofagea: un'alternativa terapeutica nella malattia da reflusso gastro-esofageo”.

Al Simposio, moderato dal prof. Antonio Craxì (Università di Palermo), Presidente della Società Italiana di Gastroenterologia

(SIGE), hanno partecipato il prof. Carmelo Scarpignato (Università di Parma) e il prof. Vincenzo Savarino (Università di Genova).

Il moderatore ha esordito sottolineando come l'argomento sia di grande attualità. La prevalenza della MRGE nel mondo occidentale è molto alta, con picchi che raggiungono il 26% in Europa e il 28% in Nord America⁴. I sintomi tipici della malattia rappresentano uno dei motivi più comuni per i quali i pazienti si rivolgono al medico. Anche in centri di riferimento, i sintomi dispeptici, da soli o in concomitanza con altre patologie digestive, rappresentano più del 50% del carico di lavoro dei gastroenterologi⁵. I costi di una malattia così diffusa sono ovviamente alti sia per l'individuo, sia per

TABELLA I.

Modificazioni istopatologiche precoci della mucosa esofagea in pazienti con esofagite erosiva, dopo solo 1 o 2 settimane dalla sospensione della terapia con IPP (da Dunbar et al., 2016, mod.)²².

Caratteristiche istologiche	Quadro istologico durante la terapia con IPP	Quadro istologico 1 settimana dopo la sospensione della terapia	Valore di p	Quadro istologico 2 settimane dopo la sospensione della terapia
Infiltrazione intraepiteliale di:				
• linfociti	0 (0-2)	1 (1-2)	0,005	1 (1-2)
• neutrofili	0 (0)	0 (0-2)	0,32	0 (0-2)
• eosinofili	0 (0-1)	0 (0-1)	0,32	0 (0-1)
Iperplasia delle cellule basali e allungamento delle papille	0,5 (0-1)	2 (1-3)	0,002	2 (1-3)
Dilatazione degli spazi intercellulari*	0,5 (0-1)	2 (1-3)	< 0,001	2 (1-3)

* Dimostrabile solo con endomicroscopia confocale.

la società⁶. Si tratta di costi diretti (esami diagnostici, non sempre effettuati con indicazioni corrette, e terapie farmacologiche, non sempre appropriate) e indiretti (come la perdita di produttività)^{7,8}, senza entrare nel dettaglio dei costi intangibili (come le conseguenze della sofferenza fisica e/o psicologica), difficili da quantificare.

Gli IPP rappresentano i farmaci di prima scelta per il trattamento della MRGE⁹. Una recente indagine farmacoeconomica¹⁰ ha mostrato che la terapia con IPP è l'approccio (considerato più efficace e meno costoso) preferito dai medici. Tuttavia, il numero di pazienti con MRGE (soprattutto quelli con malattia non erosiva), che non risponde o risponde solo parzialmente alla terapia antisecretoria, è in continuo aumento^{2,11,12} e la costante segnalazione di effetti indesiderati (reali o supposti), dovuti a questa classe di farmaci^{13,14} deve necessariamente portare a una pausa di riflessione¹⁵. È necessaria una rivisitazione della MRGE, con un aggiornamento delle nostre conoscenze di fisiopatologia e un allargamento dei nostri orizzonti terapeutici, che possono (e devono) andare oltre l'inibizione della secrezione acida gastrica. È questo il senso del Simposio, durante il quale due tra i massimi esperti di fisiopatologia e terapia della MRGE illustreranno le nuove strade da seguire.

Riallacciandosi alle considerazioni introduttive del moderatore, il prof. Scarpignato ha sottolineato che gli antisecretori rappresentano la soluzione terapeutica più efficace per il trattamento della MRGE^{16,17}. Questa classe di farmaci comprende gli antagonisti competitivi dei recettori H₂ e gli IPP. Entrambi agiscono

sulla cellula parietale, seppur con meccanismo diverso, ed entrambi inibiscono la secrezione acida gastrica e riducono l'esposizione dell'esofago distale all'acido¹⁸. Tuttavia, gli IPP sono nettamente più efficaci da un punto di vista clinico, grazie alla loro lunga durata d'azione e all'assenza di *tolerance*^{a,18}. Infatti, fra le classi di farmaci utilizzati nella terapia della MRGE (antiacidi, alginati, procinetici, antisecretori), gli IPP rappresentano i farmaci di scelta, grazie alla loro superiorità nel controllo dei sintomi, nell'indurre la cicatrizzazione delle lesioni esofagee e nel prevenire le complicanze¹⁹. Assunti in maniera continuativa o *on-demand*, questi farmaci sono estremamente efficaci anche nel mantenere il paziente in remissione (sintomatica e/o endoscopica) per lungo tempo¹⁹.

L'introduzione degli IPP in terapia ha letteralmente rivoluzionato il trattamento delle malattie acido-correlate. L'inibizione della secrezione acida si è dimostrata così efficace nella cicatrizzazione e/o guarigione dell'ulcera peptica da determinare quasi totalmente la scomparsa del trattamento chirurgico. Nonostante gli IPP rappresentino

^a Riduzione della risposta farmacologica in seguito a somministrazione cronica di un farmaco. La tolleranza può essere dovuta a un aumento del catabolismo (inattivazione) del farmaco (tolleranza farmacocinetica) o a una riduzione dell'attività farmacologica, secondaria a fenomeni di desensibilizzazione recettoriale, dovuta generalmente a variazioni del numero di recettori o diminuzione dell'affinità di legame del recettore per il farmaco (tolleranza farmacodinamica). La tolleranza a un farmaco implica un aumento progressivo della dose per ottenere lo stesso effetto.

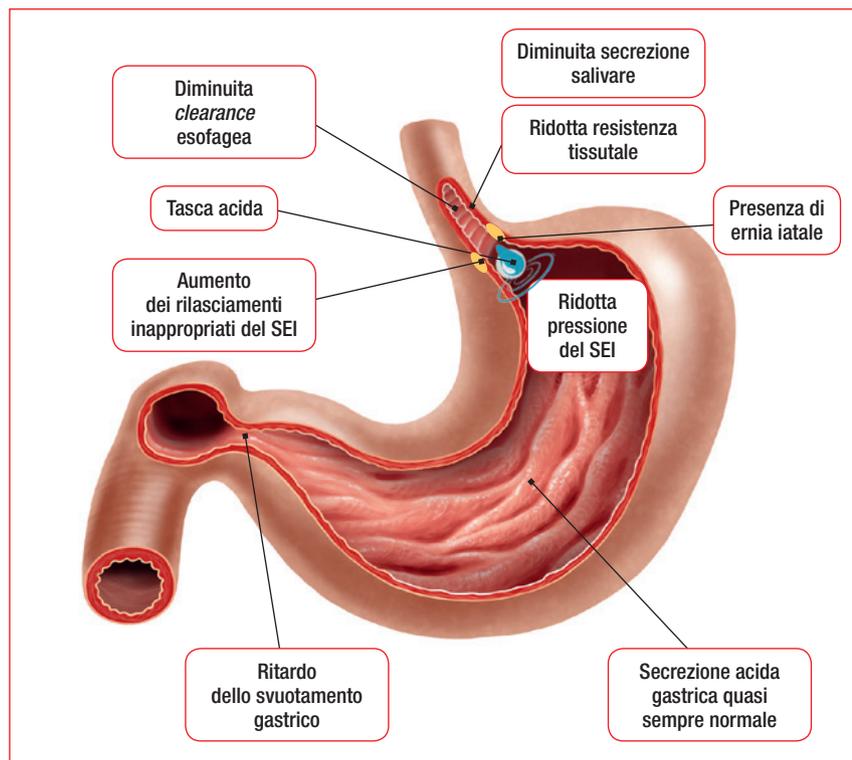
una terapia *palliativa* della MRGE, la chirurgia anti-reflusso trova oggi indicazione solo in casi selezionati⁹.

La MRGE è una malattia cronica e recidivante. Infatti, dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia antisecretoria, il 90% dei pazienti con malattia erosiva e il 75% di quelli con malattia non erosiva (la cosiddetta NERD, *Non Erosive Reflux Disease* degli Autori anglosassoni) ha una recidiva sintomatica²⁰. Uno studio recente²¹ ha dimostrato che – nonostante la remissione sintomatica ed endoscopica – sono necessari almeno 5 anni di trattamento continuo con IPP per ottenere, in pazienti con MRGE, la completa normalizzazione della morfologia (iperplasia delle cellule basali e allungamento delle papille) e della proliferazione (espressione del Ki67^b) dell'epitelio squamoso esofageo. Al contrario, dopo solo 1 settimana di sospensione della terapia antisecretoria, la mucosa esofagea di pazienti con pregressa malattia erosiva presentava già un aumento del numero di linfociti intraepiteliali, un'iperplasia delle cellule basali e delle papille e una dilatazione degli spazi intercellulari (oggi considerata come l'al-

^b L'antigene Ki-67 è una proteina, strettamente associata con la proliferazione cellulare, quantificata con metodo immunistochimico attraverso l'utilizzo di anticorpi monoclonali. Esso può essere riscontrato esclusivamente all'interno del nucleo durante l'interfase e, dal momento che è presente durante tutte le fasi del ciclo cellulare (G1, S, G2, mitosi) ma è assente nella fase G0, il Ki-67 rappresenta un utile *marker* della cosiddetta frazione di crescita di una data popolazione cellulare.

FIGURA 1.

Patogenesi della malattia da reflusso gastroesofageo (da Scarpignato e Savarino, 2011, mod.)¹.



terazione morfologica caratteristica della MRGE) (Tab. I)²².

Questi dati indicano chiaramente che un trattamento a lungo termine (continuo, intermittente o al bisogno, in base alle caratteristiche cliniche del paziente), si rende spesso necessario per controllare adeguatamente la MRGE²³. Anche a dosi ridotte, gli IPP sono in grado di mantenere la cicatrizzazione dell'esofagite erosiva e la remissione sintomatologica nella malattia non erosiva¹⁹, sebbene l'efficacia della dose *standard* sia ovviamente superiore²⁴. Dopo oltre 25 anni dall'introduzione di questa classe di farmaci nella pratica clinica, si può affermare che la predizione, fatta da Jean Paul Galmiche in un autorevole editoriale del 1995²⁵, si è avverata: l'efficacia degli IPP si è trasformata in una forma di dipendenza. La rapida scomparsa dei sintomi, spesso senza necessità di restrizioni dietetiche e/o cambiamenti dello stile di vita, rendono difficile (e qualche volta impossibile) la sospensione della terapia.

La patogenesi della MRGE è multifattoriale (Fig. 1) e implica principalmente un disordine della motilità esofagea (con un malfunzionamento dello sfintere esofageo inferiore)

e gastrica, cui si accompagna una ridotta secrezione salivare e un'alterazione dei meccanismi di difesa della mucosa esofagea. La secrezione acida gastrica è, nella maggior parte dei casi, nei limiti della norma¹. Nonostante ciò, i farmaci antisecretori sono largamente utilizzati nella terapia medica della MRGE e rappresentano spesso la prima scelta terapeutica con lo scopo di ridurre la capacità lesiva del contenuto gastrico acido, che refluisce in esofago.

Per lungo tempo, la sola disponibilità della pH-metria intraluminale come metodica di diagnosi obiettiva di reflusso gastroesofageo patologico e l'efficacia senza precedenti degli IPP hanno contribuito alla reiterazione del sillogismo "reflusso gastroesofageo = reflusso acido". Tuttavia, il materiale che refluisce attraverso uno sfintere (momentaneamente o perennemente) incompetente non è costituito solamente da acido, bensì da tutto il contenuto gastrico, inclusi il cibo (soprattutto nel periodo postprandiale), la bile (reflusso duodeno-gastroesofageo) ed eventuali farmaci presenti. La diluizione della secrezione acida e/o la sua parziale neutralizzazione possono dare luogo a reflusso di materiale debolmente

acido o, addirittura non acido²⁶. La disponibilità di nuove tecniche di diagnostica funzionale (pH-impedenzometria^{27 28} e bilimetria^{29 30}) e il crescente riscontro di pazienti con MRGE resistente agli IPP², hanno fornito delle nuove premesse che portano al superamento del sillogismo iniziale, allargando i confini della fisiopatologia³¹ e, di conseguenza, le prospettive terapeutiche. È importante sottolineare che gli IPP riducono l'esposizione della mucosa esofagea all'acido, modificando la composizione del refluito, ma non riducono il numero totale dei reflussi gastro-esofagei. Gli studi con pH-impedenzometria hanno infatti evidenziato che i pazienti in terapia con IPP presentano una significativa riduzione dei reflussi acidi, ma un contemporaneo aumento dei reflussi non acidi³². Inoltre, l'efficacia sul rigurgito è nettamente inferiore a quella sulla piroisi, con un guadagno terapeutico inferiore di oltre il 50%³³.

Diverse rassegne sistematiche^{34 35} e meta-analisi^{36 37} hanno documentato che l'efficacia clinica degli IPP è – mediamente – inferiore del 50% nei pazienti con NERD. La ragione di questa minore efficacia risiede nel fatto che la NERD comprende almeno quattro sottogruppi di pazienti con endoscopia negativa e sintomi da reflusso³¹. Gli studi di pH-impedenzometria hanno permesso di identificare adeguatamente queste quattro popolazioni:

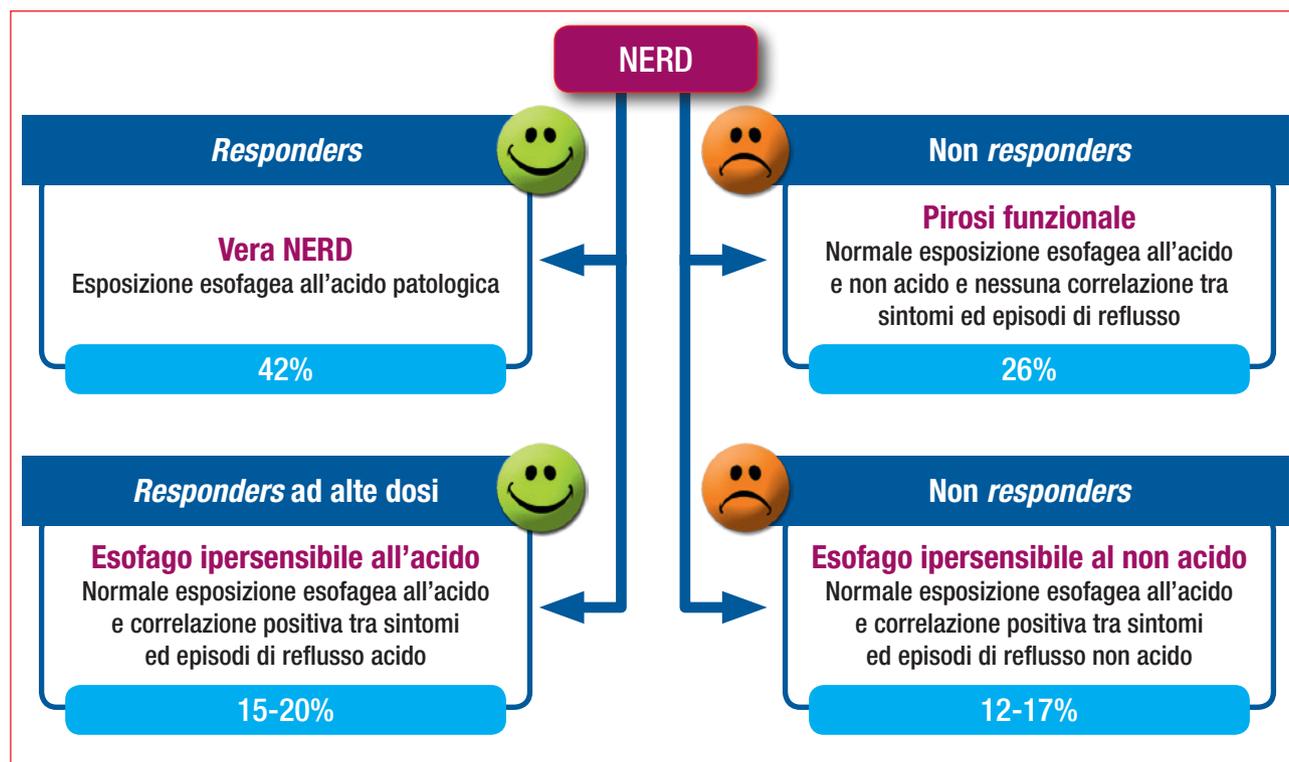
- pazienti con NERD;
- pazienti con esofago ipersensibile all'acido;
- pazienti con esofago ipersensibile al non acido;
- pazienti con piroisi funzionale.

Ovviamente, i primi due gruppi di pazienti (in cui l'acido ha un ruolo patogenetico preponderante) rispondono adeguatamente agli IPP, mentre l'efficacia clinica di questa classe di farmaci negli altri due gruppi è praticamente assente (Fig. 2)². A ulteriore conferma dell'importanza di una corretta selezione dei pazienti, una recente meta-analisi³⁸ ha dimostrato che – quando la diagnosi di NERD è posta con endoscopia negativa e pH-metria positiva – i pazienti rispondono agli IPP esattamente come quelli con malattia erosiva.

Il reflusso gastro-esofageo è presente in ogni individuo, soprattutto dopo un pasto abbondante e ricco di grassi. Si tratta di un feno-

FIGURA 2.

Risposta agli IPP dei diversi sottogruppi di pazienti, classificati come NERD (da Scarpignato, 2012, mod.)².



