



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

Scarica l'App



NOVITÀ da SIMG



OmniaSalute

www.omniasalute.it

5
2017
VOL. 24

www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Rivista Società Italiana di Medicina Generale

5
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/pacinimedica

www.pacinimedica.it

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

Editoriale

C. Cricelli..... 3

X Report Health Search

Edizione 2017..... 7

Paziente Complesso

Le problematiche del paziente complesso nel setting delle Cure Primarie e della Medicina Generale

L. Petrone, E. Bellini, S. Giustini..... 40

Informazione Nutrizionale

Curare la Salute: un modello di informazione nutrizionale medico-mediat

L. Canciani, A. Fornaro..... 43

Paracetamolo/Osteoartrosi

Paracetamolo e osteoartrosi: "facciamo il punto"

A. Magni, D. Fornasari, F. Lapi, P. Lora Aprile..... 48

Inibitori di Pompa Protonica

Dosaggio di inibitori di pompa protonica per gastroprotezione

J. Sultana, S. Lucchesi, R. Angelica, G. Trifirò..... 52

Sassolino

Medici: bene social, ma senza esagerare

a cura di M. Musto, G. Pesolillo, A. Votino..... 55

Dolore Acuto/Aspirina

Dolore infiammatorio acuto in pazienti a rischio cardiovascolare in terapia con aspirina a basse dosi: una possibile opzione e un'ipotesi suggestiva

D. Fornasari, P. Lora Aprile..... 56

BPCO

BPCO: un nuovo paradigma alla base del trattamento farmacologico

S. Giustini..... 65

FANS

Ancora su FANS e rischio cardiovascolare

G. D'Ambrosio, D. Parretti, A. Medolla..... 71

Progetto CReG

Il progetto CReG nelle cooperative dell'ATS insubria

A. Sessa, C. Della Rosa, G. Scienza, G.M. Clerici, M. Bernasconi, S. Clerici, E. Monti, A.M. Maestroni..... 72

Disfagia

Il problema disfagia nelle cure primarie. Prima parte

C. Rasetti, T. Mastronuzzi, E. Ubaldi..... 77

SPECIALITIES CORNER: Induratio Penis Plastica

Novità terapeutica nella gestione dell'Induratio Penis Plastica: la collagenasi di Clostridium histolyticum

N. Mondaini..... 84

Vaccinazione Antinfluenzale

Vaccinazione antinfluenzale: razionale per l'utilizzo del vaccino adiuvato nella popolazione anziana e fragile

A. Rossi..... **video** 88

HTA: lo standard migliore per definire una tecnologia sanitaria

P. Bonanni..... **video** 92

SPECIALITIES CORNER: Vaccinazione Pneumococcica

La vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale nell'adulto

E. Franco, G.L. D'Alò..... 96

SPECIALITIES CORNER: Ipertensione Arteriosa

Aderenza e continuità terapeutica nell'ipertensione arteriosa: il problema e le possibili soluzioni

M. Volpe..... 104

Aderenza/Continuità Terapeutica

Nota su aderenza e continuità terapeutica nel paziente iperteso: il setting della Medicina Generale

D. Parretti..... 110

SPECIALITIES CORNER: Infezioni Cutanee

Infezioni batteriche cutanee

F. Caroppo, E. Fontana, A. Belloni Fortina..... 111

Ipertensione Arteriosa/Anziano

Trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente anziano in polifarmacoterapia: aspetti clinici e gestionali

G. Aisa, L. Parretti, D. Parretti..... 118

Inseriti Speciali

HS-Newsletter

Istruzioni per gli Autori

Rivista Società Italiana
di Medicina Generale

Scarica l'App





Il portale di educazione sanitaria per i cittadini

a cura della
Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

A screenshot of the OmniaSalute website interface. The header includes the OmniaSalute logo and the text "Il portale di educazione sanitaria a cura della Società Italiana di Medicina Generale". On the right, there is a SIMG logo and the text "SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE". Below the header is an orange navigation bar with links: "Notizie", "La tua salute", "Schede sintetiche", "Falsi miti", and "Contatti". A search bar with the text "Cerca" and a magnifying glass icon is also present. The main content area is divided into several sections. On the left, there is a large image of a human torso with the heart highlighted, titled "Il cuore: cenni di Anatomia – Il ciclo cardiaco" (16 maggio 2017). To the right of this are two smaller articles: "Le patologie delle articolazioni" (15 maggio 2017) and "La prostata" (17 maggio 2017). Below these are two more articles: "La celiachia" (16 maggio 2017) and "Influenza" (22 maggio 2017). On the far right, there is a section titled "PAROLE CHIAVE" with a grid of keywords including: alimentari, alimentazione, allergie, anello vaginale, Antipertensivi, arteriosa, bere, bolo alimentare, cardiaco, cerotto transdermico, ciclo, consigli, crasso, diaframma, diario, Dispositivi intrauterini, farmaci, fegato, fumare, genitali, herpes, infezioni, influenza, informazioni, ipertensione, Ipocolesterolemizzanti, ipoglicemizzanti, mangiare, obesità, pancreas, pasto, paziente, pazienti, peso.



Tributo alla Medicina Generale

Il Nuovo Manifesto della professione

Ritornare alle radici di una storia può essere considerato talvolta come una sorta di nostalgia della memoria, un esercizio di ricerca dei tempi passati, quasi un rifugiarsi nel racconto del tempo e delle storie per sfuggire al presente.

Al contrario vorrei cercare di ripercorre alcuni momenti del passato per leggere il futuro. È una forma di obbligazione dettata dalle particolarità di questo momento della storia del nostro Paese, dell'evoluzione del suo sistema sanitario, del percorso della professione alla quali molti di noi hanno dedicato le loro scelte, nel tempo passato e per costruire il futuro.

La peculiarità del perché e come è nata la SIMG si intreccia con la storia del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), della nostra associazione e assai strettamente con molte delle caratteristiche della Medicina Generale del nostro Paese e del mondo.

Nel 1978 la Medicina Generale in Italia non esisteva.

Un gruppo di medici della mutua italiani decise allora di scrivere un nuovo capitolo per il SSN, appena nato nel 1978.

La Medicina Generale italiana, quando nacque, nacque subito europea, perché in Toscana e nel Chianti, in particolare, si riuniva un gruppo di personaggi che avevano eletto quella parte della Toscana, il Chiantishire appunto, come "buen retiro" di alcuni medici di famiglia inglesi in pensione, tra cui Hugh Faulkner che vi si era trasferito e che li ospitava.

Pochi sanno che questo gruppo di medici inglesi è stato determinante nell'impostazione della legge 833 che istituiva il SSN. Una fotocopia del *National Health Service* (NHS) inglese o quasi.

Posso affermare che fu proprio Hugh Faulkner, uno dei fondatori del *Royal College of General Practitioners*, vecchio *General Practitioner* (Gp) in pensione, che aveva casa in Chianti con la moglie, sua ex infermiera, a suggerire buona parte della struttura del nuovo SSN e della Medicina Generale, insieme ad altri personaggi leggendari come John Horder, John Fry, Denis Pereyra Gray e Michael Hall.

Grazie a loro, alcuni di noi furono messi a parte della storia del *College* inglese e introdotti nella comunità internazionale della Medicina Generale.

Grazie a queste conoscenze segrete, nel luglio del 1982 nacque la SIMG.

Che nacque insieme profondamente italiana, come superamento della mutua e della non specializzazione, e profondamente europea.

La Medicina Generale era in Italia ancora una *non-disciplina*, una professione di accatto, derisa già dal nome stesso *medico della mutua*, una non-professione in cui era possibile avere 7.000 assistiti, lavorare giorno e notte, sette giorni alla settimana (non esisteva la Guardia Medica di oggi, nata in Toscana negli anni '80 come Guardia Comunale), svolgendo – come è successo a me – anche sette lavori diversi insieme.

Nessuno pare ricordarselo, ma l'esclusiva fu voluta fortemente proprio dai fondatori della SIMG che imposero nella legge 833 e poi nel primo contratto la rinuncia a qualunque altro incarico.

Io stesso ho svolto – contemporaneamente – sei diversi lavori all'inizio della mia carriera di mutualista: medico del lavoro, direttore di un laboratorio di analisi, ricercatore e specializzando in ematologia, guardia medica, medico prelevatore a domicilio, sostituto e poi titolare delle mutue e varie altre frattaglie che non ricordo più.

Tutto insieme nella stessa giornata, con 2.300 mutui.

La legge 833 cambiò tutto e dal 1979 diventammo medici di medicina generale. Un nome fastidioso imposto solo perché la dicitura Medicina Generale non fu accettata perché dava fastidio agli internisti di allora, che in un incontro a Torino, guardandoci con malcelato disprezzo, ci ammonirono di non avvicinarsi alla nobile figura della Medicina Interna.

Alcuni sepolcri imbiancati vietarono che sulla targa si scrivesse "Medicina Generale".

Tuttavia grazie a questa straordinaria condizione protetta dagli inglesi, alla lungimiranza di alcuni sindacalisti irrequieti e alla

mia madrelingua inglese, nacque la SIMG, la Medicina Generale italiana, la sua cultura subito moderna, subito ricca di esperienze mutate dal resto d'Europa e subito trasferite in Italia.

Nacquero gli animatori di formazione, la formazione professionale continua, la formazione complementare, la ricerca in Medicina Generale e l'informatica.

Anzi la madre segreta della SIMG fu proprio un gruppo di lavoro che per compilare la prima cartella clinica informatica fu obbligato a scrivere la prima "Job Description" della professione.

"Se non ci fossero gli inglesi, dovremmo inventarli", commentò una notte Aldo Pagni, che proteggeva la nascente Medicina Generale dai rigurgiti della mutua ancora fortemente presenti.

Erano anche i tempi di Alma Ata (chi se la ricorda?).

Una grande occasione quella dichiarazione. Che però ci convinceva poco. Una dichiarazione in cui chi aveva allora il controllo dello sviluppo dei sistemi sanitari, un gruppone misto di OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) composto da inglesi, scandinavi, igienisti e rappresentanti dell'est europeo, saltavano a piè pari la Medicina Generale per proporre un modello di Sanità Pubblica indifferenziato, centrato sui bisogni dei Paesi emergenti, in cui la Medicina Generale fosse però relegata in secondo piano a favore, come scrisse John Fry, della *Primary Health Care*.

Non a caso il Direttore dell'OMS Sud Europa di allora, un finlandese di nome Hannu Vuori, scrisse un articolo minaccioso: "La Medicina Generale nemica o alleata dell'Assistenza Primaria?".

Non aveva dubbi Hannu Vuori: se non sottomessa la Medicina Generale era nemica della Sanità Pubblica.

Un equivoco terminologico nel quale ancora oggi indulgiamo quando parliamo un po' a casaccio di Assistenza Primaria (*Primary Health Care*) e Cure Primarie (*Primary Care*).

Noi siamo medici di medicina generale e delle cure primarie poiché in un sottile distinguo rispetto alla visione paleosociologica della medicina di alcuni igienisti, facciamo parte dell'Assistenza Primaria, ma in quanto professionisti delle Cure Primarie, ne rivendichiamo la leadership, in alternativa a una visione burocratico-statalista centrata sulla gerarchia Regione-ASL-Distretto-medicina convenzionata.

In conclusione: nata negli anni '50 nel Regno Unito, la Medicina Generale italiana, nasce molto inglese grazie all'immediata acquisizione in blocco di tutta l'esperienza e dei documenti inglesi. Nasce in un ancora non risolto abbraccio tra sindacato di provenienza e nuova società scientifica. Un abbraccio a momenti terribile che solo oggi definitivamente, l'8 novembre del 2017, si chiarisce con la richiesta di accreditamento all'Albo Nazionale delle Società Scientifiche italiane.

Dichiariamo concluso oggi il primo ciclo della nostra storia, nell'anno trentacinquesimo dell'Associazione, scrivendo a più mani un Manifesto che partendo dallo stato presente dichiara il nostro programma e il nostro progetto per il futuro.

Un futuro anti corporativo, appartenente a una visione propria di una professione moderna, ricca di tutte le caratteristiche che ne fanno una disciplina medica, pronta a superare l'equivoco di essere divenuta una non specialità nel 1992, quando questo sarebbe stato possibile, a causa della dissennata taccagneria del Governo italiano e non solo, della gelosia delle Regioni che vollero il tirocinio e un diploma regionale piuttosto che la specializzazione. L'Università italiana chiuse il cerchio. Ciò di cui non si poteva appropriare argomentò, non doveva esistere.

Ci sono voluti 35 anni di duro, divertente lavoro.

Con la scrittura di questo Manifesto comincia il secondo ciclo.

Stavolta, tuttavia non commetteremo l'errore di scriverlo da soli, pochi addetti ai lavori per la serie, ragazzo lasciami lavorare ...

Non lo lasceremo ai soliti noti, politici, polemisti per necessità, scrittori di ripetuti e ripetitivi rapporti sanitari, Cassandre della disfatta, economisti in cerca di gloria, scrittori di tutti i documenti, portatori di tutto il sapere, saccenti cultori e depositari di ogni materia sanitaria.

Gli interessati, ma ingenui, autoeletti "maestri di vita", che continuano a pontificare di cose che non conoscono, ma che vogliono comunque controllare e sottomettere, sempre e a tutti i costi, diranno comunque la loro, ma non potranno impossessarsi di questo Manifesto.

Perché stavolta il Manifesto lo scriviamo in bianco, ne intestiamo soltanto le pagine, gli interrogativi, le opportunità, le aspettative, i punti di forza e di debolezza, i disincanti, i timori e le ristrettezze.

Le risorse, le aspettative e i bisogni delle persone, i cittadini sempre evocati, ma dei cui interessi spesso ci dimentichiamo.

Il Manifesto lo affidiamo a chi lo vuole, anzi lo deve compilare, una gigantesca opera aperta, *hortus inconclusus*, esclusiva di tutti e proprietà di nessuno.

Stavolta lo condivideremo nei suoi obiettivi, ma lo affideremo, per obbligazione morale, a chi questo futuro deve vivere, i giovani medici, i futuri medici, i cittadini. Lo affidiamo anche a chi la professione vive da decenni perché vi trasferisca la sua ere-

dità, il segno di una costruzione tenace anche se incompiuta. Ci sarà un sito, un luogo fisico, un luogo condiviso nella rete al quale ciascuno darà il proprio contributo. La traccia è segnata. Che tipo di sistema sanitario, che tipo di professionista, con quali competenze, quali ruoli, quale organizzazione, quali contenuti, quale formazione, quali obiettivi professionali e – solo di conseguenza – quale curriculum di formazione e a chi affidarla, non al contrario!!

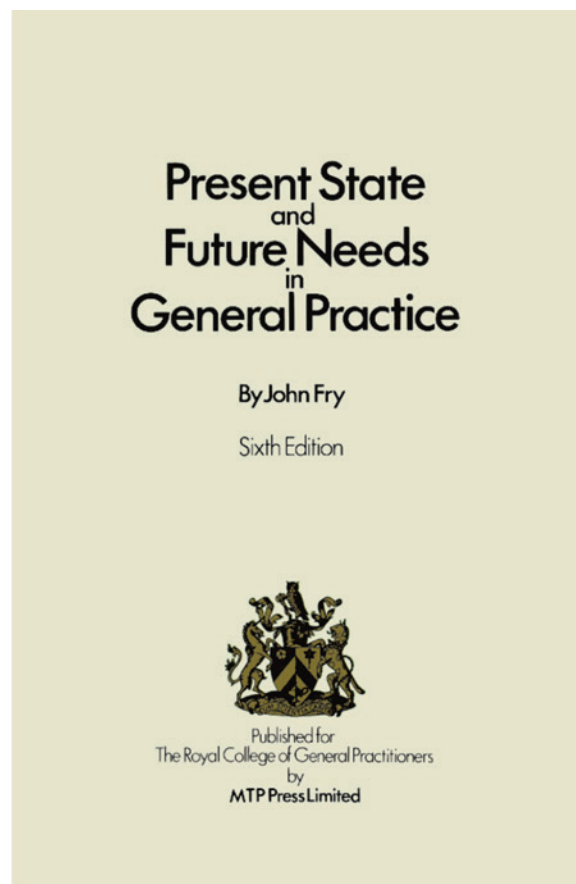
E ancora: quali strumenti, quali criteri di valutazione, come superare la prestazione intesa come output per passare al risultato, alla valutazione qualitativa dell'outcome, del risultato delle cure. "Non siamo tutti uguali, ma vorremmo diventare tutti migliori", è il motto della SIMG.

Quale modello di presa in carico, quale intensità di cura, quale composizione del team delle cure primarie, ricco di funzioni e deburocratizzato.

E infine, quale percorso ci porterà alla liberazione dalla galleria asfissiante dei silos, della spesa farmaceutica fissata per legge e non per efficienza, dei piani terapeutici astrusi, del finanziamento privilegiato dell'elevata intensità per lasciare solo le briciole alla medicina primaria.

C'è e ci sarà di tutto nel nuovo Manifesto della Medicina Generale delle Cure Primarie. Una teoria e una pragmatica libera da preconcetti, senza tabù e senza timori.

Come dicono ancora oggi gli inglesi, un po' decaduti per la verità, ma "se non ci fossero andrebbero comunque inventati", diceva Aldo Pagni.



There is arguably no more important job in modern Britain than that of the family doctor. GPs are by far the largest branch of British medicine. A growing and ageing population, with complex multiple health conditions, means that personal and population-orientated primary care is central to any country's health system. As a recent British Medical Journal headline put it – "if general practice fails, the whole NHS fails". So if anyone ten years ago had said: "Here's what the NHS should now do - cut the share of funding for primary care and grow the number of hospital specialists three times faster than GPs", they'd have been laughed out of court. But looking back over a decade, that's exactly what's happened.

Scritto in inglese ma ben comprensibile in italiano.

Un Manifesto che non dimentichi mai il vecchio monito; qualunque cosa accada siamo medici delle persone e pratichiamo la medicina "Cum Scientia charitas".

Claudio Cricelli

Presidente, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

X REPORT HEALTH SEARCH

ISTITUTO DI RICERCA DELLA SIMG:
SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

edizione 2017



La riproduzione e la divulgazione dei contenuti del presente report sono consentite fatte salvi la citazione della fonte ed il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

© Copyright 2017 by S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)
Via del Sansovino, 179 – 50142 Firenze

Impaginazione e grafica:
Fabio Mazzoni

Finito di stampare nel mese di Novembre 2017

Versione digitale: una copia di questo report è disponibile all'indirizzo: <https://report.healthsearch.it>, sia in versione "dashboard" sia "sfogliabile" digitalmente.

Per informazioni in merito ai dati contenuti nel report contattare l'Istituto Health Search al seguente indirizzo e-mail: info@healthsearch.it

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

Presidente SIMG: Claudio Cricelli

Direttore della Ricerca: Francesco Lapi

Direttore Generale: Iacopo Cricelli

Consulente scientifico: Carlo Piccinni

Analisi Statistiche HS: Elisa Bianchini, Alessandro Pasqua, Serena Pecchioli, Monica Simonetti

Gruppo di lavoro del presente Rapporto

Coordinamento Scientifico: Francesco Lapi, Carlo Piccinni.

Coordinamento Editoriale: Alessandro Pasqua.

Autori: Elisa Bianchini, Ovidio Brignoli, Claudio Cricelli, Iacopo Cricelli, Francesco Lapi, Gerardo Medea, Alessandro Pasqua, Serena Pecchioli, Carlo Piccinni, Monica Simonetti.

Ricercatori del Network "Health Search"

I nostri ringraziamenti vanno in particolare a tutti i medici ricercatori del network Health Search-IMS LPD che partecipano e collaborano al Progetto Health Search con pazienza, senso del dovere, competenza ed interesse (per ragioni legate alla normativa attuale in tema di privacy e riservatezza dei dati non è purtroppo possibile pubblicare l'elenco dei nominativi).

QuintilesIMS

QuintilesIMS (NYSE: Q) è una società leader globale nell'offerta integrata di informazioni e tecnologia per il mondo della salute focalizzata nell'aiutare i propri clienti a migliorare i risultati clinici e scientifici e ottimizzare le performance commerciali. Formatasi dalla merger di Quintiles ed IMS Health, la nuova QuintilesIMS conta circa 50.000 dipendenti che operano in più di 100 paesi. QuintilesIMS fornisce soluzioni che spaziano dalla clinica alle operazioni commerciali offrendo ai clienti una opportunità unica per realizzare appieno il potenziale dell'innovazione e migliorare il mondo healthcare. QuintilesIMS è all'avanguardia nella protezione della privacy dei pazienti ed utilizza dati sanitari per fornire informazioni chiave su patologie e trattamenti in real world evidence. Supporta SIMG garantendo le procedure di trasmissione, archiviazione e manutenzione dei dati afferenti al database HS ed è responsabile della gestione operativa e tecnica del Network dei Ricercatori. Intendiamo ringraziare tale struttura per la collaborazione e il prezioso lavoro che quotidianamente svolge al fine di mantenere attivo il progetto Health Search.

Contributi

Si ringraziano i responsabili delle seguenti Macro-Aree Cliniche e Progettuali SIMG: Dott. Pierangelo Lora Aprile (Fragilità), Dott. Damiano Parretti (Cronicità), Dott. Gerardo Medea (Prevenzione), Dott. Alessandro Rossi (Patologie Acute).

IL NETWORK

I medici e la popolazione in studio

900

MEDICI RICERCATORI

800 RICERCATORI VALIDATI



Popolazione HS sovrapponibile a
popolazione italiana ISTAT

Analisi di "compliance"
circa linee guida e/o
raccomandazioni
clinico-terapeutiche

Rilevazione del dato accurata e
completa sugli aspetti clinici,
diagnostici e terapeutici

Possibilità di confronti
Geografici e Temporal

STUDI EPIDEMIOLOGICI PUBBLICATI SU

RIVISTE SCIENTIFICHE NAZIONALI ED INTERNAZIONALI



atherosclerosis



IL CARICO DI LAVORO

Contatti con i propri assistiti e prestazioni erogate

AUMENTO

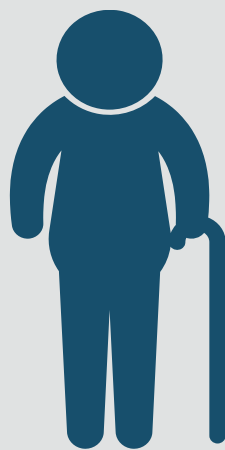
CONTATTI/PAZIENTE/ANNO



2015

AUMENTO CONTATTI
PER RICHIESTA FARMACI
E PRESTAZIONI

2011



37

CONTATTI PER ULTRA 85 ENNI

PATOLOGIE CON MAGGIOR NUMERO DI CONTATTI



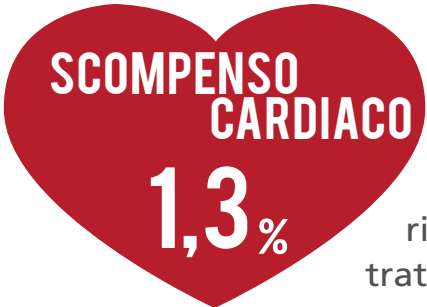
LE PATOLOGIE A MAGGIOR IMPATTO

Prevalenza di malattia e modalità di impiego dei farmaci

Tra i pazienti con Ipertensione (27,4%) nel 2015, l'impiego dei sartani e β bloccanti continua ad essere in crescita a discapito delle altre classi di farmaci che rimangono stabili o in leggera diminuzione.



IPERTENSIONE
27,4%

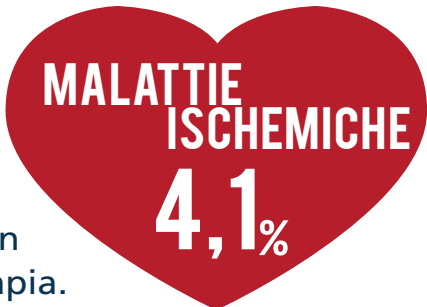


**SCOMPENSO
CARDIACO**
1,3%

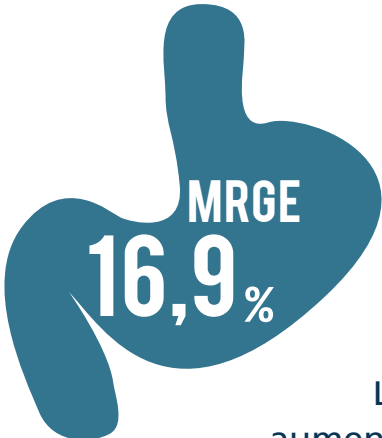
Si osserva un lieve aumento della prevalenza di malattia dal 2005 (0,8%) al 2015 (1,3%).

Le terapie con beta bloccanti e sartani risultano in aumento mentre si riducono i trattamenti con ACE inibitori e glicosidi cardiaci.

La prevalenza delle malattie ischemiche del cuore presenta un lieve aumento nel corso degli ultimi 10 anni (3,2% nel 2005, 4,1% nel 2015). Aumentano i pazienti in trattamento farmacologico per tutte le categorie di farmaci in particolare i pazienti in politerapia.



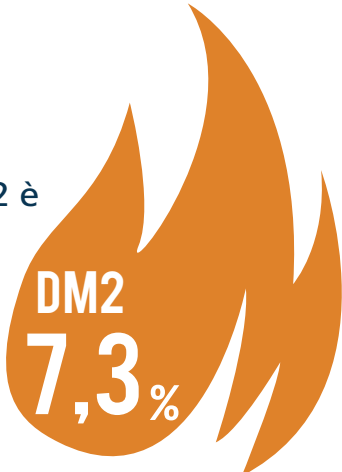
**MALATTIE
ISCHEMICHE**
4,1%



MRGE
16,9%

La prevalenza di MRGE è in forte crescita: dal 5,3% del 2005 al 16,9% del 2015.

La prevalenza di Diabete Mellito di tipo 2 è aumentata dal 5,2% del 2005 al 7,3% del 2015, con un costante incremento dell'impiego dei farmaci ipoglicemizzanti.

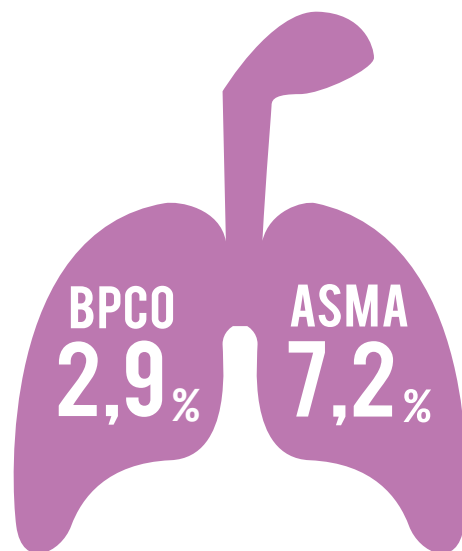


DM2
7,3%

LE PATOLOGIE A MAGGIOR IMPATTO

Prevalenza di malattia e modalità di impiego dei farmaci

La BPCO (2,9%) interessa maggiormente gli uomini ultra 85enni (17,9%), mentre l'Asma (7,2%) i giovani adulti tra i 15 e i 24 anni (10,3% maschi e 7,2% femmine).



A stylized illustration of a brain in a dark blue color. The text 'DEPRESSIONE 5,6%' is written inside the brain.

DEPRESSIONE
5,6%

Nel trattamento della Depressione (5,6%), risultano in calo SSRI e triciclici, mentre sono in aumento gli SNRI.

La prevalenza di Demenza è in continua crescita: dall'1,1% del 2005 al 2,7% del 2015, con valori che arrivano a 22,3% tra le donne ultra 85enni e a 17,0% tra gli uomini ultra 85enni.

A stylized illustration of a brain in a dark blue color. The text 'DEMENTIA 2,7%' is written inside the brain.

DEMENTIA
2,7%

A stylized illustration of a person in a dark green color, shown from the side, holding their lower back with one hand, indicating pain. The text 'OSTEOARTROSI 16,7%' is written on the person's back.

OSTEOARTROSI
16,7%

L'Osteoartrosi (16,7%), negli ultra 85enni (55,9% donne e 44,2% uomini), è trattata sempre di più con corticosteroidi, paracetamolo e oppioidi, si riduce invece il trattamento con FANS.

INDICE

INFOGRAFICA.....	6
1. PREFERAZIONE.....	11
2. ORGANIZZAZIONE DEL REPORT.....	12
3. IL NETWORK DEI MMG.....	13
3.1 MMG attivi e qualità del dato.....	13
3.2 Popolazione di pazienti dei MMG validati.....	13
4. IL CARICO DI LAVORO.....	14
4.1 I contatti con gli assistiti.....	14
4.2 Le prestazioni erogate.....	15
5. LE PATOLOGIE A MAGGIOR IMPATTO SOCIALE.....	16
6. LE RICERCHE DEI MMG RICERCATORI HS (2016-2017).....	35

1. PREFAZIONE

Il Report Health Search anche quest'anno **si presenta in diversi formati: il classico report statico in versione sintetica e la versione dinamica web-based**. Questa pluralità ha lo scopo di raggiungere il maggior numero di fruitori di questo strumento: dai medici di Medicina Generale (MMG) agli epidemiologi, dagli amministratori sanitari ai ricercatori. Infatti, **il Report Health Search consente di scattare una fotografia nitida e obiettiva della Medicina Generale Italiana, scegliendo il punto di osservazione più adeguato alle proprie necessità**; ad esempio selezionando i dati di una o più regioni, oppure individuando il lasso temporale da monitorare o, ancora, specifici gruppi di pazienti.

Le informazioni presenti nelle diverse sezioni del report forniscono **un'analisi sistematica delle diverse sfaccettature dell'operato dei MMG**: dal carico di lavoro, alla prevalenza e management delle patologie a maggior impatto sociale, fino all'attività di ricerca riguardante le tematiche a maggior interesse clinico e scientifico.

Questo documento presenta una sintesi delle principali evidenze emerse dalle analisi realizzate sui dati disponibili dal 2005 al 2015, al fine di favorire una più ampia diffusione dei contenuti di questo strumento.

2. ORGANIZZAZIONE DEL REPORT

Il report è organizzato in diverse sezioni che descrivono il lavoro del MMG nella sua totalità e complessità.

La prima sezione fornisce informazioni sul **network dei MMG Health Search** che costituiscono il pilastro portante del Report stesso.

La seconda sezione descrive **il carico di lavoro in Medicina Generale**. Il nucleo centrale del Report è costituito dalla terza sezione in cui si presenta nel dettaglio **l'epidemiologia delle patologie a maggior impatto sociale e in carico alla Medicina Generale**: patologie croniche e tumori che incidono sull'operato dei MMG. Il quadro epidemiologico presentato all'interno del Report è di estremo valore scientifico, come dimostrato dalle numerose collaborazioni nazionali e internazionali e dagli studi pubblicati nella letteratura scientifica internazionale. In questa sezione il Report, oltre a fornire il quadro epidemiologico di diverse patologie, restituisce informazioni **sul management terapeutico di tali patologie**, descrivendo le scelte prescrittive dei MMG, in termini di molecola e di impiego dei farmaci generici. Un'ultima sezione del Report descrive le più recenti **ricerche condotte proprio dai MMG ricercatori Health Search** che, più di chiunque altro, sono in grado di individuare le problematiche cliniche e terapeutiche di maggior interesse e con un elevato impatto sul Sistema Sanitario Nazionale.



Per le analisi contenute in questo Report sono stati selezionati i pazienti attivi (vivi e non revocati) dal 1 Gennaio 2005 al 31 Dicembre 2015.

3. IL NETWORK DEI MMG

In questa sezione viene illustrato il coinvolgimento dei MMG nel Network Health Search, nonché la qualità dei dati da essi raccolti e dei processi messi in atto per il loro controllo, al fine renderli idonei alla realizzazione di analisi epidemiologiche accurate e attendibili.

3.1 MMG ATTIVI E QUALITÀ DEL DATO

Il coinvolgimento dei MMG ricercatori nel progetto Health Search si può dividere in due fasi ben distinte: (i) dal 2001 al 2003, in cui il numero dei MMG partecipanti è aumentato da 660 a 684 e (ii) dal 2004 al 2014, in cui, dopo una flessione del numero dei MMG partecipanti, si è registrata una crescita fino a raggiungere **885 MMG nel 2015**.

I dati raccolti da questi MMG sono continuamente sottoposti a un processo di validazione, al fine di garantire una numerosità campionaria e un'affidabilità sufficiente per condurre studi epidemiologici. Tale processo prevede sia la verifica della sovrapponibilità tra la popolazione contenuta nel database con quella generale descritta dall'ISTAT, sia il calcolo di un indice complessivo di qualità della registrazione. Sul totale degli 885 MMG partecipanti alla fine del 2015 ne **sono stati validati 800**, ovvero coloro che assicuravano un dato affidabile e rappresentativo della regione di appartenenza. Negli anni di attività di Health Search, **il numero dei medici validati è aumentato progressivamente da 290 del 2003 all'attuale 800**.

Tutte le analisi presentate nel report si riferiscono, pertanto, alla coorte degli 800 MMG validati.

3.2 POPOLAZIONE DI PAZIENTI DEI MMG VALIDATI

La popolazione di soggetti adulti, in carico agli 800 MMG "validati", è pari a **1.075.325 pazienti**.

Confrontando la distribuzione regionale della popolazione Health Search con la popolazione residente in Italia al 01/01/2015 rilevata dall'ISTAT, emerge una sostanziale sovrapposizione tra le due popolazioni. Leggere differenze sono riscontrate solo per Lazio ed Emilia Romagna che risultano leggermente sottorappresentate in Health Search. Al contrario, nel Friuli Venezia Giulia il numero dei pazienti inclusi nel database risulta essere superiore al necessario, probabilmente a seguito dell'ampia partecipazione da parte dei MMG a progetti specifici promossi dalla SIMG e da Health Search. La distribuzione per sesso e fasce d'età della popolazione Health Search risulta **sovrapponibile alla popolazione generale stimata dall'ISTAT**, con un rapporto femmine:maschi che aumenta al crescere dell'età, fino a superare 2:1 tra gli ultra 85enni (2,5% di donne vs. 1,2% di uomini).

4. IL CARICO DI LAVORO

Questa sezione riporta un quadro oggettivo e aggiornato sul carico di lavoro del MMG, inteso **sia come contatti con i propri assistiti, sia come prestazioni erogate**, ossia interventi diagnostico-terapeutici. Occorre precisare che la stima derivante da queste analisi descrive il carico di lavoro dei MMG dovuto dalla sola attività clinica, mentre, con buona probabilità, essa non tiene conto di tutta l'attività burocratica svolta quotidianamente dai MMG e che incide per oltre il 50% sul tempo lavorativo.



Per **"contatti"** si intendono tutte le visite in ambulatorio che terminano con la registrazione di una diagnosi, di una prescrizione farmaceutica, di un'indagine diagnostico strumentale e/o di qualunque altro intervento che il MMG registra nella cartella clinica informatizzata (es. richiesta di visita specialistica, registrazioni di pressione arteriosa, BMI, etc.). Si precisa che la registrazione di una o più diagnosi e/o di una o più terapie nel corso della stessa giornata di ambulatorio per un dato paziente viene considerata come un singolo contatto.

Per **"prestazioni erogate"** si intendono il numero di interventi diagnostico-terapeutici. È stato calcolato il rapporto tra il numero di contatti che culminano con la registrazione di almeno una prestazione (indagine diagnostico-strumentale e di laboratorio, prescrizione farmaceutica, visita specialistica) su 100 contatti effettuati dal MMG (denominatore). Si precisa che la registrazione di due o più richieste di visite specialistiche e/o due o più prescrizioni farmaceutiche nel corso di una stessa visita costituisce un singolo contatto attribuibile alla visita specialistica e uno da attribuire alla prescrizione.

4.1 I CONTATTI CON GLI ASSISTITI

In tutti gli anni osservati si nota **un graduale e costante incremento del carico di lavoro, con un raddoppio tra il 2005 e il 2015** (da 4,6 contatti/paziente/anno nel 2005 a 9,7 contatti/paziente/anno nel 2015). Questo andamento è comune sia tra i pazienti di sesso femminile (da 5,0 contatti/paziente/anno nel 2005 a 10,1 contatti/paziente/anno nel 2015), sia per quelli di sesso maschile (da 4,1 contatti/paziente/anno nel 2005 a 9,7 contatti/paziente/anno nel 2015).

In tutti gli anni considerati (2005-2015) **la maggior parte dei contatti medico-paziente è rappresentata dalle visite di tipo "ambulatoriale" seguite dalla "richiesta di farmaci e prestazioni"**. Il peso delle visite ambulatoriali sul totale dei contatti medico-pazienti è diminuito progressivamente negli ultimi anni, andando dal 74% del 2011 al 54% del 2015.

A questo andamento si contrappone **la quota di contatti per effettuare una richiesta di farmaci e prestazioni, che è aumentata considerevolmente dal 17% del 2011 al 37% del 2015**. Infine, le visite domiciliari, così come le telefonate al paziente o altri tipi di prestazioni (es. consultazione cartelle cliniche) rappresentano una percentuale più bassa del carico di lavoro complessivo del MMG in tutti gli anni considerati.

Il numero medio di contatti annuali registrati nel 2015, stratificato per fasce di età e sesso, **cresce all'aumentare dell'età dei pazienti in entrambi i sessi**, fino a raggiungere 23,9 contatti/paziente/anno per gli uomini ultra 85enni e 22,0 contatti/paziente/anno per le donne della stessa fascia d'età. Inoltre, mentre il numero di contatti/paziente/anno delle donne è superiore a quello degli uomini nelle fasce d'età più giovani, dopo i 74 anni si osserva un'inversione, con gli uomini che fanno registrare un maggior numero di contatti rispetto alle donne.

L'analisi per area geografica indica **un numero di contatti maggiori per i MMG che operano nel Centro-Sud** (in particolare, Umbria e Puglia per l'anno 2015) e **nelle Isole** (Sicilia).

4.2 LE PRESTAZIONI EROGATE

La distribuzione del carico di lavoro in funzione della tipologia di prestazioni erogata rimane costante in tutto il periodo considerato (2005-2015). Nel 2015 le richieste di prescrizioni farmaceutiche rappresentano il 63% dei contatti, seguite dalle richieste di indagini diagnostico-strumentali e di laboratorio (25%) e dalle richieste di visite specialistiche (12%).

Tra le **patologie che hanno generato il maggior numero di contatti, l'ipertensione non complicata** è quella maggiormente rappresentata (19,7% dei contatti totali nel 2015), seguita dal **diabete mellito di tipo II** (6,8%), dalla **dislipidemia** (4,9%) e dalla **Malattia da Reflusso Gastro Esofageo** (4,5%).

5. LE PATOLOGIE A MAGGIOR IMPATTO SOCIALE

Questa sezione riporta l'epidemiologia delle principali patologie croniche con un elevato impatto sociale in carico alla Medicina Generale Italiana. Diversamente dagli studi epidemiologici basati su specifiche raccolte dati e da quelli che impiegano flussi sanitari di carattere amministrativo, come le schede di dimissione ospedaliera (SDO), i dati contenuti nel database Health Search consentono di mappare le patologie croniche in maniera completa e continuativa, a prescindere dalla manifestazione o meno di un evento acuto con conseguente ricorso alla struttura ospedaliera. Inoltre, essi consentono di descrivere nel dettaglio tutte le dinamiche assistenziali del territorio. **Queste informazioni, pertanto, rappresentano un importante strumento di politica ed economia sanitaria, in quanto, consentono di conoscere la distribuzione di una determinata patologia a livello territoriale e, di conseguenza, permettono di stimare il consumo di risorse e il relativo carico di spesa.** Oltre a fornire il quadro epidemiologico aggiornato, per ogni condizione clinica presa in considerazione **si analizzano le scelte prescrittive operate dal MMG, in termini di molecola impiegata e ricorso ai farmaci generici, al fine di giungere a valutazioni sull'appropriatezza di impiego dei farmaci e sulla sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.**



PER OGNI PATOLOGIA SONO STATE ANALIZZATE:

Prevalenza "lifetime" di patologia standardizzata per fasce d'età e stratificata per sesso dal 2005 al 2015. Essa misura la proporzione cumulativa di individui di una popolazione che, entro la fine di un dato periodo di osservazione, ha avuto una diagnosi di patologia.

Prevalenza d'uso di farmaci per la specifica patologia. Essa viene calcolata dividendo il numero di soggetti che, nel corso dell'anno di osservazione, hanno ricevuto una prescrizione di un determinato farmaco per il totale dei pazienti affetti dalla patologia considerata nell'anno

Quota di prescrizione del generico calcolata come % delle DDD prescritte ai pazienti affetti da una data patologia, distinguendo tra prescrizione del farmaco generico (intesa anche come prescrizione del solo principio attivo) e quella del farmaco branded.

Di seguito sono riportati i principali dati epidemiologici rilevati per singola patologia.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

PREVALENZA (2015)

27,4%

TREND 2005 - 2015

Crescente: dal 19,7% nel 2005 al 27,4% nel 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Maggiore prevalenza in alcune regioni del Sud, in particolare Campania (30,8%), Calabria (30,1%) e Sicilia (29,6%), nonché in alcune del Nord, come Liguria (29,9%) ed Emilia Romagna (29,3%).

DIFFERENZE DI GENERE

Maggiore prevalenza nelle donne rispetto agli uomini (29,8% vs. 28,9%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Relazione positiva tra aumento dell'età e aumento della prevalenza, con il picco nella fascia 75-84 anni per gli uomini (65,8%) e nella fascia degli ultra 85enni per le donne (69,3%).

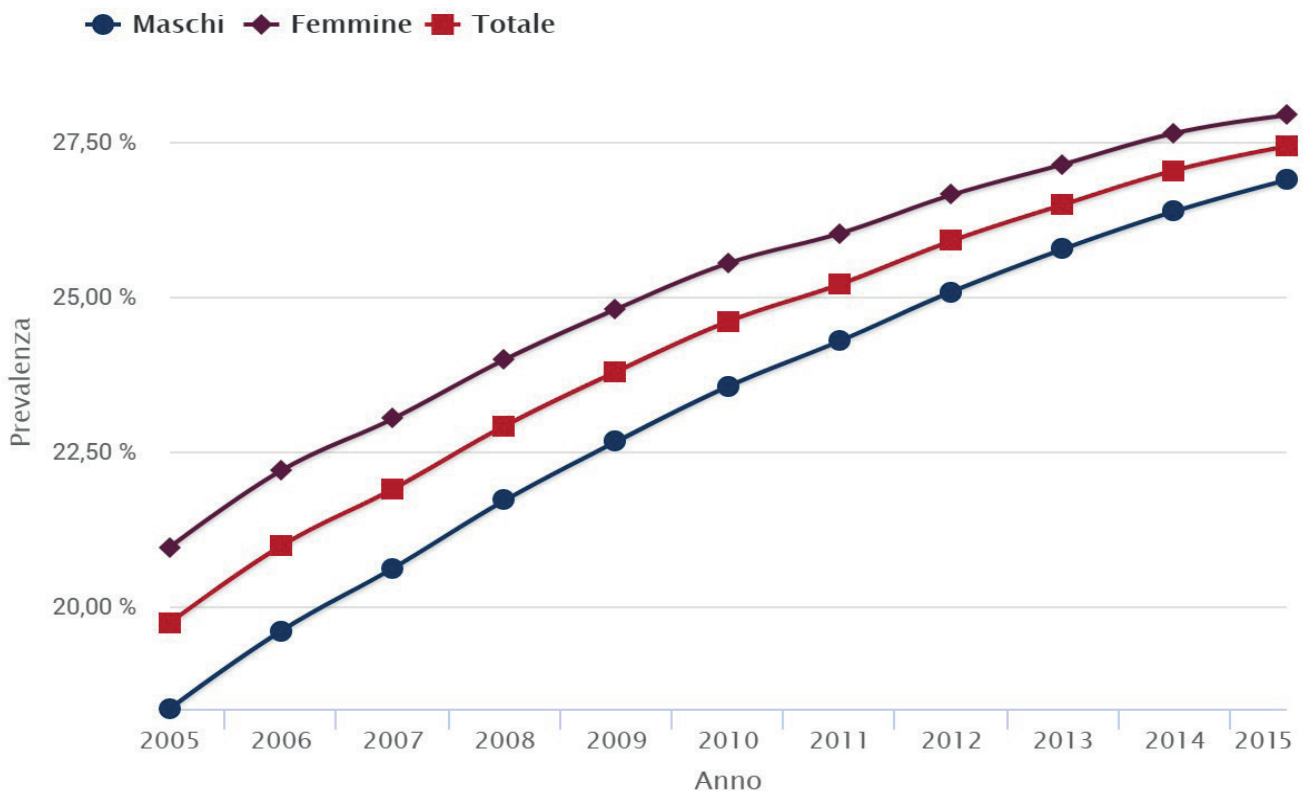
PREVALENZA USO FARMACI

Trend in crescita dal 2005 al 2015 per sartani e beta bloccanti, mentre le altre classi di farmaci presentano una leggera diminuzione. Gli ACE inibitori rappresentano la classe di farmaci maggiormente prescritta (35,9%), seguiti da sartani (31,9%) e da beta bloccanti (35,9%). Le classi meno prescritte, invece, sono risultate i calcio antagonisti (21,1%), i diuretici (18,4%) e gli alfa bloccanti (5,4%).

QUOTA GENERICI

Quota di generici in crescita per tutte le classi di farmaci. Nel 2015 essa era pari al 28,9% per i beta bloccanti, al 26,3% per gli ACE Inibitori, al 20,0% per i calcio antagonisti, al 19,1% per gli alfa bloccanti, al 13,1% per i diuretici e all'11,8% per i sartani.

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI IPERTENSIONE ARTERIOSA: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)



ICTUS ISCHEMICO

PREVALENZA (2015)

4,1%

TREND 2005 - 2015

In netta crescita, andando dall'1,8% nel 2005 al 4,1% nel 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Alcune regioni del Centro Nord presentano stime più alte di ictus ischemico, in particolare la Valle d'Aosta (10,1%), l'Emilia Romagna (5,7%), il Veneto (5,3%), e la Liguria (5,0%).

DIFFERENZE DI GENERE

Il sesso maschile presenta stime di prevalenza superiori al sesso femminile (4,2% vs. 3,9%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Aumento della prevalenza all'aumentare dell'età, raggiungendo il massimo negli ultra 85enni, sia tra i maschi (21,9%), che tra le femmine (17,0%).

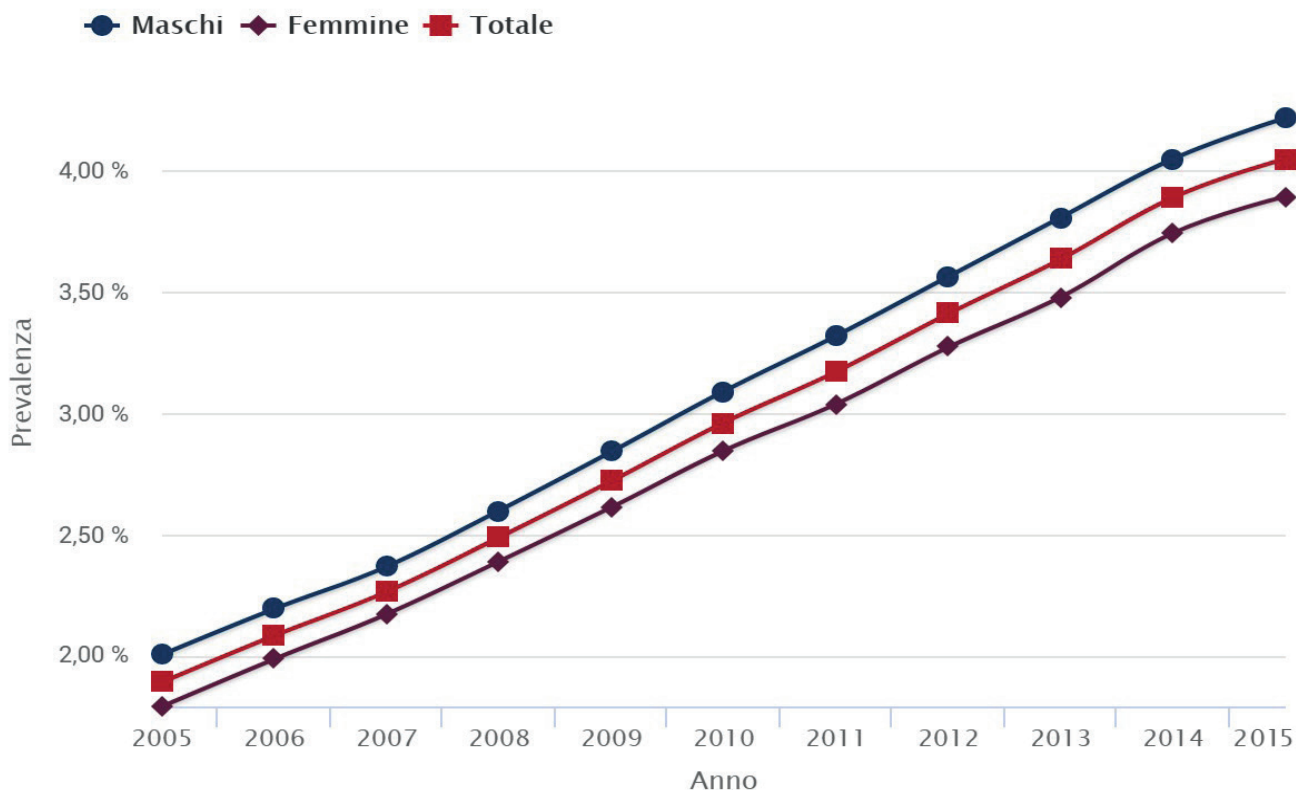
PREVALENZA USO FARMACI

Sostanziale stabilità per i farmaci antipertensivi e antitrombotici, con valori superiori al 70% sul totale dei soggetti con diagnosi di ictus. Tra il 2005 e il 2015 si è osservato, inoltre, un aumento nell'uso della politerapia (25,4% nel 2005 vs. 41,7% nel 2015). Tale andamento è da imputare principalmente all'uso crescente di ipolipidemizzanti (31,9% nel 2005 vs. 54,1% nel 2015).

QUOTA GENERICI

Quota di generici in crescita per tutte le classi di farmaci. Nel 2015 questa era pari al 35,4% per gli antipertensivi, al 27,5% per gli ipolipidemizzanti e all'11,1% per gli antitrombotici.

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI ICTUS ISCHEMICO: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)



MALATTIE ISCHEMICHE DEL CUORE

PREVALENZA (2015)

TREND 2005 - 2015

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

DIFFERENZE DI GENERE

DIFFERENZE DI ETÀ

PREVALENZA USO FARMACI

QUOTA GENERICI

4,1%

Leggera crescita: dal 3,2% del 2005 al 4,1% del 2015

Presenti differenze tra le diverse regioni, con valori più elevati in Campania (5,8%), Sicilia (4,8%), Emilia Romagna (4,5%), Calabria (4,4%) e Lazio (4,1%).

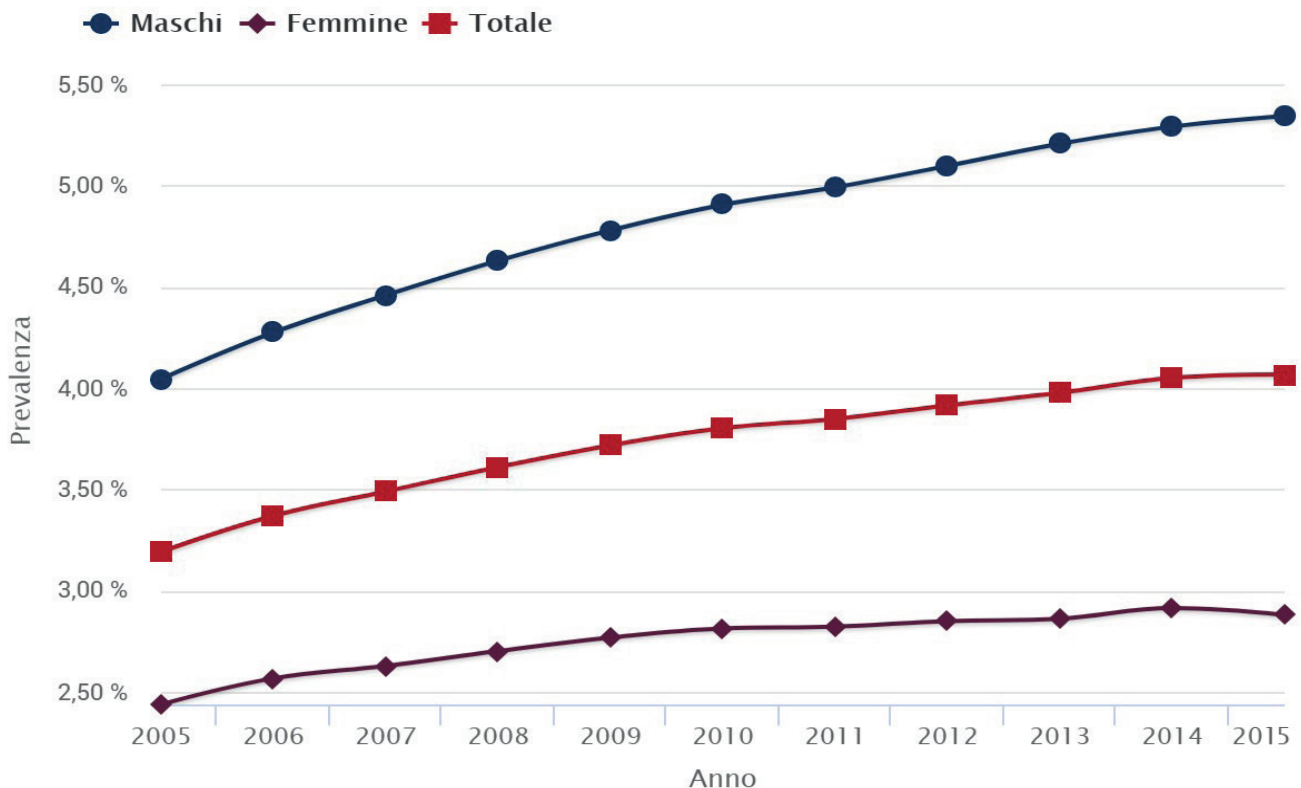
Valori molto più elevati nei maschi rispetto alle femmine (5,3% vs. 2,9%).

Incremento della prevalenza all'aumentare dell'età, sia per i maschi sia per le femmine. Il picco di prevalenza si registra tra i maschi ultra 85enni (20,7%).

Leggero aumento tra il 2005 e il 2015 per antipertensivi (dall'82,8% all'85,4%) e per antitrombotici (dal 74,0% al 77,5%). Un aumento più marcato si riscontra, invece, nell'uso di ipolipidemizzanti che variano dal 49,3% del 2005 al 66,7% del 2015, con conseguente aumento della politerapia che aumenta dal 42,8% nel 2005 al 58,7% nel 2015.

Nel 2015 la quota dei generici era pari al 36,9% per gli antipertensivi, al 19,0% per gli ipolipidemizzanti e al 9,0% per gli antitrombotici.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI MALATTIE ISCHEMICHE DEL CUORE:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)**



SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO

PREVALENZA (2015)

1,3%

TREND 2005 - 2015

Lievemente in crescita: da 0,8% del 2005 all'1,3% del 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Valori più elevati in diverse regioni del Nord, in particolare, Emilia Romagna e Toscana (1,7% ciascuna), Friuli Venezia Giulia e Liguria (1,6% ciascuna).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime analoghe sia negli uomini sia nelle donne.

DIFFERENZE DI ETÀ

La prevalenza aumenta notevolmente all'aumentare dell'età per entrambi i generi: tra i 75-84enni (5,6% tra i maschi vs. 4,4% tra le femmine), e tra gli ultra 85enni (12,3% tra i maschi vs. 10,7% tra le femmine).

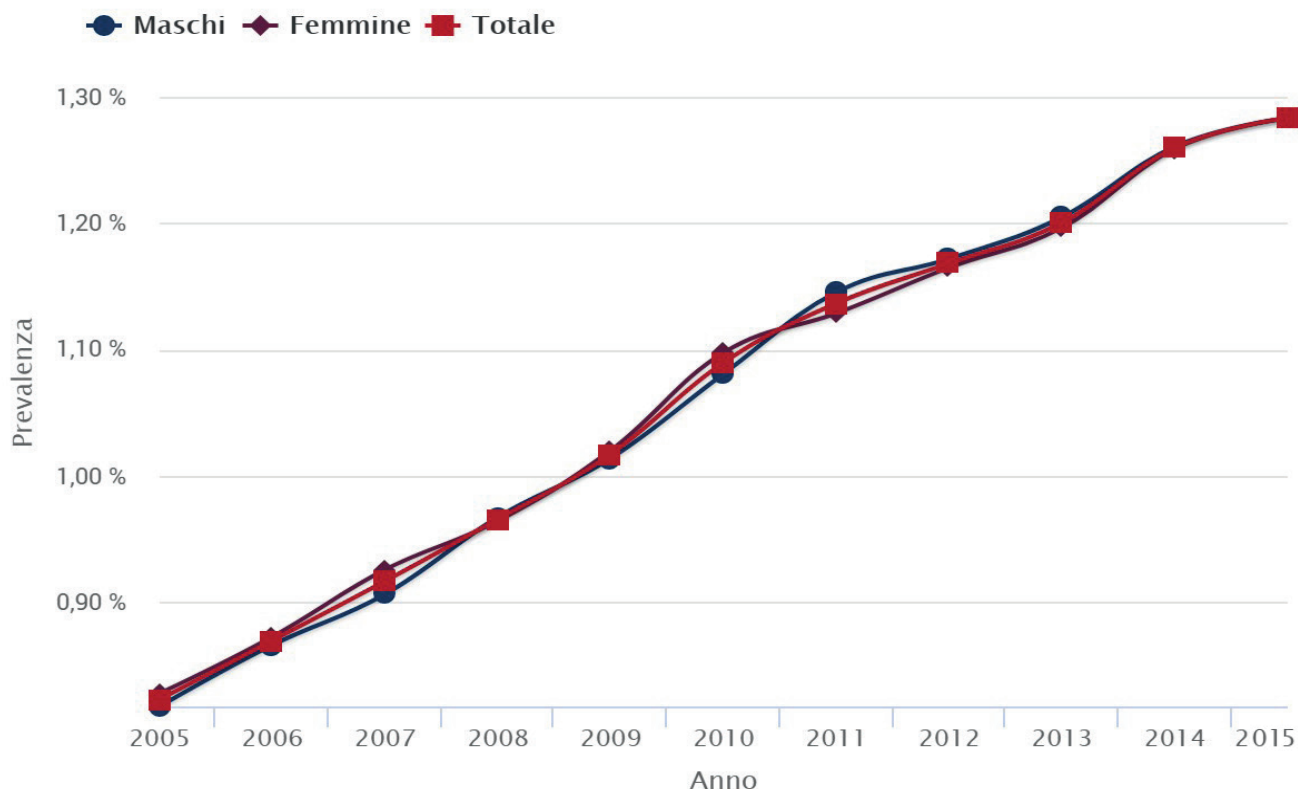
PREVALENZA USO FARMACI

Tra il 2005 e il 2015 diuretici, beta bloccanti e sartani sono risultati in crescita, mentre glicosidi e ACE inibitori in costante calo. La classe di farmaci maggiormente impiegata è stata quella dei diuretici (71,9%), seguiti dai beta bloccanti (59,1%), dagli ACE inibitori (41,8%). Sartani e glicosidi, invece, vengono prescritti a una quota minore di pazienti: rispettivamente al 28,1% e 15,1% dei pazienti.

QUOTA GENERICI

La quota di generici nel 2015 è stata del 36,3% per i beta bloccanti, seguita dal 30,4% per gli ACE inibitori, dal 19,9% per i diuretici e dal 16,40% per i sartani. Mentre, per i glicosidi cardiaci non sono disponibili farmaci generici.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)**



DIABETE MELLITO TIPO 2

PREVALENZA (2015)

7,3%

TREND 2005 - 2015

Trend crescente: dal 5,2% del 2005 al 7,3% del 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Gradiente geografico, con un aumento progressivo delle stime andando dal Nord verso il Sud. Le regioni a più alta prevalenza sono risultate la Calabria (9,2%) e la Sicilia (8,9%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime più elevate negli uomini rispetto alle donne (8,0% vs. 6,6%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente al crescere dell'età sia per i maschi sia per le femmine, con un picco nella fascia 75-84 anni (23,8% tra i maschi e 18,9% tra le femmine) e una successiva riduzione negli ultra 85enni.