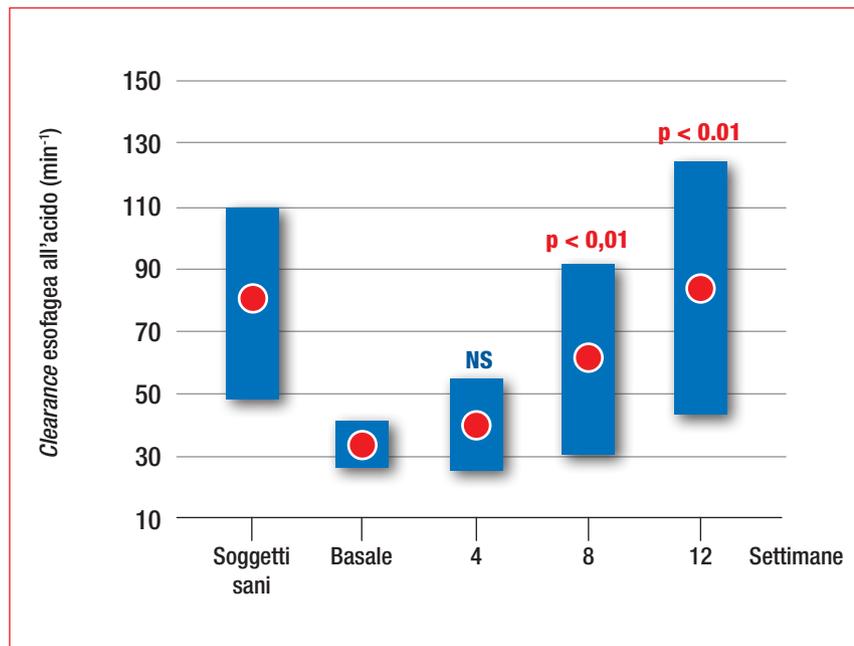
meno fisiologico, generalmente asintomatico, che – grazie a una *clearance* efficiente e a meccanismi di difesa della mucosa esofagea – non causa alcun danno mucosale. L'integrità della mucosa esofagea dipende da un delicato equilibrio tra fattori aggressivi (acido, pepsina, secrezioni biliari e pancreatiche) e difensivi (come la secrezione salivare, la secrezione di muco e bicarbonati e l'*impermeabilità* della mucosa stessa). La resistenza della mucosa esofagea non dipende da un singolo fattore, ma da un insieme di strutture e funzioni della mucosa stessa, che interagiscono in maniera sinergica per creare un sistema integrato di difesa. I meccanismi di difesa vengono generalmente raggruppati in tre categorie distinte: *pre-epiteliali* (secrezione salivare, secrezione di muco e bicarbonati), *epiteliali* (le cellule stratificate dell'epitelio squamoso, che limitano la retrodiffusione degli ioni H⁺ e favoriscono la loro neutralizzazione) e *post-epiteliali* (principalmente il flusso sanguigno mucosale, che fornisce ulteriori bicarbonati per la neutralizzazione nonché ossigeno e nutrienti, favorendo così i meccanismi di riparazione cellulare)³. Alcuni studi hanno dimostrato che – nei pazienti affetti da MRGE – i meccanismi

di difesa pre-epiteliali sono deficitari: sia la secrezione salivare³⁹ che la frequenza deglutitiva⁴⁰ sono significativamente ridotte e si traducono verosimilmente in una riduzione della *clearance* esofagea, specialmente durante la notte, che rappresenta il periodo cruciale da un punto di vista terapeutico, in quanto tutti i meccanismi di difesa della mucosa esofagea (quali la gravità, la salivazione, il numero di deglutizioni e la *clearance* del contenuto gastrico, refluito in esofago) vengono meno in posizione supina⁴¹. Studi più recenti⁴² hanno dimostrato che non solo la secrezione salivare, ma anche quella di bicarbonati e di *Epidermal Growth Factor* (EGF) sono significativamente ridotte in pazienti con esofago di Barrett. Queste alterazioni funzionali possono contribuire allo sviluppo delle lesioni esofagee, la cui cicatrizzazione avviene con una riepitelizzazione metaplastica⁴³. La dilatazione degli spazi intercellulari⁴⁴⁻⁴⁶, che ben si correla alla resistenza transepiteliale⁴⁷, e la ridotta impedenza basale della mucosa esofagea nei pazienti con malattia da reflusso (erosiva e non)⁴⁷ rispecchiano una riduzione dei meccanismi epiteliali di difesa. Malgrado l'evidenza di una ridot-

ta integrità mucosale, la stimolazione dei meccanismi di difesa e/o la protezione della mucosa esofagea è stata raramente considerata un bersaglio terapeutico da perseguire nel trattamento della MRGE. Il miglioramento della *clearance* esofagea, facilmente ottenibile attraverso la stimolazione della secrezione salivare con l'uso di una *chewing-gum*⁴⁸, è accompagnato da un duraturo aumento del pH salivare⁴⁹ e da una riduzione dell'esposizione acida dell'esofago distale nel periodo post-prandiale⁵⁰⁻⁵². Uno studio recente, in doppio cieco contro placebo⁵³, ha dimostrato che l'uso di una *chewing-gum* (contenente calcio carbonato) per 30 min dopo un pasto "reflusso-sogeno" è stato in grado di ridurre significativamente la piroso e il rigurgito acido. Essendo la MRGE essenzialmente un disordine della motilità gastro-esofagea, i farmaci procinetici rappresentano – almeno da un punto di vista teorico – un razionale approccio terapeutico⁵⁴⁻⁵⁵, sia da soli che in associazione alla terapia antisecretoria, allo scopo di migliorare la motilità (e quindi la *clearance* esofagea), aumentare la pressione dello sfintere esofageo inferiore e accelerare lo svuotamento gastrico, effetti

FIGURA 3.

Miglioramento della clearance esofagea dopo terapia con sucralfato (1 g 4 volte al giorno) in soggetti affetti da esofagite da reflusso (da Elsberg, 1987, mod.)⁷¹.



che contribuiscono alla riduzione dell'esposizione acida dell'esofago distale, con conseguente risoluzione dei sintomi e cicatrizzazione delle lesioni⁵⁶.

L'effetto della cisapride sulla clearance⁵⁷ non è dovuto solamente all'aumento della peristalsi esofagea, ma anche a una stimolazione della secrezione salivare e del suo contenuto in bicarbonati ed EGF^{58 59}, un effetto condiviso anche dal tegaserod, agonista parziale dei recettori 5-HT₄⁶⁰. Sfortunatamente sia la cisapride che il tegaserod sono stati entrambi ritirati dal commercio a causa della loro cardio-tossicità^{61 62} e non sono disponibili attualmente altri procinetici con documentata efficacia nella MRGE. La metoclopramide e il domperidone vengono ancora utilizzati, specialmente dal Medico di Medicina Generale (MGG), ma – oltre ad avere un'efficacia limitata – presentano importanti (e, a dosi elevate, frequenti) effetti indesiderati, rispettivamente neurologici e cardiovascolari^{63 64}. Sia la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti, che l'European Medicines Agency (EMA) hanno imposto un *black box* nel foglietto illustrativo della metoclopramide e il rapporto rischio/beneficio del domperidone è attualmente in corso di revisione da parte dell'EMA.

Uno studio recente ha dimostrato che la

prucalopride, un agonista selettivo dei recettori 5-HT₄⁶⁵, ma privo di cardiotoxicità⁶⁶, approvato per il trattamento della stipsi cronica resistente ai lassativi nella donna, è in grado di accelerare lo svuotamento gastrico e ridurre l'esposizione dell'esofago distale all'acido⁶⁷. Alcuni *case report* ne suggeriscono un'efficacia nel controllo dei sintomi della MRGE⁶⁸.

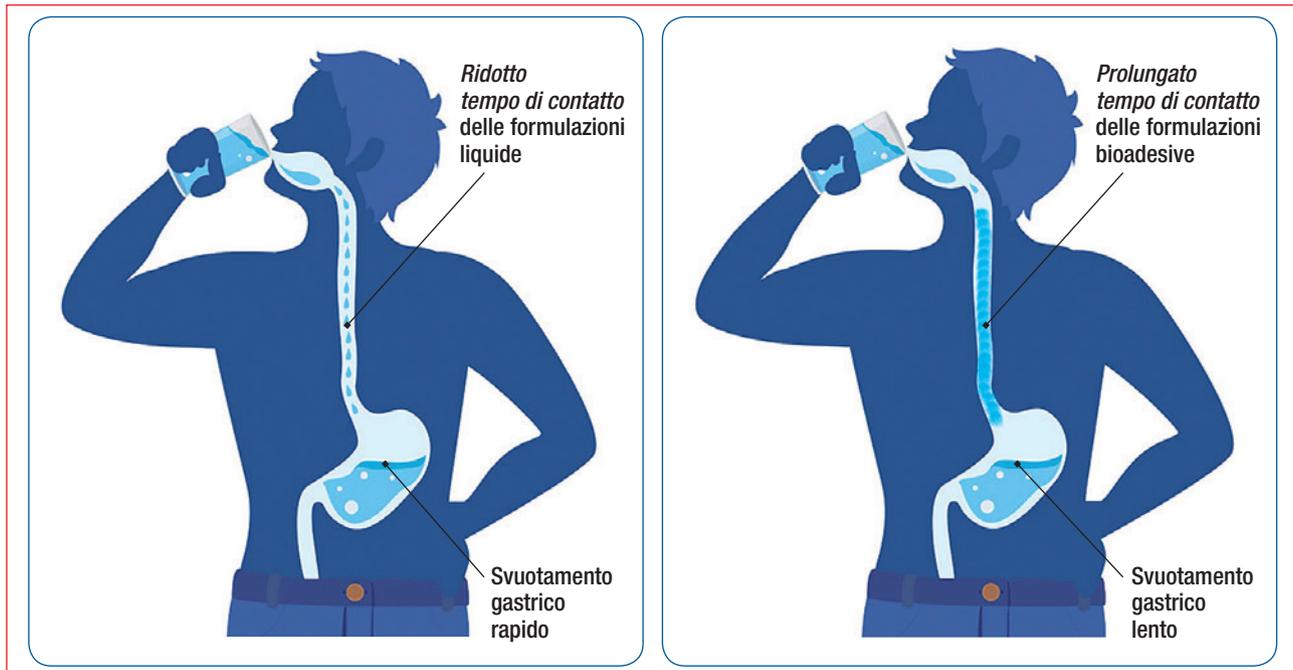
Continuando l'*excursus* sui potenziali farmaci in grado di stimolare le difese della mucosa esofagea, il prof. Scarpignato ha sottolineato che il sucralfato è stato il primo farmaco a essere specificatamente studiato come "esofagoprotettore". Negli anni '90, ricerche innovative del gruppo di Roy Orlando negli Stati Uniti⁶⁹ hanno dimostrato che il pretrattamento con octasolfato di saccarosio (OS), componente solubile del sucralfato, è in grado di prevenire la riduzione della resistenza elettrica transepiteliale (TEER, *Trans epithelial Electrical Resistance* degli Autori anglosassoni) della mucosa esofagea, indotta *in vitro* dalla perfusione con soluzioni acide. Poiché l'OS è privo di attività antiacida o tamponante, l'effetto è da attribuire a una stimolazione diretta della resistenza tissutale ai fattori di aggressione intraluminali. Studi con sucralfato, marcato con ^{99m}Tc, hanno evidenziato la sua capacità di aderire selettivamente alle lesioni della mucosa esofa-

gea⁷⁰. Sulla base di queste caratteristiche, il farmaco – prima dell'avvento degli IPP – è stato utilizzato nel trattamento delle esofagiti da reflusso. Alcuni studi⁷¹ hanno addirittura dimostrato un progressivo miglioramento della clearance esofagea, che dopo 3 mesi si sovrappone a quella dei controlli (Fig. 3). In pazienti con esofagite severa, resistente alla terapia con dosi piene di H₂-antagonisti, il trattamento a lungo termine (4-6 mesi) con sucralfato (4 g/die) ha determinato un miglioramento dei sintomi e delle lesioni endoscopiche⁷². La mancanza di una formulazione adeguata (il sucralfato è disponibile in compresse e sospensione, il cui tempo di permanenza in esofago è estremamente ridotto) ne ha condizionato l'uso nella patologia gastrica (ulcera peptica, patologia da reflusso duodeno-gastrico e lesioni gastriche da farmaci antinfiammatori non-steroidi), rispetto quella esofagea. La formulazione in gel, sviluppata successivamente, si è dimostrata efficace nel trattamento della malattia non erosiva⁷³. Sebbene la sua permanenza nello stomaco sia superiore a quella della formulazione *standard* (sospensione) di sucralfato⁷⁴, la sua adesività alla mucosa esofagea non è mai stata adeguatamente studiata. In ogni caso, l'efficacia senza precedenti (su sintomi e lesioni) degli IPP ha relegato in una posizione di secondo piano tutti gli altri approcci terapeutici alla MRGE.

Anche i farmaci antisecretori possono – indirettamente – ristabilire l'integrità della mucosa esofagea. Utilizzando la misura della differenza di potenziale (PD, *Potential Difference* degli Autori anglosassoni) come indice di integrità della mucosa esofagea Scarpignato et al.⁷⁵ hanno dimostrato che il valore di questo parametro è correlato in maniera lineare con la gravità delle lesioni esofagee. Il trattamento di pazienti con esofagite erosiva con alte dosi (40 mg b.i.d.) di famotidina per 12 settimane è in grado di normalizzare la PD e migliorare il grado dell'esofagite⁷⁶. In pazienti con NERD, la perfusione del lume esofageo con soluzione acida determina una caduta della PD, significativamente superiore a quella osservata nei controlli sani, una differenza non più evidente dopo terapia con omeprazolo (20 mg/die) per 4 settimane⁷⁷. Calabrese et al.⁷⁸ hanno evidenziato che sia il trattamento con H₂-antagonisti che con IPP determina una riduzione degli spazi intercellulari. Studi successivi dello stesso Autore⁷⁹ hanno

FIGURA 4.

Efficacia di farmaci con attività protettiva sulla mucosa esofagea: importanza della formulazione farmaceutica.



dimostrato la normalizzazione di questo parametro nell'89% dei pazienti con malattia erosiva e nel 93% di quelli con NERD dopo 3 mesi di terapia con pantoprazolo (40 mg/die). La terapia antisecretoria ha determinato un aumento della proliferazione cellulare della mucosa esofagea, che ha raggiunto la significatività statistica dopo 3 mesi nella NERD e dopo 6 mesi nella malattia erosiva.

È importante sottolineare che – oltre all'inibizione della secrezione acida gastrica – sia gli H₂-antagonisti che gli IPP esercitano effetti farmacologici (indipendenti dall'azione antisecretoria), in grado di influenzare le difese della mucosa esofagea. Ad esempio, la nizatidina – grazie alla sua attività *cholinergic-like*⁸⁰ – è in grado di stimolare la secrezione salivare e il suo contenuto in bicarbonati⁸¹. In pazienti con esofagite da reflusso, il trattamento con rabeprazolo (20 mg/die per 8 settimane) aumenta la secrezione esofagea di mucina^{c 82}, la cui produzione è

significativamente ridotta nella MRGE⁸³. La rilevanza clinica di questi effetti farmacologici e il loro contributo all'effetto terapeutico non sono stati ancora sufficientemente chiariti.

Qualunque sia il meccanismo d'azione dei farmaci in grado di proteggere la mucosa, il loro effetto è legato alla permanenza dei principi attivi nel lume esofageo e una adeguata bio-adesività della formulazione farmaceutica, in grado di garantire un tempo di contatto prolungato con la mucosa stessa. Infatti, il tempo di transito di una formulazione liquida attraverso l'esofago è molto breve (meno di 16 sec.), anche in posizione supina⁸⁴. Al contrario, una formulazione viscosa, capace di aderire e ricoprire la mucosa esofagea (Fig. 4) può formare una barriera protettiva nei riguardi del reflusso gastro-esofageo in tutti i suoi componenti. La formazione di complessi biomolecolari con i principi attivi è in grado di assicurare la loro liberazione e azione locale in maniera elettiva e prolungata⁸⁵. Formulazioni di questo tipo sono state solo recentemente introdotte nella pratica clinica.

Un'importante limitazione, che ha sicuramente rallentato lo sviluppo di farmaci con azione protettiva sulla mucosa esofagea, è stata la mancanza di una metodologia in grado di valutare *in vivo* nell'uomo l'integrità

della mucosa stessa. Le ricerche originali di Orlando³, riprese recentemente dal gruppo di Daniel Sifrim^{86 87} a Londra, prevedevano l'esecuzione di biopsie e lo studio dell'epitelio esofageo in camere di Ussing^d per misurare scambi ionici, differenza di potenziale e resistenza transepiteliale. Si tratta ovviamente di tecniche invasive e di sofisticate metodologie di elettrofisiologia⁸⁸, disponibili solo in pochi centri di ricerca.

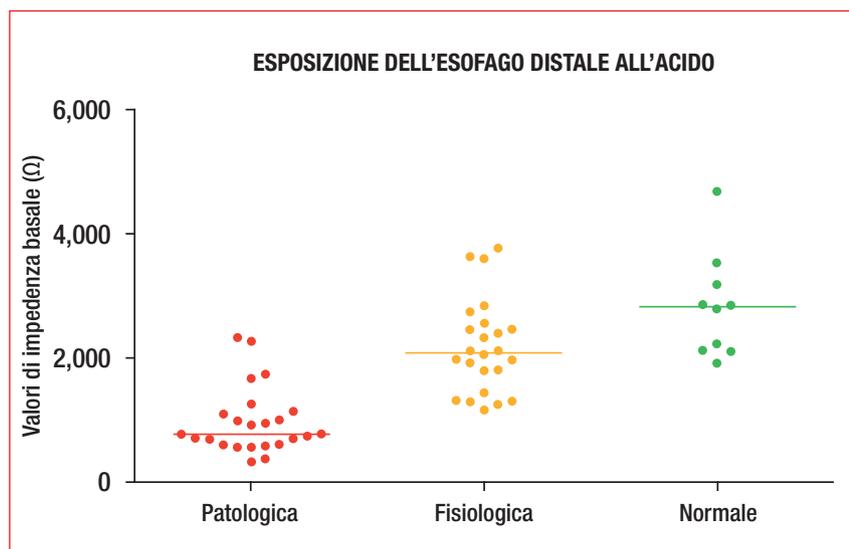
La constatazione che la misura dell'impedenza basale *in vivo* si correla significativamente con la resistenza transepiteliale *in vitro* (parametro a sua volta inversamente correlato alla dilatazione degli spazi intercellulari) ha suggerito l'utilizzazione di questo parametro come indice dell'integrità della mucosa, che appare diminuita sia nella NERD, che nella malattia erosiva⁴⁷. Poiché i valori di impedenza basale si correlano con l'esposizione acida dell'esofago distale, questo parametro può essere considerato un *marker* sensibile per documentare gli effetti del reflusso fisiologico o patologico (Fig. 5) sulla mucosa

^c La mucina (una glicoproteina) rappresenta il principale componente del muco, prodotto dalle cellule epiteliali dell'apparato gastro-intestinale, con la funzione di lubrificare i tessuti e proteggerli da agenti lesivi, di natura chimica o batterica. La viscosità della mucina è legata alla glicosilazione della proteina, che rende la molecola altamente idrofila.

^d La camera di Ussing è un dispositivo utilizzato per misurare *in vitro* scambi di ioni attraverso il tessuto epiteliale e le conseguenti differenze di potenziale e resistenza transepiteliale. La camera prende il nome dallo zoologo danese Hans Ussing, che la inventò negli anni '50.

FIGURA 5.

Valori basali di impedenza basale come marker di alterazioni della mucosa esofagea indotte dal reflusso (da Kessing et al., 2011, mod.)⁸⁹.



esofagea⁸⁹. Infatti, sia la terapia medica, che la terapia chirurgica sono in grado di aumentare i livelli di impedenza basale, avvicinandoli a quelli dei soggetti sani di controllo⁹⁰.

La misura dell'impedenza basale rappresenta anche un utile strumento predittivo del successo della terapia, specialmente nei pazienti con NERD o pirosi funzionale. Fra questi ultimi, i pazienti con bassi valori di impedenza (simili a quelli dei pazienti con esofago ipersensibile all'acido) rispondevano alla terapia con IPP, mentre quelli i cui valori erano sovrapponibili ai soggetti sani di controllo non traevano alcun beneficio dalla terapia antisecretoria⁹¹. È stato recentemente sviluppato un sottile catetere (che può essere agevolmente introdotto attraverso il canale operativo di un endoscopio) in grado di misurare l'impedenza basale della mucosa esofagea sotto diretto controllo visivo⁹². I risultati preliminari ottenuti sono molto promettenti, in quanto questo dispositivo medico ha dimostrato – nell'identificare pazienti con malattia erosiva – una specificità (95%) e un valore predittivo positivo (96%) molto elevati e superiori alla pH-metria intraluminale. La disponibilità di questa metodica (attualmente il catetere suddetto è un prototipo, in fase di continuo sviluppo) rappresenterà un utile strumento diagnostico e un semplice metodo per la valutazione dell'integrità della mucosa esofagea.

Le conclusioni con le quali il prof. Scarpignato ha chiuso la sua relazione sono state le seguenti:

- nonostante i siti e i meccanismi di difesa della mucosa esofagea siano stati identificati e studiati in dettaglio, essi hanno raramente rappresentato un bersaglio terapeutico perseguito nella pratica clinica;
- sebbene non numerosi, i farmaci in grado di ripristinare l'integrità della mucosa esistono, ma non sono mai stati studiati in maniera adeguata;
- tranne rare eccezioni, le formulazioni disponibili non permettono un'adeguata aderenza alla mucosa esofagea, tale da garantire ai farmaci in esse contenuti una persistenza sufficiente per esplicare tutte le loro azioni farmacologiche;
- la misura dell'impedenza basale dovrebbe essere utilizzata per valutare a breve e lungo termine gli effetti dei farmaci protettivi sulla mucosa esofagea, permettendo di percorrere una via nuova e promettente nella terapia della MRGE.

Il prof. Savarino, all'inizio della sua relazione, ha di nuovo sottolineato che nella MRGE la secrezione acida gastrica è, nella maggior parte dei casi, nei limiti della norma¹. Tuttavia, a causa delle alterazioni della motilità gastro-esofagea, il contenuto gastrico refluisce in esofago e l'acido si trova nel posto sbagliato: il lume dell'esofago, la cui mucosa non è (strutturalmente e

funzionalmente) adeguata a convivere con la secrezione cloridro-peptica.