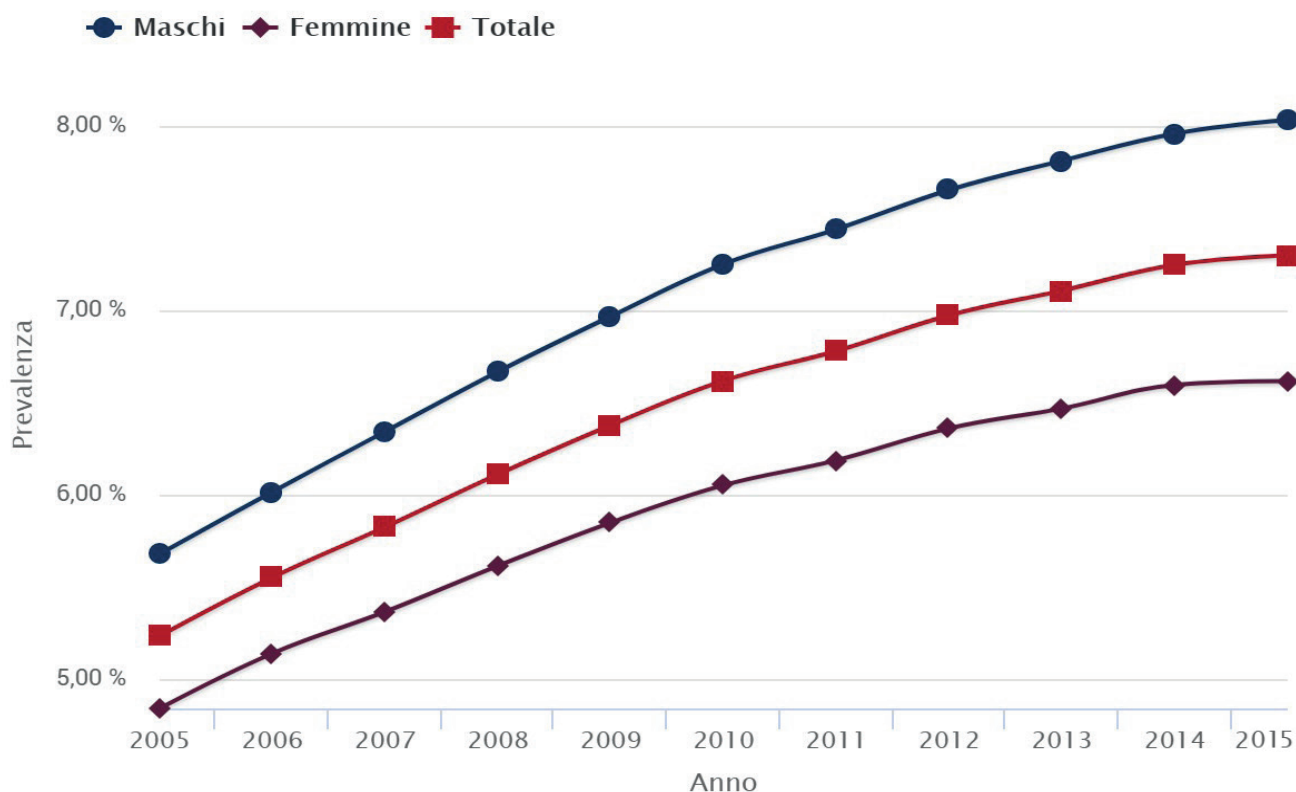
PREVALENZA USO FARMACI

Importante aumento nella prevalenza d'uso di metformina (25,9% nel 2005 vs. 46,2% nel 2015), accompagnata da una riduzione delle sulfaniluree (42,3% nel 2005 vs. 18,0% nel 2015); tutti gli altri farmaci antidiabetici mostrano un costante aumento tra il 2005 e il 2015. Le insuline nel 2015 sono state prescritte al 15,5% dei pazienti con diabete, mentre la repaglinide all'8,2%, i DDP4 al 5,9% e i glitazoni al 4,2%.

QUOTA GENERICI

La quota di farmaci generici nel 2015 è stata pari al 50,2% delle prescrizioni di repaglinide, al 41,3% di quelle della metformina, al 18,9% delle sulfaniluree e al 6,4% dei glitazoni. Per insuline e DDP-4, invece, i generici non sono disponibili sul mercato.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI DIABETE MELLITO TIPO 2:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)**



BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)**PREVALENZA (2015)**

2,9%

TREND 2005 - 2015

Trend crescente: dal 2,2% del 2005 al 2,9% del 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Valori più elevati nel Sud. La regione con la prevalenza più elevata è risultata la Campania (4,1%), seguita da Basilicata (4,0%) e da Molise e Abruzzo (3,7% ciascuna).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime sensibilmente maggiori negli uomini rispetto alle donne (3,5% vs. 2,4%).

DIFFERENZE DI ETÀ

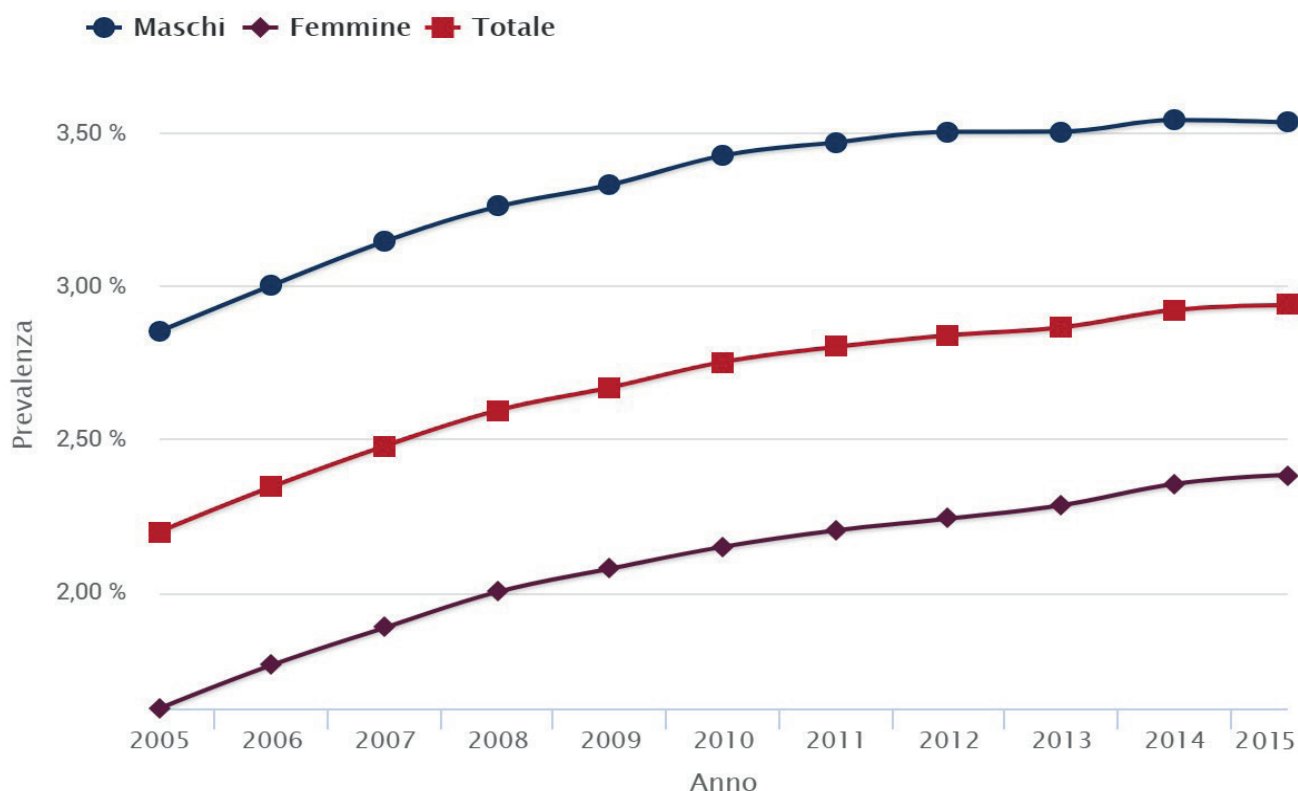
Valori crescenti all'aumentare dell'età, con un netto incremento nel sesso maschile che raggiunge il picco negli ultra 85enni (17,9%), mentre per le donne il picco massimo di prevalenza è pari a 8,6%, sempre tra le ultra 85enni.

PREVALENZA USO FARMACI

La prevalenza dei broncodilatatori è aumentata dal 33,4% del 2005 al 37,6% del 2015, mentre le associazioni adrenergici/corticosteroidi inalatori sono aumentate fino al 2010 (32,7%), per poi calare negli anni successivi e raggiungere il 29,6% nel 2015. Gli antileucotrieni, in tutto il periodo considerato, sono rimasti costanti, con valori attorno al 2%, al contrario, sono calati drasticamente i corticosteroidi in monoterapia (dal 26,1% del 2005 al 21,3% del 2015) e le xantine (dal 16,0% del 2005 al 5,5% del 2015).

QUOTA GENERICI

Per la BPCO sono disponibili pochissimi prodotti generici, pertanto, le quote di prescrizione di generici sono esigue: nel 2015 la quota di generici dei broncodilatatori era pari all'1,1% e dei corticosteroidi inalatori allo 0,5%). Fanno eccezione gli antileucotrieni, il cui impiego per il 15,7% ha riguardato prodotti generici.

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI BPCO: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)

ASMA BRONCHIALE

PREVALENZA (2015)

7,2%

TREND 2005 - 2015

Netta crescita tra il 2005 (3,3%) e il 2015 (7,2%).

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Elevata variabilità geografica nelle stime di prevalenza: la regione con la prevalenza più elevata è risultata la Campania (13,6%), seguita da Abruzzo e Molise (7,9%), Sicilia (7,7%) e Liguria (7,5%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime maggiori nelle donne rispetto agli uomini (7,9% vs. 6,5%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Per gli uomini esiste una relazione inversa all'aumentare dell'età, andando da 10,3% nella fascia 15-24 anni a 4,7% negli ultra 85enni. Invece, tra le donne la prevalenza presenta variazioni inferiori al variare della fascia d'età e risulta massima tra 55 e 64 anni (8,6%).

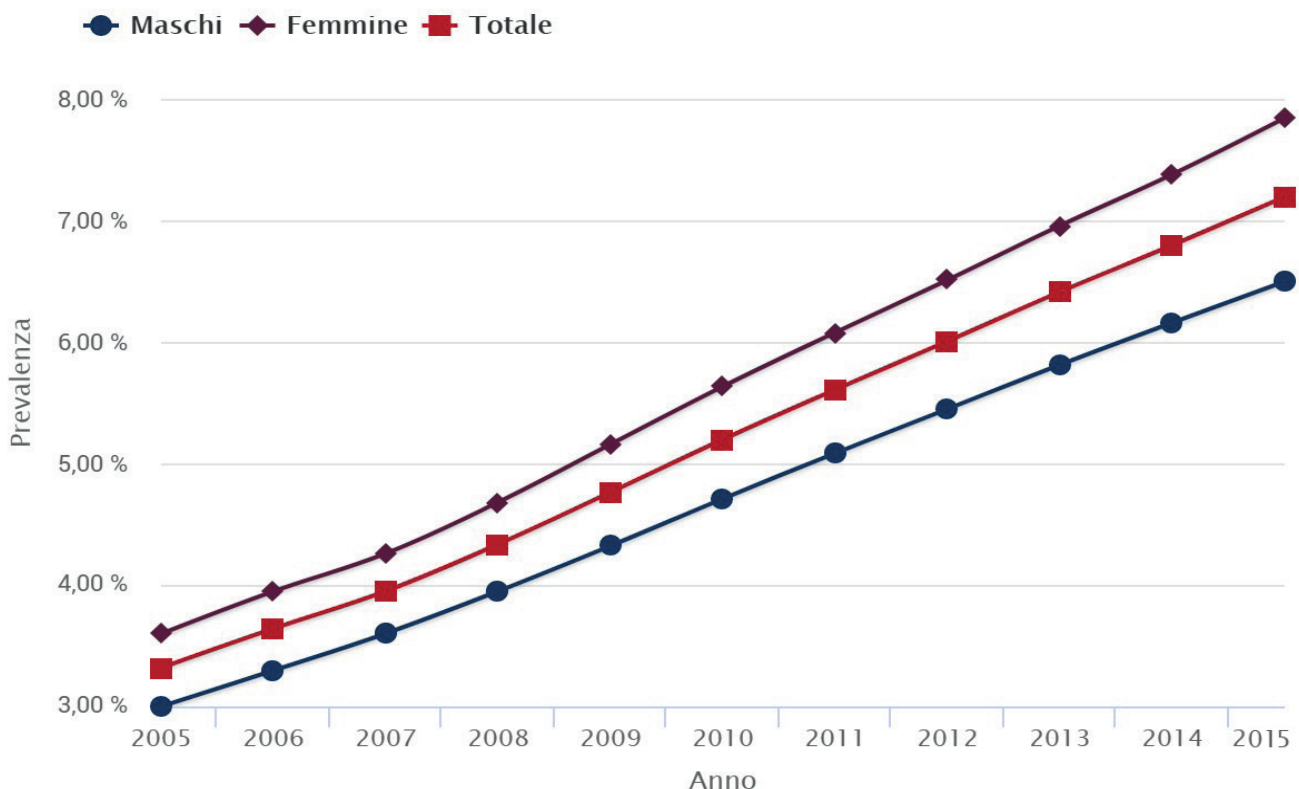
PREVALENZA USO FARMACI

Lieve aumento dal 2005 al 2009, sia per le associazioni adrenergici/corticosteroidi inalatori (da 23,3% del 2005 a 26,2% del 2009), sia per i broncodilatatori (da 28,3% del 2005 a 25,0% del 2009). Dal 2009 al 2015, invece, queste classi di farmaci calano, per arrivare a 22,4% per le associazioni e 18,9% per i broncodilatatori. Tutte le altre terapie, calano progressivamente tra il 2005 e il 2015.

QUOTA GENERICI

Per l'asma, sono disponibili, ad oggi, solo pochissimi generici, per tale motivo nel 2015 solo l'1,2% delle prescrizioni di broncodilatatori e lo 0,4% di quelle di corticosteroidi inalatori riguardava farmaci generici. La quota di generici di antileucotrieni, invece, nel 2015 era pari al 16,1%.

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI ASMA BRONCHIALE: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)



DEPRESSIONE

PREVALENZA (2015)

5,6%

TREND 2005 - 2015

Trend crescente: dal 3,1% del 2005 al 5,6% del 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Si riscontra un gradiente geografico con stime più alte nel Centro-Nord, rispetto al Sud, a eccezione della Campania e della Sicilia. Le regioni con le prevalenze più elevate sono state: Emilia Romagna (7,9%), Liguria (7,5%), Campania (7,5%) e Toscana (7,3%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime sensibilmente maggiori nelle donne rispetto agli uomini (7,4% vs. 3,7%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente all'aumentare dell'età. Il picco di prevalenza si registra tra gli ultra 85enni, sia maschi (9,2%) che femmine (13,9%).

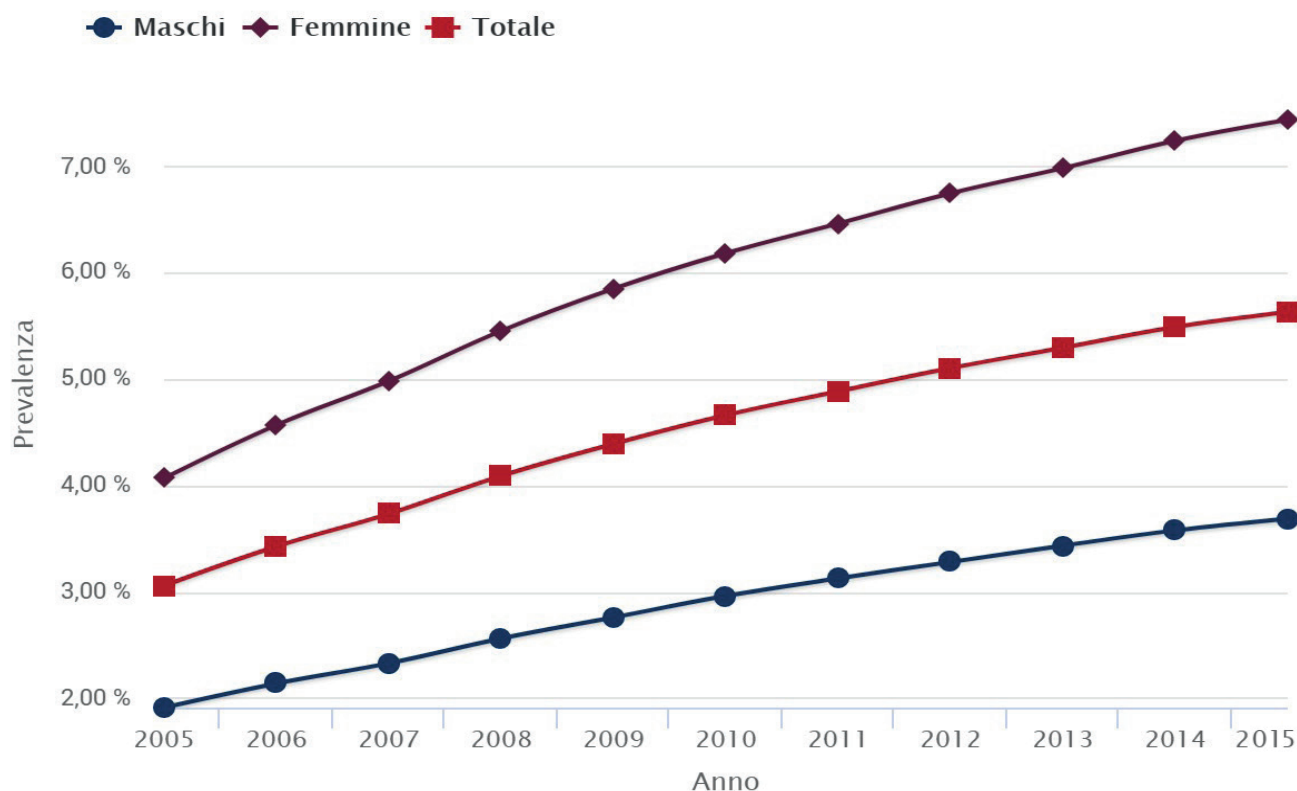
PREVALENZA USO FARMACI

Gli SSRI rappresentano la classe di farmaci maggiormente impiegata, ma nel corso degli anni 2005-2015 hanno fatto registrare un calo della loro prevalenza d'uso, passando dal 38,2% del 2005 al 27,7% del 2015. Tale calo è stato riscontrato anche per gli antidepressivi triciclici (da 5,5% del 2005 a 3,1% del 2015). Al contrario, gli SNRI hanno mostrato un aumento nell'impiego, andando dal 5,3% nel 2005 al 7,1% nel 2015. Gli "altri antidepressivi", invece, sono impiegati in una quota stabile di pazienti (attorno al 5%).

QUOTA GENERICI

La quota dei generici per gli SSRI nel 2015 era pari al 33,2%, per il SNRI al 13,5% e per gli "altri antidepressivi" al 19,3%. Per gli antidepressivi triciclici, invece, non sono disponibili prodotti generici.

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI DEPRESSIONE: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)



OSTEOARTROSI

PREVALENZA (2015)

TREND 2005 - 2015

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

DIFFERENZE DI GENERE

DIFFERENZE DI ETÀ

PREVALENZA USO FARMACI

QUOTA GENERICI

16,7%

Trend in crescita dal 2005 (12,8%) al 2015 (16,7%).

Valori più elevati tra le regioni del Sud rispetto a quelli del Nord, con le sole eccezioni di Emilia Romagna, Liguria e Friuli Venezia Giulia che presentano stime paragonabili alle regioni del Sud. La regione con la più alta prevalenza nel 2014 è stata la Campania (27,4%).

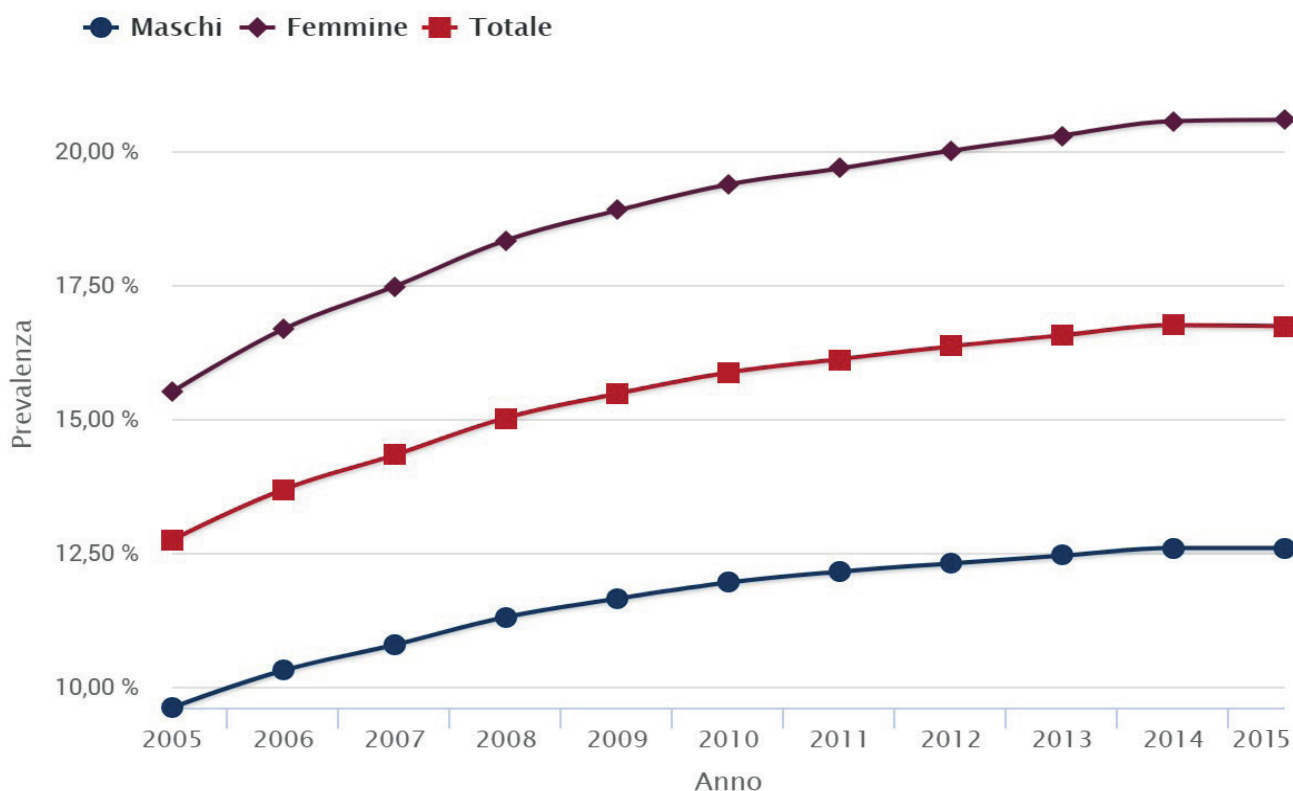
Valori nettamente più elevati nelle donne rispetto agli uomini (20,6% vs. 12,6%).

La prevalenza cresce al crescere dell'età, sia per gli uomini sia per le donne. Per entrambi i sessi il picco massimo di prevalenza si raggiunge tra gli ultra 85enni (55,9% per le donne e 44,2% per gli uomini).

I FANS hanno registrato una sensibile riduzione dal 2005 (54,6%) al 2015 (40,7%). Per contro, le altre classi terapeutiche riportano un incremento nello stesso periodo: i corticosteroidi variano da 12,1% nel 2005 a 16,7% nel 2015 e il paracetamolo da 6,6% nel 2005 a 15,6% nel 2015. Gli oppioidi, invece, presentano un andamento abbastanza stabile che si attesta attorno al 4-5%.

Nel 2015 il 14,2% delle prescrizioni di FANS riguardava un farmaco generico, seguita dal 4,4% di quelle di oppioidi, dal 2,4% di paracetamolo e dallo 0,7% di corticosteroidi.

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI OSTEOARTROSI: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)



DEMENTIA

PREVALENZA (2015)

2,7%

TREND 2005 - 2015

Trend crescente: dall'1,1% del 2005 al 2,7% del 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Maggiore prevalenza in alcune regioni del Centro, quali Emilia-Romagna (4,4%), Umbria (3,4%), Abruzzo e Molise (3,3% ciascuna), nonché Marche (3,1%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime sensibilmente maggiori nelle donne rispetto agli uomini (3,4% vs. 1,9%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente all'aumentare dell'età, con un evidente aumento dopo i 65 anni e con un picco oltre gli 85 anni, sia per gli uomini (17,0%), sia per le donne (22,3%). La differenza tra maschi e femmine si accentua all'aumentare dell'età.

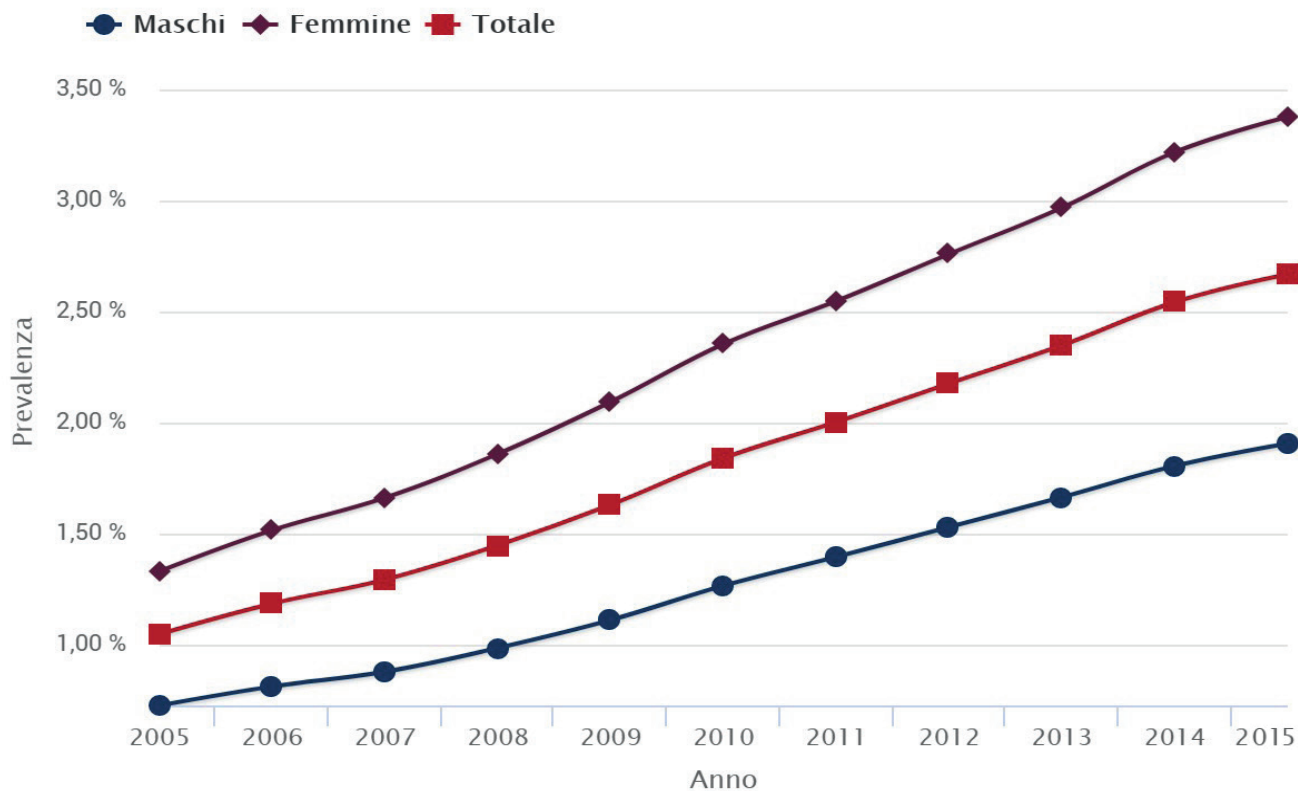
PREVALENZA USO FARMACI

Calo degli anticolinesterasici e degli "altri antipsicotici" dal 2005 al 2015: i primi sono calati dal 12,6% al 7,5%, i secondi dall'11,1% all'8,1%. Al contrario, la memantina e gli antipsicotici atipici hanno mostrato un aumento nell'impiego, arrivando a coprire nel 2015 rispettivamente il 4,6% e l'8,1%.

QUOTA GENERICI

Nel 2015 la quota di generici era pari al 40,3% per gli antipsicotici atipici, al 37,8% per gli anticolinesterasici, al 30,9% per la memantina e all'1,8% per gli "altri antipsicotici".

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI DEMENZA: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)



IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA (IPB)

PREVALENZA (2015)

14,1% della popolazione maschile

TREND 2005 - 2015

Trend crescente: dall'8,4% del 2005 al 14,1% del 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Si evidenzia un gradiente geografico sia andando da Nord a Sud (valori più levati al Sud), sia procedendo da Est a Ovest (valori più elevati a Ovest).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente all'aumentare dell'età con un picco tra 75 e 84 anni (50,7%) e una successiva stabilizzazione nella fascia d'età più avanzata (ultra 85enni).

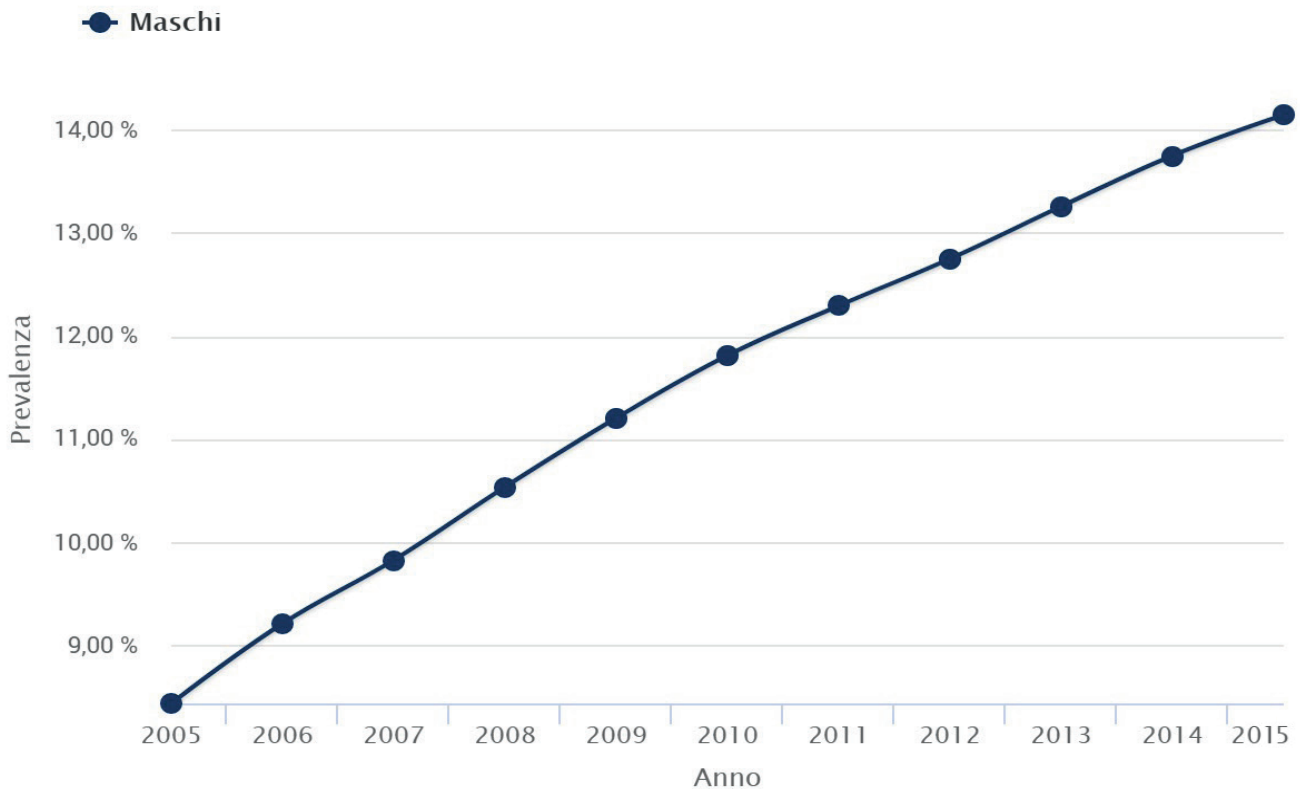
PREVALENZA USO FARMACI

Riduzione nella prevalenza d'uso degli antagonisti dell'alfa adrenorecettore, dal 39,5% del 2005 al 37,1% del 2015; un calo è stato riscontrato anche per "altri farmaci" per l'IPB (da 2,9% del 2005 a 1,7% nel 2015). Al contrario, l'impiego di inibitori della testosterone 5-alfa riduttasi è risultato in crescita, dal 16,7% nel 2005 al 18,2% nel 2015.