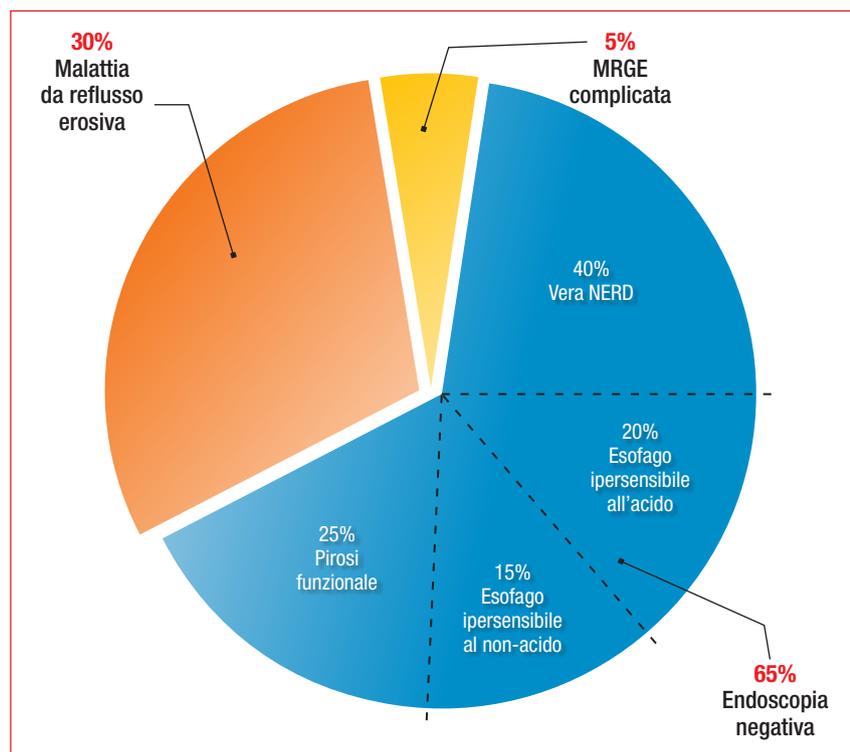
Poiché, fino alla fine degli anni '90, la MRGE è stata spesso considerata sinonimo di esofagite da reflusso, la cicatrizzazione delle lesioni della mucosa e la risoluzione dei sintomi hanno rappresentato gli *end-point* di tutti gli studi clinici. In quel periodo, la meta-analisi, ripetutamente citata nella letteratura internazionale, del gruppo di Richard Hunt⁹³ in Canada aveva già stabilito che – tra le varie classi di farmaci utilizzati nella terapia della MRGE – gli IPP erano i più efficaci sia da un punto clinico che endoscopico.

All'inizio del terzo millennio si è avuta la piena consapevolezza del fatto che – fra i pazienti con MRGE – quelli con lesioni macroscopiche della mucosa esofagea rappresentavano meno della metà della popolazione studiata, sia negli Stati Uniti⁹⁴ che in Europa⁹⁵. I pazienti con endoscopia negativa (la cui prevalenza può raggiungere il 70%) sono stati raggruppati sotto l'acronimo di NERD (*Non Erosive Reflux Disease* degli Autori anglosassoni), una definizione che oggi – in assenza di studi di fisiopatologia – dovrebbe più correttamente essere quella di *Endoscopy-negative Reflux Disease*⁹⁶. È importante sottolineare che questi pazienti non sono "figli di un Dio minore", ma presentano una sintomatologia la cui frequenza e gravità è sovrapponibile a quella dei pazienti con esofagite da reflusso⁹⁷. Infatti, anche in assenza di lesioni macroscopiche, la mucosa esofagea dei pazienti con NERD presenta le stesse alterazioni ultrastrutturali, riscontrate nella malattia erosiva: la dilatazione degli spazi intercellulari⁴⁴, espressione di un'aumentata permeabilità mucosale, che consente agli idrogenioni di raggiungere le terminazioni nervose e i nocicettori, la cui stimolazione genera sintomi⁹⁸.

La disponibilità della pH-impedenzometria esofagea ha permesso di caratterizzare sia la natura (liquida o gassosa), che la composizione chimica (acidi, debolmente acidi e non acidi) dei reflussi^{26,27} e di capire che anche i reflussi non acidi sono in grado di scatenare gli stessi sintomi (come pirosi o rigurgito), finora attribuiti al solo reflusso acido³². Grazie a questa tecnica, già discussa dal prof. Scarpignato, è stato possibile categorizzare i pazienti con NERD in 4 sottogruppi (Fig. 6). La recente classificazione

FIGURA 6.

Classificazione – attraverso endoscopia e pH-impedenzometria – dei pazienti con sintomi tipici da reflusso gastro-esofageo (da Savarino et al., 2013, mod.)³¹.



di Roma IV ha incluso – in maniera molto discutibile – l'esofago ipersensibile all'acido tra le malattie funzionali dell'esofago, al pari della cosiddetta pirosi funzionale⁹⁹.

È stato già sottolineato come la misura dell'impedenza basale della mucosa esofagea rappresenti un indice sensibile dell'integrità della mucosa stessa⁴⁷. Questa tecnica ci ha permesso di differenziare i pazienti con malattia, erosiva e non, da quelli con pirosi funzionale, i cui valori di impedenza basale non si discostano dai valori dei controlli¹⁰⁰.

Come è stato sottolineato da una recente *Consensus* della Società rumena di Gastroenterologia¹⁰¹, esistono alcuni farmaci (come il sucralfato, già ampiamente discusso) in grado di proteggere la mucosa esofagea e di ottenere un miglioramento dei sintomi, ma l'evidenza attualmente disponibile è bassa.

Per anni considerati solo *farmaci di barriera*, le formulazioni contenenti alginati sono state recentemente rivalutate alla luce delle attuali conoscenze di fisiopatologia della MRGE¹⁰². Infatti, gli studi dell'ultimo decennio hanno messo in evidenza la loro capacità di localizzarsi a livello della cosiddetta tasca acida

, neutralizzarne il contenuto e "allontanarla" dalla giunzione gastro-esofagea¹⁰³, nonché la loro proprietà di agire su altri componenti del refluito (acidi biliari e pepsina), che vengono adsorbiti e inattivati¹⁰⁴. Uno studio, effettuato su biopsie di mucosa esofagea provenienti da pazienti con MRGE sintomatica (pirosi), ha dimostrato che l'esposizione della mucosa a soluzione acida o debolmente acida determina una riduzione della resistenza elettrica transepiteliale (RET)⁸⁶. Il pretrattamento "topico" delle biopsie con alginato di sodio è stato in grado di prevenire gli effetti dell'acido, dimostrando così un'azione protettiva. Successivi esperimenti su culture cellulari hanno confermato questi dati e dimostrato che le soluzioni di alginato aderiscono alla mucosa esofagea, dove permangono per almeno 1 h e dove esercitano un'attività citoprotettiva⁸⁷. Questi effetti farmacologici degli alginati sono complementari

^e La tasca acida, evidenziabile sia nei soggetti sani, che nei pazienti con MRGE, rappresenta un'area di acido gastrico non tamponato, che si accumula a livello dello stomaco prossimale nel periodo post-prandiale e costituisce un serbatoio di contenuto acido, che può successivamente refluire in esofago.

all'attività antisecretoria degli IPP. Di conseguenza, il trattamento di pazienti affetti da NERD con l'associazione di IPP e alginati è risultato significativamente più efficace rispetto agli IPP, somministrati da soli¹⁰⁵.

La recente disponibilità di un dispositivo medico, appositamente sviluppato per la protezione della mucosa esofagea, ha finalmente permesso di percorrere quest'alternativa terapeutica, certamente più attraente da un punto di vista fisiopatologico rispetto all'inibizione della secrezione acida. Un dispositivo medico (*medical device* della letteratura anglosassone) è – secondo la Direttiva CEE 93/42 – qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, destinato a essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia, la cui azione principale voluta nel o sul corpo umano non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo, ma la cui funzione possa essere assistita da questi mezzi. Tipicamente, l'azione di un dispositivo medico è ottenuta con "mezzi fisici" (ad esempio azione meccanica, barriera fisica, sostituzione di o supporto a organi o funzioni corporee), che generalmente coinvolgono un'azione topica e non sistemica.

ESOXX® One, il dispositivo sviluppato per la protezione della mucosa esofagea (Fig. 7), è costituito da due sostanze naturali, l'acido ialuronico (HA) e il condroitin solfato (CS), dispersi in un *carrier* a elevata bio-adesività, il poloxamer 407, che ne assicura, dopo l'ingestione orale, un lungo tempo di contatto con la mucosa esofagea:

- l'HA esercita un ruolo importante nei processi, che coinvolgono la matrice extracellulare (riparazione delle lesioni, rigenerazione, morfogenesi), favorendo quindi la guarigione delle lesioni (anche microscopiche) della mucosa;
- il CS esercita un effetto protettivo sulla mucosa, riducendo il danno indotto dall'acido e dalla pepsina, presenti nel contenuto gastrico che refluisce in esofago;
- il poloxamer 407 forma con entrambi i componenti un complesso macromolecolare, che esercita un'attività barriera "fisica" nei riguardi di agenti lesivi di vario tipo (liquidi o solidi) e composizione (acidi, debolmente acidi o alcalini)

L'effetto "barriera" di ESOXX® è stato studiato *ex vivo* su un modello di esofa-

FIGURA 7.

Composizione di ESOXX® e azioni dei singoli componenti.

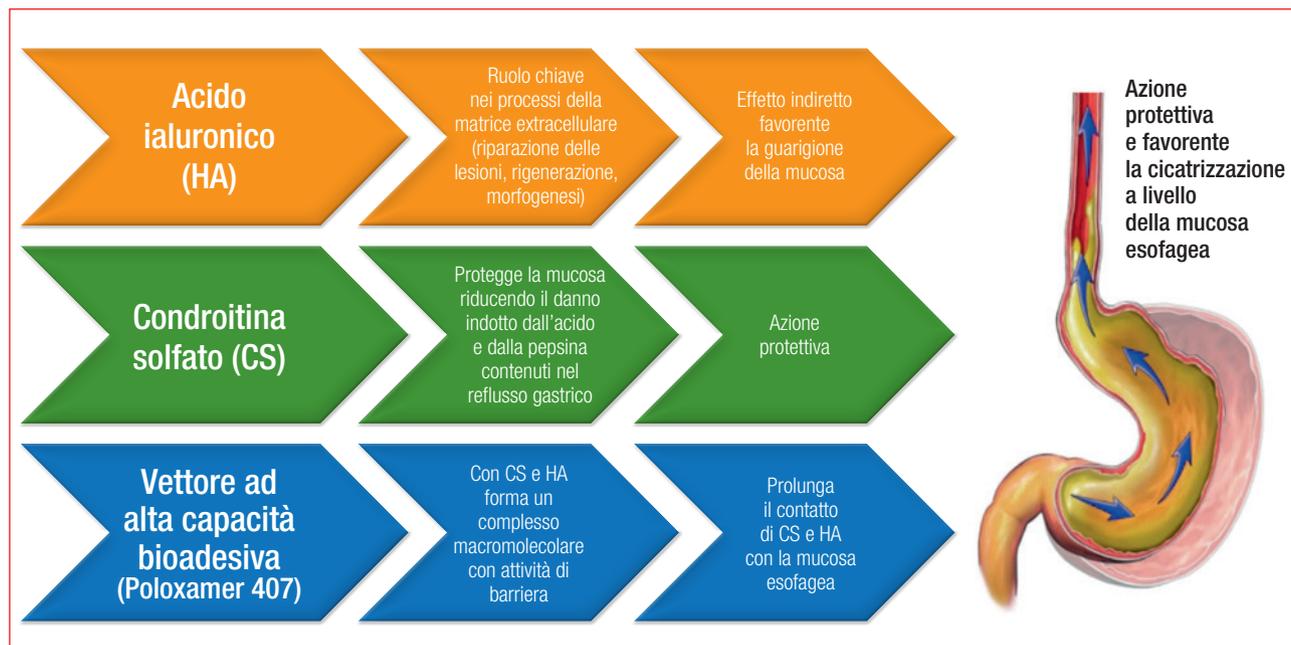
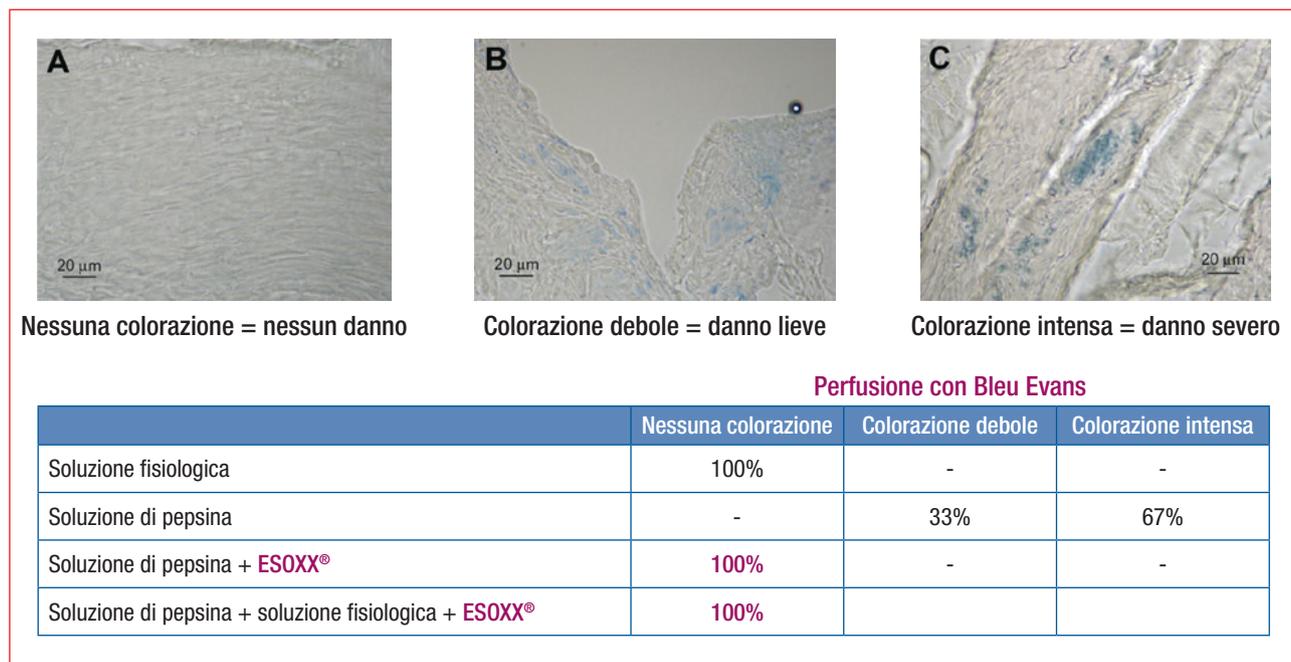


FIGURA 8.

Perfusione della mucosa esofagea di suino con soluzioni di pepsina (acidificata a pH 2): effetto del pretrattamento con ESOXX® (da Di Simone et al., 2012, mod.)¹⁰⁶.



go suino, perfuso con soluzioni di acido cloridrico (con e senza pepsina). Il danno mucosale, valutato e quantificato istologicamente, si accompagnava a un aumento della permeabilità, evidenziabile con l'aiuto di un marker (il Bleu Evans), che colorava la mucosa in maniera direttamente propor-

zionale al danno¹⁰⁶. Il pre-trattamento con questo dispositivo medico è stato in grado di prevenire completamente le alterazioni della permeabilità mucosale, indotte da entrambi gli agenti lesivi (Fig. 8). L'effetto protettivo di ESOXX® persisteva anche dopo lavaggio della mucosa esofagea, effettuato

prima della perfusione acido-peptica, confermando in questo modo l'elevata adesività del complesso macromolecolare e la duratura persistenza dell'effetto barriera¹⁰⁶. Uno studio pilota, in una popolazione non selezionata di pazienti con sintomi acido-correlati (pirosi, eruttazioni, dolore epigastrico

FIGURA 9.

Efficacia di ESOXX® sulla risoluzione dei sintomi in pazienti affetti da NERD: studio randomizzato in doppio cieco (da Palmieri et al., 2013, mod.)¹⁰⁸.

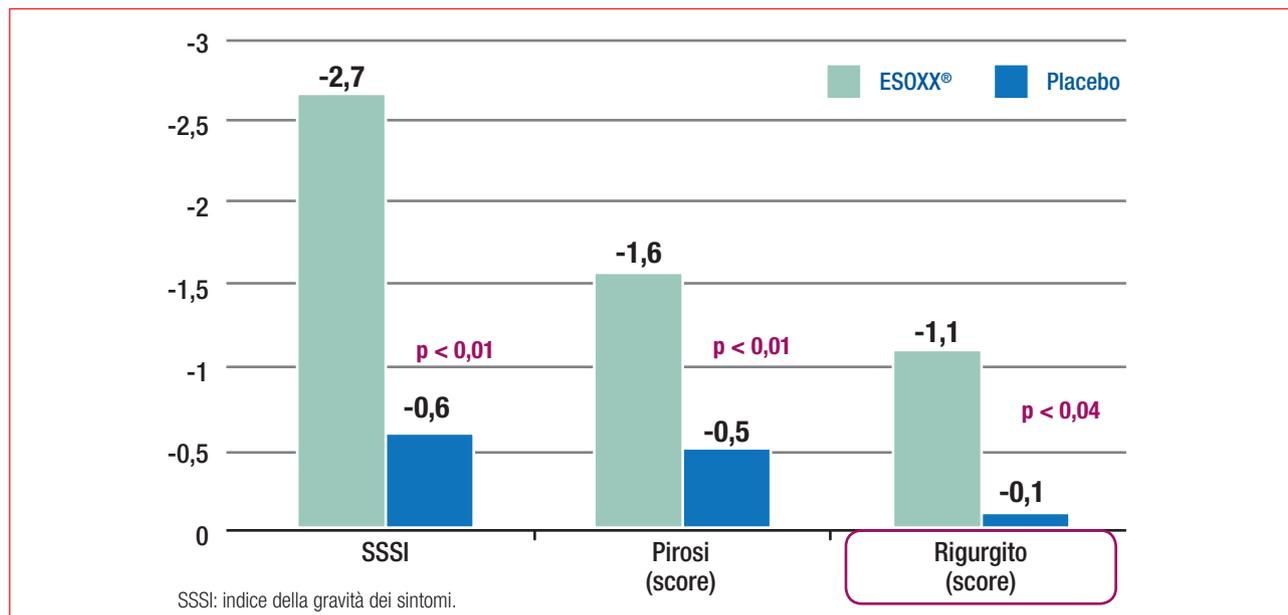


TABELLA II.

Effetto di ESOXX®, in associazione alla terapia antisecretoria, sugli end-point primari e secondari in pazienti con NERD (da Savarino et al., 2017, mod.)¹⁰⁹.

End-point dello studio	IPP + ESOXX®		IPP + placebo		Valore di p
	n/N	%	n/N	%	
Primario					
N. di pazienti con riduzione del TSS di almeno 3 punti	40/76	52,6	25/78	32,1	0,01
Secondari					
N. di pazienti con riduzione del TSS del 50%	29/76	38,2	18/78	23,1	0,042
N. di pazienti con riduzione del TSS alla visita finale	60/76	78,9	44/78	56,4	0,003
TSS (± DS) prima e dopo trattamento	Prima	Dopo	Prima	Dopo	
	8,53 ± 2,6	5,42 ± 2,1	8,03 ± 2,7	6,49 ± 2,6	
Variazione (± DS) del TSS	-3,11 ± 3,1		-1,54 ± 3,0		0,002

TSS: Total Symptom (pirosi, dolore retrosternale, rigurgito, sapore di acido in bocca) Score.

co e dispepsia), ha dimostrato che ESOXX® è significativamente più efficace e più rapido del placebo nel determinare un miglioramento dello *score* sintomatologico globale¹⁰⁷. Un *trial* randomizzato, in doppio cieco, contro placebo¹⁰⁸ è stato successivamente effettuato in pazienti con NERD, ai quali ESOXX® è stato somministrato in *cross-over* con placebo per un periodo di sole 2 settimane. I risultati hanno evidenziato un effetto significativo sulla sintomatologia globale, sulla piroso e persino sul rigurgito (Fig. 9). Quest'ultimo dato è particolarmente interessante alla luce

della limitata efficacia che gli IPP hanno su questo sintomo della MRGE, spesso molto difficile da controllare³³. Questi dati hanno stimolato la valutazione dell'efficacia di un approccio combinato (protezione della mucosa e inibizione della secrezione acida) nella NERD, condizione clinica che – quando diagnosticata solo sulla base dell'assenza di lesioni microscopiche – è costituita da una popolazione eterogenea di pazienti, la cui risposta agli IPP non è facilmente prevedibile^{2,31}. Nello studio policentrico (in doppio cieco contro

placebo)¹⁰⁹ ESOXX®, in associazione con IPP, si è dimostrato significativamente superiore agli IPP sia nei riguardi dell'*end-point* primario, che di quelli secondari (Tab. II). La terapia di associazione è stata significativamente più efficace nel controllare sia la severità (Tab. III), che la frequenza dei sintomi tipici della MRGE, con conseguente miglioramento della qualità della vita. In tutti gli studi, il profilo di sicurezza di ESOXX® è stato sovrapponibile a quello del placebo, un risultato peraltro atteso in mancanza di assorbimento e, quindi, di azioni sistemiche.

TABELLA III.

Effetto di ESOXX[®], in associazione alla terapia antisecretoria, sull'intensità dei sintomi in pazienti con NERD (da Savarino et al., 2017, mod.)¹⁰⁹.

Sintomo Score medio (± DS)	IPP + ESOXX [®]		IPP + Placebo		Valore di p ESOXX [®] vs placebo
	Prima della terapia	Dopo la terapia	Prima della terapia	Dopo la terapia	
Pirosi	1,80 ± 1,1	0,72 ± 0,8	1,99 ± 1,0	1,09 ± 1,0	0,0319
Rigurgito	1,84 ± 1,1	0,64 ± 0,8	1,53 ± 1,1	0,94 ± 1,0	0,0009
Dolore retrosternale	1,36 ± 1,2	0,42 ± 0,7	1,15 ± 1,2	0,59 ± 0,8	0,0323
Sapore di acido in bocca	1,53 ± 1,1	0,63 ± 0,8	1,3 ± 1,1	0,8 ± 1,0	0,0623

Conclusioni

Nonostante i siti e i meccanismi di difesa della mucosa esofagea siano stati identificati e studiati in dettaglio, essi hanno raramente rappresentato un bersaglio terapeutico perseguito nella pratica clinica. Sebbene non numerosi, i farmaci in grado di proteggere l'integrità della mucosa esistono, ma non sono mai stati studiati in maniera adeguata. La recente disponibilità di ESOXX[®] rappresenta un'alternativa efficace a farmaci di questo tipo e merita di entrare a far parte del nostro armamentario terapeutico. Tenendo conto dell'elevata efficacia degli IPP nella MRGE, è difficile pensare che questo dispositivo medico li possa sostituire completamente. Tuttavia il suo uso – in associazione agli IPP – è sicuramente utile sia per migliorare la risposta terapeutica, che per ottenerla in caso d'inefficacia. È plausibile che la sua somministrazione a lungo termine possa prolungare la remissione della malattia e ritardarne le spesso inevitabili ricadute, modificando in tal senso la sua storia naturale. Ovviamente, soltanto studi di lunga durata, con un adeguato disegno sperimentale, potranno confermare quest'ipotesi.

Bibliografia

- Scarpignato C, Savarino V. *Novità in tema di fisiopatologia della malattia da reflusso gastro-esofageo. Quale ruolo per gli alginati nell'era degli inibitori della pompa protonica?* Ther Perspectives 2011;14:1-37.
- Scarpignato C. *Poor effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease: the truth in the end!* Neurogastroenterol Motil 2012;24:697-704.
- Orlando RC. *The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:873-82.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. *Update on the epidemiology of gastro-*

oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2014;63:871-80.

- Smith PM, Williams R. *A comparison of workloads of physician-gastroenterologists and other consultant-physicians. Prepared on behalf of the Clinical Services Committee, British Society of Gastroenterology.* J R Coll Physicians Lond 1992;26:167-8.
- Mason J, Hungin AP. *Review article: gastro-oesophageal reflux disease – the health economic implications.* Aliment Pharmacol Ther 2005;22(Suppl 1):20-31.
- Joish VN, Donaldson G, Stockdale W, et al. *The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database.* Curr Med Res Opin 2005;21:535-44.
- Leodolter A, Nocon M, Kulig M, et al. *Gastroesophageal reflux disease is associated with absence from work: results from a prospective cohort study.* World J Gastroenterol 2005;11:7148-51.
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al.; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. *Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression.* BMC Med 2016;14:179.
- Gawron AJ, French DD, Pandolfino JE, et al. *Economic evaluations of gastroesophageal reflux disease medical management.* Pharmacoeconomics 2014;32:745-58.
- Hershcovici T, Fass R. *An algorithm for diagnosis and treatment of refractory GERD.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:923-36.
- Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. *Management of the patient with incomplete response to PPI therapy.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27:401-14.
- Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. *Are proton pump inhibitors really so dangerous?* Dig Liver Dis 2016;48:851-9.
- Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. *Complications of proton pump inhibitor therapy.* Gastroenterology 2017;153:35-48.
- Vakil N. *Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink?* Drugs 2012;72:437-45.
- Galmiche JP, Letessier E, Scarpignato C. *Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults.* BMJ 1998;316:1720-3.
- Wang C, Hunt RH. *Medical management of gastroesophageal reflux disease.* Gastroenterol Clin North Am 2008;37:879-99.
- Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. *Acid suppression therapy: where do we go from here?* Dig Dis 2006;24:11-46.
- Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. *Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety.* Pharmacol Res 2009;59:135-53.
- Carlsson R, Fändriks L, Jönsson C, et al. *Is the esophageal squamous epithelial barrier function impaired in patients with gastroesophageal reflux disease?* Scand J Gastroenterol 1999;34:454-8.
- Mastracci L, Fiocca R, Engström C, et al. *The dynamics of the esophageal squamous epithelium 'normalisation' process in patients with gastro-oesophageal reflux disease treated with long-term acid suppression or anti-reflux surgery.* Aliment Pharmacol Ther 2017;45:1339-49.
- Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. *Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes.* JAMA 2016;315:2104-12.
- Bruley des Varannes S, Coron E, Galmiche JP. *Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs?* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:905-21.
- Donnellan C, Sharma N, Preston C, et al. *Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease.* Cochrane Database Syst Rev 2005;2:CD003245.
- Galmiche JP. *Traitement de l'oesophagite de reflux par les inhibiteurs de pompe à protons: de l'efficacité à la dépendance.* Hépatogastro Oncol Digest 1995;2:215-9.
- Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. *Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and*

- consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-31.
- 27 Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, et al. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux: literature review. *Dig Liver Dis* 2004;36:565-9.
- 28 Conchillo JM, Smout AJ. Review article: intra-oesophageal impedance monitoring for the assessment of bolus transit and gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:3-14.
- 29 Bechi P, Cianchi F. Technical aspects and clinical indications of 24-hour intragastric bile monitoring. *Hepatogastroenterology* 1999;46:54-9.
- 30 Vaezi MF, Richter JE. Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Am J Med* 2001;111(Suppl 8A):160S-8.
- 31 Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:371-80.
- 32 Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599-606.
- 33 Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1419-25.
- 34 Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease: where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:79-94.
- 35 Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-64.
- 36 van Pinxteren B, Numans ME, Lau J, et al. Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gen Intern Med* 2003;18:755-63.
- 37 van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD002095.
- 38 Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJ, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:747-57.
- 39 Campisi G, Lo Russo L, Di Liberto C, et al. Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease. *J Dent* 2008;36:268-71.
- 40 Bremner RM, Hoelt SF, Costantini M, et al. Pharyngeal swallowing. The major factor in clearance of esophageal reflux episodes. *Ann Surg* 1993;218:364-9.
- 41 Orr WC. Night-time gastro-oesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:113-20.
- 42 Yandrapu H, Marcinkiewicz M, Poplawski C, et al. A distinct salivary secretory response mediated by the esophago-salivary reflex in patients with Barrett's esophagus: its potential pathogenetic implications. *Adv Med Sci* 2014;59:281-7.
- 43 Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* 2002;346:836-42.
- 44 Tobey NA, Carson JL, Alkief RA, et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux – damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-5.
- 45 Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R, et al. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001;64:1-8.
- 46 Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2299-306.
- 47 Farré R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-92.
- 48 von Schönfeld J, Hector M, Evans DF, et al. Oesophageal acid and salivary secretion: is chewing gum a treatment option for gastro-oesophageal reflux? *Digestion* 1997;58:111-4.
- 49 Polland KE, Higgins F, Orchardson R. Salivary flow rate and pH during prolonged gum chewing in humans. *J Oral Rehabil* 200;30:861-5.
- 50 Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Walking and chewing reduce postprandial acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:151-5.
- 51 Smoak BR, Koufman JA. Effects of gum chewing on pharyngeal and esophageal pH. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1117-9.
- 52 Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A. The effect of chewing sugar-free gum on gastro-oesophageal reflux. *J Dent Res* 2005;84:1062-5.
- 53 Brown R, Sam CH, Green T, et al. Effect of gutschum(tm), a novel gum, on subjective ratings of gastro esophageal reflux following a refluxogenic meal. *J Diet Suppl* 2015;12:138-45.
- 54 Heading RC, Baldi F, Holloway RH, et al. Prokinetics in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. International symposium. Paris, France, 5 September 1996. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:87-93.
- 55 Looijer-van Langen M, Veldhuyzen van Zanten S. Does the evidence show that prokinetic agents are effective in healing esophagitis and improving symptoms of GERD? *Open Med* 2007;1:e181-3.
- 56 Scarpignato C. Basic pathophysiology of upper gastrointestinal motility disorders. In: Braga PC, Guslandi M, Tittobello A, Eds. *Drugs in gastroenterology*. New York: Raven Press 1991, pp. 3-20.
- 57 Orr WC, Chen CL, Sloan S. The role of age and salivation in acid clearance in symptomatic patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1385-8.
- 58 Patel R, Launspach J, Soffer E. Effects of cisapride on salivary production in normal subjects. *Dig Dis Sci* 1996;41:480-4.
- 59 Goldin GF, Marcinkiewicz M, Zbroch T, et al. Esophagoprotective potential of cisapride. An additional benefit for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1997;42:1362-9.
- 60 Wagstaff AJ, Frampton JE, Croom KF. Tegaserod: a review of its use in the management of irritable bowel syndrome with constipation in women. *Drugs* 2003;63:1101-20.
- 61 Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, et al. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1698-703.
- 62 Pasricha PJ. Desperately seeking serotonin... A commentary on the withdrawal of tegaserod and the state of drug development for functional and motility disorders. *Gastroenterology* 2007;132:2287-90.
- 63 Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, et al. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement – a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:138-48.
- 64 Hondeghem LM. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;61:218-25.
- 65 Keating GM. Prucalopride: a review of its use in the management of chronic constipation. *Drugs* 2013;73:1935-50.
- 66 Scarpignato C. Commentary: towards a cardiac safe prokinetic. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1243-4.
- 67 Kessing BF, Smout AJ, Bennink RJ, et al. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1079-86.
- 68 Nennstiel S, Bajbouj M, Schmid RM, et al. Prucalopride reduces the number of reflux episodes and improves subjective symptoms in gastroesophageal reflux disease: a case series. *J Med Case Rep* 2014;8:34.
- 69 Orlando RC, Tobey NA. Why does sucralfate improve healing in reflux esophagitis? The role

- of sucrose octasulfate. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1990;173:17-21.
- ⁷⁰ Millar AJ, Numanoglu A, Mann M, et al. *Detection of caustic esophageal injury with technetium 99m-labelled sucralfate*. *J Pediatr Surg* 2001;36:262-5.
- ⁷¹ Elsborg L. *Oesophageal reflux disease. Diagnosis, pathophysiology and treatment with special reference to the role of sucralfate*. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1987;127:101-9
- ⁷² Ros E, Pujol A, Bordas JM, et al. *Efficacy of sucralfate in refractory reflux esophagitis. Results of a pilot study*. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1989;156:49-55.
- ⁷³ Simon B, Ravelli GP, Goffin H. *Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:441-6.
- ⁷⁴ Vaira D, Corbelli C, Brunetti G, et al. *Gastric retention of sucralfate gel and suspension in upper gastrointestinal diseases*. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:531-5.
- ⁷⁵ Scarpignato C, Micali B, Galmiche JP. *Transmucosal potential difference as an index of esophageal mucosal integrity*. *Digestion* 1995;56 (Suppl 1):51-60.
- ⁷⁶ Gulino FM, Bottari M, Arena F, et al. *Measurement of esophageal transmucosal potential difference in reflux esophagitis: preliminary results with a new technique*. *Hepatogastroenterology* 1989;36:290-1.
- ⁷⁷ Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. *Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole*. *International GORD Study Group*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24.
- ⁷⁸ Calabrese C, Areni A, Miglioli M, et al. *Omeprazole and ultrastructural modifications occurring in reflux esophagitis*. *Gastroenterology* 2002;122: 837.
- ⁷⁹ Calabrese C, Trerè D, Liguori G, et al. *Esophageal cell proliferation in gastroesophageal reflux disease: clinical-morphological data before and after pantoprazole*. *World J Gastroenterol* 2009;15:936-41.
- ⁸⁰ Parkman HP, Pagano AP, Ryan JP. *Ranitidine and nizatidine stimulate antral smooth muscle contractility via excitatory cholinergic mechanisms*. *Dig Dis Sci* 1998;43:497-505.
- ⁸¹ Adachi K, Ono M, Kawamura A, et al. *Nizatidine and cisapride enhance salivary secretion in humans*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:297-301.
- ⁸² Sarosiek I, Olyae M, Majewski M, Set al. *Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential*. *Dig Dis Sci* 2009;54:2137-42.
- ⁸³ Namiot Z, Sarosiek J, Marcinkiewicz M, et al. *Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis*. *Dig Dis Sci* 1994;39:2523-9.
- ⁸⁴ Tang M, Dettmar P, Batchelor H. *Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury*. *Int J Pharm* 2005;292:169-77.
- ⁸⁵ Batchelor HK, Tang M, Dettmar PW, et al. *Feasibility of a bioadhesive drug delivery system targeted to oesophageal tissue*. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;57:295-8.
- ⁸⁶ Woodland P, Lee C, Duraisamy Y, et al. *Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis*. *Am J Gastroenterol* 2013;108:535-43.
- ⁸⁷ Woodland P, Batista-Lima F, Lee C, et al. *Topical protection of human esophageal mucosal integrity*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;308:G975-80.
- ⁸⁸ Galligan JJ. *In vitro electrophysiological methods*. In: Gaginella TS, Ed. *Methods in gastrointestinal pharmacology*. Boca Raton: CRC Press 1995:247-72.
- ⁸⁹ Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, et al. *Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels*. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2093-7.
- ⁹⁰ Rinsma NF, Farré R, Bouvy ND, et al. *The effect of endoscopic fundoplication and proton pump inhibitors on baseline impedance and heartburn severity in GERD patients*. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:220-8.
- ⁹¹ de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. *Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1082-8.
- ⁹² Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. *Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions*. *Gastroenterology* 2015;148:334-43.
- ⁹³ Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. *Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis*. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810.
- ⁹⁴ Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, et al. *Non-erosive reflux disease(NERD)–acid reflux and symptom patterns*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537-45.
- ⁹⁵ Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. *Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study*. *Gut* 2008;57:1354-9.
- ⁹⁶ Smout AJPM. *Endoscopy-negative acid reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11 (Suppl 2):81-5.
- ⁹⁷ Venables TL, Newland RD, Patel AC, et al. *Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. A placebo-controlled evaluation of 10 milligrams omeprazole once daily in general practice*. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:627-32.
- ⁹⁸ Orlando RC. *Current understanding of the mechanisms of gastro-oesophageal reflux disease*. *Drugs* 2006;66(Suppl 1):1-5; discussion 29-33.
- ⁹⁹ Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. *Functional esophageal disorders*. *Gastroenterology* 2016 [Epub ahead of print].
- ¹⁰⁰ Savarino E, de Bortoli N, Zentilin P, et al. *Esophageal baseline impedance values correlate with presence and severity of microscopic esophagitis in patients with gastro-oesophageal reflux disease*. *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S-4.
- ¹⁰¹ Surdea-Blaga T, Băncilă I, Dobru D, et al. *Mucosal protective compounds in the treatment of gastroesophageal reflux disease. A position paper based on evidence of the Romanian Society of Neurogastroenterology*. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25:537-46.
- ¹⁰² Scarpignato C. *Le formulazioni contenenti alginate nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo; una rivalutazione di vecchi farmaci*. *Ther Perspectives* 2015;16:34-45.
- ¹⁰³ Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, et al. *An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:59-66.
- ¹⁰⁴ Strugala V, Avis J, Jolliffe IG, et al. *The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease?* *J Pharm Pharmacol* 2009;61:1021-8.
- ¹⁰⁵ Manabe N, Haruma K, Ito M, et al. *Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial*. *Dis Esophagus* 2012;25:373-80.
- ¹⁰⁶ Di Simone MP, Baldi F, Vasina V, et al. *Barrier effect of ESOXX® on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:103-7.
- ¹⁰⁷ Palmieri B, Corbascio D, Capone S, et al. *Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect*. *Trends Med* 2009;9:219-25.
- ¹⁰⁸ Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. *Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:3272-8.
- ¹⁰⁹ Savarino V, Pace F, Scarpignato C; ESOXX Study Group. *Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of ESOXX®, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:631-42.

Infezioni respiratorie: quale ruolo per i lisati batterici nella prevenzione?

Antonio Votino¹, Caterina d'Imperio¹, Giuseppe Ventriglia²

Medici di Medicina Generale, ¹ SIMG, Terni, ² SIMG, Torino

Le infezioni delle vie respiratorie rappresentano una delle più frequenti cause di accesso agli ambulatori dei medici di medicina generale (MMG). Il prezzo pagato dai sistemi sanitari, in termini economici e di salute, ha spinto l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a definire nel 1998 le infezioni delle vie respiratorie (IVR) acute e ricorrenti "la pandemia dimenticata". Esse infatti sono la principale causa di morbilità nei paesi ad alto reddito (USA, Canada, Europa occidentale) e rappresentano il 20% delle consultazioni dei medici, il 30% di perdita di giorni lavorativi e il 75% delle prescrizioni di antibiotici. Inoltre le IVR sono responsabili della maggior parte di giorni di malattia tra i bambini in età scolare e delle assenze dei genitori dal lavoro. Il costo nei paesi industrializzati è decisamente elevato. Ad esempio, negli Stati Uniti tra il 2000 e il 2002 ci sono stati circa 500 milioni di episodi di IVR non-influenzali ogni anno; l'impatto economico totale di questi episodi è stato di circa 40 miliardi di dollari all'anno, di cui costi diretti di 17 miliardi di dollari all'anno e costi indiretti di 22,5 miliardi di dollari all'anno.

Con riferimento alla popolazione italiana, i dati di Health Search (analisi 2017 su oltre un milione di cartelle cliniche) hanno evidenziato che il 60% circa di tutti i pazienti registrati ha consultato almeno una volta nella vita il suo medico per un problema di infezioni delle prime vie respiratorie ¹.

Le infezioni respiratorie " clinicamente rilevanti "

Le infezioni del tratto respiratorio clinicamente rilevanti a oggi identificate sono di

due tipi: gli episodi di riacutizzazione in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e le infezioni respiratorie ricorrenti (RRTI, *Recurrent Respiratory Tract Infections*).