QUOTA GENERICI

Il 21,8% delle prescrizioni di antagonisti dell'alfa adrenorecettore ha riguardato farmaci generici, così come l'11,5% delle prescrizioni di inibitori della testosterone 5-alfa riduttasi.

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI IPB: ANALISI PER ANNI (ANNI 2005-2015)



MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO (MRGE)**PREVALENZA (2015)**

16,9%

TREND 2005 - 2015

Trend in forte crescita, in particolare a partire dal 2009. Nel complesso l'aumento è stato dal 4,9% del 2005 al 16,9% del 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Maggiore prevalenza al Centro-Sud, comprese le isole, rispetto al Nord. La regione con la prevalenza più elevata è risultata la Sicilia (24,3%), seguita da Campania (22,3%) e Sardegna (22,1%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime maggiori nelle donne rispetto agli uomini (18,8% vs. 14,8%).

DIFFERENZE DI ETÀ

La prevalenza aumenta al crescere dell'età, con un picco nella fascia 65-74 anni per le donne (28,1%) e nella fascia 75-84 anni per gli uomini (23,5%). In entrambi i sessi la prevalenza tende a diminuire nella fascia degli ultra 85enni.

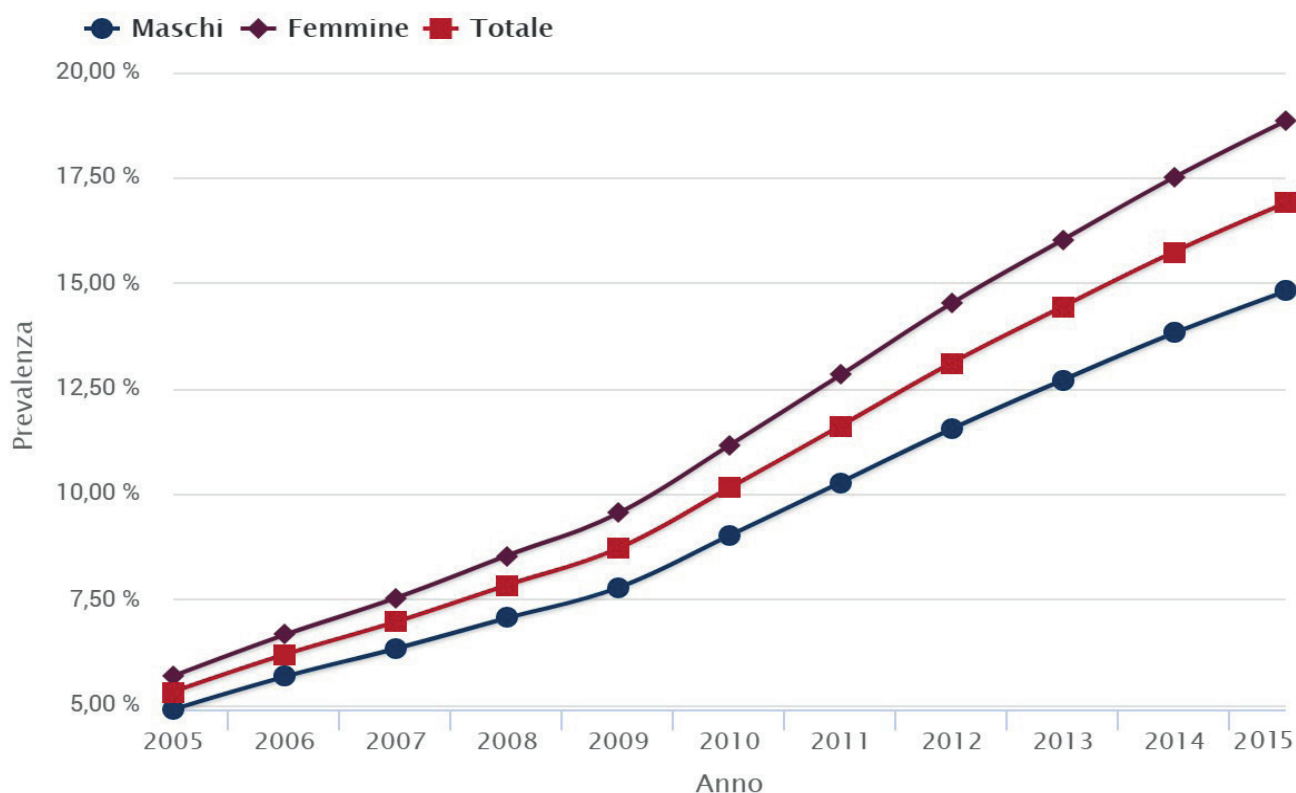
PREVALENZA USO FARMACI

Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) sono i farmaci maggiormente prescritti; dopo una fase di crescita dal 2005 (53,0%) al 2010 (59,1%), l'impiego di questa categoria terapeutica è calato progressivamente, fino a raggiungere il 51,0% nel 2015. Tutte le altre categorie terapeutiche analizzate hanno mostrato un costante calo nel loro impiego tra il 2005 e il 2015; in particolare gli antiacidi (da 13,7% a 7,4%), gli H₂-antagonisti (da 5,6% a 2,1%) e gli altri farmaci per la MRGE (da 13,4% a 11,8%).

QUOTA GENERICI

La quota di farmaci generici prescritti nel 2015, è stata pari al 46,9% di tutte le prescrizioni degli H₂ antagonisti, al 40,1 % degli IPP e dello 0,3% degli antiacidi.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI MRGE:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)**



I TUMORI

Nel presente rapporto la prevalenza di tumori è stata stimata calcolando il **numero di persone che si sono ammalate di tumore, ne sono sopravvissute e sono in carico al MMG**. Pertanto, tale prevalenza rappresenta un'utile misura per valutare il "carico" sanitario dell'oncologia nella Medicina Generale.

TUMORE DELLO STOMACO

PREVALENZA (2015)

1,1‰

TREND 2005 - 2015

Moderatamente crescente dal 2005 (0,9‰) al 2015 (1,1‰).

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Le regioni con le stime di prevalenza più elevate sono quelle del Centro, in particolare Marche (2,4‰) Umbria e Abruzzo (1,5‰ ciascuna), oltre alla Lombardia (1,5‰).

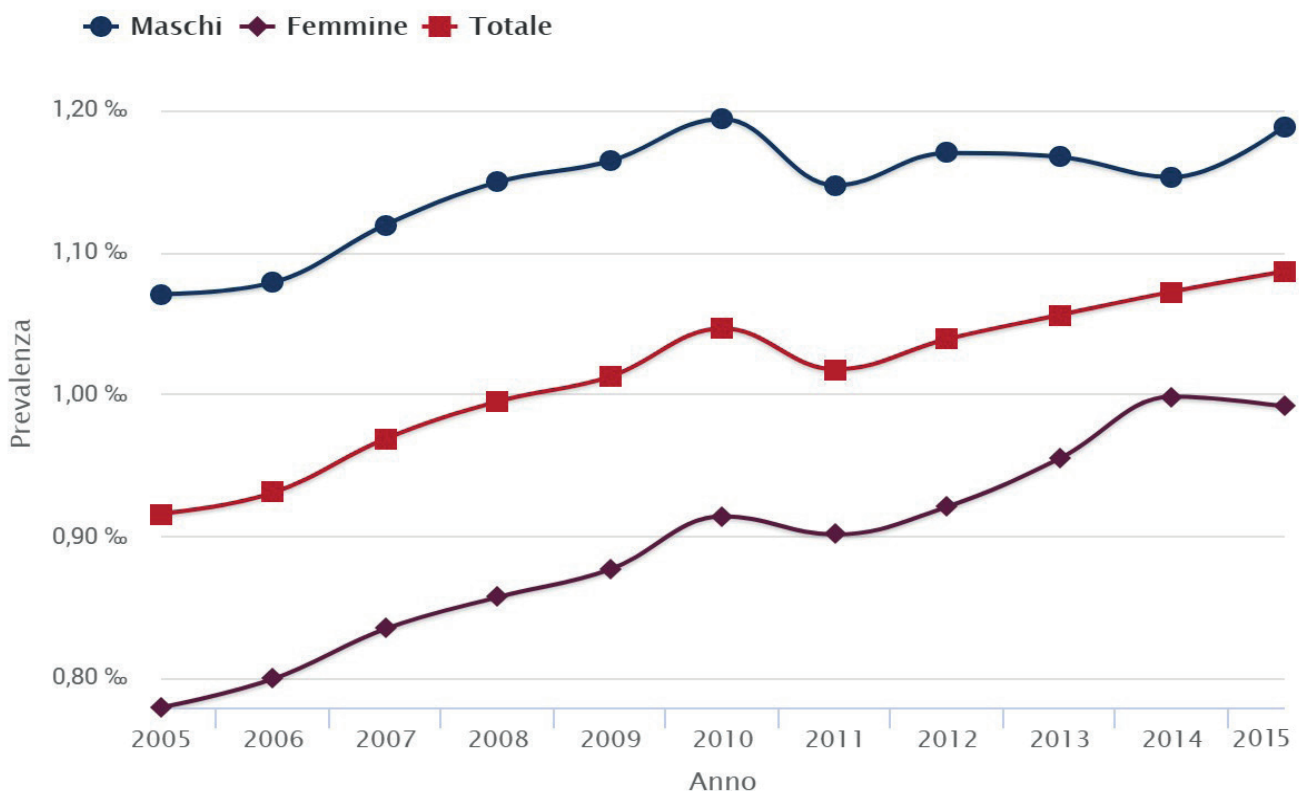
DIFFERENZE DI GENERE

Valori maggiori negli uomini rispetto alle donne (1,2‰ vs. 1,0‰).

DIFFERENZE DI ETÀ

La prevalenza aumenta sensibilmente dopo il 65esimo anno di età, con valori nettamente più elevati nella popolazione anziana maschile rispetto a quella femminile. Il picco si raggiunge tra gli ultra 85enni (maschi 7,6‰ e femmine 4,7‰). La differenza tra i due sessi cresce all'aumentare dell'età.

**PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE DELLO STOMACO:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)**



TUMORE DEL COLON-RETTO

PREVALENZA (2015)

TREND 2005 - 2015

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

DIFFERENZE DI GENERE

DIFFERENZE DI ETÀ

6,4‰

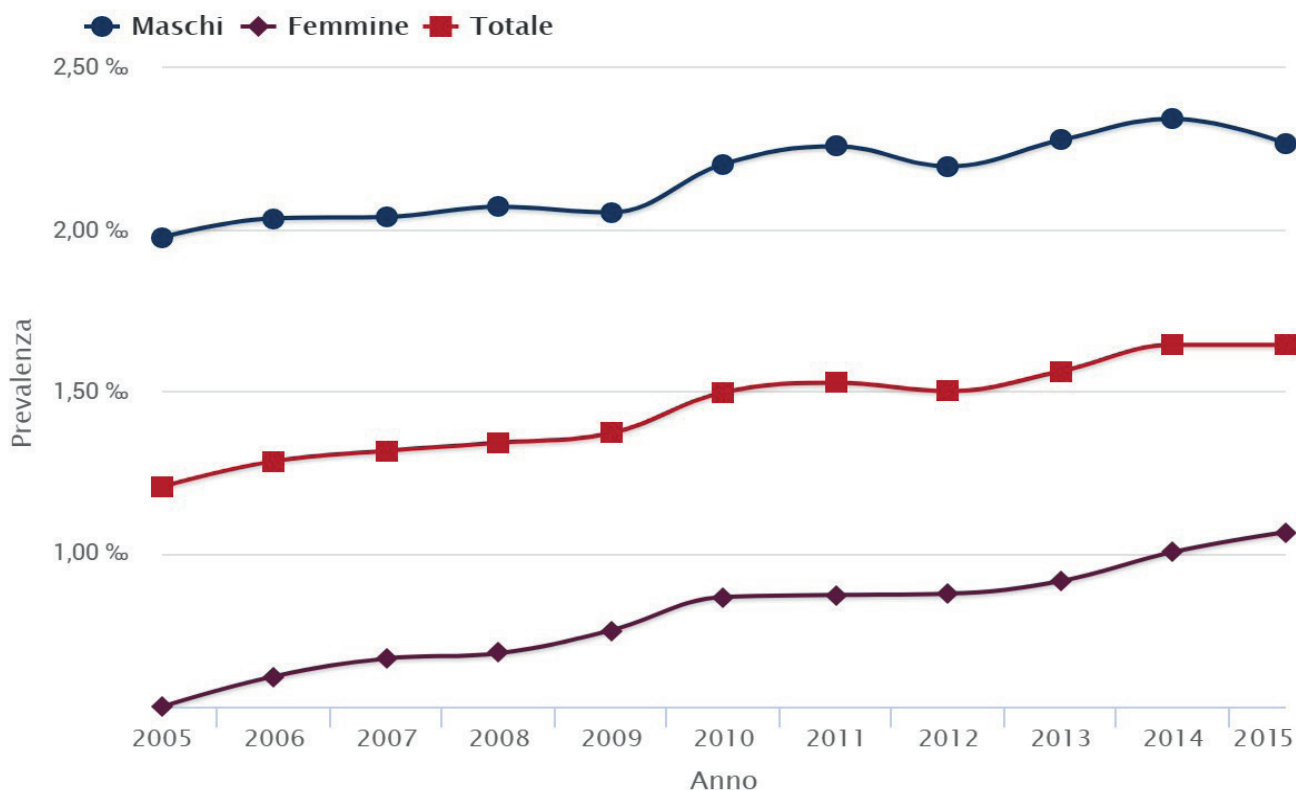
Trend in crescita dal 2005 al 2015: da 4,4‰ a 6,4‰.

Le regioni del Centro e del Nord Italia presentano stime di prevalenza nettamente più elevata, mentre il Sud appare l'area geografica a prevalenza più bassa. Le regioni con le più alte prevalenze sono risultate Valle d'Aosta (9,3‰), Liguria (9,1‰), Marche (8,3‰) e Umbria (8,2‰).

Valori maggiori nei maschi rispetto alle femmine (7,1‰ vs. 5,7‰).

Trend associato positivamente al crescere dell'età per entrambi i sessi, con un importante incremento nei maschi ultra 65enni. Il picco di prevalenza si riscontra tra gli ultra 85enni (maschi 39,0‰ e femmine 21,7‰).

**PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE DEL COLON-RETTO:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)**



TUMORE AI POLMONI

PREVALENZA (2015)

1,6‰

TREND 2005 - 2015

Lieve crescita: dall'1,2‰ del 2005 fino all'1,6‰ del 2015.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Le regioni a maggior prevalenza risultano Campania (2,5‰), Emilia Romagna e Liguria (2,0‰).

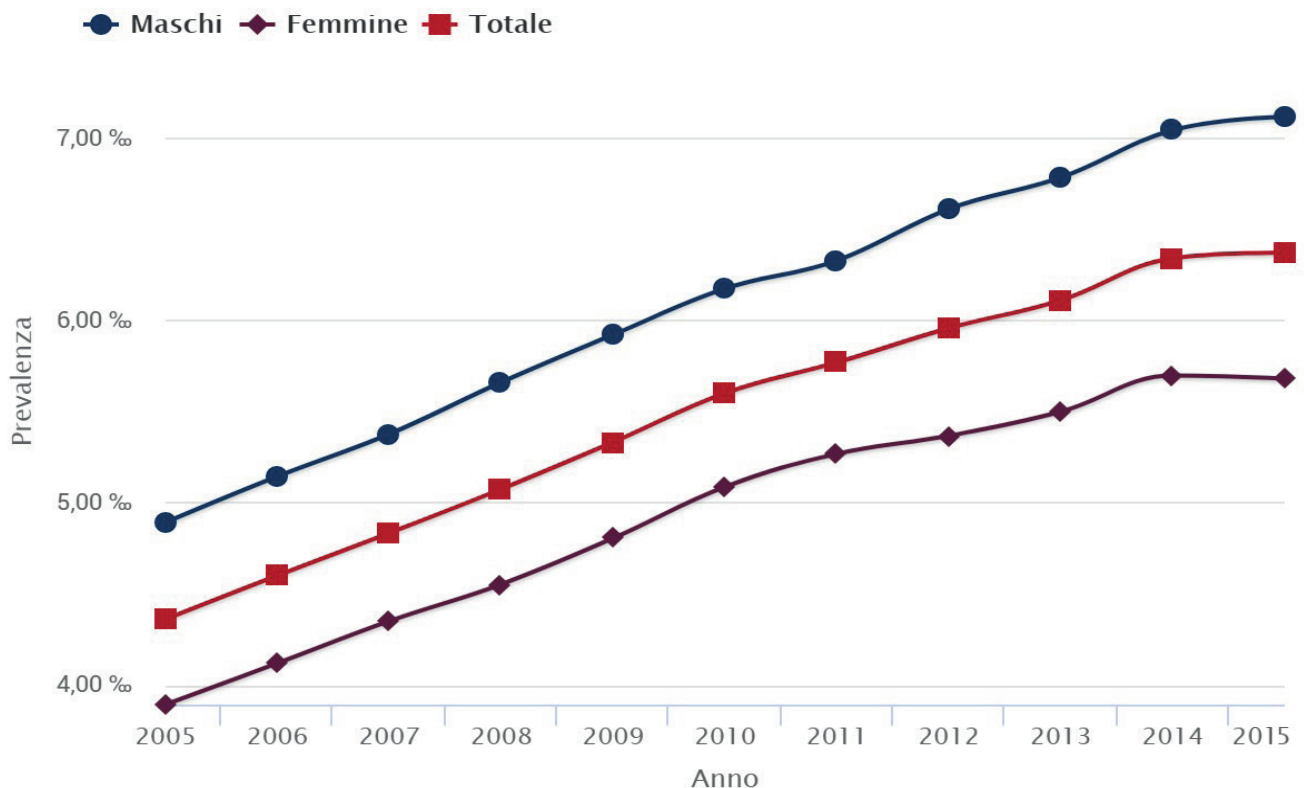
DIFFERENZE DI GENERE

Valori sensibilmente maggiori nei maschi rispetto alle femmine (2,3‰ vs. 1,1‰).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente al crescere dell'età, con un picco tra 75 e 84 anni (maschi 8,9‰ e femmine 2,9‰) e una sensibile riduzione delle stime negli ultra 85enni. Il sesso maschile mostra valori di prevalenza superiori rispetto alle donne in tutte le fasce di età, e in particolare dopo i 75 anni.

**PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE AI POLMONI:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)**



MELANOMA MALIGNO

PREVALENZA (2015)

TREND 2005 - 2015

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

DIFFERENZE DI GENERE

DIFFERENZE DI ETÀ

3,1‰

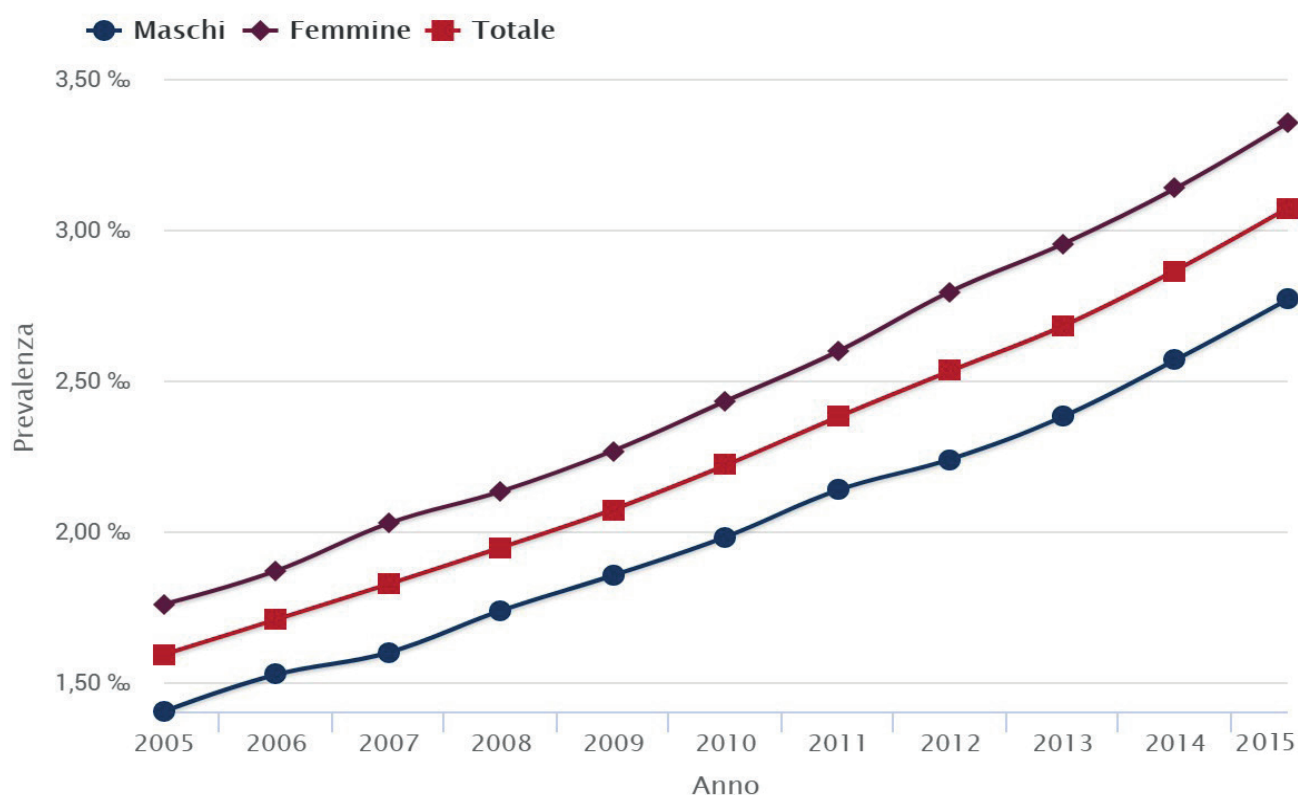
Crescita sensibile: dall'1,6‰ del 2005 fino al 3,1‰ del 2015.

Stime maggiori al Nord e al Centro. Le regioni con la prevalenza più elevata sono state: Campania (4,8‰), Liguria (4,1‰), Marche (4,0‰) e Friuli Venezia Giulia (3,9‰).

Valori superiori nelle femmine rispetto ai maschi (3,4‰ vs. 2,8‰)

Trend crescente al crescere dell'età, sebbene si osservi un prevalenza rilevante anche nei soggetti più giovani. Le donne mostrano valori di prevalenza superiori agli uomini fino alla fascia di età 55-64 anni. Viceversa, dal 65esimo anno, gli uomini presentano stime di prevalenza superiori a quelle delle donne. Per entrambi i sessi il picco di prevalenza si raggiunge nella fascia 75-84 anni (6,5‰ per gli uomini e 5,0‰ per le donne).

PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI MELANOMA MALIGNO: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)



TUMORE DELLA MAMMELLA

PREVALENZA (2015)

TREND 2005 - 2015

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

DIFFERENZE DI GENERE

DIFFERENZE DI ETÀ

11,8‰

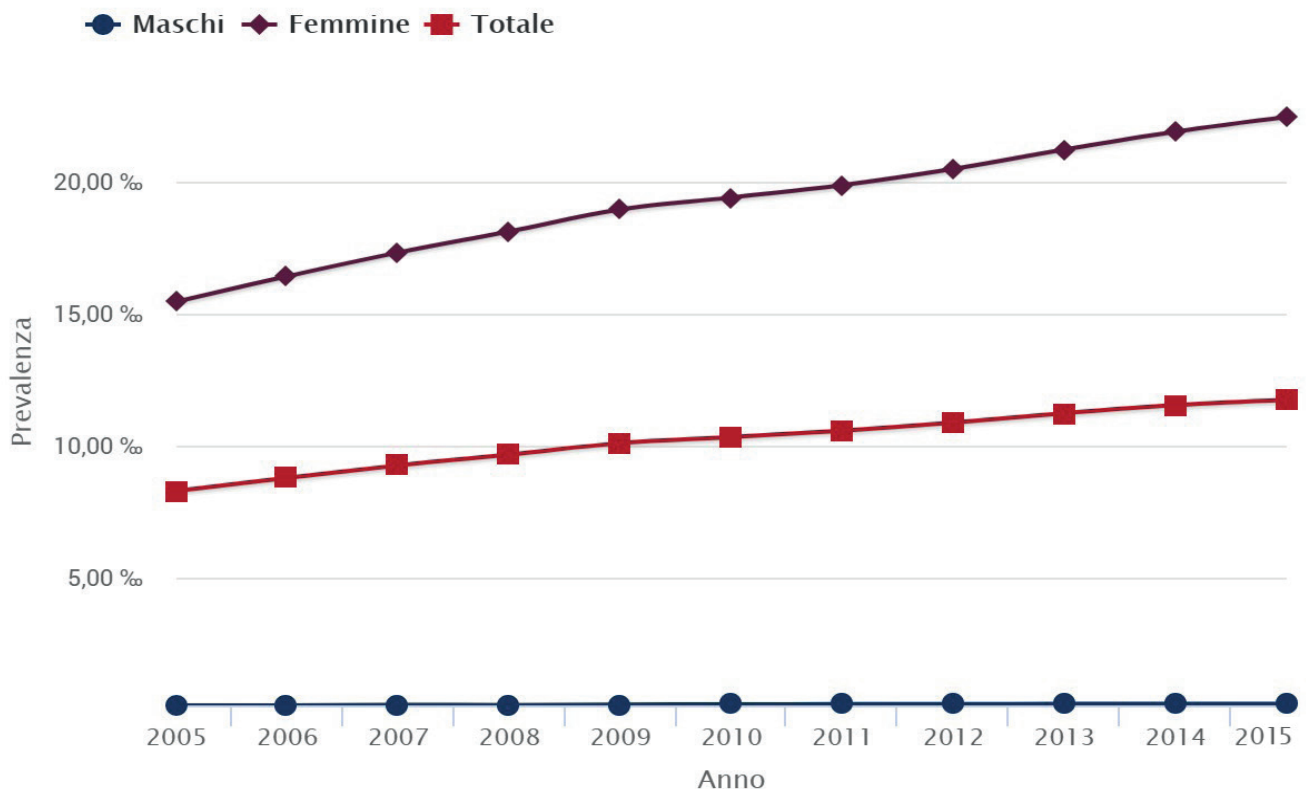
trend crescente che, per l'intera popolazione, va dall'8,3‰ del 2005 fino all'11,8‰ del 2015. Per le sole donne, la prevalenza varia dal 15,5‰ del 2005 al 22,5‰ del 2015. La prevalenza nel sesso maschile rimane pressoché costante in tutti gli anni, con valori pari allo 0,2‰.

Gradiente geografico, con prevalenze più elevate al Centro Nord. Le regioni con le stime più elevate sono risultate Emilia Romagna (16,1‰), Valle d'Aosta (15,6‰) e Liguria (15,5‰).

Stime di gran lunga più elevate nelle donne rispetto agli uomini (22,5‰ vs. 0,2‰).

Trend crescente al crescere dell'età con un picco nelle donne di 65-74 anni (48,0‰). Tra gli uomini la prevalenza raggiunge al massimo l'1,1‰ nella fascia 75-84 anni.

PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE DELLA MAMMELLA: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2005-2015)



TUMORE DELLA PROSTATA

PREVALENZA (2015)

TREND 2005 - 2015

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

DIFFERENZE DI ETÀ

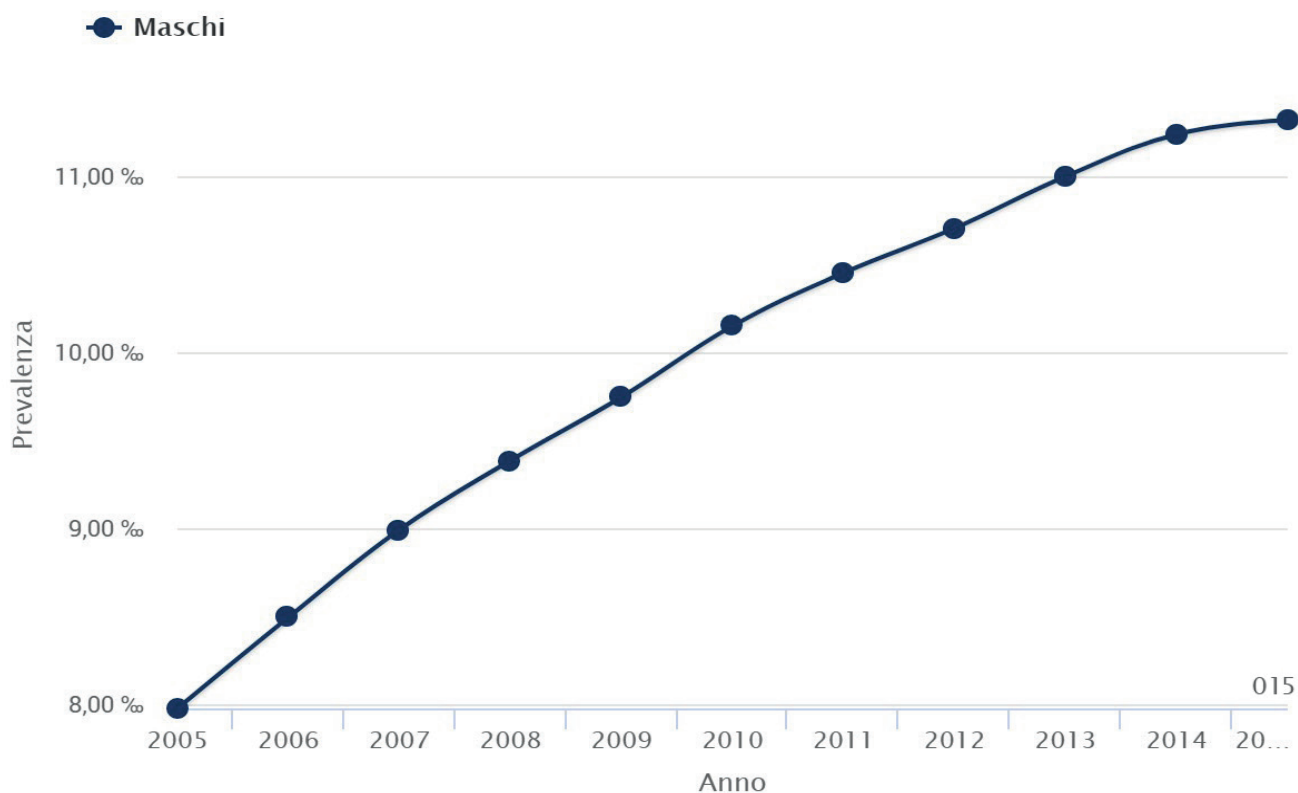
11,3‰ della popolazione maschile

Trend in forte e costante crescita: da 8,0‰ del 2005 a 11,3‰ del 2015.