Nell'adulto le infezioni respiratorie vengono definite ricorrenti se un soggetto presenta almeno 3 episodi all'anno di febbre, infiammazione locale, wheezing, asma in assenza di compromissione grave della funzionalità respiratoria ^{2,3}. Le RRTI colpiscono le vie respiratorie superiori e inferiori e possono essere causate da una vasta gamma di microrganismi. La causa principale della malattia sono le infezioni di virus influenzali e parainfluenzali, virus respiratorio sinciziale, adenovirus, rhinovirus ma possono essere chiamati in causa anche batteri come *Acinetobacter spp*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*.

Le infezioni respiratorie croniche

La BPCO è un'importante causa di morbosità e mortalità in tutto il mondo e la sua prevalenza media tra gli assistiti del MMG è del 2,9% (maschi: 3,5%, femmine 2,3%, in netta crescita negli ultimi 10 anni, Fig. 1), ma aumenta fortemente con l'età fino ad arrivare a un picco del 17,5% nei maschi ultra 85enni (Fig. 2) ⁴.

Il decorso clinico della BPCO risulta spes-

so aggravato da episodi di riacutizzazione caratterizzati dal peggioramento dei sintomi respiratori che va oltre le normali variazioni giorno per giorno e richiede variazioni del trattamento. Sono eventi complessi associati generalmente ad aumento della flogosi delle vie aeree e della produzione di catarro con intrappolamento d'aria polmonare e accentuazione della dispnea che è il sintomo chiave di questi eventi ⁵. Il tutto si traduce in ricadute negative sullo stato di salute del paziente, aumento delle ospedalizzazioni e delle ri-ospedalizzazioni, e progressione di malattia.

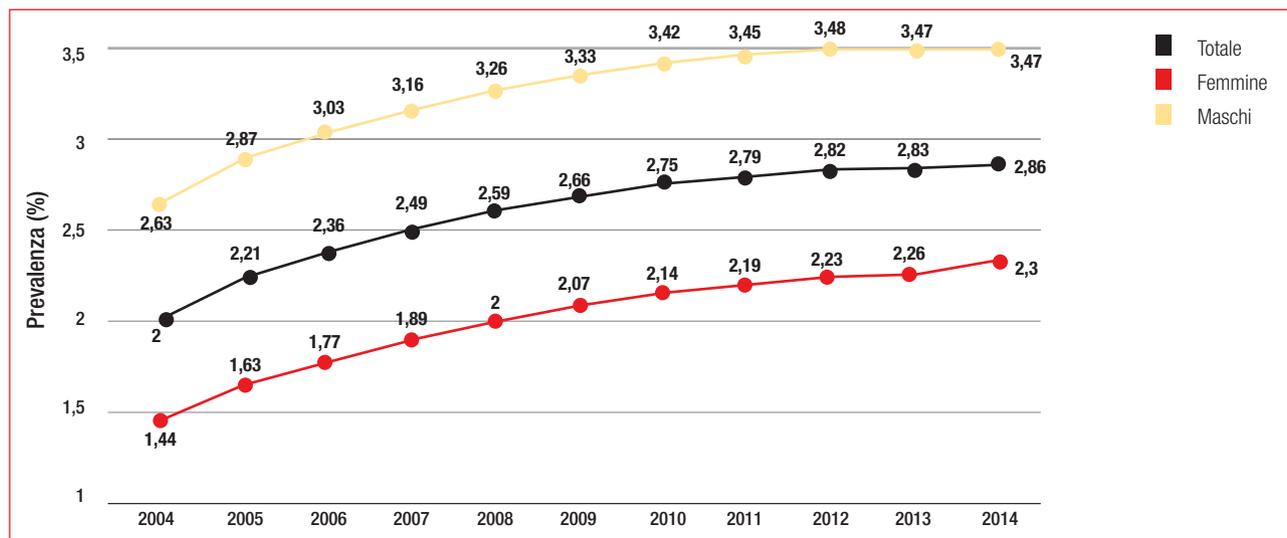
I patogeni responsabili delle riacutizzazioni variano. La maggior parte dei batteri responsabili di esacerbazioni lievi sono *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis*, mentre in pazienti affetti da BPCO con ventilazione meccanica sono più frequenti riacutizzazioni da bacilli Gram negativi e *P. aeruginosa*. La gestione della riacutizzazione avviene nell'80% dei casi in ambito ambulatoriale e il trattamento ha la finalità di minimizzare l'impatto negativo sulle condizioni generali del paziente e prevenire lo sviluppo di nuovi eventi. Le terapie includono broncodilatatori, corticosteroidi e antibiotici ⁵.

Da non trascurare inoltre che i soggetti affetti da patologie respiratorie croniche sono in genere soggetti complessi, di età avanzata, con presenza contestuale anche di altre patologie, che seguono trattamenti con numerosi farmaci e, spesso, con problemi di scarsa aderenza terapeutica ⁶.

Per avere un'idea ancora migliore del livello di complessità dei soggetti affetti da BPCO, basta considerare che secondo i dati di

FIGURA 1.

Prevalenza (%) "lifetime" di BPCO: analisi per sesso e anni, anni 2004-2014 (Fonte: HS database).



Health Search 2015 solo il 6,6% di questa popolazione presenta la patologia in forma isolata e che ben il 40% presenta 4 o più patologie croniche associate (più frequenti ipertensione arteriosa, artrosi, neoplasie, diabete mellito, dislipidemie, cardiopatia ischemica, ecc.) (Fig. 3).

È evidente quindi che in soggetti di questo tipo ogni intervento che contribuisca a rallentare la progressione delle patologie presenti e a ridurre la probabilità di peggioramenti e recidive è ovviamente molto importante per la tutela del loro globale stato di salute.

Infine, considerato il forte impatto economico delle infezioni delle vie respiratorie e l'aumentare della resistenza dei batteri agli antibiotici, con l'Italia ormai al terzo posto tra i paesi europei per antibiotico-resistenza (dati OCSE 2014), acquisiscono sempre più valore gli interventi con finalità preventive. Una delle armi a nostra disposizione, considerata a oggi un punto

centrale della strategia di trattamento, è il rafforzamento della risposta immunitaria, sia specifica sia innata.

Infezioni respiratorie: le possibilità di prevenzione

Sono attualmente disponibili vaccinazioni specifiche contro i virus dell'influenza e lo *S. pneumoniae*. I vaccini hanno un profilo di sicurezza ed efficacia molto buono, sebbene

FIGURA 2.

Prevalenza (%) "lifetime" di BPCO: analisi per sesso e classi di età, anno 2014 (Fonte: Health Search Database).

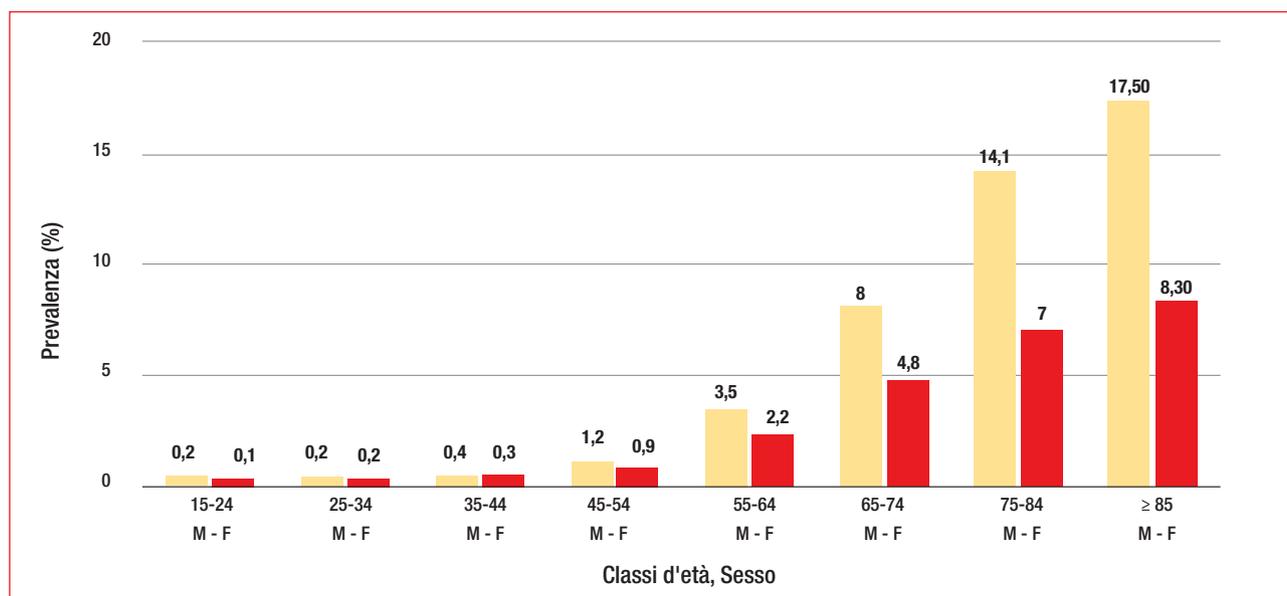
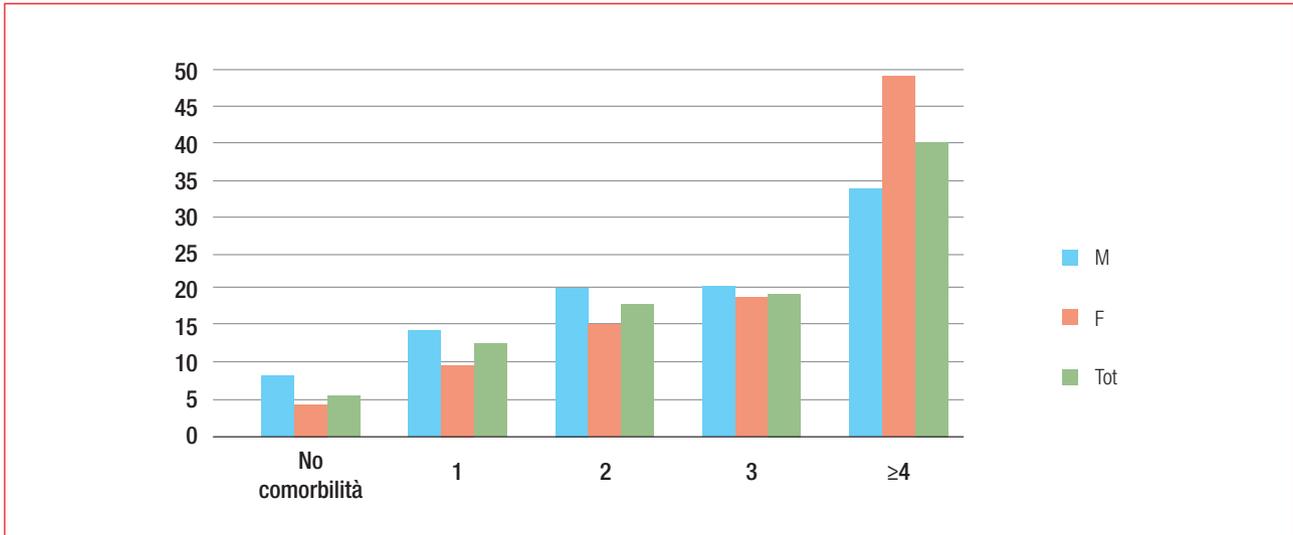


FIGURA 3.

Prevalenza delle principali patologie croniche nei pazienti con diagnosi di BPCO (Fonte: Health Search database, 2015).



ne sia possibile negli anziani una riduzione della loro efficacia a causa del fenomeno della *immuno-senescenza*. Questa comporta infatti un aumento delle citochine infiammatorie, la diminuzione di cellule naïve e l'aumento di cellule memoria che si traduce in una maggiore suscettibilità alle infezioni e una minore efficacia dei vaccini rispetto ai soggetti più giovani⁷.

L'impiego degli immunostimolanti, concetto apparso per la prima volta negli anni '70, ha l'obiettivo di aumentare l'efficienza della risposta immunitaria con un effetto sull'immunità specifica e su quella innata andando ad agire sia sui meccanismi cellulari sia su quelli umorali. Essi vengono somministrati per via orale, mimando così l'ingresso naturale dei patogeni nell'organismo e quindi provocano una risposta immunitaria naturale stimolando il tessuto immunitario associato alle mucose⁸.

Gli immunostimolanti possono essere distinti in tre categorie: lisati batterici frazionati ribosomiali e composti di sintesi^{8,9}.

Il lisato batterico più diffuso è noto con la sigla OM-85 BV, prodotto dalla proteolisi alcalina dei lisati in parti uguali di 8 batteri patogeni spesso responsabili delle infezioni delle vie respiratorie: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus viridans* e *M. catarrhalis*. LW 50020 contiene invece un lisato batterico di un profilo leggermente diverso, com-

posto da: *S. aureus*, *Streptococcus mitis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *M. (Branhamella) catarrhalis*, *H. influenzae*. Il prodotto principale nel secondo gruppo di immunostimolanti batterici è D53 che contiene frazioni ribosomiali di *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *H. influenzae*, insieme a una frazione di membrana di *K. pneumoniae*.

Dell'ultima classe fa parte il pidotimod, un dipeptide di sintesi che ha dimostrato proprietà immunostimolanti.

Lisati batterici come agenti immunostimolanti: il meccanismo d'azione

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione e l'efficacia di questi agenti immunostimolanti, la maggior parte degli studi si sono concentrati su OM-85, estratto liofilizzato a base di proteine, peptidi, tracce di acidi grassi, acidi lipoteicoici e lipopolisaccaridi detossificati. I suoi effetti sono essenzialmente dovuti alla sua capacità di stimolare

sia la risposta umorale sia quella cellulare. In particolare, studi effettuati¹⁰ suggeriscono che l'azione di OM-85 si espliciti mediante stimolo della reazione cellulare Th1 e dall'induzione della sintesi di immunoglobuline, essenzialmente IgA, da parte delle cellule B.

È noto che la capacità di un microorganismo di attivare i monociti-macrofagi è strettamente legata alla presenza di strutture appartenenti alla parete cellulare batterica (ad es. protidoglicano o lipopolisaccaride) che hanno la capacità di legare e attivare recettori di membrana come i *Toll Like Receptor*-TLR. Una volta avvenuta l'interazione tra strutture batteriche e TLR i monociti vanno incontro ad attivazione, differenziazione in cellule dendritiche immature e successiva maturazione in cellule dendritiche capaci di presentare l'antigene o APC¹¹.

L'uso di antigeni batterici ottenuti mediante lisi meccanica o chimica è quindi in grado di attivare le cellule monocitiche-macrofagiche della sottomucosa, inducendone la differen-

TABELLA 1. Potenziali vantaggi della terapia immunostimolante.

1)	Azione non diretta sui batteri, in modo da evitare lo sviluppo di resistenza antibiotica
2)	Possibilità di trattamento dei pazienti con immunità compromessa (ridotta efficienza nell'impiego dei preparati tradizionali)
3)	Poteniale ampio spettro azione contro le infezioni batteriche, virali e micotiche

ziazione in cellule dendritiche immature e la loro maturazione in cellule dendritiche presentanti antigene. La presentazione dell'antigene determina a sua volta la stimolazione del compartimento T cellulare, inducendo una funzione T-helper, e del compartimento cellulare B con maturazione a plasmacellule e secrezione di anticorpi.

La secrezione di anticorpi diretti verso antigeni batterici permette l'opsonizzazione delle cellule batteriche viventi, favorendo in tal modo la fagocitosi e il *killing* mediato da parte delle cellule del sistema immunitario, come i granulociti.

In contemporanea all'induzione della risposta cellulare, OM-85 aumenta anche la risposta immunitaria innata nei polmoni, stimolando l'attività dei fagociti e quindi aumentando la distruzione dei patogeni invasivi. Sono stati suggeriti vari meccanismi mediante i quali OM-85 può stimolare cellule fagocitiche. Mauel et al.¹² hanno dimostrato che OM-85 incrementa la produzione di ione superossido e da parte dei macrofagi alveolari, incrementando così le attività microbicide e citolitiche. Inoltre, dati sperimentali¹³ hanno provato che incrementa l'espressione delle molecole di adesione e che l'attivazione dei fagociti è innescata da una via CD-14 indipendente. I componenti immunostimolanti di OM-85 porina e mureina probabilmente attivano i sistemi immunitari innati mediante interazione con i *toll like receptor* (TLR) e con un meccanismo dipendente dalla proteina di adattamento al segnale MyD88¹⁴.

È con questo meccanismo che i lisati batterici portano al potenziamento di una risposta immunitaria a livello non specifico (cellule dendritiche e fagociti) e specifico (T e B), con conseguente effetto profilattico sulle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie³.

Gli studi clinici sui lisati batterici

Numerosi studi clinici, aventi come target le infezioni delle vie respiratorie superiori (sinusite, faringite, laringite) e inferiori (bronchite, riacutizzazione bronchitica in pazienti affetti da BPCO), hanno indagato gli effetti di questi preparati nel prevenire tali patologie, nel ridurre la gravità e nel limitarne i costi. Purtroppo a causa della diversità dei lisati batterici presi in considerazione,

delle popolazioni studiate e degli obiettivi terapeutici indagati, i tentativi di eseguire metanalisi convincenti sono risultati infruttuosi sebbene molti studi abbiano mostrato risultati incoraggianti. La Tabella II, tratta da una revisione Cochrane del 2011, ripubblicata nel 2012¹⁵, riporta un confronto tra gli studi clinici realizzati con varie tipologie di immunostimolanti (batterici, sintetici, diversi). Emergono le differenze di metodologia dei lavori esaminati e della loro qualità (GRADE). Notiamo che OM 85 è l'unico immunostimolante batterico che ha ottenuto la qualità A in 4 RCT

L'attività preventiva svolta da OM-85 nel ridurre gli episodi di esacerbazioni in pazienti anziani con bronchite cronica e BPCO è stata confermata da Collet et al.¹⁶ in uno studio spontaneo in doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo, condotto in 381 pazienti di età compresa tra 58 e 75 anni. I pazienti, ex fumatori (più di un pacchetto al giorno per 20 anni), presentavano un FEV1 tra il 20 e il 70%, con un miglioramento dopo test con salbutamolo inferiore al 15%. Il trattamento prevedeva l'assunzione a stomaco vuoto di una capsula al giorno per 30 giorni consecutivi, seguita da una capsula al giorno per 10 giorni consecutivi nei successivi 3 mesi. Anche se nei due gruppi di trattamento non è stata evidenziata alcuna differenza tra il numero degli episodi di riacutizzazione registrati, è stato però possibile evidenziare una differenza tra alcuni parametri che in una valutazione globale possono essere considerati come minor gravità degli episodi di riacutizzazione. I risultati di questo studio suggeriscono che in questo tipo di pazienti il trattamento con un prodotto dotato di efficacia immunomodulante come OM-85 può avere un effetto favorevole sulla progressione della malattia, riducendo la probabilità di eventi respiratori gravi che richiedono l'ospedalizzazione.

Inoltre, sempre nel gruppo trattato con OM-85 sono state evidenziate anche favorevoli implicazioni economiche in termini di riduzione dei costi diretti, correlati a visite mediche, prescrizioni di antibiotici, indagini diagnostiche, degenze ospedaliere, e di costi indiretti, rappresentati da un minore numero di ore destinate all'assistenza e da minore perdita di giornate lavorative anche da parte dei familiari¹⁶.

L'efficacia di questo trattamento immunostimolante è stata confermata da Solèr et al.¹⁷ su un gruppo di 273 pazienti (età media 58 anni) con diagnosi di BPCO di grado lieve o da bronchite cronica, in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo. Utilizzando lo stesso schema terapeutico scelto da Collet, gli autori hanno riscontrato una probabilità significativamente elevata ($p = 0,014$) di non incorrere in episodi di riacutizzazione nel gruppo di pazienti trattati con OM-85. Inoltre, l'effetto del trattamento era più significativo ($p = 0,001$) tra i pazienti colpiti da due o più episodi di esacerbazione acuta, dal momento dell'inclusione nello studio, o fra i fumatori¹⁷.

Un altro studio, di tipo prospettico e open label, è stato invece effettuato nel 2009 e 2010 su 84 pazienti di età compresa tra i 16 e i 65 anni affetti da asma, rinite allergica o BPCO e con almeno 3 episodi di infezioni respiratorie nell'anno precedente. Nel primo anno dello studio i pazienti hanno ricevuto la terapia adeguata per la loro patologia (*Standard Optimized Care*); dopo 9 mesi di osservazione è stato aggiunto in terapia il trattamento profilattico con OM-85 per 3 mesi. Dopo un follow-up di 6 mesi è stata rilevata una riduzione del 45% del numero di infezioni respiratorie e del 36% degli episodi di riacutizzazione di malattia sottostante nel secondo anno dello studio, con importante riduzione dei sintomi associati, in particolar modo tosse e broncospasma¹⁸.

Un altro studio randomizzato, controllato vs placebo, effettuato su 384 soggetti ha indagato l'efficacia dell'utilizzo dell'OM-85 in pazienti affetti da bronchite cronica e riacutizzazioni acute di BPCO. Al termine dello studio la frequenza degli episodi di esacerbazioni nel gruppo trattato con il farmaco era significativamente diminuita rispetto al gruppo trattato con placebo, (23 vs 33%, $p < 0,05$). Inoltre, i risultati hanno anche dimostrato che tra i pazienti con esacerbazioni quelli con esacerbazioni ricorrenti erano minori nel gruppo trattato con OM-85 rispetto al gruppo di controllo (38,7 vs 73,1 $p < 0,01$) e che la percentuale di antibiotici somministrati era minore nel gruppo attivo rispetto a quello trattato con placebo (37,8 vs 63%, $p < 0,05$)¹⁹.

Gli effetti di OM-85 sono stati sperimentati anche su una popolazione di pazienti HIV

TABELLA II. Studi su immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni delle vie aeree superiori nei bambini

Immunostimolante	N	N. lavori analizzati	Durata			Qualità studi			
			< 6 m	6 m	> 6 m	A	B	C	D
D53	18	11	7	11	-	-	18	-	-
IRS19	1	0	-	1	-	-	-	1	-
Lantigen B	2	0	2	-	-	-	2	-	-
LW50020	2	0	2	-	-	-	2	-	-
OM-85	12	9	-	10	2	4	8	-	-
RU41740	5	5	-	3	2	-	5	-	-
TOTALE BATTERICI	40	25	9	27	4	4	35	1	-
Fitoterapici (Echinacea, aglio)	4	1	-	1	-	2	2	-	-
Isoprinosina	1	1	-	1	-	-	1	-	-
Levamisolo	4	3	2	2	-	-	4	-	-
Pidotimod	6	2	6	-	-	-	6	-	-
TOTALE SINTETICI	5	3	4	-	1	-	5	-	-
Estratto timico	5	3	4	-	1	-	5	-	-
Interferone sintetico	1	0	1	-	-	-	1	-	-
SOMMA TOTALE	61	35	24	31	6	6	53	2	-

positivi. Questi pazienti hanno elevata prevalenza di BPCO e sono ad alto rischio di sviluppare infezioni respiratorie stagionali. Lo studio ha coinvolto 130 soggetti, trattati con OM-85 10 giorni al mese per tre mesi, ogni anno per quattro anni, con un'alta compliance dei partecipanti. Il confronto degli eventi infettivi registrati nel gruppo, nel periodo precedente il trattamento e in quello successivo, ha mostrato una riduzione del numero delle infezioni delle vie respiratorie nel gruppo di pazienti con BPCO (da 92 a 13 in un biennio), della sinusite ricorrente (da 47 a 11) e di otite acuta ricorrente (da 15 a 4). Inoltre al termine del periodo di studio è stata registrata una diminuzione (da 259 a 54) dei cicli di terapia antibiotica somministrata ai pazienti. Nonostante si tratti di uno studio osservazionale e soffra per questo delle limitazioni (mancanza di un trattamento di controllo, della randomizzazione, della valutazione dell'effetto della terapia di base dei pazienti, della valutazione della variabilità stagionale durante il corso degli anni), le caratteristiche osservate si sono mantenute costanti nel corso degli anni di trattamento²⁰.

Ci pare anche interessante citare, in chiusura di questa breve rassegna, le conclusioni di una metanalisi di otto studi condotti in ambito pediatrico²¹ secondo la quale la popolazione trattata con OM-85 aveva sviluppato un numero significativamente minore di infezioni respiratorie, specie nei pazienti che avevano un rischio aumentato di infezioni respiratorie ricorrenti.

Conclusioni

Gli studi sopra illustrati mostrano che ampi gruppi di pazienti potrebbero beneficiare dell'utilizzo degli immunostimolanti per la prevenzione delle patologie respiratorie ricorrenti e degli episodi di riacutizzazione di quelle croniche.

I risultati purtroppo hanno un livello diverso di significatività a seconda del tipo di studio effettuato, della malattia considerata e del tipo di pazienti coinvolti. Per questo motivo ci auguriamo che il mondo della ricerca ci fornisca dati di sempre migliore qualità circa l'impiego di questi prodotti che nei gruppi di pazienti in cui sono stati impiegati hanno dimostrato di poter migliorare la

qualità di vita e ridurre i costi affrontati per patologie e condizioni acute e croniche ad ampia diffusione.

Bibliografia

- Ventriglia G, Murgia V, Medea G, et al. *Salute e malattia: una prospettiva sistemica*. Aboca Ed. 2017.
- De Benedetto F, Sevieri G. *Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art*. *Multidiscip Respir Med*. 2013 May 22;8(1):33.
- Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, et al. *Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:335-45.
- Health Search Database. *IX Report 2016*.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017*.
- Vetrano DL, Bianchini E, Onder G, et al. *Poor adherence to chronic obstructive pulmonary disease medications in primary care: role of age, disease burden and polypharmacy*. *Geriatr Gerontol Int* 2017 Jun 28. doi: 10.1111/ggi.13115 [Epub ahead of print].
- Pera A, Campos C, López N, et al. *Immunosenescence: implications for*

- response to infection and vaccination in older people. *Maturitas* 2015;82:50-5.
- ⁸ Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. *Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases*. *Pneumonol Alergol Pol* 2008;76:353-9.
- ⁹ Esposito S, Marchisio P, Prada E, et al. *Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection*. *Vaccine* 2014;32:2546-52.
- ¹⁰ Huber M, Mossmann H, Bessler WG. *Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV*. *Eur J Med Res* 2005;10:209-17.
- ¹¹ Scaglione F. *Meccanismo d'azione ed efficacia di OM-85 nella prevenzione delle infezioni respiratorie*. *Farmaci* 2017;16(1).
- ¹² Mael J, Van Pham T, Kreis B, et al. *Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages*. *Int J Immunopharmacol* 1989;11:637-45.
- ¹³ Duchow J, Marchant A, Delville JP, et al. *Upregulation of adhesion molecules induced by Broncho-Vaxom® on phagocytic cells*. *Int J Immunopharmacol* 1992;14:761-6.
- ¹⁴ Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C, et al. *The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways*. *Mucosal Immunol* 2011;4:53-65.
- ¹⁵ Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004974.
- ¹⁶ Collet JP, Ducruet T, Haider S, et al. *Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Can Respir J* 2001;8:27-33.
- ¹⁷ Solèr M, Mütterlein R, Cozma G; Swiss-German OM-85 Study Group. *Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease*. *Respiration* 2007;74:26-32.
- ¹⁸ Koatz AM, Coe NA, Cicerán A, et al. *Clinical and Immunological Benefits of OM-85 Bacterial Lysate in Patients with Allergic Rhinitis, Asthma, and COPD and Recurrent Respiratory Infections*. *Lung* 2016;194:687-97.
- ¹⁹ Tang H, Fang Z, Saborío GP, et al. *Efficacy and Safety of OM-85 in Patients with Chronic Bronchitis and/or Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Lung* 2015;193:513-9.
- ²⁰ Capetti A, Cossu MV, Careni L, et al. *Four years of immunization with OM-85 BV to prevent respiratory infections in HIV+ patients*. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1849-51.
- ²¹ Schaad UB. *OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review*. *World J Pediatr* 2010;6:5-12.

Vaccinazione influenzale: le opportunità offerte dal vaccino quadrivalente

Alessandro Rossi

Responsabile Area Malattie-Infettive, SIMG

video

<https://goo.gl/mhyrdd>



Introduzione

L'influenza stagionale rappresenta una delle principali cause di eccesso di mortalità e ospedalizzazioni nella stagione invernale in Europa¹. Ogni anno, essa è associata a elevati tassi di morbilità e mortalità, specialmente a carico della popolazione anziana e da quella affetta da patologie croniche. Sono questi i gruppi destinati ad avere la maggiore probabilità di complicanze, a partire dalle polmoniti batteriche.

La vaccinazione contro l'influenza è il più importante intervento di Sanità pubblica volto a prevenire la malattia e la sua trasmissione epidemica¹.

In Italia, ogni anno, durante la stagione estiva, il Ministero della Salute dirama una circolare, tramite la Direzione della Prevenzione Sanitaria, in cui riassume le principali raccomandazioni per la vaccinazione influenzale, elenca le categorie a rischio in cui tale vaccinazione è raccomandata e indica la composizione del vaccino per la stagione a venire.

Caratteristiche epidemiologiche delle ultime stagioni influenzali

Grazie al contributo della rete Influnet, anche quest'anno siamo in grado di descrivere le caratteristiche epidemiologiche della passata stagione in Italia.

Il numero di casi complessivi stimati di sindrome influenzale (ILI) è stato di 5.441.000 nel periodo compreso dalla sorveglianza Influnet. Le soglie di incidenza si sono attestate, nella punta epidemica registrata tra la 51^a e la 52^a settimana del 2016, intorno ai 10,1 casi per mille assistiti. Secondo il calcolo utilizzato con il *Moving Epidemic*

Method (MEM), sviluppato dall'ECDC, ci siamo trovati di fronte a un'intensità epidemica definita come "media" (Fig. 1), superiore alla stagione precedente (definita come "bassa"). Una prima peculiarità dell'ultima stagione influenzale è stata quella di essersi presentata con un certo anticipo, almeno tre settimane, rispetto alle precedenti (Fig. 2), con una rapida impennata dell'incidenza nelle ultime settimane del 2016. Una seconda peculiarità è stata rappresentata dall'elevato numero di casi di soggetti con più di 65 anni di età colpiti rispetto alle scorse stagioni (ad eccezione della stagione pandemica 2009-10). L'incidenza in questa fascia di età è stata di 0,36 casi per mille assistiti (Fig. 3).

Dal punto di vista virologico, il virus A è

stato largamente dominante, in particolare l'H3N2. I dati del CDC, riferiti alla fine del 2016, testimoniano che la quasi totalità dei virus influenzali circolanti è stata simile ai ceppi contenuti nel vaccino 2016-17 (96% per gli AH3N2, 100% per gli AH1N1). La circolazione del virus influenzale di tipo B per l'ultima stagione, a differenza della precedente, è stata molto bassa e non ha determinato la "coda" epidemica verificatasi nel febbraio 2016 (per la gran parte dovuta al virus B).

La Figura 4 riassume la circolazione globale dei virus influenzali per l'intero arco dell'anno 2016.

Facendo un passo indietro, i dati forniti dal CDC di Atlanta testimoniano come, nel periodo che va dal 2001-02 al 2010-11

FIGURA 1

Incidenza casi per mille assistiti stagione 2016/17 e 2015/16 (da Rapporto Epidemiologico Influnet n. 27 del 3 maggio 2017).

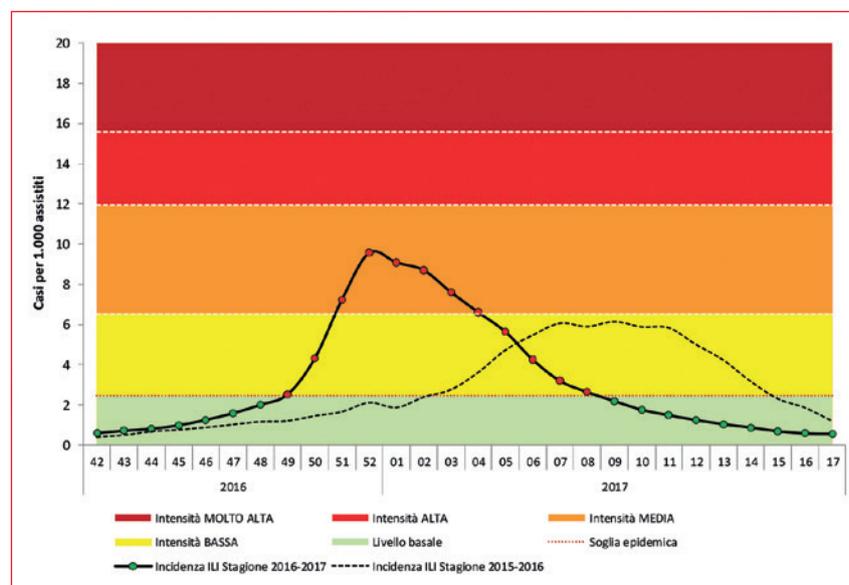
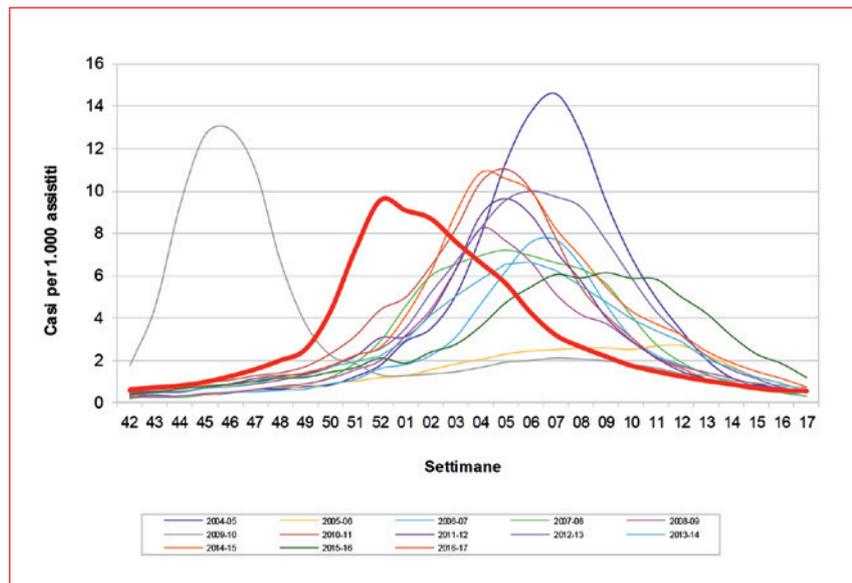
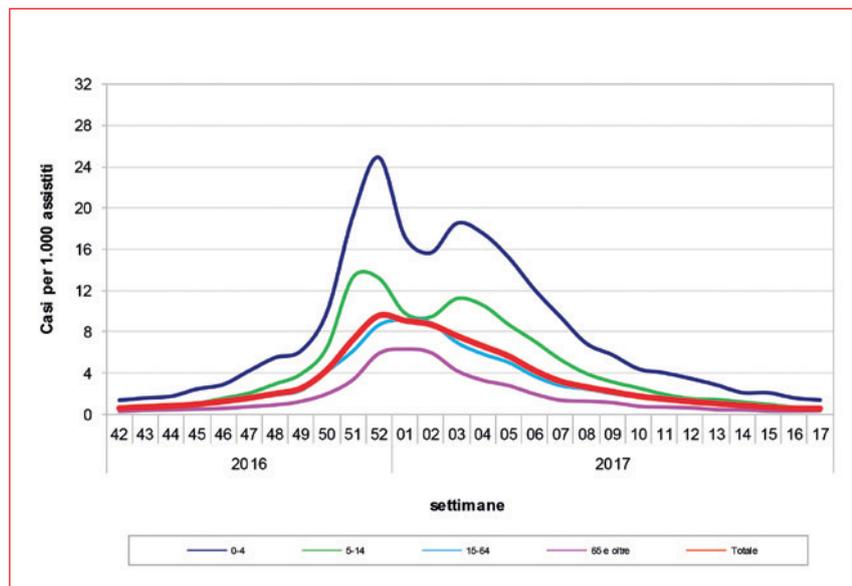


FIGURA 2.

Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia. Stagioni 2004/05-2016/17 (da Rapporto Epidemiologico Influnet n. 27 del 3 maggio 2017).

**FIGURA 3.**

Incidenza delle sindromi influenzali in Italia per classi di età. Stagione 2016/17 (da Rapporto Epidemiologico Influnet n. 27 del 3 maggio 2017).



(escludendo la pandemica 2009-10), l'influenza B sia stata responsabile dall'1 al 44% di tutti i campioni risultati positivi per virus influenzali². Dati simili ci vengono dai sistemi di sorveglianza europei (Fig. 5). Sebbene l'influenza B possa causare la malattia in tutti i gruppi di età, la sua incidenza relativa rispetto alla A appare più alta

tra i bambini e tra i giovani adulti a rischio³. In realtà, sebbene si parli di un solo tipo di virus per l'influenza B, esso può essere distinto in due "lineaggi" distinti filogeneticamente: il B/Victoria/02/87 e il B/Yamagata/16/88.like. Da notare come fino al 1985 fosse esistito un solo ceppo di virus B in circolazione. Infatti, il Victoria, inizial-

mente circolante solo in Cina, si è diffuso dal 1985 in poi³ con un'alternanza nella prevalenza di un lineage rispetto all'altro durante le diverse stagioni.

Dal 2002 a oggi entrambi i lineage hanno co-circolato in ciascuna stagione in varie proporzioni³ (Fig. 6).

È da rimarcare come, in Europa nell'ultimo decennio (dal 2003-04 al 2010-11), solamente in 4 su 8 stagioni influenzali, il ceppo circolante dell'influenza B abbia coinciso con quello presente nel vaccino (Fig. 7).

In Italia ad esempio nella stagione 2015-16 è stata osservata una co-circolazione dei tipi A e B, sebbene i virus di tipo B siano risultati leggermente prevalenti (57%) rispetto ai virus di tipo A (43%).

I virus di tipo B appartenenti ai due lineaggi B/Yamagata e B/Victoria hanno co-circolato, sebbene i ceppi appartenenti al lineage B/Victoria siano risultati largamente predominanti (95%), nel vaccino trivalente era però contenuto il lineage B/Yamagata determinando quindi una mancata corrispondenza tra il ceppo vaccinale e quello circolante (B-mismatch) (da *Rapporto Sorveglianza virologica dell'influenza Stagione 2015-2016*, Ministero della Salute).

Possiamo pertanto concludere questa parte sintetizzando alcune considerazioni-chiave:

1. l'ultima stagione si è caratterizzata per una incidenza media con una incidenza per classi di età significativa per gli ultrasessantacinquenni;
2. il virus predominante è stato l'A, soprattutto AH3N, e c'è stata scarsa circolazione del virus B;
3. un'analisi epidemiologica degli ultimi dieci anni ci porta ad affermare che solo in una metà dei casi c'è stata una sovrapposizione dei virus (particolarmente B) contenuti nel vaccino con quelli effettivamente circolanti, verificandosi negli altri casi un *mismatch* vaccinale.

Vaccinazione influenzale nei gruppi a rischio

Anziani

Una delle cause di mortalità da influenza nella popolazione anziana è frequentemente legata alla prevalenza del ceppo AH3N2. Si è infatti visto come tale ceppo, rispetto alle stagioni in cui è poco presente il virus A

FIGURA 4.
Circolazione globale dei virus influenzali – anno 2016.