Stime maggiori nel Nord. La regione con la prevalenza più elevata è stata la Valle d'Aosta (33,31‰), seguita da Friuli Venezia Giulia (15,6‰), Emilia Romagna (14,7‰), Liguria (14,5‰) e Trentini (14,1‰).

Trend crescente al crescere dell'età, con un consistente incremento a partire dal 65esimo anno. Il picco di prevalenza si raggiunge tra gli uomini ultra 85enni con un valore di 69,6‰.

**PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE DELLA PROSTATA:
ANALISI PER ANNI (ANNI 2005-2015)**



6. LE RICERCHE DEI MMG RICERCATORI HS (2016-2017)

I MMG ricercatori HS propongono e conducono veri e propri studi che impiegano i dati prodotti da essi stessi e dai propri colleghi, con l'obiettivo di rispondere alle esigenze di conoscenza e di implementazioni di strumenti migliorativi della pratica clinica. Per favorire la massima divulgazione di questi risultati, tutte le ricerche sono periodicamente pubblicate all'interno della **Newsletter bimestrale di Health Search**, disponibile sia nel sito internet www.healthsearch.it, sia come inserto della rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG).

Di seguito è riportato un elenco delle principali ricerche condotte nel periodo 2016-2017 dai MMG ricercatori Health Search, con il supporto scientifico-metodologico di epidemiologi e statistici.

- Epidemiologia e gestione dei disturbi d'ansia in Medicina Generale.
- Prevalenza del glaucoma tra i pazienti in carico alla Medicina Generale.
- Epidemiologia della fibrillazione atriale e prevenzione del tromboembolismo tra i pazienti in carico alla Medicina Generale.
- Epidemiologie e gestione dell'osteoporosi in Medicina Generale.
- Epidemiologia e trattamento del tromboembolismo venoso in Medicina Generale.
- Epidemiologia delle disglucemie tra i pazienti in carico alla Medicina Generale.
- Prevalenza e gestione della malattia diverticolare tra i pazienti in carico alla Medicina Generale.
- Prevalenza e gestione dell'asma tra la popolazione adulta in carico alla Medicina Generale.
- Epidemiologia delle nefrolitiasi tra i pazienti in carico alla Medicina Generale.



X REPORT HEALTH SEARCH

edizione 2017

ISTITUTO DI RICERCA DELLA SIMG: SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

Una fotografia nitida e obiettiva della **Medicina Generale Italiana** e dei suoi cambiamenti nel tempo. Il **IX Report Health Search** presenta un'analisi sistematica dell'operato dei Medici di **Medicina Generale Italiana**: dal carico di lavoro, alla prevalenza e management delle patologie a maggior impatto sociale fino all'attività di ricerca riguardante le tematiche a maggior interesse clinico e scientifico.

Consulta il Report completo
nel sito web dedicato



<https://report.healthsearch.it>

E' disponibile la versione integrale
mediante la consultazione di innovativi
cruscotti di esplorazione dei dati.





Una fotografia istantanea, nitida e obiettiva della Medicina Generale Italiana e dei suoi cambiamenti nel tempo. Questo Report fornisce una visione aggiornata delle numerose sfaccettature dell'operato dei Medici di Medicina Generale: dal carico di lavoro, alla prevalenza e management delle patologie a maggior impatto sociale, fino all'attività di ricerca dei medici su tematiche di grande interesse clinico e scientifico. Il Report, inoltre, descrive nel dettaglio le scelte prescrittive operate dal Medico di Medicina Generale, in termini di molecole e ricorso ai farmaci generici, al fine di giungere a valutazioni sull'appropriatezza di impiego dei farmaci e sulla sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

Il X Report Health Search si conferma una fonte di informazioni unica e insostituibile, rappresentando, pertanto, uno strumento di riferimento per tutti gli attori del panorama sanitario Nazionale e Internazionale: Medici di Medicina Generale, Epidemiologi, Amministratori Sanitari, Operatori della Salute, Ricercatori e tutti coloro che sono interessati ad approfondire le loro conoscenze sulla Medicina Generale Italiana.

WWW.HEALTHSEARCH.IT



Versione digitale: una copia di questo report è disponibile all'indirizzo: <https://report.healthsearch.it>, sia in versione "dashboard" sia "sfogliabile" digitalmente.

Per informazioni in merito ai dati contenuti nel report contattare l'Istituto Health Search al seguente indirizzo e-mail: info@healthsearch.it

Le problematiche del paziente complesso nel setting delle Cure Primarie e della Medicina Generale

Luca Petrone¹, Eleonora Bellini², Saffi Giustini³

¹ Medico-chirurgo in formazione specifica in Medicina Generale 3° anno, Firenze; ² Medico-chirurgo in formazione specifica in Medicina Generale 1° anno, Firenze; ³ Medico di Medicina Generale, ASL Toscana Centro, Pistoia; Coordinatore AFT, SIMG Firenze

Per “comorbidità” s'intende la compresenza nello stesso individuo di due o più patologie: si tratta di una condizione ad alta prevalenza soprattutto nella popolazione ultrasessantacinquenne, nella quale è frequente la comparsa di patologie con carattere di cronicità, in quanto legate all'esposizione prolungata a fattori di rischio e/o ai processi parafisiologici dell'invecchiamento ¹. Per questo motivo tale termine viene ormai spesso utilizzato per indicare individui affetti da più malattie croniche contemporaneamente.

Secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica raccolti all'interno dell'indagine Multiscopo, nel 2016 il 47% degli italiani tra i 65 e i 74 anni era affetto da almeno due patologie croniche. Nella classe anagrafica degli ultrasessantacinquenni questa percentuale saliva al 66,7% ². Di questi due terzi, il 56% soffriva di patologie osteoarticolari (definite come artrite/artrosi), che quindi si configurano come la classe di disturbo cronico più rappresentata; il 54% era affetto da ipertensione arteriosa; seguono l'osteoporosi (32%), il diabete (19%), bronchite cronica e cardiopatia cronica (17% rispettivamente) e ulcera gastroduodenale (5%) ². All'interno di queste stesse fasce d'età, i due terzi circa hanno fatto ricorso a visite mediche (medico di medicina generale o specialista) nell'arco di un anno (dati 2013) e la metà si è sottoposta ad accertamenti diagnostici. La metà delle ospedalizzazioni per acuti (3 milioni su 6 totali ogni anno sul territorio nazionale) è costituita da ultrasessantacinquenni ².

Questi dati delineano il quadro di una popolazione anziana e affetta da più patologie

croniche contemporaneamente, che fa uso intensivo di strutture e servizi sanitari. Una popolazione, quindi, formata da pazienti complessi.

Il paziente complesso, essendo affetto da più patologie croniche, è solitamente seguito da figure specialistiche, sottoposto a terapie continuative e a visite di controllo programmate. Questo sistema ha certamente il vantaggio di affrontare ogni problema di salute con competenze aggiornate, approfondite e dedicate, tuttavia, col tempo, rischia di portare a importanti svantaggi e ciò diviene tanto più evidente quante più sono le patologie coesistenti. Basti pensare a un paziente complesso che soffra, ad esempio, di insufficienza cardiaca, BPCO, diabete e insufficienza renale cronica. Costui spesso finisce con l'essere gestito contemporaneamente da numerose figure mediche: il cardiologo, lo pneumologo, il nefrologo, il diabetologo e, infine, il medico di medicina generale (MMG), spesso incrociato dal paziente solo tangenzialmente, fra una visita specialistica e l'altra. L'esempio appena esposto non è di raro riscontro tra gli assistiti di un MMG; anzi, rappresenta una delle presentazioni “da manuale” del paziente con comorbidità. Una gestione di questo tipo conduce inevitabilmente al venir meno della continuità delle cure e, di conseguenza, al deterioramento della qualità delle stesse. Ne conseguono un peggioramento delle condizioni di salute del paziente e una mancata efficacia delle iniziative preventive. Affinché un sistema di cura multidisciplinare delle cronicità risulti efficiente ed efficace è necessaria una corretta par-

tecipazione da parte del medico di famiglia. Quest'ultimo è, infatti, l'unica figura per la quale è imprescindibile un approccio olistico al paziente, che tenga conto, cioè, della situazione personale dell'assistito, delle sue occupazioni, della sua famiglia, delle sue peculiarità psico-sociali oltre che del novero delle sue patologie e delle possibili interazioni tra di esse.

Il medico di famiglia è inoltre l'unico che può aver obiettivato le condizioni di partenza del paziente, risalenti a prima che la malattia cronica s'instaurasse o a prima che intervenisse una complicità. È infine l'intermediario che condiziona la trasmissione delle informazioni mediche tra i vari specialisti e, tra questi e il paziente. Per tali motivi, la Medicina Generale (MG) ha la capacità di fornire coesione e continuità al processo di cura del paziente complesso e occupa, quindi, all'interno della rete assistenziale, un ruolo centrale.

Comorbidità non è solamente un descrittore qualitativo di una condizione: il peso della comorbidità può essere calcolato e, a ogni valore ottenuto, può essere attribuito un significato prognostico. Il sistema più usato a tale scopo è il *Charlson Comorbidity Index* ³, un metodo di valutazione inizialmente concepito nella metà degli anni Ottanta negli Stati Uniti, applicato in forma rivisitata al setting delle cure primarie nel 2008 ⁴, tuttora valido e validato anche in Italia. L'indice di Charlson attribuisce a ogni patologia cronica un punteggio di 1,2,3 o 6 (cfr. Tabella I). La somma dei punteggi, corretta per l'età del paziente aggiungendo un punto per ogni decade di vita dopo i

TABELLA I.*Charlson Comorbidity Index, punteggi assegnati alle singole patologie croniche.*

Patologia	Punteggio
Infarto miocardico	1
Insufficienza cardiaca congestizia	1
Vasculopatia periferica	1
Demenza	1
Malattia cerebrovascolare	1
Malattia polmonare cronica	1
Malattia del tessuto connettivo	1
Ulcera	1
Diabete	1
Epatopatie lievi	1
Emiplegia	2
Malattia renale moderata o grave	2
Diabete con danno d'organo	2
Tumore	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Epatopatia moderata o grave	3
Metastasi	6
Sindrome dell'immunodeficienza acquisita	6

40 anni, fornisce un valore che correla non solo con la mortalità (Tab. II), permettendone l'uso a fini prognostici ^{5,6}, ma anche con il consumo di risorse sanitarie del singolo paziente. In particolare l'indice di Charlson è un ottimo predittore della probabilità di accesso al Pronto Soccorso, di ricovero e di riospedalizzazione precoce dopo una dimissione ⁶. L'uso di tale indicatore nel setting della MG potrebbe fornire ai medici di famiglia uno strumento semplice e potente per la valutazione prognostica dei pazienti complessi. Esso è stato infine proposto come strumento utile alla definizione del *case mix* di un medico, cioè che fornisca una stima di quanto la comorbidità pesi sull'intera popolazione degli assistiti, in modo tale da permettere di indirizzare al meglio il giudizio sull'appropriatezza prescrittiva e l'allocazione delle risorse sanitarie ⁷.

Al concetto di comorbidità è imprescindibi-

lmente collegato quello di fragilità. I due termini non sono intercambiabili: infatti, se il 47% degli ultrasessantacinquenni è definibile, come sopra riportato, complesso, solo il 10% circa è fragile. Per la stragrande maggioranza di costoro, portare i segni di molteplici processi patologici è la condizione necessaria per lo stato di fragilità; non è però condizione sufficiente: la fragilità insorge quando i sistemi di compenso che mantengono l'omeostasi dell'individuo si esauriscono. Secondo le "Linee guida per la valutazione multidimensionale dell'anziano" del 2001, gli "anziani fragili" sono: "quei soggetti di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabili, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicate da problemi di tipo socio-economico. [...] la fragilità comporta un rischio elevato

di rapido deterioramento della salute e dello stato funzionale, oltre che un elevato consumo di risorse" ⁸.

Tali sistemi di compenso sono resi inefficaci dall'avanzare dell'età e/o dagli esiti di patologie acute, oppure sono già in atto a compensare una funzione danneggiata o una disabilità acquisita e non possono perciò intervenire su ulteriori fronti; ancora, possono essere sistemi di natura sociale: la rete delle conoscenze che s'impoverisce, il partner che viene a mancare e la disponibilità economica che si riduce. Indipendentemente dallo stato di salute complessivo, tale paziente sarà caratterizzato da una grande instabilità: uno stimolo di intensità lieve, che non avrebbe alcun effetto macroscopico in un soggetto sano, può essere capace di peggiorare in modo catastrofico le condizioni di un paziente fragile. L'esempio tipico è quello di un paziente che contrae una lieve infezione gastroenterica. Il paziente sano sarà minimamente distolto dalle proprie attività quotidiane, mentre un paziente geriatrico affetto da anemia sideropenica e scompenso cardiaco rischia di vedere la propria incolumità seriamente compromessa: la febbre innalza la frequenza cardiaca, già aumentata per compensare la frazione di eiezione scarsa e l'anemia; la diarrea provoca disidratazione, non compensata dai liquidi introdotti, per il deterioramento del senso di sete tipico degli anziani; la disidratazione riduce il volume di distribuzione dei farmaci, con possibile comparsa di effetti collaterali; se infine vivrà solo, non potrà essere sprona-

TABELLA II.*Charlson Comorbidity Index corretto per età e corrispondente probabilità di sopravvivenza a 10 anni.*

Punteggio combinato comorbidità + età	Sopravvivenza % predetta a 10 anni
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

to a idratarsi, né potrà chiedere aiuto in caso di necessità. Un soggetto fragile ha esaurito i propri sistemi omeostatici, quindi anche una banale diarrea può scatenare una riacutizzazione di scompenso cardiaco, un'insufficienza renale acuta, una trombosi venosa profonda o una sincope ipotensiva con fratture.

Nonostante le difficoltà gestionali e il rischio di instabilità clinica, il paziente "complesso" è più stabile del "fragile", perché ha molte più possibilità e risorse per far fronte a potenziali fatti acuti e/o a eventi stressanti. Definire e comprendere il ruolo della fragilità, come condizione che modula la qualità e la durata della vita dell'anziano costituisce un importante punto di partenza. In quest'ottica, infatti, essa diventa l'obiettivo d'interventi mirati sul piano clinico, psicolo-

gico e sociale per ridurre il rischio di eventi avversi ed è stimolo per il miglioramento dei servizi sanitari.

Bibliografia

- ¹ Abete P, Testa G, Della Morte D, et al. *La comorbilità nell'anziano: epidemiologia e caratteristiche cliniche*. G Gerontol 2004;52:267-72.
- ² Banca Dati ISTAT: <http://dati.istat.it>
- ³ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
- ⁴ Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, et al. *The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients*. J Clin Epidemiol. 2008;61:1234-40.
- ⁵ Crooks CJ, West J, Card TR, et al. *A comparison of the recording of comorbidity in primary and secondary care by using the Charlson Index to predict short-term and long-term survival in a routine linked data cohort*. BMJ Open 2015;5:e007974.
- ⁶ Battaggia A, Lepore V, Robusto F, et al. *Charlson Comorbidity Index in Medicina Generale e integrazione tra data base amministrativi e clinici*. XXIV Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia Roma, 15 dicembre 2015 (www.epicentro.iss.it/farmaci/pdf/FEP2015/Battaggia.pdf).
- ⁷ Battaggia A, Del Zotti F, Farinaro C, et al. *Il Charlson Comorbidity Index in Medicina Generale. Una proposta operativa per migliorare la definizione di Appropriata Prescrizione*. Rivista SIMG 2006;5:15-18.
- ⁸ SIGG - SIMG. *Linee Guida sull'utilizzazione della valutazione multidimensionale per l'anziano fragile nella Rete dei servizi di assistenza continuativa* (www.sigg.it/vmd/home.htm).

Curare la Salute: un modello di informazione nutrizionale medico-mediata

Analisi critica dell'attuale impegno della Medicina Generale nel counselling alimentare

Scelta delle fonti più accreditate per fornire consigli sulla dieta e sul corretto uso di integratori

Luigi Canciani¹, Alessandro Fornaro²

¹ Medico di Medicina Generale, SIMG; ² Farmacista UTIFAR

Health Care: a model of medical-mediated nutritional information. Critical analysis of current commitment of general medicine in food counseling. Choosing the most accredited sources to provide advice on diet and correct use of supplements

Summary. Food habits have changed dramatically in recent decades for many reasons, largely unrelated to the role of general medicine. However, apart from rare exceptions, a poor and improvable family doctor's commitment to better nutrition education is still present: this is a difficult issue, as it would require realistically unavailable time. Considering the crucial role of food for health, prevention of major diseases and longevity, the need to provide scientifically reliable information on the ways and quality of nutrition remains irreplaceable: a commitment which can be appointed, at least in part, to valid information materials, as in the case here considered of the site curarelasalute.com, realized with the scientific supervision of SIMG.

È ormai largamente indiscusso il ruolo della corretta alimentazione ai fini del miglioramento della salute, in termini di minore rischio di morbilità per patologie rilevanti come quelle cardiovascolari, metaboliche e tumorali.

La letteratura ci ha già abbondantemente dimostrato come piccole variazioni di alcuni parametri biochimici si accompagnano a percentuali di riduzione del rischio molto considerevoli. Concetto ribadito anche dalle ultime linee guida congiunte 2017 dell'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e dell'*American College of Endocrinology* (ACE)¹, che hanno ribadito il principio "the lower the better", riferendosi alla colesterolemia LDL (fissandone gli obiettivi a < 55 mg/dL, < 70 mg/dL, < 100 mg/dL per i soggetti rispettivamente a rischio alto, medio e basso di evento cardiovascolare).

La domanda di salute

La domanda di salute è sempre più inten-

sa, sistematica, a volte ossessiva, spesso in direzioni lontane da quelle dove opera la medicina. Molti s'indirizzano verso il veganesimo o i prodotti definiti "biologici" o "naturali", oppure si affidano ad accorgimenti improvvisati o di generica ispirazione, come saltare i pasti, affidarsi all'omeopatia, seguire diete monotematiche prive di una reale evidenza scientifica.

Se il medico di medicina generale (MMG), o in alternativa qualsiasi altro specialista, non dà consigli nutrizionali ai propri pazienti, questa educazione avverrà comunque, ma in altro modo, potenzialmente scorretto.

La Medicina Generale e i limiti al counselling nutrizionale

Il medico di famiglia dedica ancora limitata attenzione ai consigli nutrizionali per i propri assistiti per diverse ragioni.

Il tempo è il primo e più ovvio parametro. Considerato il tempo medio di colloquio con il paziente nello studio di Medicina

Generale (MG), l'impegno nutrizionale richiederebbe una porzione considerevole, anche perché non può essere disimpegnato frettolosamente.

È possibile tuttavia selezionare alcuni soggetti, per i quali un minuto di consiglio nutrizionale mirato può avere effetti pratici di grande portata: le persone più sensibili, più attente, dotate di migliore aderenza, oppure affette da problemi, per i quali una variazione delle abitudini alimentari può esplicarsi con particolare valore.

In ogni caso vale il principio del minimalismo utile: fare poco è meglio che non fare nulla. Periodicamente ci si può informare sulle principali abitudini alimentari di un proprio paziente, fornire pochi e semplici raccomandazioni e invitarlo, se desidera, a ulteriori approfondimenti in futuro. Questo non stravolgerà la prospettiva di vita del paziente ma — ne siamo certi — lo responsabilizzerà in modo favorevole.

Andrebbe anche incoraggiata la delega professionale, consigliando al paziente — in casi selezionati — di consultare un altro

specialista o anche il farmacista territoriale, piuttosto che lasciarlo in balia dei propri errori o di altre suggestioni insidiose.

La consegna di materiali educativi è sempre utile e ben seguita dal paziente, a patto ovviamente che si tratti di documenti realizzati in modo scientificamente inappuntabile, semplici ma non semplicistici, di lettura agevole e piacevole.

Non va dimenticato infatti che il cittadino oggi ha svariate fonti di informazione, offerte con un insidioso rapporto fra abbondanza di offerta e tempo molto limitato per la lettura: la maggior parte delle persone si dedica alle consultazioni alimentari sul cellulare, in tempi e spazi sacrificati, con concentrazione labile (sui mezzi pubblici, in casa con la televisione accesa).

Meglio quindi suggerire la consultazione di siti affidabili certificati da società scientifiche, noti al medico, che lasciare l'incerta libertà di navigare nel mare confuso delle informazioni sulla salute.

Perché le nostre abitudini alimentari sono peggiorate nel tempo

Non possiamo nasconderci che le abitudini alimentari degli ultimi decenni non siano state esemplari. Il maggiore e più diffuso benessere ha tolto qualche antica e sana abitudine, privilegiando consumi più voluttuari e meno sani.

Di fatto, mangiamo peggio rispetto a qualche decennio fa, soprattutto nell'area mediterranea, da secoli beneficiata dalle risorse locali, che non a caso hanno ispirato il riferimento eccellente della "Dieta mediterranea".

Mangiamo peggio per tante ragioni: poco tempo per acquistare, cucinare e consumare i pasti soprattutto a pranzo; perdita del rituale familiare di unità a tavola; indebolimento del valore del pasto rispetto ad altre esigenze, non solo lavorative. Poi per suggestioni sempre più invitanti: fast food e street food, cibi pronti molto accattivanti, privilegio di snack e spuntini sfiziosi a dispetto della pietanza tradizionale.

Il risultato è una minaccia importante per la nostra prospettiva di salute. Molto di quanto mangiamo è incompleto, favorisce il rischio di malattie, è privo di componenti fondamentali e danneggia la salute.

Il *Global Nutrition Report* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità parla crudamente di una "nuova normalità", legata alla coesistenza nel globo di diverse forme di malnutrizione².

Nel mondo occidentale, per esempio, esiste una misconosciuta diffusione dell'anemia da insufficiente apporto di ferro e/o acido folico nelle donne fertili: il 29% delle donne in età riproduttiva e il 38% di quelle gravide è affetta da anemia (dati OMS). Un altro dato: la carenza di vitamina D nella popolazione generale europea è stato definito un "fenomeno pandemico" dai ricercatori di uno studio multinazionale, in cui risulta una percentuale del 13% di soggetti con livelli di vitamina D inferiori a quelli considerati minimi (< 30 nmol/L)³.

Sovrappeso e obesità non sono soltanto un problema degli adulti italiani: un bambino su tre (dati dell'Istituto Superiore di Sanità) è in sovrappeso (20,9%) o obeso (9,8%). Del resto anche i loro genitori potrebbero probabilmente essere obesi e per questa ragione spesso non riconoscono i figli come tali.

L'acido folico, indispensabile per la sintesi e il metabolismo eritrocitario, nonché per la prevenzione di importanti malformazioni gestazionali, è ancora diffusamente carente. In molti paesi europei, fra cui l'Italia, la fortificazione delle farine e dei cereali con l'acido folico non è obbligatoria, a differenza di altre nazioni.

Molto c'è ancora da fare, quindi, per assicurare alla popolazione il legittimo diritto a una protezione della salute, a cominciare dal fattore più importante e universale: la corretta alimentazione.

Crediamo che probabilmente solo l'impegno dei medici di famiglia possa contribuire a rinnovare comportamenti alimentari più virtuosi e per questo sono importanti i progetti e iniziative finalizzati a fornire un supporto per aiutarli.

Una comunicazione efficace con i propri pazienti è lo strumento migliore per raggiungere questo risultato.

Curarelasalute.com

In questa pubblicazione ci riferiamo a una iniziativa editoriale divulgativa in particolare, il sito (testata giornalistica) curarelasalute.com, realizzato con la supervisione scientifica di SIMG, oltre che del CSRO dell'U-

niversità di Milano, della Società Italiana di Pediatria, Federfarma, FOFI e UTIFAR.

Nato quattro anni fa, questo prodotto editoriale ha trovato ampia diffusione fra il pubblico e rappresenta oggi una fonte rilevante di informazione per gli utenti.

Gli utenti del sito sono della più ampia provenienza, ma appartengono in prevalenza a una fascia di popolazione mediamente più acculturata, includendo anche professionisti della salute (medici, farmacisti).

L'elemento più peculiare di questa pubblicazione telematica, che ha attirato l'interesse degli utenti in misura evidente, è il Test della Piramide: consiste in un test, di semplice esecuzione, ma dotato comunque di specifici requisiti di approfondimento, elaborato in collaborazione con il Centro studi e ricerche sull'obesità dell'Università di Milano, diretto dal Prof. Michele Carruba.

Questo test consente di verificare con ciascun utente le sue abitudini alimentari e di offrire un risultato sulle deviazioni rispetto all'ideale profilo di rispetto della Dieta mediterranea. Inoltre, l'analisi delle risposte a test (anonime) ha consentito l'elaborazione di alcuni profili nutrizionali tipici che esprimono un quadro generale di tutta la popolazione italiana.

Il lavoro di elaborazione è stato svolto in modo tecnicamente accurato nel primo semestre del 2017 dall'Istituto di ricerca Censis.

La ricerca, elaborando i dati raccolti del Test della Piramide, oltre 27 mila test, campione riponderato ritenuto attendibile, ha potuto identificare cinque gruppi omogenei connotati da determinate abitudini alimentari.

Le quarantenni sempre a dieta (proteica)

31,6% – Le donne sono tradizionalmente più attente alla salute, trovandosi spesso nella responsabilità naturale di prendersi cura del resto della famiglia. Si tratta di donne lavoratrici, spesso in carriera, orientativamente quarantenni, con una specifica attenzione alla salute del corpo: fanno attività fisica (di solito palestra), amano il cibo e gli alcolici, fanno uso prevalente di proteine, ma sono carenti in molti altri cibi, soprattutto nei cereali.

Le salutiste 22,5% – La fascia di età di questo profilo è più elevata: prevalentemente di donne, di educazione culturale medio-elevata, in età perimenopausale. Sono molto impe-

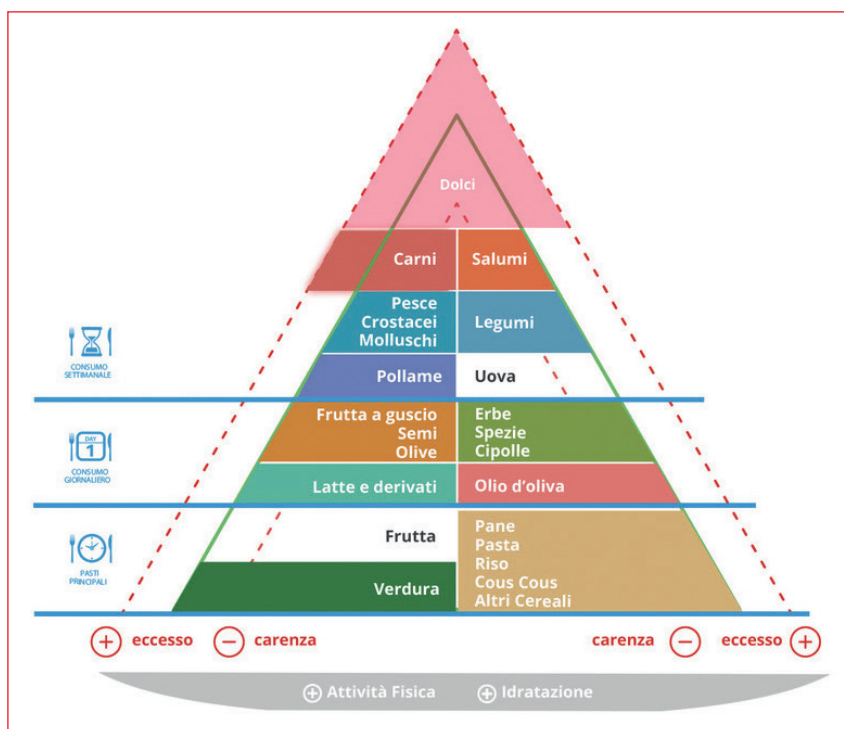
FIGURA 1.

L'home page del sito curarelasalute.com. Il sito è realizzato anche con la supervisione scientifica di SIMG.



FIGURA 2.

Il test della Piramide Alimentare: il visitatore del sito curarelasalute.com può sottoporsi all'autotest della salute, rispondendo (in forma anonima) a domande sulle proprie abitudini alimentari. Il sito darà riscontro immediato al profilo alimentare individuale, evidenziando le aree di difetto o di eccesso di specifici gruppi alimentari.



gnate nella protezione della salute: fanno attività fisica, mangiano pesce e carni bianche, legumi, pochi cereali, frutta, ma poca verdura (anche se sono convinte di consumarne molta). Si concedono qualche dolce.

Le sobrie 13,8% – Le donne più anziane di questo profilo sono in buona parte laureate e hanno una concezione molto elitaria della propria salute. Fanno attività fisica, mangiano prevalentemente cereali e legu-

mi, pochissima carne, uova, latte e derivati. Consumano frutta e verdura, ma meno di quanto ritengono di assumere.

I maschi onnivori 14% – Questo profilo accomuna prevalentemente maschi dai 30 anni in su, con titolo di studio medio. Fanno attività fisica anche sostenuta, consumano frutta e verdura, ma si concedono gratificazioni alimentari anche ampie: bevono più di un bicchiere di vino al giorno, mangiano pasta e pane anche in porzioni abbondanti, nonché carni di tutti i tipi, occasionalmente pesce, latticini e uova.

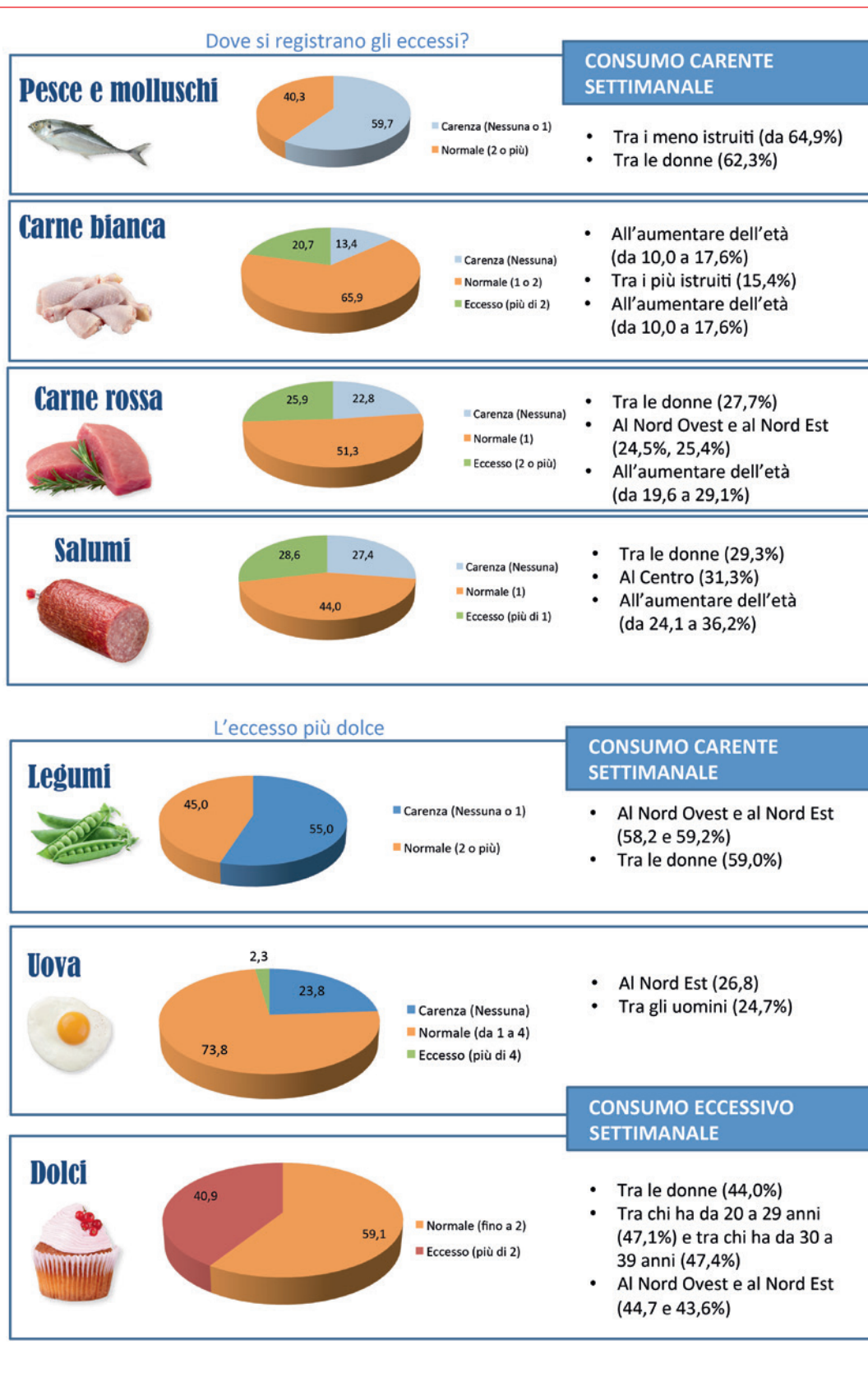
I giovani voraci 18,1% – Questo profilo risulta abbastanza ben caratterizzato: è composto prevalentemente da maschi, di età al di sotto dei 30 anni, fanno attività fisica e mangiano di tutto (ma raramente il pesce) in porzioni abbondanti. Indulgono facilmente negli alcolici e nei dolci.

Complessivamente si desume che il consumatore ideale, in fatto di corretta alimentazione, probabilmente non esiste. Anche nei migliori profili, dove risulta un'adeguata attenzione al consumo di frutta e verdura e all'attività fisica, rimangono aree carenziali che andrebbero corrette allo scopo di garantire un'adeguata protezione della salute.

Sarebbe auspicabile quindi anche un breve colloquio per capire il consumo di macro e micronutrienti e suggerire eventualmente il ricorso a integratori alimentari di qualità.

FIGURA 3.

Rappresentazione schematica delle abitudini alimentari per ciascun gruppo di alimenti, secondo i risultati del test della Piramide. Molto rilevante la carenza di legumi e l'abbondanza di dolci (elaborazione Censis 2017).



Infatti, se prescritti in modo ragionato, vanno considerati un provvedimento utile, talvolta necessario, almeno fino a quando non si saranno ripristinate le migliori abitudini alimentari, molte delle quali appartenenti alla Dieta mediterranea.

Vale sempre il messaggio che se i medici di famiglia e i farmacisti territoriali condividono un percorso di educazione ai cittadini e di sana integrazione si valorizza un'occasione di counselling e s'impedisce che qualcun altro meno qualificato possa sostituirsi a questi due operatori sanitari.

Comitato Scientifico Curare la Salute

Ketty Vaccaro	CENSIS
Annarosa Racca, Paolo Vintani	FEDERFARMA
Andrea Mandelli, Francesco Gamaleri	FOFI
Claudio Cricelli, Luigi Canciani	SIMG
Marcello Giovannini	SIP
Michele Carruba	UNIMI
Alessandro Fornaro	UTIFAR

Bibliografia

¹ Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular*

Disease. Endocr Pract 2017;23(Suppl 2):1-87.

² International Food Policy Research Institute. 2016. *Global Nutrition Report 2016: From Promise to Impact: Ending Malnutrition by*

2030. Washington, DC: Global Nutrition Report 2016, pp. 182.

³ Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. *Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?* Am J Clin Nutr 2016;103:1033-44.

Paracetamolo e osteoartrosi: “facciamo il punto”

Alberto Magni¹, Diego Fornasari², Francesco Lapi³, Pierangelo Lora Aprile⁴

¹ Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze; ² Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università di Milano; ³ Istituto di Ricerca Health Search, Firenze; ⁴ Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

Paracetamol and osteoarthritis: state of art

Summary. Paracetamol is an analgesic drug included in the World Health Organization List of Essential Medicines, for its recognized role in the management of pain. The aim of this article is to evaluate the consistency of scientific research data discouraging the use of paracetamol in the patient with osteoarthritis, giving an original contribution to the current debate through research data conducted within Italian General Medicine by the Italian Society of General Medicine and Primary Care, in collaboration with the Health Search Research Institute.

Introduzione

Recentemente la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri ha istituito un gruppo di lavoro per la creazione di un “portale antibufale” destinato a contrastare le *fake news* in ambito sanitario. Il paracetamolo è stato oggetto (e lo è tutt’ora) di attenzione da parte dei *media* che lo descrivono “farmaco poco efficace” e soprattutto “poco sicuro”. Oltre al ben noto rischio epatico (per una selezionata popolazione di soggetti con insufficienza epatica o a rischio per le abitudini legate all’assunzione di alcolici) viene affermato negli articoli di riviste a grande diffusione che l’assunzione di paracetamolo aumenta il rischio, nei bambini nati da madri che hanno fatto uso di paracetamolo in gravidanza, di infertilità, di sindromi con deficit della attenzione e iperattività e di asma. L’assunzione a lungo termine di paracetamolo sarebbe correlato con l’aumento di infarto, ictus, sanguinamenti gastro-intestinali. Peraltro gli articoli insistono sull’inefficacia nel controllare il dolore da osteoartrosi e addirittura come terapia sintomatica della sindrome influenzale. Per il vero queste riviste rendono ragione dei loro *scoop* citando risultati di alcune recenti metanalisi, pubblicate su riviste scientifiche. Tali dati sembrerebbero confermare che, il farmaco ritenuto il “più innocuo” tra i farmaci, tanto da esse-

re consigliato a mamme in gravidanza e lattanti non è poi così sicuro e nemmeno poi tanto efficace, soprattutto nel paziente con osteoartrosi, per il quale alcune linee guida ancora lo consigliano come farmaco di prima scelta. *“Molti esperti oggi pensano che il paracetamolo non dovrebbe essere un farmaco ammesso per l’uso umano. Il mondo è cambiato”* – affermano Brune et al. in una recente pubblicazione ¹. Lo scopo di questo articolo è quello di valutare la consistenza dei dati delle ricerche scientifiche a sfavore dell’uso di paracetamolo nel paziente con osteoartrosi portando un contributo originale al dibattito in corso attraverso i dati di una ricerca condotta nell’ambito della Medicina Generale Italiana dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie in collaborazione con l’Istituto di Ricerca Health Search.

Serendipity: la storia

La fortuna di fare felici scoperte per puro caso e, anche, il trovare una cosa non cercata e imprevista mentre se ne sta cercando un’altra viene comunemente chiamata *serendipity* ed è questo il caso del paracetamolo. Nel 1886 due giovani ricercatori tedeschi (A. Cahn e P. Hepp), studiando l’effetto del naftalene per combattere i vermi intestinali, si trovarono di fronte ad un composto dalle eccezionali proprietà antipiretiche, che chiamarono per l’appunto “antifebrina”. Nel

contempo Carl Duisberg, Direttore della Bayer, ordinò ai suoi ricercatori di approfondire le proprietà del paranitrofenolo (di cui aveva grandi quantitativi in magazzino) e nel 1887 nasce Phenac (fenacetina) ugualmente efficace all’acetanilide. Ben presto si scoprì che né l’acetanilide, né la fenacetina erano il principio attivo contro la febbre, ma un loro derivato che per l’appunto venne chiamato *para-acetylaminophenolo* (nome con il quale continua a essere conosciuto nei paesi anglosassoni) o più sinteticamente in Europa “paracetamolo”. Come si evincerà in questo articolo il paracetamolo non è il principio attivo, ma una serie di suoi metaboliti. Peraltro nello stesso anno Felix Hofmann, chimico della Bayer, acetilò l’acido salicilico e la morfina regalando alla umanità due molecole destinate a contribuire a scrivere, nel bene e nel male, la storia della medicina: l’aspirina e l’eroina.

Osteoartrosi e paracetamolo

L’osteoartrosi (OA) è la più comune patologia a carico delle articolazioni e rappresenta una delle principali cause di disabilità correlate a sintomatologia dolorosa con un netto impatto sulla qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti ². La prevalenza dell’osteoartrosi è maggiore nella popolazione ultracinquantenne e nel sesso femminile; secondo un rapporto ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) la prevalenza nella

popolazione ultrasessantacinquenne in Italia risulta superiore al 50%³.

Il dolore è il sintomo principale che caratterizza la patologia ed è il problema più frequente riportato dal paziente al momento della visita con il medico di medicina generale (MMG); il dolore è evocato principalmente dal carico sull'articolazione e dalla sua assenza a riposo. Viene definito come dolore nocicettivo meccanico – strutturale a soglia normale; dal punto di vista patogenetico il dolore è infatti caratterizzato dalla stimolazione dei recettori subcondrali esposti a uno stimolo meccanico poiché non più protetti dalla cartilagine articolare (tessuto privo di terminazioni dei nocicettori). Tale dolore pertanto non è caratterizzato da flogosi tissutale e conseguente sensibilizzazione del nocicettore, ma da un'alterata meccanica articolare che determina l'esposizione dei nocicettori allo stimolo algico. Possono tuttavia presentarsi nel paziente episodi di riacutizzazione correlati a flogosi tissutale (*flares*) che determinano un peggioramento della sintomatologia caratterizzato da dolore a riposo e peggioramento del dolore al carico articolare; in questi casi al dolore nocicettivo meccanico strutturale si associa il dolore nocicettivo di tipo infiammatorio che determina una sensibilizzazione del recettore periferico con diminuzione della soglia. In un progetto di Audit condotto nel *setting* della Medicina Generale la prevalenza di dolore meccanico strutturale nei pazienti in cui è stato tipizzato il dolore è risultata del 33,48%; nel progetto è emerso come le caratteristiche del dolore e la tipizzazione dello stesso siano di fondamentale importanza per l'impostazione di una corretta terapia del dolore correlato ad osteoartrite⁴. La terapia farmacologica rappresenta la più comune terapia prescritta dal MMG per il paziente con OA e diverse linee guida indicano come terapia di prima linea per il trattamento del dolore correlato a OA il paracetamolo; in un paziente con diagnosi di dolore meccanico strutturale non è infatti appropriato l'utilizzo di anti infiammatori non steroidei⁵⁻⁹.

Meccanismo d'azione del paracetamolo

Il paracetamolo viene generalmente classificato tra i farmaci antinfiammatori non

steroidi (FANS), sebbene la sua azione inibitoria sulle COX-1 e COX-2, bersagli molecolari comuni a tutti i FANS tradizionali e COXIB, sia estremamente modesta in vivo da non giustificare gli effetti antinfiammatori del farmaco. D'altra parte la mancanza di azione antinfiammatoria e anti-piastrinica, e l'assenza di effetti avversi tipici dei FANS, lesività gastro-duodenale e aumentato rischio cardiovascolare, devono essere considerati ulteriori elementi per escludere un effetto sulle COX, rilevante terapeutamente quantomeno per quanto riguarda il dolore. In vitro, il paracetamolo inibisce principalmente la COX-2, con una potenza che è 5 volte inferiore a quella dell'ibuprofene. I FANS inibiscono le COX interferendo con l'utilizzazione dell'acido arachidonico, substrato essenziale per la sintesi della PGG2 che successivamente viene trasformata in PGH2. La sintesi della PGH2 è quindi un processo in due fasi mediato dal medesimo enzima che possiede sia un'attività ciclossigenasica che un'attività perossidasi. Le due attività sono anche correlate funzionalmente tra loro, nel senso che l'attività perossidasi garantisce la presenza nel sito ciclossigenasico di una tirosina in posizione 385 in forma di radicale, che è necessaria alla produzione della PGG2. Il paracetamolo interferisce con la formazione e il mantenimento di questa tirosina in forma radicale, con un meccanismo quindi diverso rispetto ai FANS. Tuttavia la PGG2 è un inibitore del paracetamolo. Pertanto, quando molto acido arachidonico viene liberato dalle membrane cellulari e viene trasformato massivamente in PGG2, gli effetti del paracetamolo sono nulli: è quello che succede in periferia nei tessuti infiammati e che spiega perché il paracetamolo non abbia attività antinfiammatoria. Viceversa, quando la produzione e utilizzazione di acido arachidonico è modesta, il paracetamolo è in grado di inibire parzialmente le COX-2 anche in vivo: è quello che accade nei capillari ipotalamici durante la risposta febbrile, in cui una parte dell'attività antipiretica del paracetamolo è dovuta a questo meccanismo.

Negli ultimi anni la ricerca sperimentale e clinica ha chiarito importanti aspetti del meccanismo d'azione del paracetamolo per quanto riguarda i suoi effetti analgesici. Prima di tutto il paracetamolo agisce

nel sistema nervoso centrale (SNC) e produce analgesia principalmente attraverso alcuni suoi metaboliti che si formano in questa sede, con particolare riferimento all'AM404¹⁰. L'AM404 si forma direttamente dal paracetamolo nel midollo spinale e in alcune aree sovraspinali e cerebrali per azione dell'enzima FAAH, lo stesso enzima che inattiva l'anandamide, il più importante cannabinoide endogeno. L'AM404 è un inibitore del trasportatore per la ricaptazione dell'anandamide, che a livello delle corna posteriori del midollo spinale provoca analgesia¹¹. Prolungando la persistenza nella sinapsi dell'anandamide, si potenzia il suo effetto analgesico. L'AM404 è anche un potente agonista del TRPV1, un canale ionico noto principalmente per essere presente nei terminali periferici delle fibre nocicettive dove risponde ad incrementi di temperatura, a partire da 43° e abbassamenti di pH. Il TRPV1 è però anche espresso nei neuroni del grigio periacqueduttale che inviano fibre discendenti serotoninergiche che direttamente o attraverso l'attivazione di interneuroni oppioidergici o GABAergici modulano negativamente la sinapsi spinale, limitando l'ascesa verso il talamo di impulsi nocicettivi. L'AM404 attivando il TRPV1 depolarizza i neuroni serotoninergici delle vie discendenti aumentandone l'attività¹². Questo spiega in maniera definitiva il dato farmacologico che il blocco dei recettori 5-HT3 spinali inibisce parte dell'azione analgesica del paracetamolo: perché questi recettori sono primariamente stimolati dalla serotonina liberata dalle vie discendenti attivate dall'AM404. Quindi i meccanismi analgesici del paracetamolo sono sostanzialmente correlati al potenziamento dell'attività di meccanismi preposti a generare analgesia fisiologicamente.

Un altro metabolita del paracetamolo che è stato studiato principalmente perché responsabile dell'epatotossicità del farmaco è il NAPQI. Il NAPQI rappresenta circa il 10% dei metaboliti del paracetamolo e si forma per azione di citocromi presenti non solo nel fegato ma anche nei neuroni e nelle cellule gliali. A livello centrale il NAPQI si lega e attiva un'altra classe di canali ionici, i TRPA1. I TRPA1 sono presenti in periferia sui terminali dei nocicettori, ma sono anche espressi sui terminali spinali. La loro attivazione provoca un modesto ingres-

so di calcio e sodio che hanno l'effetto di depolarizzare la membrana pre-sinaptica ad un valore di potenziale non compatibile con l'apertura dei canali al calcio voltaggio-dipendenti, rendendo quindi più difficile il rilascio di neurotrasmettitore¹³.

Per quanto riguarda gli effetti antipiretici del paracetamolo, è largamente diffusa l'idea che l'inibizione della COX-2 nelle cellule endoteliali dei capillari ipotalamici giochi un ruolo fondamentale. Come descritto, a questo livello il contenuto di acido arachidonico è sufficientemente basso per evitare l'inibizione del paracetamolo. Il fatto che a questo livello sia l'ibuprofene che il paracetamolo agiscano sul medesimo bersaglio molecolare, sebbene con meccanismo diverso, giustificerebbe la mancanza di un vantaggio clinico nel co-somministrare i due farmaci a scopo antipiretico. Viceversa, la diversità e complementarità dei meccanismi d'azione di ibuprofene e paracetamolo nel trattamento del dolore spiegano la sinergia che si realizza nella co-somministrazione dei due farmaci a scopo analgesico. Ritornando agli effetti antipiretici, numerose evidenze sperimentali hanno tuttavia dimostrato che altri mediatori endogeni hanno un ruolo importante, al punto che oggi distinguiamo risposte febbrili correlate all'azione delle COX e quindi alla sintesi di prostaglandine e risposte indipendenti da tali meccanismi. Tra i diversi mediatori non relati alle prostaglandine, si è andato affermando il ruolo delle endoteline e degli oppioidi endogeni¹⁴, sul quale il paracetamolo potrebbe operare, sebbene i meccanismi molecolari non siano ancora stati definiti.

Farmacocinetica del paracetamolo

Il paracetamolo è un farmaco relativamente idrosolubile che viene rapidamente e facilmente assorbito nel digiuno. La sua concentrazione plasmatica massima a seguito di una dose orale viene raggiunta in circa 30-60 minuti, ma bisogna ricordare che la concentrazione plasmatica del paracetamolo fornisce solo un'informazione approssimativa sulla risposta terapeutica, in quanto il farmaco deve passare la barriera ematoencefalica e raggiungere il sistema nervoso centrale, dove agisce. Un tema molto discusso è quello del metabolismo

del paracetamolo poiché una quota pari a circa il 10% della dose somministrata viene convertita in un metabolita epatotossico, il NAPQI, che deve essere neutralizzato attraverso la coniugazione con il glutatone. Nel soggetto normale adulto, dosaggi di 3 g/die sono assolutamente tollerati, raggiungendo la dose francamente tossica intorno agli 8-9 g. È evidente che nel paziente con epatite, cirrosi, nell'alcolista, nel soggetto malnutrito si possa realizzare una progressiva deplezione di glutatone, determinandosi un abbassamento della dose di paracetamolo tollerata¹⁵. Nell'adulto il dosaggio ottimale di paracetamolo nel trattamento del dolore è di 3 g/die, suddiviso in tre dosi. Il trattamento deve essere protratto per almeno 3 giorni, dopo i quali sarebbe opportuna una rivalutazione da parte del medico. Il farmaco, se necessario, può essere somministrato nell'adulto per lunghi periodi di tempo (settimane), senza particolari problematiche. Nel paziente anziano, il controllo periodico delle transaminasi potrebbe essere opportuno. Per quanto riguarda l'azione antipiretica, è noto che la dose di paracetamolo richiesta è più bassa. Si può pertanto utilizzare il dosaggio di 500 mg da ripetersi non prima di 4 ore, fino ad un massimo di 6 somministrazioni, per un totale di 3 g/die.

Sicurezza ed efficacia del paracetamolo

Recentemente il ruolo del paracetamolo nel trattamento dell'osteoartrosi è oggetto di dibattito e in particolare si sta riconsiderando il suo ruolo come agente di prima linea nella terapia del dolore da OA alla luce di alcune evidenze sull'aumento del rischio cardiovascolare e di eventi avversi gastroenterici, epatici e renali correlati all'impiego della molecola¹⁶.

In particolare una metanalisi di Roberts pubblicata sulla rivista *Annals of the Rheumatic Disease* pone forte dubbi sulla sicurezza del paracetamolo e riporta una correlazione dose-risposta tra paracetamolo somministrato alle dosi standard per l'analgesia e eventi avversi (spesso osservati anche con i FANS) quali aumento della mortalità, eventi avversi cardiovascolari, gastroenterici e renali¹⁷.

A distanza di un anno dalla pubblicazione, esperti italiani, sulla stessa rivista hanno

effettuato una revisione critica dei dati presentati nel lavoro evidenziando notevoli criticità: bassa qualità degli studi inclusi, non evidenza di una chiara correlazione dose-effetto e importanti bias di confondimento (es. il paracetamolo è stato preferenzialmente prescritto a pazienti più gravi o più fragili che, quindi, hanno prognosi peggiore)¹⁸.

Nell'ambito delle cure primarie italiane è stato osservato il rischio di eventi cardiovascolari acuti in 36.754 pazienti con osteoartrosi in trattamento incidente con FANS tra l'1 gennaio 2002 e il 30 giugno 2012 e con almeno un anno di storia clinica registrata nel Database Health Search (HSD). Sono state individuate tutte le prescrizioni di paracetamolo e paracetamolo-codeina somministrate per via orale a partire dalla data di entrata fino alla data indice. L'uso di paracetamolo o di paracetamolo-codeina è stato definito "corrente", "recente" o "passato" qualora l'ultima prescrizione fosse stata fatta, rispettivamente, nei giorni da 0 a 90, da 91 a 180 e da 181 a 365 giorni antecedenti la data indice. Lo studio ha dimostrato che l'uso corrente (OR 1,22, 95% IC 0,96-1,55), recente (OR 1,12, 95% IC 0,80-1,55) o passato (OR 1,13, 95% IC 0,86-1,48) di paracetamolo e paracetamolo-codeina non presenta alcuna associazione significativa di eventi cardiovascolari acuti¹⁹.

Una recente revisione sistematica della letteratura apparsa sul *British Medical Journal* supporta la riconsiderazione delle raccomandazioni per l'utilizzo di questo farmaco nella pratica clinica in pazienti con lombalgia e artrosi dell'anca o del ginocchio in considerazione della scarsa efficacia del farmaco²⁰. Esistono pertanto in letteratura risultati contrastanti sulla sicurezza dell'impiego di paracetamolo e sulla sua efficacia. Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati di uno studio osservazionale condotto nel setting delle Cure Primarie con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'utilizzo regolare di paracetamolo e di paracetamolo-codeina nel ridurre la prescrizione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) come terapia di salvataggio²¹. La popolazione oggetto dello studio osservazionale è stata estratta dal database *Health Search Database*; la coorte di pazienti dello studio è costituita da adulti con età maggiore di 18 anni e almeno una prescrizione di para-

cetamolo o paracetamolo-codeina per OA nel periodo 1 gennaio 2001-31 dicembre 2013. La popolazione così identificata è stata di 40026 pazienti (69% donne, età media $68 \pm 13,57$). È stato utilizzato come esito la prescrizione di almeno una confezione di FANS correlata al problema OA nella popolazione considerata, quale indicatore di riacutizzazione di malattia osteoartrosica. Lo studio riporta che il 73,9% dei pazienti della coorte ha assunto in maniera regolare paracetamolo o paracetamolo-codeina, i risultati dello studio dimostrano come i pazienti affetti da OA che hanno assunto con regolarità paracetamolo o paracetamolo-codeina (*Variable Medication Possession Ratio*, *VMPR*, $\geq 50\%$) hanno un rischio inferiore di ricevere una prescrizione di FANS per OA dell'11% (OR = 0,89; 95% IC 0,83-0,95). In altre parole, questo risultato dimostra come un paziente con terapia continuativa (i.e. aderente) con paracetamolo o paracetamolo-codeina ricorra meno frequentemente all'utilizzo di FANS verosimilmente correlato alle riacutizzazioni infiammatorie che caratterizzano la patologia.

Conclusioni

Paracetamolo è un farmaco analgesico iscritto nella Lista dei Medicinali Essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, per il suo riconosciuto ruolo nella gestione del dolore²². Per la gestione del paziente con dolore osteoarticolare lieve-moderato, paracetamolo è ritenuto l'analgesico di prima scelta.

Il paracetamolo rappresenta per le sue caratteristiche un farmaco appropriato nel trattamento del dolore nocicettivo meccanico strutturale a soglia normale in cui non è indicato l'impiego di FANS che agiscono a livello del nocicettore periferico.

Studi condotti nel *real world* delle Cure Primarie evidenziano come paracetamolo e paracetamolo-codeina rappresentino farmaci con un buon profilo di sicurezza ed efficacia nel trattamento del paziente con OA. Nel 2015 è stato rinfrancato il profilo di sicurezza cardiovascolare di paracetamolo e paracetamolo-codeina su una coorte di quasi 37.000 pazienti con osteoartrite in carico alle Cure Primarie italiane¹⁹. Tuttavia negli ultimi anni, alcune evidenze hanno posto in dubbio la sicurezza di paracetamolo, sebbene una metanalisi¹⁷ sia

stata oggetto di una revisione critica, che ne ha svelato i numerosi bias metodologici. Pertanto, le evidenze sono contrastanti e insufficienti per trarre delle conclusioni valide, tali da variare il consenso sul buon profilo di tollerabilità di paracetamolo.

L'aderenza terapeutica rimane un pilastro fondamentale per garantire l'efficacia e ridurre il rischio di insuccesso terapeutico. Infatti, l'uso regolare di paracetamolo e paracetamolo codeina ha determinato una riduzione del ricorso a FANS dell'11%²¹.

Il dibattito sul tema ha incentivato la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie a promuovere uno studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con osteoartrite dell'anca e del ginocchio.

Bibliografia

- 1 Brune K, Renner B, Tiegls G. *Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions*. Eur J Pain 2015;19:953-65.
- 2 Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. *Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II*. Arthritis Rheum 2008;58:26-35.
- 3 Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). *Sanità e salute. Rapporto nazionale*. 2014. www.istat.it. Last accessed: March 3, 2017.
- 4 Magni A, Ventriglia G, Lora Aprile P. *Progetto TESEO*. Rivista SIMG 2014;(5):8-13.
- 5 Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. *EULAR recommendations 2003: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis – Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55.
- 6 Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. *EULAR evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis 2005;64:669-81.
- 7 Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. *Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society*. Ann Intern Med 2007;147:478-91.
- 8 Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. Arthritis Care Res 2012;64:465-74.
- 9 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC,

et al. *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363-88.

- 10 Anderson BJ. *Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action*. Paediatr Anaesth 2008;18:915-21.
- 11 Beltramo M, Stella N, Calignano A, et al. *Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition*. Science 1997;277:1094-7.
- 12 Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. *TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception*. PLoS One 2010;5(9). pii: e12748.
- 13 Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, et al. *TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol*. Nat Commun 2011;2:551.
- 14 Zampronio AR, Soares DM, Souza GE. *Central mediators involved in the febrile response: effects of antipyretic drugs*. Temperature (Austin) 2015;2:506-21.
- 15 Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, et al. *Acetaminophen from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity*. Pharmacol Res 2016;109:119-31.
- 16 NICE. *OA: care and management*. National Institute of Health and Clinical Excellence. 2008. www.nice.org.uk/ Guidance/CG177 Last accessed: March 3, 2017.
- 17 Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. *Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies*. Ann Rheum Dis 2016;75:552-9.
- 18 Battaggia A, Lora Aprile P, Cricelli I, et al. *Paracetamol: a probably still safe drug*. Ann Rheum Dis 2016;75:e57.
- 19 Roberto G, Simonetti M, Piccinni C, et al. *Risk of acute cerebrovascular and cardiovascular events among users of acetaminophen or an acetaminophen-codeine combination in a cohort of patients with osteoarthritis: a nested case-control study*. Pharmacotherapy 2015;35:899-909.
- 20 Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. *Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials*. BMJ 2015;350:h1225.
- 21 Vannacci A, Lombardi N, Simonetti M, et al. *Regular use of acetaminophen or acetaminophen-codeine combinations and prescription of rescue therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based study in primary care*. Curr Med Res Opin 2017;33:1141-8.
- 22 WHO Model List of Essential Medicines. 20th List - March 2017.

Dosaggio di inibitori di pompa protonica per gastroprotezione

Janet Sultana, Simona Lucchesi, Rosario Angelica, Gianluca Trifirò

Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università di Messina

Questo è il primo di due articoli riguardanti questo tema. Sul numero 6/2017 pubblicheremo un secondo articolo dal titolo "Deprescrizione degli inibitori di pompa protonica: una pratica indispensabile per i medici di medicina generale".

Sulla base della nota 1 dell'AIFA, gli inibitori di pompa protonica (IPP), quali omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo, possono essere rimborsati come gastroprotettori per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in pazienti ¹:

- in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- in terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi;

e purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età avanzata.

Per tutti gli IPP impiegati come gastroprotettori, tutte le dosi sono riportate in Tabella I. Si nota che non tutte queste dosi sono raccomandate per la gastroprotezione.

Rischi associati alla terapia a lungo termine con IPP

Diversi studi osservazionali hanno documentato un probabile nesso causale tra uso di IPP e reazioni avverse gravi, quali infezioni da *Clostridium difficile* (*C. difficile*), fratture ossee, ipomagnesemia e malattie renali acute e croniche, mentre il rischio di demenza osservato in alcuni studi esplorativi non è stato confermato nel corso di valutazioni più attendibili.

Infezione da *C. difficile*

Una recente meta-analisi di 50 studi

TABELLA I.

Dosaggi disponibili di IPP per os indicati come gastroprotettori.