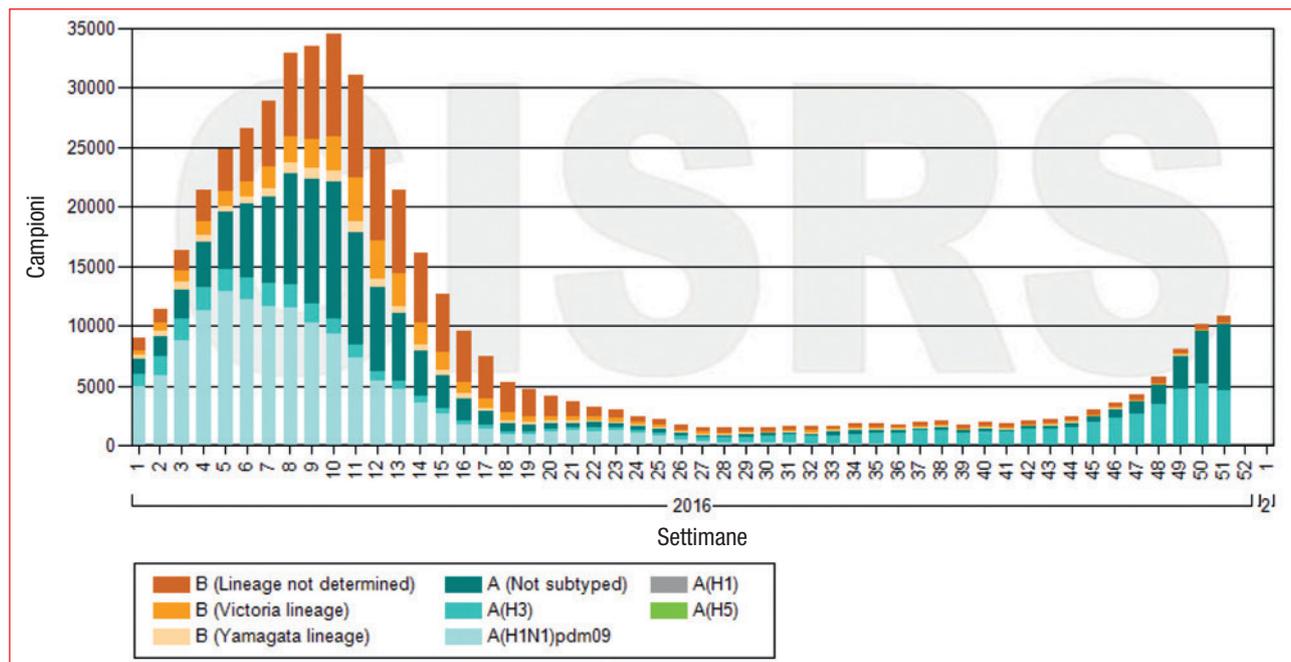
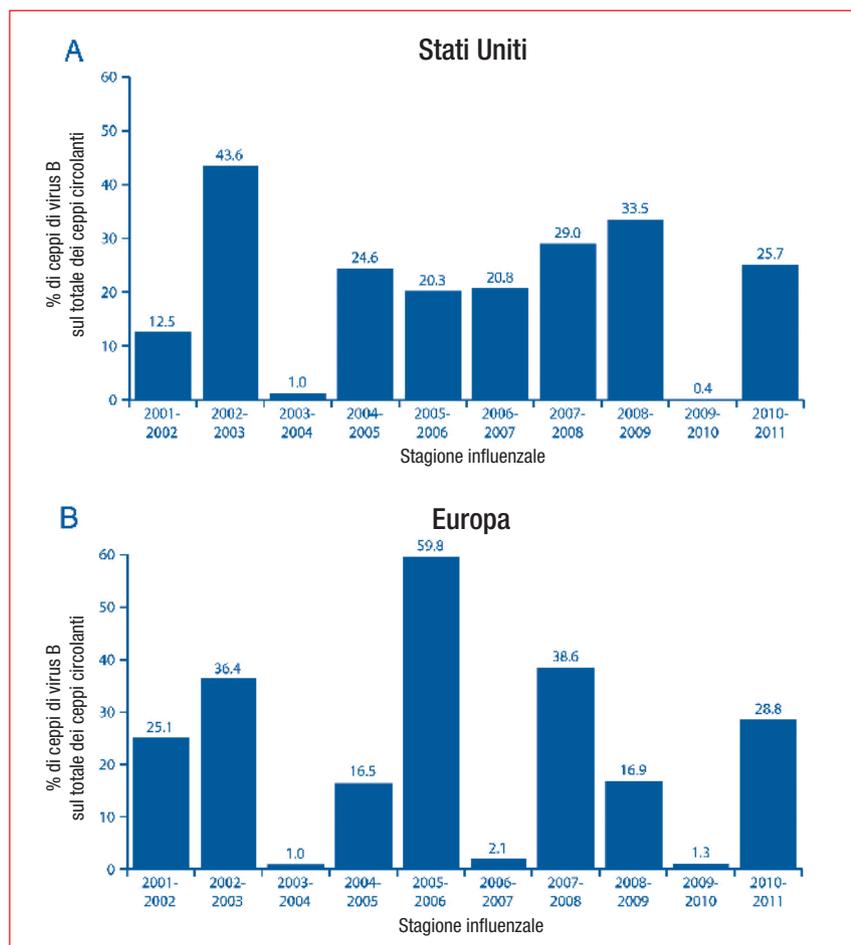


FIGURA 5.
Andamento dell'incidenza del virus B in USA ed Europa (da Ambrose e Levin, 2012, mod.)².



o prevale l'AH1N1, produce un marcato aumento delle conseguenze patologiche proprio a carico delle persone anziane⁴. Come abbiamo visto, l'H3N2 è stato il ceppo dominante nella scorsa stagione.

Un gran numero di morti in eccesso tra gli anziani è stato osservato in tutte le ultime stagioni ed è fortemente connesso con l'intensità dell'epidemia influenzale, mostrando una chiara correlazione tra i picchi di incidenza epidemica e l'incidenza di mortalità⁵ (Fig. 8).

In tale contesto, il mancato raggiungimento dei tassi raccomandati di copertura a livello nazionale e internazionale (75%) costituisce un serio problema di sanità pubblica. Solamente alti tassi di copertura possono consentire di ridurre la circolazione dell'influenza, il *burden* dell'infezione e possibili variazioni di efficacia del vaccino particolarmente tra gli anziani⁵.

Popolazione affetta da patologie croniche

Questa popolazione rappresenta il target elettivo della vaccinazione influenzale. Infatti, le condizioni patologiche sottostanti possono essere scompensate dall'influenza e questa, a sua volta, è maggiormente soggetta a complicanze in tali pazienti⁶. Il tasso di copertura vaccinale particolarmente basso in

FIGURA 6.

Evoluzione della comparsa dei ceppi influenzali (da Hannoun, 2013, mod.)³.

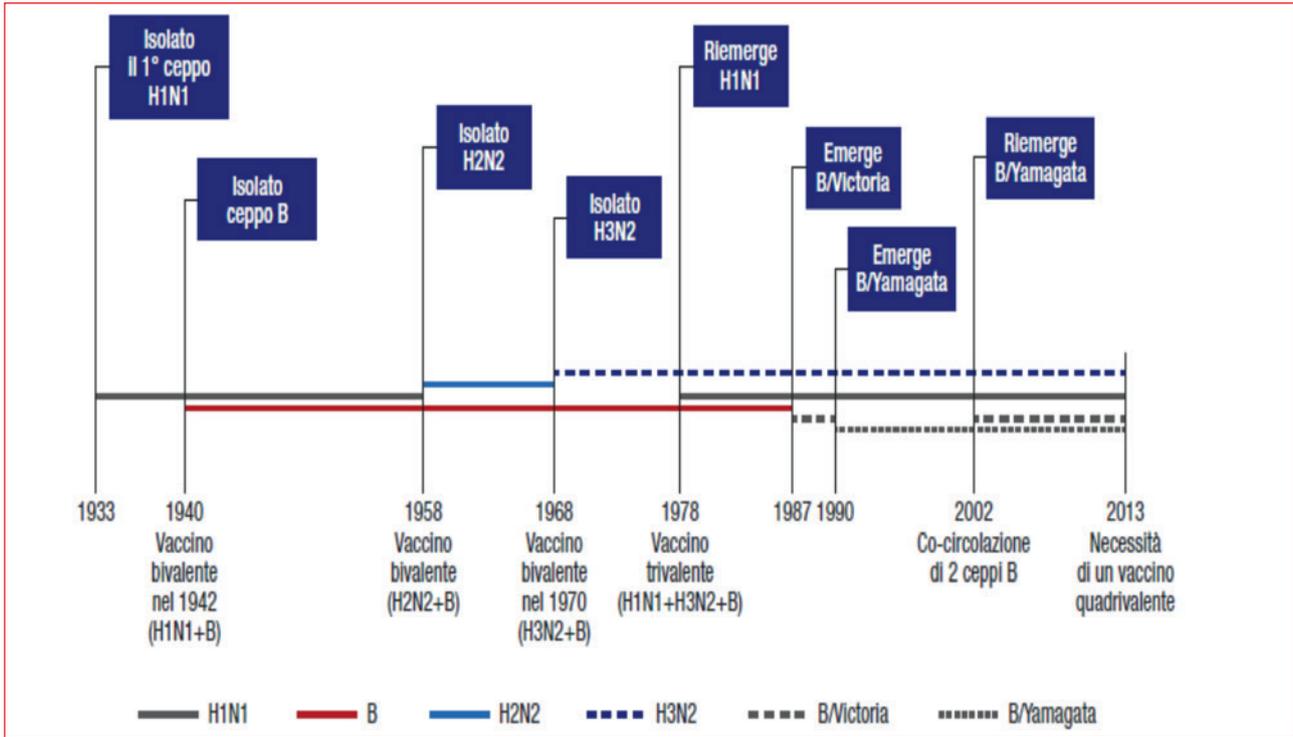


FIGURA 7.

Stagione influenzale e lineage vaccinale raccomandato per il vaccino trivalente. Livello di co-circolazione di ciascun lineage B in Europa.

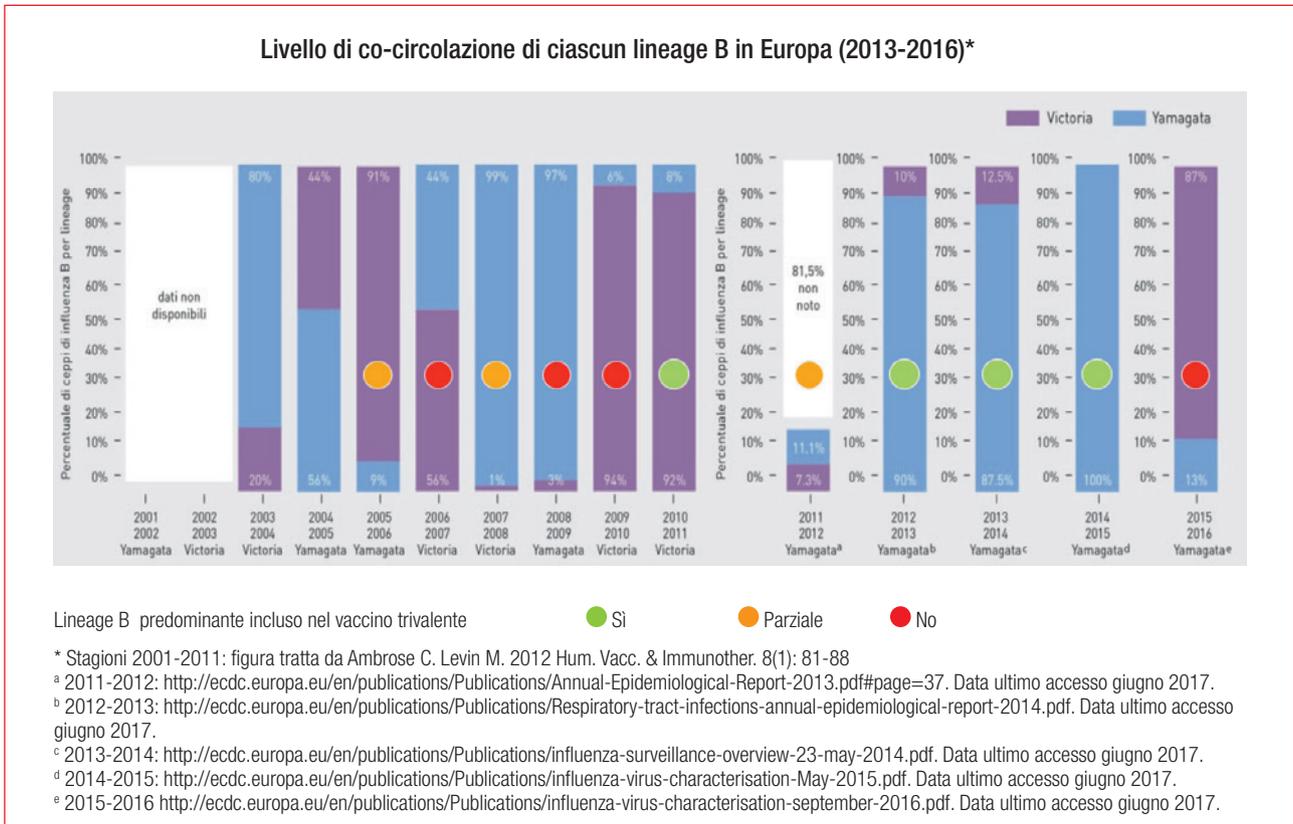
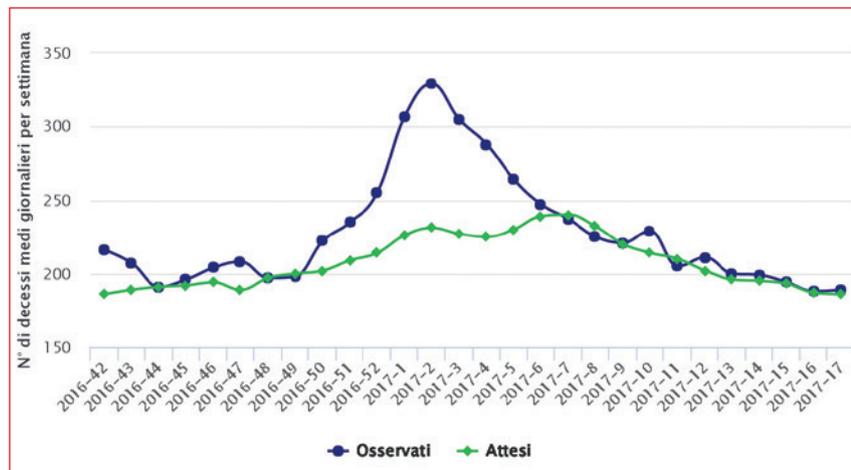


FIGURA 8.

Mortalità (stagione 2016-17) (da FluNews, Rapporto Epidemiologico Settimanale, settimana 17-2017).



questa popolazione è quindi il principale responsabile dell'aggravio del *burden* di malattia in questo gruppo target. In modo particolare se si considera la significativa prevalenza di soggetti con almeno una patologia cronica (la Figura 9 ne illustra la prevalenza suddivisa per fasce di età). Ad esempio, sottolineiamo come dato particolarmente critico la copertura del solo 29% in un'importante malattia cronica come il diabete (Sorveglianza Passi 2012-2014).

L'elenco dei soggetti appartenenti a queste categorie in cui la vaccinazione è raccomandata è ogni anno individuato dalla già citata circolare ministeriale, che riflette le indicazioni dell'OMS (Tab. I).

A supportare l'efficacia della vaccinazione in questo target esiste ormai una mole ingente di studi. Ne vogliamo richiamare alcuni.

Un'estesa metanalisi pubblicata nel 2012, riguardante pazienti immunocompromessi (HIV, trapiantati, oncematologici) ha

dimostrato l'efficacia della vaccinazione nel ridurre l'incidenza di influenza e delle sue complicanze ⁶. Il vaccino è stato generalmente ben tollerato in tutti questi pazienti. Un altro studio prospettico di coorte ha riguardato 800 pazienti affetti da cancro in Israele, in cui si è vista una riduzione significativa del tasso di mortalità tra i pazienti vaccinati ⁷.

Ulteriori studi hanno dimostrato una riduzione di ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta ⁸ o la riduzione del 24% del rischio relativo di stroke in uno studio caso/controllo inglese ⁹.

Ricordiamo infine che l'83% dei casi gravi e dei decessi segnalati dal CDC appartenevano a soggetti con almeno una patologia cronica preesistente ⁶.

Popolazione affetta da diabete

Per molto tempo si è discusso intorno all'efficacia del vaccino tra i pazienti diabetici, particolarmente a causa delle ridotte risposte immunitarie, ipoteticamente riferibili anche allo stimolo vaccinale. Studi atti a valutare l'efficacia sul campo del vaccino influenzale nei diabetici avevano portato a risultati contraddittori ¹¹. Importanti indicazioni sono venute da uno studio recentemente pubblicato ¹². Si tratta di uno studio retrospettivo (basato su un estesissimo database della Medicina Generale inglese – dati forniti da oltre 300 *family practice* – e ospedaliero). Esso ha analizzato dati di oltre 125.000 adulti affetti da diabete tipo 2 nel corso di sette anni, dal 2003 al 2010.

In tale studio sono stati valutati esiti che includevano ospedalizzazione per IMA, stroke, scompenso cardiaco, polmonite e mortalità da tutte le cause. La popolazione oggetto di studio è stata confrontata con una di analoghe caratteristiche, non vaccinata, sebbene la comparazione tra due popolazioni di proporzioni così vaste abbia comportato dei problemi di aggiustamento statistico. Va sottolineato il fatto che la popolazione vaccinata avesse una età media ed un tasso di comorbidità superiori. I risultati di questo studio hanno portato a conclusioni molto rilevanti. Infatti, tutte le associazioni tra vaccino e riduzione del rischio per gli outcome individuati sono state positive, in modo meno significativo solo per l'IMA. Quindi, in questa vastissima coorte di pazienti dia-

FIGURA 9.

Pazienti con almeno una patologia cronica per la quale è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale nella popolazione assistita dai MMG in Italia (da Ruggeri M, Pasqua A, Cricelli I. Prevalenza delle patologie croniche per le quali è raccomandata la vaccinazione nella popolazione assistita dai medici di medicina generale in Italia (in press) www.healthsearch.it).

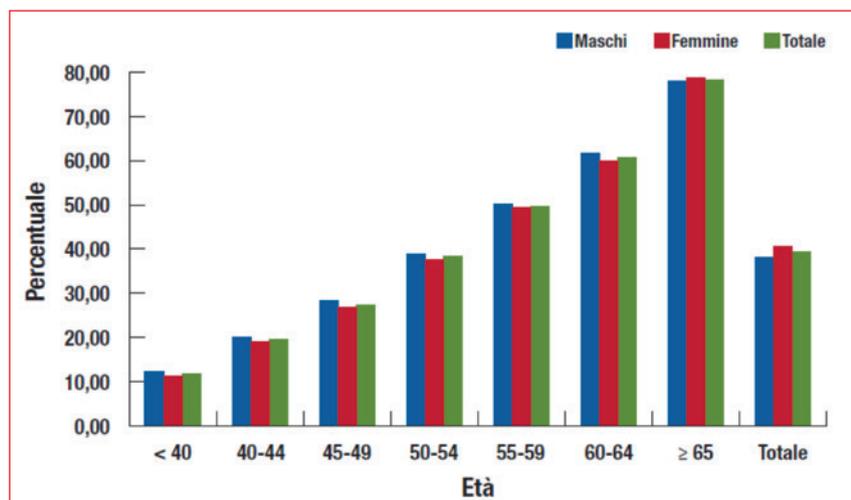


TABELLA I.

Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata.

	Categoria	Dettaglio
1	Soggetti di età ≥ 65 anni	
2	Bambini di età > 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza	<ul style="list-style-type: none"> a. Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopulmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva - BPCO) b. Malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite c. Diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI > 30) d. Insufficienza renale/surrenale cronica e. Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie f. Tumori g. Malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV h. Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale i. Patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici j. Patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari) k. Epatopatie croniche
3	Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale	
4	Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino nel secondo e terzo trimestre di gravidanza	
5	Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti	
6	Medici e personale sanitario di assistenza	
7	Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio	
8	Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori	<ul style="list-style-type: none"> a. Forze di polizia b. Vigili del fuoco c. Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie. d. Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività
9	Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani	<ul style="list-style-type: none"> a. Allevatori a. Addetti all'attività di allevamento, addetti al trasporto di animali vivi, macellatori e vaccinatori, veterinari pubblici e libero-professionisti

betici, si è fortemente dimostrata l'efficacia del vaccino nei confronti di mortalità complessiva e ospedalizzazione.