Inibitore di pompa protonica	Dosaggio capsule
Omeprazolo	10 mg, 20 mg e 40 mg
Lansoprazolo	15 mg e 30 mg
Pantoprazolo	20 mg e 40 mg
Esomeprazolo	10 mg, 20 mg e 40 mg

osservazionali ha mostrato una significativa associazione tra l'uso degli IPP e il rischio di sviluppare infezioni da *C. difficile* ²: gli utilizzatori di IPP hanno un rischio di sviluppare tali infezioni del 26% in più rispetto ai non utilizzatori. Il rischio di infezione risultava più alto nell'ambito ospedaliero (45 studi) in confronto all'ambito della medicina generale (5 studi), ovvero di 29% in ospedale e di 17% nella Medicina Generale (MG), sempre rispetto al non uso. Questa meta-analisi non ha però analizzato tale outcome in funzione di dosi e durata della terapia. L'effetto del numero di somministrazioni sul rischio di infezione è stato studiato da uno studio caso-controllo innestato pubblicato su *JAMA Internal Medicine*, che ha identificato 101.796 pazienti ospedalizzati per almeno 3 giorni e che risultavano avere un'infezione di *C. difficile* dal terzo giorno di ospedalizzazione in poi ³. Si è visto che, rispetto al non uso, il rischio di infezione da *C. difficile* era del 74% con una somministrazione al gior-

no di IPP, mentre saliva al 236% per più di una somministrazione al giorno. Non vi era specificata la dose o la durata di uso di IPP in questo studio. **L'FDA nel 2012 ha pubblicato un warning sul rischio di infezione da *C. difficile* con IPP, consigliando l'uso delle dosi minori e per il minor tempo possibile** ⁴.

Questa infezione viene favorita dall'aumentato pH gastrico dovuto all'azione farmacologica del IPP. Infatti, gli elevati livelli di pH gastrico favoriscono la conversione delle spore nel batterio patogeno nel tratto gastrointestinale superiore ².

Fratture ossee

In base alle evidenze di studi osservazionali, nel 2011 l'FDA ha lanciato un warning in merito all'aumento del **rischio di fratture all'anca, polso e colonna vertebrale associato all'uso degli IPP ad alte dosi e/o per una durata di trattamento ≥ 1 anno. Al contrario, l'FDA riporta che il rischio di fratture in corso di terapia con IPP è improbabile a bassi dosaggi e se somministrati per un breve periodo (massimo tre cicli di 14 giorni in un anno)** ⁵.

Vi sono diversi studi osservazionali che riportano il rapporto tra rischio di frattura e dose cumulativa, dose giornaliera e durata della terapia. In uno studio caso-controllo innestato condotto su una banca dati inglese, Cea Soriano et al. hanno trovato che gli utilizzatori di dosi crescenti di IPP hanno un rischio crescente di fratture all'anca rispetto ai non utilizzatori di IPP ⁶. La dose di IPP è stata classificata come bassa (dosi inferiori di esomeprazolo

40 mg, omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg), media (esomeprazolo 40 mg, omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg), e alta (dosi superiori a esomeprazolo 40 mg, omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg). Rispetto al non uso di IPP, non vi era rischio (odds ratio) di fratture in utilizzatori di IPP a basse dosi, mentre utilizzatori di dosi medie avevano un rischio dell'11% in più rispetto ai non-utilizzatori e ad alte dosi il rischio aumentava fino al 31%. Questo studio mostra quindi che alte dosi di IPP sono associate a un elevato rischio di fratture rispetto a dosi più basse, ma non riportata dati conclusivi relativamente alla durata della terapia.

Oltre alla dose giornaliera, un'elevata dose cumulativa di terapia con IPP è stata associata a un aumentato rischio di frattura all'anca. Nello specifico vi è uno studio caso-controllo condotto da Chiu et al., il quale determina che esiste un'associazione tra dose cumulativa e rischio di frattura all'anca ($p < 0,0001$): con **l'assunzione di 29-70 DDD di IPP si rileva un aumento di rischio pari al 67% (rispetto a chi non utilizza IPP), mentre tale rischio è aumentato del 251% in chi assume più di 70 DDD** ⁷. **Tali dati potrebbero essere interpretati come utilizzo di omeprazolo alla dose di 20 mg/die (= 1 DDD) per almeno 70 giorni oppure alla dose di 40 mg/die per 35 giorni.**

Da uno studio di Yang et al., pubblicato su JAMA, il rischio di frattura dell'anca è risultato significativamente aumentato tra i pazienti che assumevano IPP per lunghi periodi, con un trend temporale chiaro: a un 1 anno, rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di IPP presentavano un rischio di frattura del 22% in più. Tale percentuale aumentava al 41% dopo due anni, a 54% dopo tre anni sino ad arrivare al 59% dopo quattro anni. Sempre nello stesso studio, il rischio di frattura all'anca è risultato aumentato tra i pazienti che assumevano tali IPP per più di un anno con dosi maggiori di $> 1,75$ DDD rispetto ai non utilizzatori, tale rischio era di 265%. Mentre in pazienti esposti ad una dose giornaliera $\leq 1,75$ DDD per più di un anno, vi era un rischio del 40% (*Odds Ratio*) di fratture all'anca, sempre rispetto ai non utilizzatori.

Il malassorbimento del calcio, che consegue a una terapia che inibisce il rilascio di acido, può potenzialmente spiegare l'insorgenza di fratture a seguito di una terapia con IPP, causate da una diminuzione della densità ossea ⁸.

Ipomagnesemia

In una meta analisi di 9 studi osservazionali con 109.798 partecipanti, è stato documentato che gli utilizzatori di IPP avevano un rischio maggiore del 63% di manifestare ipomagnesemia rispetto ai non utilizzatori; in questo studio però non sono stati forniti dettagli riguardo alla dose e la durata ⁹. L'FDA nel 2011 ha pubblicato un'avvertenza sul rischio di ipomagnesemia per pazienti che utilizzano IPP per oltre un anno ⁵. L'FDA fa presente che gli integratori a base di magnesio non sono sufficienti per correggere tale ipomagnesemia. In questi casi è necessario sospendere la terapia ¹⁰. Dunque è necessario monitorare i livelli di creatinina sierica e di magnesio, vista l'associazione con l'insorgenza di malattie renali e bassi livelli di magnesio.

Insufficienza renale cronica e acuta

In uno studio di coorte prospettico con 10.482 pazienti arruolati ha trovato un rischio di malattie renali croniche del 50% in utilizzatori di IPP rispetto ai non utilizzatori. Mentre il rischio di malattie renali acute è risultato del 64%, sempre rispetto ai non utilizzatori ¹¹. Questi risultati sono stati confermati in uno studio retrospettivo condotto su dati amministrativi di 248.751 pazienti che ha trovato rischi simili, nello specifico, con due somministrazioni al giorno di IPP. Infatti, il rischio di malattie renali croniche e acute raddoppia raddoppiando le somministrazioni giornaliere di IPP. Nello specifico il rischio di malattie renali croniche in utilizzatori di IPP rispetto ai non utilizzatori risultava essere del 20% con una somministrazione al giorno di IPP, mentre del 50% con due somministrazioni pro die di IPP. Il rischio di malattie renali acute invece risultava essere del 30% in persone esposte ad una somministrazione di IPP al giorno e del 60% con due somministrazioni giornaliere, sempre rispetto ai non utilizzatori. Nello studio però non vengono riportate le dosi. Una spiegazio-

ne plausibile di questo rischio potrebbe essere che l'ipomagnesemia a cui sono soggetti gli utilizzatori di IPP, possa favorire l'insorgenza di insufficienza renale cronica, specialmente in pazienti con diagnosi di insufficienza renale acuta ¹¹.

Dosaggi IPP negli RCT in cui tali farmaci sono stati valutati come gastroprotettori

Nello studio OMNIUM, che ha arruolato 935 pazienti, è stato messo a confronto omeprazolo in due dosaggi differenti di 20 e 40 mg con il misoprostolo, per prevenire lo sviluppo di ulcere associate a un uso regolare di FANS ¹². A 8 settimane, il trattamento ha avuto successo nel 76% dei pazienti trattati con omeprazolo 20 mg, 75% dei pazienti trattati con omeprazolo 40 mg e il 71% di quanti trattati con misoprostolo.

Nello studio ASTRONAUT è stato messo a confronto l'omeprazolo 20 mg e 40 mg una volta al giorno contro la ranitidina 150 mg due volte al giorno, nei pazienti che assumevano FANS regolarmente ¹³. A 8 settimane, il trattamento ha avuto successo nell'80% dei pazienti che assumevano omeprazolo 20 mg vs 79% dei pazienti trattati con omeprazolo 40 mg vs 63% dei pazienti che assumevano la ranitidina.

Entrambi questi trial mostrano che una dose bassa di IPP è sufficiente per la gastroprotezione, e confermano i dati riportati nella tabella sottostante (Tab. II), presi dalle varie schede tecniche.

Conclusioni

È stato dimostrato che le dosi basse consigliate dalla scheda tecnica degli IPP sono efficaci per la gastroprotezione. I pazienti non dovrebbero né assumere dosi elevate di IPP, né assumere IPP per lunghi periodi perché a rischio di fratture ossee, ipomagnesemia, infezioni da *C. difficile* e malattie renali croniche e acute. È anche importante rivalutare periodicamente se è realmente indicato l'uso di IPP come gastroprotettori. L'FDA invece suggerisce che la terapia di IPP a basse dosi (per esempio, omeprazolo 20 mg/die, per esomeprazolo 20 mg/die e per lansoprazolo 15 mg/die) per durate inferiori a 2 settimane non comporta i suddetti rischi.

TABELLA II.

Dosaggi raccomandati in scheda tecnica per gli IPP impiegati come gastroprotettori.

IPP	Indicazione come gastroprotettore	Posologia
Omeprazolo	Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di FANS in pazienti a rischio (età > 60, anamnesi di ulcere gastriche e duodenali, anamnesi di emorragie del tratto gastro-intestinale superiore)	20 mg/die
Lansoprazolo	Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso di FANS (età > 65 o storia di ulcera gastrica o duodenale)	15 mg/die o in alternativa 30 mg/die
Pantoprazolo	Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali indotte da FANS non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS	20 mg/die
Esomeprazolo	Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a terapia con FANS in pazienti a rischio	20 mg/die

Bibliografia

- 1 Agenzia del farmaco. Nota 1. www.agenzia-farmaco.gov.it/content/nota-1 Lasted updated: not available (accessed on: 25/09/2017).
- 2 Cao F, Chen C, Wang M, et al. *An updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection*. J Hosp Infect 2017. pii: S0195-6701:30461-9.
- 3 Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. *Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection*. Arch Intern Med 2010;170:784-90.
- 4 FDA Drug Safety Communication. *Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs)*. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm (Page Last Updated: 05/09/2017. Accessed on: 02/10/2017).
- 5 FDA Drug Safety Communication: *Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors*. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm213206.htm (Last updated: 04/12/2016. Accessed on: 25/09/2017).
- 6 Cea Soriano L, Ruigómez A, Johansson S, et al. *Study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primary care setting*. Pharmacotherapy 2014;34:570-81.
- 7 Chiu HF, Huang YW, Chang CC, et al. *Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:1131-6.
- 8 Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. *Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture*. JAMA 2006;296:24.
- 9 Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. *Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Ren Fail 2015;37:1237-41.
- 10 FDA Drug Safety Communication. *Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs)*. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm (Page Last Updated: 08/04/2017. Accessed on: 02/10/2017).
- 11 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. *Proton pump inhibitor use and the risk of chronic Kidney disease*. JAMA Intern Med 2016;176:238-46.
- 12 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, et al. *Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group*. N Engl J Med 1998;338:727-34.
- 13 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. *A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid suppression trial: ranitidine versus omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment (ASTRONAUT) Study Group*. N Engl J Med 1998;338:719-26.

Medici: bene social, ma senza esagerare

a cura di **Martina Musto, Gabriella Pesolillo, Antonio Votino**

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, SIMG

Divertenti, intuitivi nell'utilizzo, a basso costo e con la possibilità di una comunicazione diretta senza limiti, i social network fanno ormai parte, in maniera diretta o indiretta, della nostra quotidianità. I vantaggi e le opportunità per la nostra professione sono indubbi: favoriscono le relazioni sociali e professionali, migliorano la comunicazione con il cittadino, permettono la diffusione rapida di messaggi o campagne di sensibilizzazione, favoriscono la diffusione e la discussione di buone pratiche di assistenza, di educazione sanitaria e della ricerca, permettono di costruire una rete di riferimento affidabile sui temi della salute, permettono la condivisione di esperienze e aumentano l'aggregazione professionale.

Accanto all'uso professionale, però, è sempre più presente un utilizzo personale. Assistiamo all'adeguamento anche nel mondo medico di una convinzione comune, secondo la quale tocca mettere sempre in piazza il proprio privato, in linea con un lassismo etico-comportamentale che si respira un po' ovunque. Molti di noi ci perdono

tempo, twittano e lasciano post su Facebook a uso e consumo di amici e sconosciuti. Cerchiamo popolarità virtuale, la misuriamo in like, in commenti e in condivisioni.

Purtroppo quest'abitudine ci pone di fronte diversi problemi: di liceità dei contenuti condivisi, di violazione della privacy nei confronti degli assistiti e di compromissione dei rapporti con pazienti e colleghi, fino a minare il rapporto di fiducia. Vale realmente la pena che i nostri scatti seminudi diventino di dominio pubblico tra i propri assistiti? Sfoghi personali dopo una notte di bagordi o dopo una giornata di lavoro frustrante possono essere tranquillamente condivisi tra i propri follower? È opportuno condividere gli strafalcioni di pazienti o di colleghi, pur avendo avuto l'accortezza di nascondere l'identità?

Per le nostre scelte non possiamo fare a meno di considerare che l'atteggiamento mostrato da un medico sul suo profilo, o nell'interazione nei gruppi, esprime sempre la sua identità sia personale, sia professionale. Il camice che indossiamo non è "un

abito di scena" (Sergio Mattarella, riferendosi ai magistrati), non può essere tolto a piacimento, ma rimane fedelmente adeso al nostro essere, portando con sé un sentire e un agire etico e deontologico che ci deve contraddistinguere in quanto medici. Sui social network la nostra condotta deve essere irreprensibile, come esige la professione in tutti i comportamenti pubblici. Sentiamoci quindi liberi di esibire le nostre vite private sui social se è questo che vogliamo, mostriamo pure tutto di noi, che sia reale o adulterato. Ma allo stesso tempo sentiamoci in dovere di porre dei limiti a questa libertà quando questa lede la dignità di un'altra persona o quando lede la nostra immagine professionale.

Per fare questo è tuttavia necessario avere una sensibilità personale e professionale, oltre a una cultura nell'utilizzo di questi mezzi. In mancanza di tutto questo, dovrebbe essere la comunità medica a sensibilizzare sul tema, per mezzo di prese di posizioni istituzionali e, perché no, di linee guida.

Dolore infiammatorio acuto in pazienti a rischio cardiovascolare in terapia con aspirina a basse dosi: una possibile opzione e un'ipotesi suggestiva

Diego Fornasari¹, Pierangelo Lora Aprile²

¹ Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslationale, Università di Milano; ² Medico di Medicina Generale, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Desenzano del Garda, Brescia

Acute inflammatory pain in patients with cardiovascular risk in low dose aspirin therapy: a possible option and suggestive hypothesis

Summary. Prevention with acetylsalicylic acid (ASA) is increasingly widespread. On the other hand, acute inflammatory pain is one of the most frequent causes that induce the patient to seek practitioner counseling. From Health-Search data, it results that 21.9% of patients have a prescription of at least one NSAID/COXIB pack and 3.5% of them could take low-dose ASA at the same time. In addition, 25% of subjects who have a prescription of at least four NSAIDs (3.3%) packs could take prophylactic ASA (0.8%). Therefore, there is a problem of appropriate inflammatory pain treatment in ASA patients, considering that many traditional NSAIDs interfere with ASA's action, while COXIB, and most traditional NSAIDs, increase cardiovascular risk. The question that will be answered in this article is: which anti-inflammatory drug may be prescribed in combination with low-dose ASA in a patient with high cardiovascular risk, in order to avoid and/or minimize the cardiovascular consequences of administration of a NSAID and the interaction of this with ASA?

Introduzione

Il dolore infiammatorio acuto è una delle cause più frequenti che motivano il paziente a richiedere consulenza al medico di medicina generale. Una survey nell'ambito della Medicina Generale italiana ¹ ha rilevato che più del 60% dei contatti ambulatoriali è motivata dalla presenza di dolore, che presenta, in almeno la metà dei casi, caratteristiche di dolore acuto infiammatorio. Dai dati di alcune ricerche italiane condotte nell'ambito della Medicina Generale da SIMG ^{2,3} si rileva che quasi il 90% dei problemi correlati al dolore che portano a consultare il medico sono riconducibili a tre cluster: malattie del sistema osteomuscolare (ICDIX: 710-739); sintomi e stati morbosi mal definiti (ICDIX: 780-799); traumatismi (ICDIX: 800-999). In più del 50% dei casi la durata del dolore, riferita dal paziente al primo accesso dal medico, è < 30 giorni (24,8% < 1 settimana) e in oltre due terzi dei pazienti viene prescritto un solo farmaco, che nel 75% dei casi è un FANS. Una ricerca sulle specifiche cause di dolore acuto che motivano l'accesso al

medico attraverso il data-base di Health Search (HS-SIMG) nel secondo semestre 2003, ha rilevato che cefalea e lombalgia sono responsabili di oltre il 38% degli accessi totali. La distribuzione della prevalenza per fasce di età e sesso è riportata nelle Figure 1 e 2.

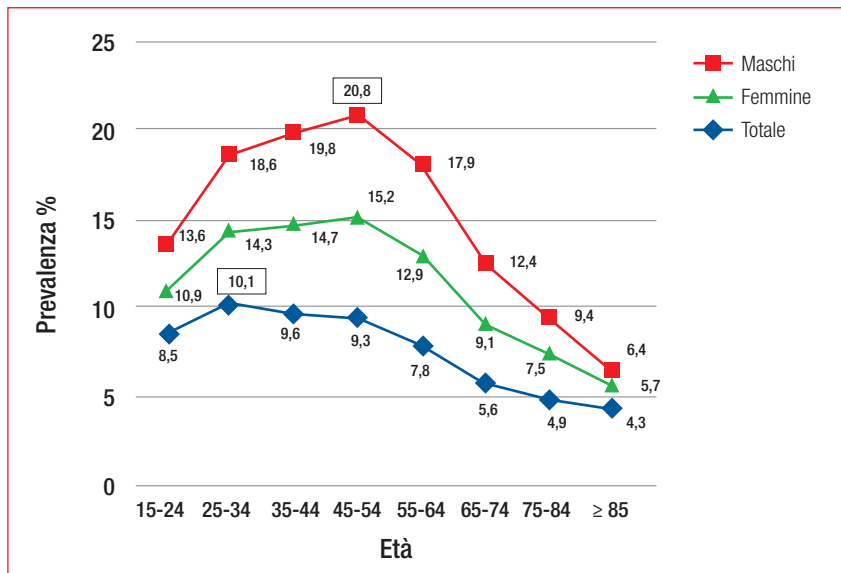
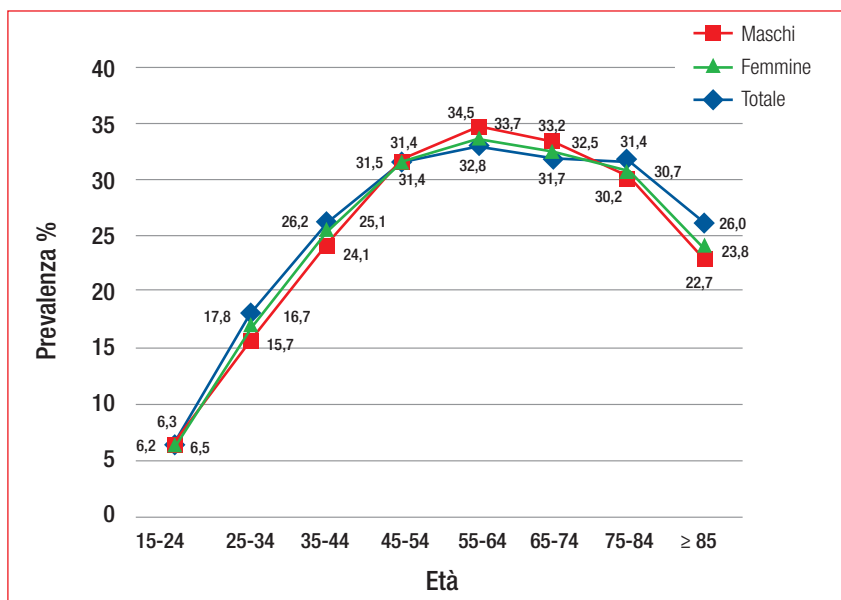
I farmaci utilizzati più frequentemente

nella lombalgia sono i FANS/steroidi/COXB (Fig. 3). La scelta di prescrivere questi farmaci, se da un lato può indicare appropriatezza prescrittiva, in accordo con le raccomandazioni sulla gestione del dolore pubblicate dal Ministero ⁴ nel caso in cui il "pain generator" sia rappresentato dall'infiammazione periferica (sensitizzazione

Aspetti farmacologici e terapeutici nell'uso dell'aspirina

Punti chiave che verranno successivamente discussi

- I FANS, ampiamente prescritti nei pazienti con dolore di tipo infiammatorio, possono interferire con l'acido acetilsalicilico a bassi dosaggi, riducendone l'efficacia nella prevenzione antitrombotica. È importante quindi scegliere il FANS adeguato che minimizzi il rischio di interazione.
- Aspirina ad alti dosaggi (fino a un massimo di 1500 mg/die) rappresenta la scelta che meno interferisce con la profilassi antitrombotica; questo dosaggio è stato studiato anche per i trattamenti di profilassi e al tempo stesso si è dimostrato essere efficace come terapia antinfiammatoria e analgesica.
- Se il trattamento con aspirina non si rivela efficace, il naproxene è quello tra i FANS che costituisce la scelta associata a un rischio più contenuto, purché assunto almeno al dosaggio di 220 mg 3/die. Usi più sporadici (ad es. una singola assunzione giornaliera, anche se a dosaggi più elevati), espongono di fatto il paziente a un rischio di interazione.

FIGURA 1.
Prevalenza cefalea (Health Search-SIMG, 2003).

FIGURA 2.
Prevalenza lombalgia (Health Search-SIMG, 2003).


periferica del nocicettore), dall'altra pone un problema rilevante sia per le potenziali interazioni farmacologiche relative ai FANS/COXB con terapie continuative, sia per l'aumento del rischio cardiovascolare (CV) nei soggetti cardiopatici.

La prevenzione con l'acido acetilsalicilico (ASA) è sempre più diffusa. Infatti, ASA si è dimostrato efficace nel ridurre l'insorgenza di eventi CV maggiori in prevenzione secondaria, anche se vi sono ancora controver-

sie nei soggetti in prevenzione primaria, soprattutto a rischio intermedio, mancando oggi solide evidenze scientifiche sul profilo rischio-beneficio nei diabetici a basso rischio CV, in particolare di sesso femminile e nei soggetti non diabetici nei quali vi è la presenza di più fattori di rischio (familiarità, ipertensione, fumo di sigarette, dislipidemia, obesità) ⁵.

L'impiego di ASA nei soggetti con differente rischio CV distinti per presenza o meno di

diabete mellito è riportato nelle Figure 4 e 5. Le percentuali di coloro che assumono ASA variano dall'11,6 nei soggetti con un solo fattore di rischio/non diabetici, al 33,3% di coloro che sono diabetici con almeno 3 fattori di rischio ⁶.

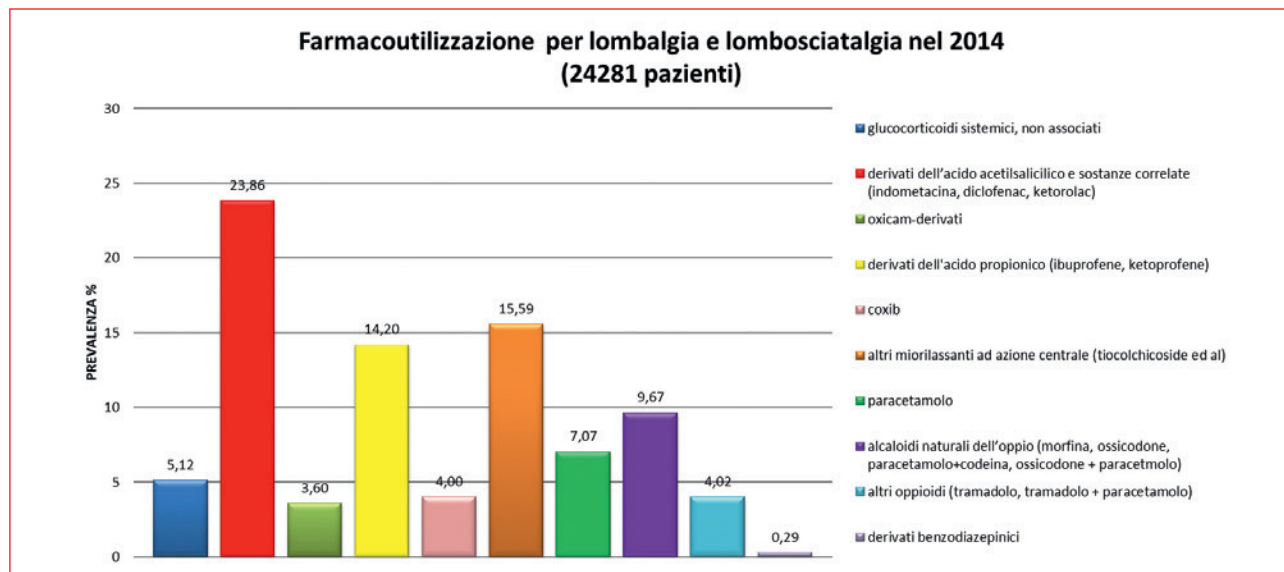
Dai dati di Health-Search, risulta che il 21,9% degli assistiti ha la prescrizione di almeno una confezione di FANS/COXB (Tabb. I, II) e il 3,5% di costoro potrebbe assumere in contemporanea ASA a basse dosi (soggetti che utilizzano saltuariamente FANS). Peraltro il 25% dei soggetti che hanno prescrizione di almeno quattro confezioni di FANS (3,3%) potrebbero assumere ASA in profilassi (0,8%). Il problema tuttavia ancor più rilevante, per le conseguenze negative delle interazioni ASA e FANS, è il fenomeno del tutto incontrollato dell'auto prescrizione di FANS, che molto spesso non è noto al medico curante. In conclusione il problema della interazione ASA/FANS/COXB nei soggetti con dolore acuto infiammatorio è rilevante. La prescrizione di farmaci analgesici non è la soluzione del problema poiché essi non incidono sul meccanismo patogenetico del dolore e il prezzo per raggiungere l'efficacia può essere la dose/die più elevata, con l'aumento dei rischi e degli effetti indesiderati. La domanda a cui si cercherà di dare risposta in questo articolo è: quale farmaco antinfiammatorio può essere prescritto in concomitanza ad ASA a basse dosi, in un paziente quindi a rischio CV elevato, per evitare e/o minimizzare le conseguenze della interazione?

Meccanismo d'azione dell'aspirina

L'acido acetilsalicilico, meglio noto come aspirina, rappresenta il capostipite degli inibitori delle ciclossigenasi (COX), gli enzimi responsabili della sintesi dei prostanoidi. I successivi FANS cosiddetti tradizionali, per distinguerli dai COXIB, sono stati sviluppati utilizzando modelli sperimentali di dolore e infiammazione che fossero a priori suscettibili all'azione dell'aspirina, di fatto quindi ricercando molecole che mimassero l'azione farmacologica dell'acido acetilsalicilico. In realtà, l'aspirina è dotata di una proprietà farmacodinamica unica, che la distingue nettamente da tutti gli altri FANS, cioè la capacità di inibire

FIGURA 3.

Farmacoutilizzazione per lombalgia e lombosciatalgia (Health Search-SIMG).



irreversibilmente le COX. Tale proprietà e l'uso terapeutico che ne è stato fatto verranno discussi successivamente.

Vie metaboliche di sintesi dei prostanoidi

L'aspirina, come tutti i FANS e COXIB, deve le sue azioni terapeutiche al blocco della sintesi dei prostanoidi. I prostanoidi sono sintetizzati a livello cellulare a partire dall'acido arachidonico, un acido grasso polinsaturo incorporato nei fosfolipidi costi-

tutivi delle membrane cellulari. In seguito a stimoli di varia natura (chimici, fisici, infiammatori, mitogeni) l'acido arachidonico viene rilasciato per idrolisi dalle membrane ad opera delle fosfolipasi A_2 , divenendo potenziale substrato di almeno 4 diverse ossigenasi, responsabili dell'attivazione di altrettante vie metaboliche. Una di queste quattro vie, che si concluderà con la sintesi dei prostanoidi, è appunto controllata dalle ciclossigenasi (COX) (Fig. 6). Le COX, attraverso reazioni di ciclizzazione e perossida-

zione, trasformano l'acido arachidonico in endoperossido PGH_2 , un intermedio molto instabile, che ad opera di isomerasi e sintasi tessuto-specifiche, verrà convertito in tromboxano A_2 (TXA_2), prostaciclina (PGI_2), prostaglandine (PGE_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$)⁷.

Le COX

Le COX sono gli enzimi limitanti la sintesi dei prostanoidi. Nell'uomo sono state identificate due isoforme diverse di COX, definite COX-1 e COX-2, codificate da due geni distinti. I due enzimi possiedono la stessa attività catalitica e generano il medesimo prodotto, la PGH_2 , ma svolgono ruoli biologici distinti, in virtù della differente regolazione dell'espressione genica, della differente stabilità dei rispettivi trascritti e delle rispettive proteine, della diversa richiesta di idroperossidi e acido arachidonico e il differente accoppiamento con le sintasi. La COX-1 è un enzima ubiquitario e costitutivamente espresso, cioè è presente in numerosi tipi cellulari e la sua quantità all'interno della cellula è costante e non influenzata da stimoli extracellulari. La COX-1 è considerato l'enzima responsabile della produzione di prostanoidi coinvolti nel mantenimento di numerose funzioni fisiologiche, come la produzione di muco a livello gastrico, la produzione di TXA_2 da parte delle piastrine per favorirne l'aggregazione in caso di attivazione dei processi emostatici fisiologici, o

TABELLA I.

Pazienti con almeno 1 prescrizione di M01A (Health Search-SIMG).