Altri dati indicano inoltre che l'influenza può accelerare eventi trombotici vascolari acuti nei soggetti diabetici, particolarmente quelli già affetti da cardiopatia ed encefalopatia ischemica ¹⁰.

Razionale per l'uso del vaccino quadrivalente

Come detto, sebbene i virus dell'influenza B vengano classificati come un singolo

tipo, essi di fatto si possono distinguere filogeneticamente in due diversi ceppi. Tale osservazione può essere alla base del fatto che studi effettuati su bambini e giovani adulti dimostrano che tali popolazioni sviluppano immunità naturale nei confronti dell'influenza B più lentamente che non per la A ¹⁴. Questo spiega la maggior incidenza dell'influenza B tra i bambini e i soggetti con meno di 65 anni.

Come già ricordato, in Europa negli ultimi dieci anni in quattro stagioni su otto si è verificato un mismatch tra l'influenza B circolante e i ceppi contenuti nel vaccino.

Questo si è particolarmente verificato nelle stagioni 2005-06 e 2007-08 e recentemente nella stagione 2015-2016.

Basandosi sul burden dimostrato dell'influenza B, la limitata cross-protezione tra i due ceppi circolanti di B e la difficoltà di predire con accuratezza ogni anno quale dei ceppi di influenza B circolerà, è chiaro che l'efficacia dei vaccini influenzali potrà essere potenziata con l'inclusione di entrambi i ceppi di influenza B nei vaccini.

Sulla base di queste evidenze e con lo scopo di aumentare la protezione contro i virus influenzali di tipo B, già dal 2012

FIGURA 10A.

Vaccinazione antinfluenzale in Italia: coperture vaccinali nella popolazione generale (per 100 abitanti). Stagioni 2000-2001/2016-2017 (da Elaborazioni Ministero della Salute - ISS, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome).

Aggiornamento 7 luglio 2017 - n.p. = dati non pervenuti

Regione	2000-01	2001-02	2002-03	2003-04	2004-05	2005-06	2006-07	2007-08	2008-09	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13	2013-14	2014-15	2015-16	2016-17
Piemonte	11,3	12,4	13,9	15,5	15,4	17,2	17,2	17,2	17,9	17,8	16,4	15,7	14,8	14,7	13,5	13,6	14,6
Valle d'Aosta	13,1	13,3	13,8	13,9	13,9	18,0	13,4	15,3	14,8	16,2	15,0	14,8	12,3	12,7	11,9	11,7	12,7
Lombardia	10,4	12,2	13,5	14,7	15,7	16,2	15,3	14,7	15,5	13,2	12,6	13,4	11,4	11,7	11,4	11,6	12,1
P.A. Bolzano	8,7	8,2	9,6	10,9	9,5	12,4	10,7	11,2	11,7	11,5	10,5	9,6	8,1	7,9	8,3	8,8	9,0
P.A. Trento	10,4	10,8	12,4	n.p.	13,4	15,8	15,8	15,1	16,3	16,8	15,2	14,9	13,7	13,8	12,9	12,5	13,9
Veneto	12,1	14,8	n.p.	17,4	n.p.	19,4	17,4	18,5	19,3	20,1	18,2	17,8	15,6	15,7	14,5	14,6	15,8
Friuli Venezia Giulia	18,2	18,8	19,3	23,6	19,7	21,0	0,0	17,9	20,7	15,6	18,7	18,4	16,3	16,9	15,0	15,6	18,1
Liguria	13,0	17,5	20,0	22,0	22,4	24,1	23,8	22,5	23,2	24,1	22,1	21,0	15,8	18,5	15,3	16,1	16,3
Emilia Romagna	16,8	18,0	20,2	21,8	22,3	24,8	24,6	23,4	23,9	22,6	19,2	19,2	16,4	17,0	14,9	15,5	16,2
Toscana	14,6	14,4	16,6	19,4	19,3	22,9	22,9	22,3	22,8	24,9	22,5	22,2	18,5	19,4	16,3	16,5	18,1
Umbria	14,4	15,6	17,2	18,6	18,5	21,2	20,3	20,5	21,8	22,0	21,1	20,9	18,9	19,5	17,8	17,9	18,5
Marche	16,4	17,4	18,5	19,6	19,7	20,8	20,3	19,7	20,8	21,1	18,7	18,4	15,9	16,5	13,5	14,5	15,4
Lazio	10,1	13,9	16,4	17,9	18,3	20,7	20,6	19,4	19,9	20,7	18,9	18,1	16,1	16,5	14,0	14,3	14,9
Abruzzo	12,6	13,8	16,3	18,7	18,5	20,0	20,7	20,4	19,7	19,4	16,5	16,5	13,2	14,7	11,1	12,3	13,7
Molise	17,2	17,9	20,2	22,7	22,4	24,0	23,8	23,3	23,4	24,2	22,6	21,2	14,6	18,1	15,7	13,5	16,4
Campania	10,8	n.p.	16,6	17,0	16,9	18,9	18,8	17,4	18,8	19,5	17,5	18,5	15,2	16,4	13,9	14,0	15,3
Puglia	n.p.	13,0	14,6	16,7	17,5	21,3	21,0	21,0	22,7	24,7	22,5	21,9	17,2	17,8	14,6	14,9	18,1
Basilicata	14,3	14,2	15,4	18,3	17,8	19,9	19,5	20,6	19,4	21,8	19,4	19,4	17,1	16,6	13,5	14,2	15,9
Calabria	6,7	n.p.	10,4	13,8	13,5	16,4	16,7	16,5	17,7	18,1	20,8	24,2	12,7	14,9	13,4	13,7	15,2
Sicilia	n.p.	10,7	14,5	16,4	16,7	18,9	16,0	n.p.	17,7	19,6	17,2	17,1	13,9	15,9	12,8	13,3	15,7
Sardegna	8,9	10,8	12,4	11,8	23,7	15,1	13,3	11,9	14,2	18,5	17,5	16,2	13,4	13,8	12,0	11,1	12,5
Italia	12,6	14,1	15,6	17,5	17,7	19,4	18,6	18,4	19,1	19,6	17,9	17,8	14,9	15,6	13,6	13,9	15,1

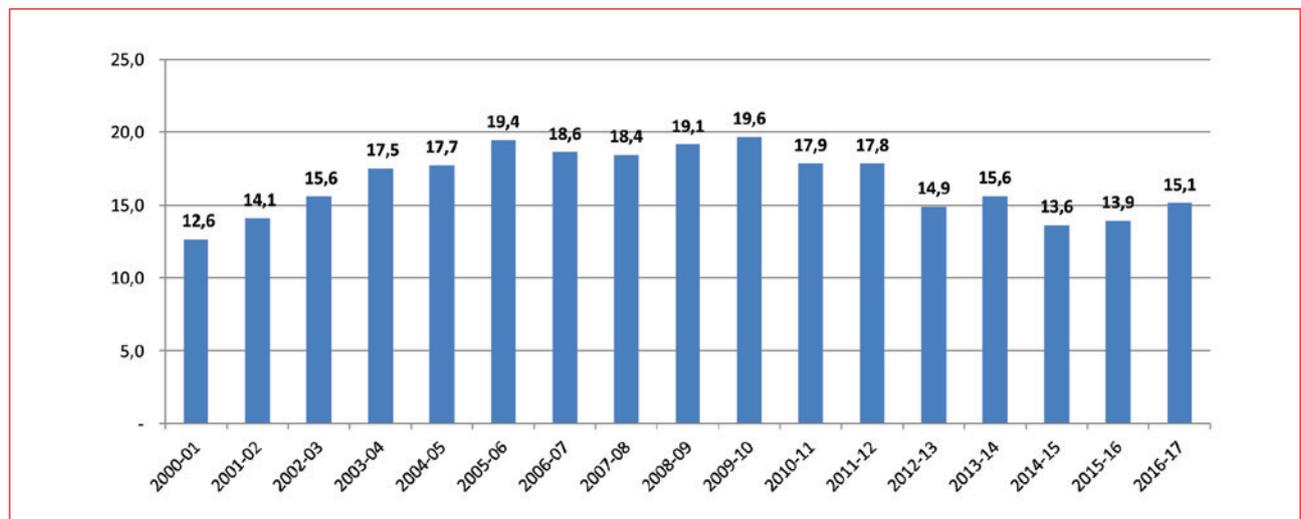
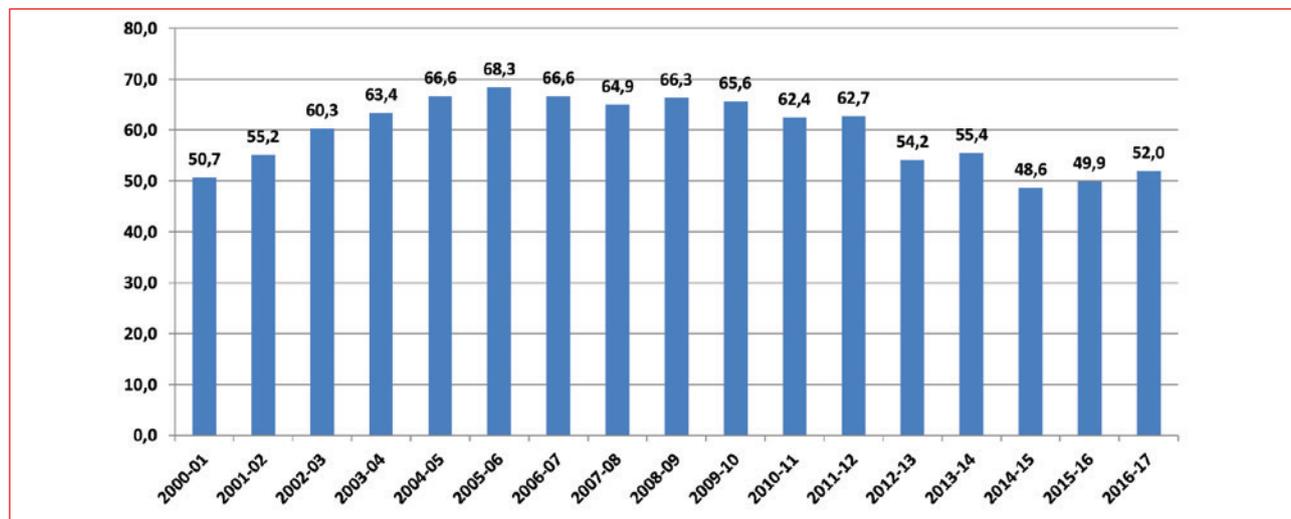


FIGURA 11.

Vaccinazione antinfluenzale in Italia: coperture vaccinali negli anziani (età ≥ 65 anni) (per 100 abitanti). Stagioni 2000-2001/2016-2017 (da Elaborazioni Ministero della Salute - ISS, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome).

Aggiornamento 7 luglio 2017 - n.p. = dati non pervenuti

Regione	2000-01	2001-02	2002-03	2003-04	2004-05	2005-06	2006-07	2007-08	2008-09	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13	2013-14	2014-15	2015-16	2016-17
Piemonte	44,7	48,3	51,5	55,7	55,9	58,8	59,3	58,9	60,7	60,6	57,3	55,0	51,6	51,1	46,3	46,9	48,2
Valle d'Aosta	56,6	54,5	56,0	55,3	54,4	63,1	54,2	61,0	54,5	58,9	55,6	56,2	47,0	48,2	43,5	42,2	44,4
Lombardia	46,7	53,8	58,7	60,9	65,3	64,0	63,1	58,6	61,7	63,1	54,2	57,9	48,2	48,6	46,3	47,7	47,5
P.A. Bolzano	43,3	38,8	46,8	51,1	52,0	55,2	48,0	50,5	50,8	47,7	44,5	42,5	35,8	33,9	36,6	37,8	37,3
P.A. Trento	48,3	50,5	54,6	57,8	60,0	67,6	69,2	64,6	68,0	67,0	61,8	62,2	56,3	55,8	51,9	50,2	53,2
Veneto	60,7	63,5	n.p.	70,9	n.p.	73,2	74,1	70,3	71,6	71,2	67,8	67,1	58,9	58,5	53,4	54,0	55,8
Friuli Venezia Giulia	70,0	71,1	72,2	72,4	72,5	72,1	0,0	64,4	68,1	49,7	62,4	61,8	55,2	56,1	49,0	51,1	54,1
Liguria	42,3	54,2	59,6	62,5	66,1	65,3	67,5	65,6	65,7	65,7	58,0	55,6	41,6	50,4	46,6	45,7	47,3
Emilia Romagna	58,4	61,9	66,5	70,3	73,0	75,1	76,1	73,6	73,7	73,8	63,4	64,7	56,3	57,2	50,0	51,9	52,7
Toscana	51,9	51,7	56,7	61,5	62,2	67,6	70,3	68,5	69,5	71,1	68,8	67,8	58,9	60,2	49,9	52,2	54,8
Umbria	51,7	58,1	59,3	62,2	61,9	65,9	69,0	70,5	74,7	77,5	75,2	74,0	67,9	68,8	61,8	62,8	63,1
Marche	60,8	62,9	65,3	67,1	68,0	68,0	67,1	65,4	66,9	66,5	63,9	62,2	54,9	57,5	46,2	50,1	51,0
Lazio	46,5	60,5	67,5	69,5	71,5	73,3	74,1	68,0	67,9	67,7	64,1	62,2	56,8	56,8	49,5	51,0	51,5
Abruzzo	50,2	53,7	64,0	67,9	70,0	69,9	78,1	72,8	68,4	67,1	60,9	59,7	50,3	54,6	38,5	45,7	48,6
Molise	61,4	61,4	66,9	73,7	72,3	71,4	72,6	73,3	72,3	73,7	65,6	60,5	49,4	59,5	49,0	43,8	52,4
Campania	62,3	n.p.	75,6	72,3	71,9	72,9	73,2	68,2	72,2	63,4	68,8	73,1	61,4	61,3	52,9	52,8	56,7
Puglia	49,0	62,9	64,8	68,4	70,5	75,4	71,5	68,7	73,8	73,0	71,7	69,0	57,2	61,0	48,6	50,8	57,4
Basilicata	42,3	46,7	61,8	69,9	66,4	64,5	71,2	70,7	72,2	72,6	63,6	63,1	58,6	58,0	45,6	47,9	49,8
Calabria	29,7	n.p.	43,9	55,1	59,9	66,3	68,4	65,6	69,8	63,0	55,8	65,6	49,8	56,5	53,3	51,7	57,9
Sicilia	47,8	47,4	61,2	63,8	69,7	67,5	56,4	n.p.	61,0	64,1	61,3	60,2	54,0	56,5	47,4	49,5	52,9
Sardegna	39,4	46,9	52,4	43,9	59,2	56,1	49,3	39,8	49,6	60,9	59,6	57,0	47,3	46,0	40,6	40,0	41,6
Italia	50,7	55,2	60,3	63,4	66,6	68,3	66,6	64,9	66,3	65,6	62,4	62,7	54,2	55,4	48,6	49,9	52,0



l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato lo sviluppo di vaccini quadrivalenti contenenti 2 ceppi di virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 ceppi di virus di tipo B, appartenenti ai due lineages B/Victoria e B/Yamagata¹⁵.

Di fatto, il rationale per il passaggio dal vaccino trivalente a quello quadrivalente oggi è molto simile a quanto avvenuto nel 1977, quando si passò dal vaccino bivalente (A/H3N2 e B) a quello trivalente, con l'aggiunta del ceppo A/H1N1. Oltre a ciò, nelle stagioni in cui la circolazione del B fosse bassa o comunque il ceppo corrispondesse a quello contenuto nel vaccino, la vaccinazione con il quadrivalente porterebbe comunque benefici incrementando nei vaccinati l'immunità per le stagioni successive². L'immunità accumulata può essere più importante per l'influenza B rispetto alla A in virtù del fatto che il drift antigenico è meno rilevante proprio nella influenza di tipo B.

Anche da un punto di vista farmacoeconomico, una recente valutazione che ha interessato 5 Paesi europei (Italia, Francia, Germania, Spagna e Regno Unito), ha dimostrato un significativo risparmio in termini di costi diretti, numero di visite di MMG, giorni di lavoro perduti e ospedalizzazioni che sarebbe conseguente alla sostituzione del vaccino trivalente con quello quadrivalente¹⁶.

Sulla base di queste considerazioni, il vaccino quadrivalente per l'influenza può rappresentare la logica naturale evoluzione per le campagne di vaccinazione influenzale, in linea con quanto riportato nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 che "raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi".

Uno degli obiettivi prioritari di sanità pubblica e delle cure primarie sarà poi quello

di elevare i tassi di copertura anche per la vaccinazione influenzale, che risultano a oggi largamente distanti da quelli raccomandati sia per la popolazione anziana che per i soggetti a rischio (Figg. 10, 11).

I tassi di copertura per i soggetti con meno di 65 anni e affetti da patologie croniche sono ancora nettamente inferiori e che questa categoria potrebbe particolarmente beneficiare da una estensione e da un rafforzamento della copertura immunitaria, un utilizzo del vaccino quadrivalente in tutti questi soggetti risulterebbe auspicabile ed appropriato.

È da considerare infine con cauto ottimismo il fatto che i tassi di copertura negli ultimi due anni stanno lentamente risalendo, invertendo la tendenza negativa degli anni immediatamente precedenti.

Bibliografia

- 1 ECDC Technical Report. *Seasonal influenza vaccination in Europe*. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-europe.pdf>.
- 2 Ambrose SC, Levin MJ. *The rationale for quadrivalent influenza vaccine*. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:81-8.
- 3 Hannoun C. *The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines*. *Expert Rev Vaccin* 2013;12:1085-94.
- 4 Office of National Statistics. *Excess winter mortality in England and Wales 2014/15 and 2013/14*. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20160105170926/http://www.ons.gov.uk/ons/rel/subnational-health2/excess-winter-mortality-in-england-and-wales/2014-15--provisional--and-2013-14--final-/stb-ewm.html>.
- 5 Vitale F, Costantino C. *Influenza vaccination in high risk groups: a revision of existing guidelines and rationale for an evidence-based preventive strategy*. *J Prev Med Hyg* 2016;57:13-8.
- 6 Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. *Influenza vaccination for immunocompro-*

mised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(Suppl 2):72-5.

- 7 Vinograd I, Eliakim-Raz N, Farbman L, et al. *Clinical effectiveness of seasonal influenza vaccine among adult cancer patients*. *Cancer* 2013;119:4028-35.
- 8 Sung LC, Chen CI, Fang YA, et al. *Influenza vaccination reduces hospitalizations for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study*. *Vaccine* 2014;32:3843-9.
- 9 Siriwardena AN, Asghar Z, Coupland CC. *Influenza and pneumococcal vaccination and risk of stroke or transient ischemic attack matched case control study*. *Vaccine* 2014;32:1354-61.
- 10 Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. *Influenza as a trigger for myocardial infarction or death for cardiovascular disease: a systematic review*. *Lancet Infect Dis* 2009;9:601-10.
- 11 Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. *Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and metanalysis*. *BMC Med* 2015;13:53.
- 12 Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. *Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes*. *CMAJ* 2016;188:E342-51.
- 13 Bodewes R, de Mutser G, van der Klis FR, et al. *Prevalence of antibodies against seasonal influenza A and B viruses in children in Netherlands*. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:469-76.
- 14 Ambrose CS, Yi T, Walker RE, Connor EM. *Duration of protection provided by live attenuated influenza vaccine in children*. *Pediatr Infect Disease J* 2008;27:744-8.
- 15 WHO Influenza vaccines. *WHO Position Paper*. *Weekly Epidemiological Rec* 2012;87:461-76.
- 16 Uhart M, Bricout H, Clay E, et al. *Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe*. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:2259-68.