Sesso	M01A_2015	%	M01A_2014	%	M01A_2013	%
Femmine	129.949	23,5	138.532	24,2	144.931	25,0
Maschi	89.092	17,3	93.705	17,9	97.102	18,4
Totale	219.041	20,5	232.237	21,2	242.033	21,9

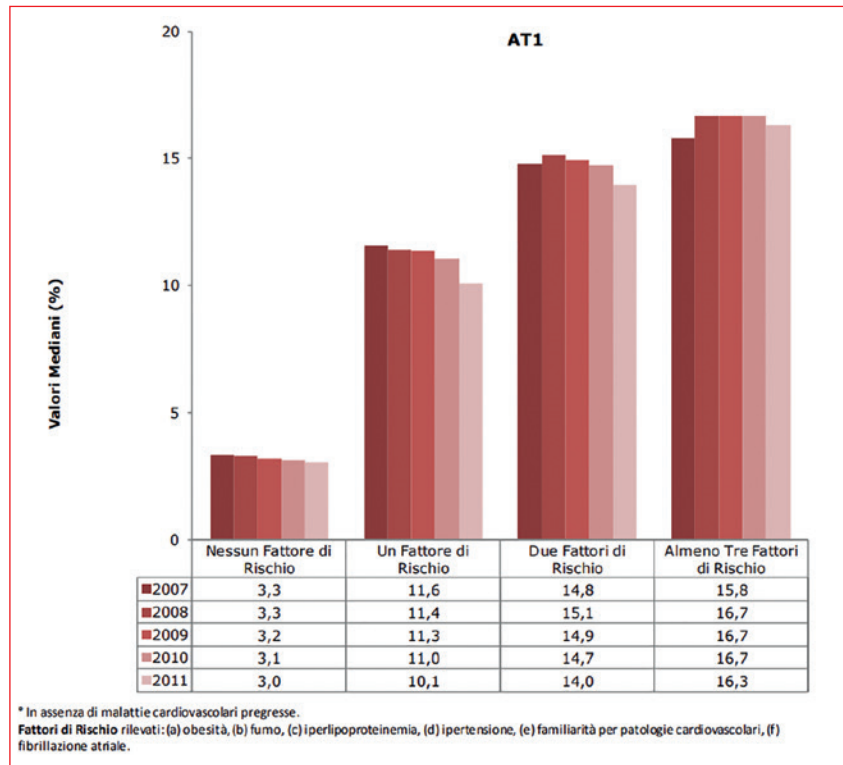
TABELLA II.

Pazienti con almeno 1 prescrizione di M01A e 1 prescrizione di ASA basse dosi (Health Search-SIMG).

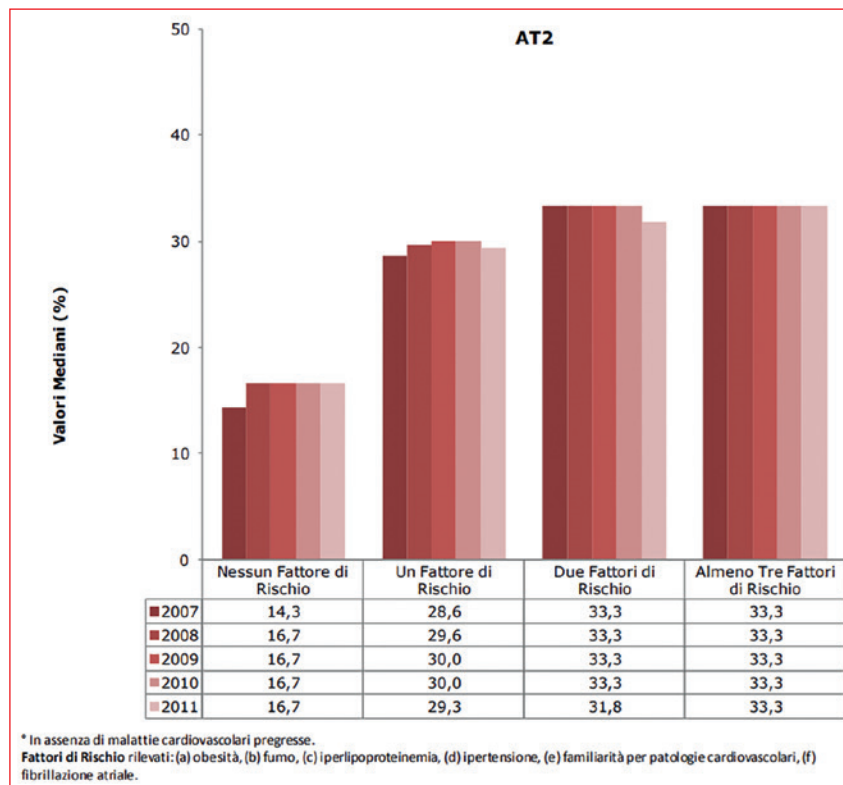
Sesso	M01A_2015	%	M01A_2014	%	M01A_2013	%
Femmine	19.549	3,5	21091	3,7	21.924	3,8
Maschi	15.427	3,0	16340	3,1	16.983	3,2
Totale	34.976	3,3	37431	3,4	38.907	3,5

FIGURA 4.

Prevalenza d'uso (%) di ASA nei soggetti di età > 45 anni senza diabete mellito, stratificati in base alla presenza di diversi fattori di rischio CV (anni 2007-2011).

**FIGURA 5.**

Prevalenza d'uso (%) di ASA nei soggetti di età > 45 anni con diabete mellito, stratificati in base alla presenza di diversi fattori di rischio CV (anni 2007-2011).



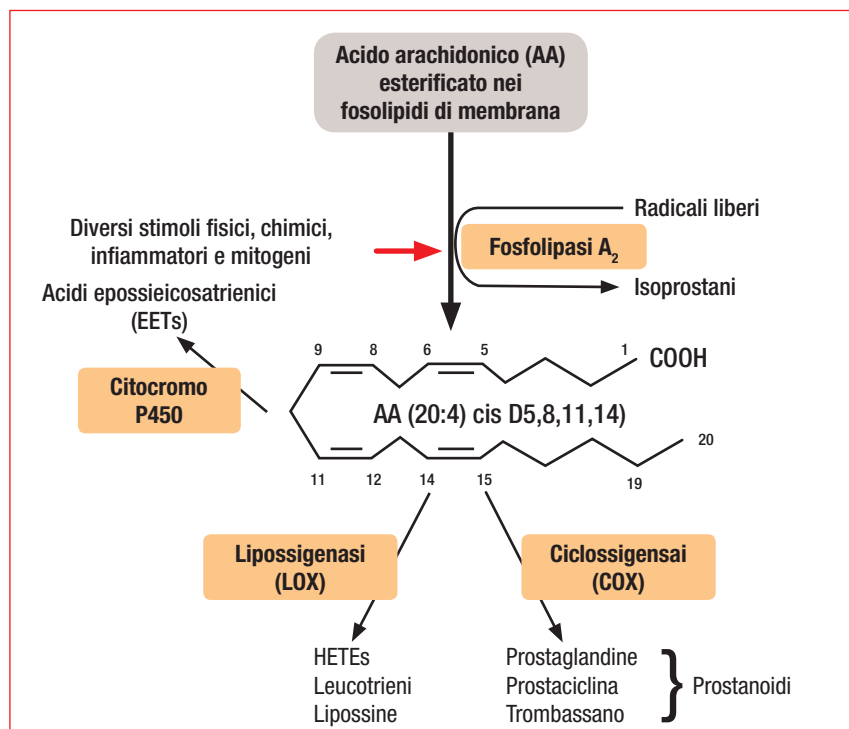
la vasodilatazione e l'effetto natriuretico a livello renale. La COX-2 è invece un enzima inducibile, cioè la sua concentrazione intracellulare può sensibilmente aumentare in risposta a stimoli extracellulari, come conseguenza dell'aumentata trascrizione del suo specifico gene. Questo fenomeno si verifica principalmente nell'infiammazione, nella quale alcune citochine, come IL-1 o IL-6, sono in grado di indurre l'espressione della COX-2 in cellule quali i monociti e i macrofagi, causando, alla fine, la massiva liberazione di prostaglandine come la PGE₂. L'eccessiva schematizzazione del diverso ruolo delle due COX ha in passato ingenerato l'idea che la COX-2 fosse l'enzima dell'infiammazione da inibire e la COX-1 fosse l'enzima fisiologico da "risparmiare". In realtà la COX-2 è espressa a livelli basali e scarsamente inducibili in alcune cellule, come quelle endoteliali o nella cellule renali della *macula densa*, dove svolge funzioni fisiologiche; viceversa la COX-1 è anch'essa coinvolta nei processi infiammatori, con particolare riferimento alle fasi iniziali, quando la COX-2 non è ancora espressa.

Ruolo dei prostanoidi in relazione alle attività farmacologiche dell'aspirina

I prostanoidi vengono rilasciati nell'ambiente extracellulare da parte delle cellule che li hanno sintetizzati e, a causa della loro breve emivita, agiscono in prossimità del sito di rilascio, agendo sulla stessa cellula che li ha prodotti o su cellule vicine (meccanismo autocrino o paracrino). I prostanoidi agiscono legandosi a recettori di membrana espressi sulla superficie cellulare, innescando risposte diverse a seconda del tipo di recettore e della cellula che lo esprime. Come già sottolineato queste molecole hanno numerose funzioni fisiologiche e sono implicate in importanti condizioni patologiche. In particolare la PGE₂ e la PGI₂ sono rilasciate in condizioni di infiammazione acuta o cronica, come nel caso dell'artrite reumatoide, e sono responsabili di molti dei fenomeni e dei sintomi osservati in queste circostanze. Una delle componenti cliniche dell'infiammazione può essere il dolore. Il dolore infiammatorio è la conseguenza della stimolazione dei terminali nervosi nocicettivi da parte di mediatori dell'infiammazione come ad esempio la bradichinina, in seguito

FIGURA 6.

Metabolismo dell'acido arachidonico e sintesi dei prostanoidi (da Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia generale e clinica. Preziosi P, a cura di. VIII ed. italiana sulla XI ed. americana. Piccin Editore 2011, mod.).



alla sensibilizzazione dei medesimi terminali da parte della PGE_2 . In altri termini le prostaglandine non eccitano la cellula nervosa, ma la rendono più sensibile all'azione di altre sostanze. Tale fenomeno, noto come sensibilizzazione periferica, è responsabile dell'abbassamento della soglia del dolore al punto che uno stimolo innocuo può suscitare una sensazione dolorosa (allodinia) ⁸. Infine, alcuni processi infiammatori possono accompagnarsi a febbre. La febbre è in buona parte il risultato del rilascio di PGE_2 da parte delle cellule endoteliali dei vasi dell'ipotalamo, stimulate da componenti della parete batterica o dall'IL-1 circolante. In particolare una parte specifica dell'ipotalamo responsabile del controllo della temperatura corporea esprime recettori per la PGE_2 , la cui stimolazione innesca il fenomeno della febbre. In ambito CV, il TXA_2 , largamente prodotto dalle piastrine attraverso l'azione della COX-1, è un potente vasocostrittore e aggregante piastrinico, con un ruolo fisiologico fondamentale nei processi di emostasi conseguenti alla lesione di un vaso. Quindi l'azione del TXA_2 rap-

presenta uno dei meccanismi più rilevanti di amplificazione dell'attivazione piastrinica; tale azione è purtroppo altrettanto rilevante nei processi aterotrombotici, dove alterazioni patologiche su base aterosclerotica della superficie luminale dei vasi possono innescare adesione e aggregazione piastrinica, con conseguente formazione di un trombo e occlusione del vaso. L'azione del TXA_2 è normalmente bilanciata dall'azione di sostanze ad azione vasodilatatoria e anti-aggregante prodotte dalle cellule endoteliali, tra cui spicca un altro prostanoidi: la PGI_2 . La COX-2, espressa a livello basale dalle cellule endoteliali, è la principale responsabile della sintesi della PGI_2 e la sua inibizione da parte dei FANS tradizionali e COXIB è alla base dell'aumentato rischio aterotrombotico ad essi associato.

Meccanismo d'azione dell'aspirina

L'aspirina deve la sua azione farmacologica all'inibizione delle COX-1 e COX-2, con una potenza 60 volte superiore nel caso della COX-1. La peculiarità farmacodinamica dell'aspirina rispetto agli altri FANS con-

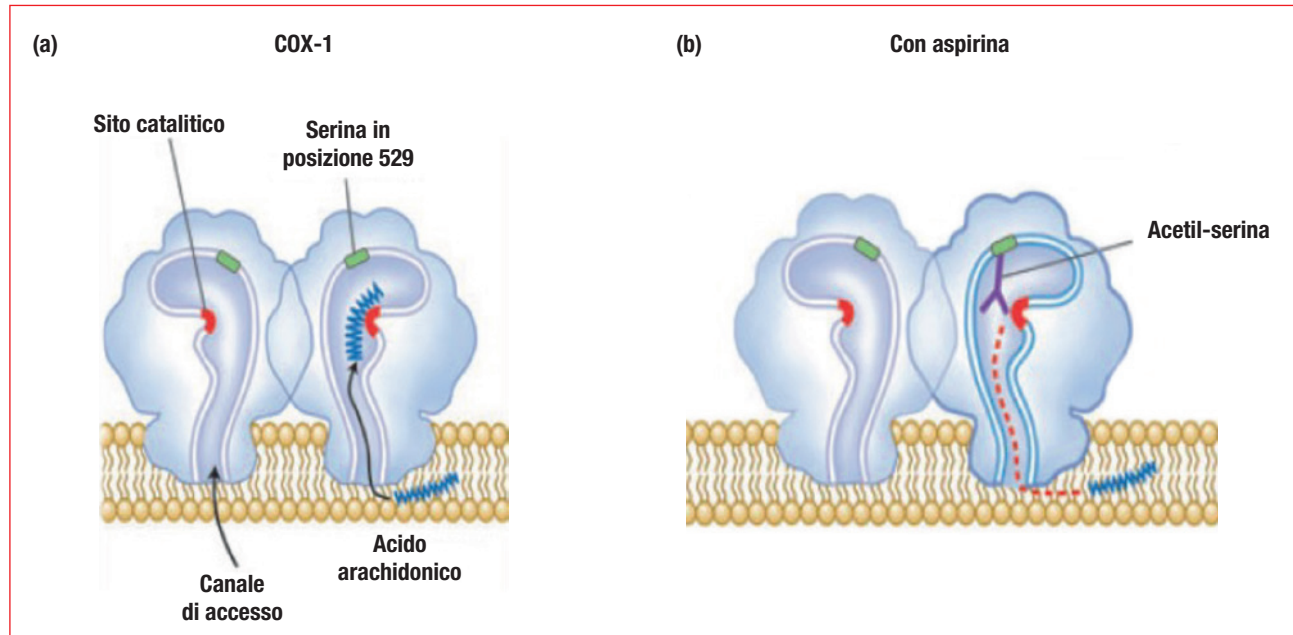
siste nel fatto che l'inibizione delle COX è irreversibile, con implicazioni cliniche fondamentali per quanto riguarda l'inibizione delle COX-1 piastriniche. A livello molecolare, l'aspirina inibisce l'attività delle COX attraverso l'acetilazione delle serine 529 e 516, rispettivamente nella COX-1 e COX-2, determinando un ingombro che impedisce all'acido arachidonico di raggiungere il sito catalitico dell'enzima e di essere convertito a PGG_2 (Fig. 7).

Pertanto, una volta inibito, l'enzima è permanentemente inattivato e l'attività ciclossigenasica potrà essere ripristinata soltanto attraverso la sintesi di nuovo enzima. Le piastrine sono cellule anucleate incapaci di sintesi proteica e pertanto la loro inibizione sarà permanente fino alla produzione di nuove piastrine. Quindi l'effetto farmacodinamico dell'aspirina è dissociato dalla sua farmacocinetica, che è quella di una molecola con un'emivita breve (circa 20 minuti). La somministrazione una volta al giorno di bassi dosaggi di aspirina (30-100 mg) è sufficiente a ridurre significativamente la produzione di TXA_2 del 70-80%, con effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica. Questi dosaggi hanno effetti trascurabili sulla COX-2, lasciando intatta la produzione di PGI_2 da parte delle cellule endoteliali. Tutto ciò spiega a livello farmacodinamico quanto numerosissimi trial clinici hanno confermato circa l'unicità dell'aspirina nella profilassi degli eventi tromboembolici arteriosi ^{11 12}. È importante sottolineare che la relazione tra inibizione della COX-1 piastrinica e ridotta produzione di TXA_2 non è lineare: è necessario infatti inibire più del 97% della COX-1 piastrinica per ottenere una riduzione della sintesi di TXA_2 clinicamente significativa, cioè superiore al 95%. Al di sotto di questo valore del 97%, l'inibizione della COX-1 non produce effetti sulla sintesi del TXA_2 (Fig. 8A) ¹⁰.

La conseguenza pratica di questa relazione non-lineare è che ai dosaggi terapeutici non esistono FANS o COXIB che inibiscano le COX-1 in maniera clinicamente significativa, o perché la potenza d'inibizione della COX-1 è scarsa, si pensi ai COXIB, o perché l'emivita del farmaco è breve, si pensi al diclofenac che pur essendo un potente inibitore COX-1, oltre che COX-2, ha un'emivita di solo 1 ora, un tempo troppo breve, considerando che si tratta di un'inibizione

FIGURA 7.

Attività enzimatica della COX-1 (a) e sua inibizione da parte dell'aspirina. L'acido arachidonico rilasciato dalle membrane cellulari a opera della fosfolipasi A₂ deve entrare nel canale idrofobico per raggiungere il sito catalitico della COX-1 che lo convertirà in PGG₂ (a). L'aspirina, dopo avere percorso il canale fino in fondo acetila una serina in posizione 529, determinando un ingombro sterico che impedisce all'acido arachidonico di raggiungere il sito catalitico dell'enzima (in rosso). Anche la COX-2, al di fuori delle piastrine dove non è presente, viene irreversibilmente acetilata su una serina in posizione 516, ma le conseguenze farmacologiche sono diverse (da Mackenzie et al., 2010, mod.)⁹.



reversibile. Unica eccezione è quella del naproxene che con un'emivita superiore alle 12 ore esercita, in particolari condizioni, un effetto inibitorio clinicamente significativo sulla COX-1. Questo tema verrà sviluppato successivamente. A differenza della COX-1, la relazione tra inibizione della

COX-2 e riduzione nella sintesi di PGI₂ è lineare (Fig. 8B). Questo ha rilevanti implicazioni non solo in chiave antinfiammatoria, ma anche a livello endoteliale. Tale relazione lineare infatti implica che l'aumentato rischio aterotrombotico, legato alla ridotta sintesi di PGI₂ endoteliale dipenda dalla

dose, dalla frequenza di somministrazione, dalla durata della terapia e dalla potenza che il farmaco possiede nell'inibire la COX-2¹³. L'idea quindi che l'aumentato rischio aterotrombotico associato all'uso dei COXIB fosse dovuto a uno "sbilanciamento" sull'inibizione della COX-2 è privo

FIGURA 8.

Relazione tra la percentuale di inibizione della COX-1 e della COX-2 misurata su sangue intero e gli effetti antitrombotici (a) e antinfiammatori (b) in vivo, misurati come inibizione della sintesi di TXA₂ e prostaciclina (PGI) (da Brune e Patrignani, 2015, mod.)¹⁰.

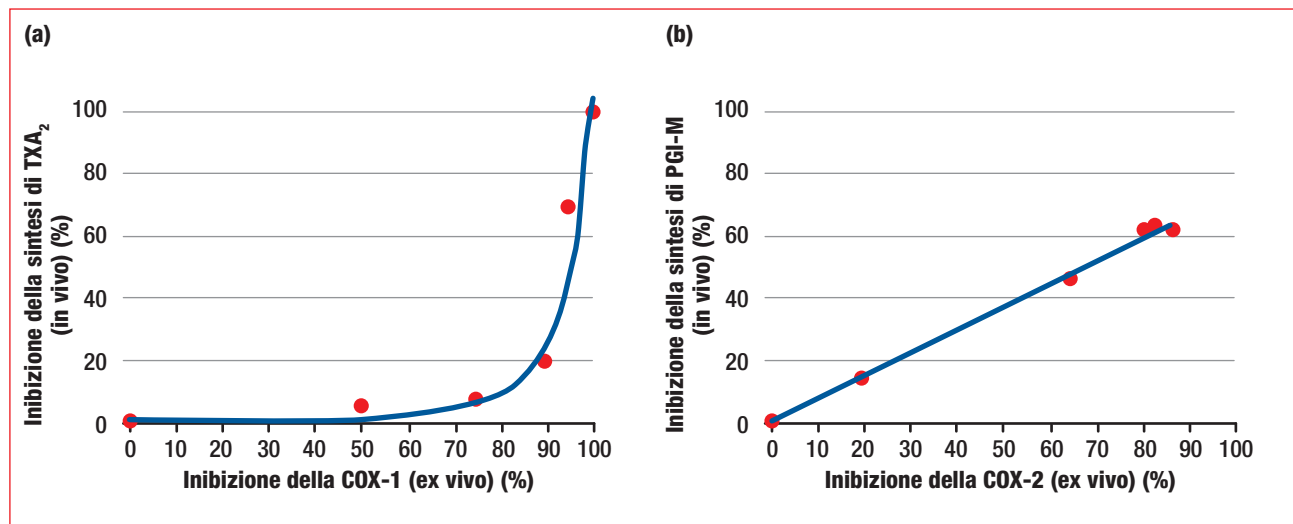
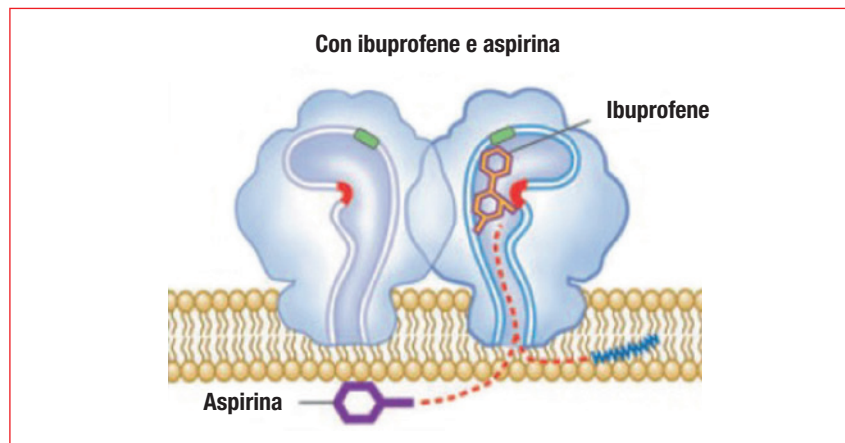


FIGURA 9.

L'ibuprofene previene l'accesso completo dell'aspirina all'interno della COX-1, impedendogli di acetilare e quindi inibire l'enzima (da Mackenzie et al., 2010, mod.)⁹.



di fondamento. Infatti, a prescindere dall'aspirina, anche tutti i FANS tradizionali sono sbilanciati sulla COX-2 e tutti i più recenti studi clinici suggeriscono che l'aumentato rischio aterotrombotico è comune a FANS e COXIB¹⁴, sebbene le dimensioni di tale rischio è stato dimostrato essere diverso tra le diverse molecole.

Interazione farmacologica tra FANS e aspirina a basso dosaggio

Come precedentemente descritto, l'aspirina, per inibire irreversibilmente la COX-1, deve entrare all'interno dell'enzima attraverso una sorta di canale. Numerosi FANS tradizionali, come l'ibuprofene, determinano un ingombro che impedisce all'aspirina di percorrere questo canale, e di acetilare l'enzima (Fig. 9). La conseguenza di questa interazione è la perdita dell'attività antiplastrica dell'aspirina e l'aumento del rischio aterotrombotico.

I FANS che inibiscono l'azione dell'aspirina sono l'ibuprofene, il naproxene, la nimesulide, l'oxaprozin, il piroxicam, il dipirone¹⁵. Non interferiscono con l'azione antitrombotica dell'aspirina l'etoricoxib, il diclofenac, il ketorolac e il paracetamolo¹⁵. Controverso è il giudizio sul celecoxib che in alcuni articoli risulta interferire^{15,16}, mentre un recente lavoro esclude questa evenienza¹⁷. La distinzione tra FANS che inibiscono o non inibiscono l'azione dell'aspirina non sembra tuttavia immediatamente utilizzabile clinicamente. Infatti, con l'eccezione del paracetamolo, i farmaci che non interfe-

riscono sull'inibizione della COX-1, sono anche quelli che inibiscono con maggiore potenza la COX-2 endoteliale, con il risultato di una drastica alterazione nell'equilibrio tra produzione di TXA₂ e PGI₂. Il ruolo della PGI₂ è probabilmente più importante di quello del TXA₂ per le molteplici funzioni che essa possiede nell'omeostasi vascolare¹⁸. I pazienti in trattamento con aspirina a basso dosaggio, beneficiano dell'inibizione della sintesi di TXA₂, solo se la quantità di PGI₂, che generalmente producono in maggiori quantità rispetto ai soggetti normali¹⁹, non viene alterata. In linea con ciò, non esistono solide evidenze che l'assunzione di aspirina a basso dosaggio mitighi il rischio CV legato all'assunzione di FANS e COXIB.

Paziente con dolore e profilassi antitrombotica con aspirina

Il dolore persistente e ricorrente che affligge decine di milioni di persone nel mondo è prevalentemente il dolore muscolo-scheletrico di natura infiammatoria, che riconosce nell'utilizzo di FANS e COXIB l'intervento terapeutico di riferimento. Il paziente anziano è più spesso interessato da dolore muscolo-scheletrico, ma anche da comorbidità CV che prevedono l'uso di aspirina a basso dosaggio, determinandosi una precisa controindicazione all'uso di quei FANS che interferiscono con l'azione dell'aspirina. In questi pazienti, anche il trattamento del dolore acuto, che accompagna una miriade di patologie infiammatorie, costituisce un problema poiché anche trattamenti molto

brevi possono interferire con l'azione antiplastrica dell'aspirina. A tale proposito è stato suggerito che l'interazione farmacologica tra i FANS sopra menzionati e l'acido acetilsalicilico potrebbe essere superata somministrando l'aspirina 2 ore prima del FANS. Questo potrebbe forse essere vero per una singola somministrazione, ma quando questa associazione viene mantenuta per 2 o più giorni, a seconda dell'emivita del FANS, la dose residua del giorno prima è sufficiente a bloccare l'azione dell'aspirina il giorno dopo^{17,18,20}.

L'ipotetico farmaco antinfiammatorio che potrebbe essere utilizzato nel trattamento di episodi di dolore acuto o ricorrente dovrebbe pertanto non interferire in alcun modo con l'azione dell'aspirina a basso dosaggio e inibire con una bassa o bassissima potenza la COX-2, con effetti comunque antinfiammatori e analgesici laddove la COX-2 è abbondantemente espressa, cioè nei tessuti infiammati, e un minimo impatto sulla COX-2 endoteliale. Un FANS con caratteristiche come queste è l'aspirina stessa, impiegata a dosaggi antinfiammatori, come 500 mg 3/die. Come detto, l'aspirina inibisce in maniera irreversibile anche la COX-2, con particolare riferimento a quella espressa da monociti e macrofagi, spiegandone in parte gli effetti analgesici e antinfiammatori. Infatti, le proprietà analgesiche e antinfiammatorie dell'aspirina sono anche collegate all'inibizione della COX-1, che è presente nelle cellule dell'infiammazione ed è responsabile delle fasi iniziali del processo, quando la COX-2 non è ancora espressa. Dosaggi antinfiammatori di aspirina provocheranno pertanto inibizione della COX-1 e della COX-2, ma con una potenza d'inibizione della COX-2 che è 60 volte inferiore rispetto alla COX-1, con un sostanziale risparmio dell'attività della COX-2 a livello endoteliale²¹. Una bassa potenza permette infatti l'inibizione solo dove i livelli di COX-2 sono elevati (tessuto infiammato) mentre l'inibizione è minima o assente quando i livelli di COX-2 sono ridotti (tessuto endoteliale). Gli studi clinici volti a identificare il dosaggio minimo efficace di aspirina nella profilassi antitrombotica, hanno esplorato dosaggi compresi tra 30 e 1500 mg/die. Tali studi hanno dimostrato che sebbene i dosaggi più bassi fossero da preferire per i minori effetti avversi gastro-intestinali, i

dosaggi più alti conservavano il profilo antitrombotico atteso²²⁻²⁴. Quindi aspirina ad alti dosaggi non interferisce con l'attività antiaggregante, né d'altro canto è da attendersi un aumento dei sanguinamenti dovuto a un maggiore effetto dell'aspirina. Infatti, come già discusso in precedenza, l'azione antiaggregante dell'aspirina si ottiene solo quando l'inibizione della COX-1 piastrinica è quasi massimale e tale condizione si ottiene già a bassi dosaggi. L'efficacia analgesica dell'aspirina a dosaggi antinfiammatori è stata ben documentata da analisi sistematiche della letteratura. In una recente Cochrane, l'efficacia analgesica di una singola dose di aspirina compresa tra i 300 e i 1200 mg, con la maggioranza di soggetti che ricevevano 600/650 mg, è stata valutata nel dolore post-operatorio. Il 40% dei partecipanti presentavano una riduzione del dolore del 50%, rispetto al 15% del placebo, con una NNT di 4,2. Ai dosaggi di 600/650 mg non si osservavano differenze nell'incidenza di reazioni avverse tra trattati e placebo. Analogamente, l'aspirina rimane un farmaco di prima linea nelle cefalee primarie^{25,26}.

Pertanto, nel trattamento del dolore e dell'infiammazione, in pazienti che assumano acido acetilsalicilico a basso dosaggio per la profilassi antitrombotica, la somministrazione di aspirina alla dose di 500 mg, fino a 3/die, anche per più giorni successivi, ma non oltre i 7-10 giorni, sembra essere l'intervento terapeutico che meno impatta sul rischio CV. Ovviamente l'aumentato dosaggio può comportare un aumentato rischio a livello gastro-enterico che andrà opportunamente affrontato. Inoltre, in questi pazienti non è opportuno sospendere la normale assunzione di aspirina a bassi dosaggi, durante il trattamento con aspirina a dosi analgesiche e antinfiammatorie, per non generare confusione al momento della ripresa dell'usuale terapia antitrombotica e quindi ridurne l'aderenza terapeutica e alterandone potenzialmente l'efficacia.

Uso del naproxene nel trattamento del dolore e dell'infiammazione in pazienti in trattamento con aspirina a basso dosaggio

Nel caso in cui il paziente in trattamento con aspirina per la prevenzione antitrombotica non rispondesse in maniera soddisfacente in termini di analgesia e infiammazione

all'innalzamento della dose di acido acetilsalicilico, esistono altri FANS che potrebbero offrire margini di sicurezza CV accettabili? Come precedentemente anticipato, il naproxene è l'unico FANS che a causa della sua lunga emivita, mediamente 12-17 ore, è in grado, a determinati dosaggi e frequenze di somministrazione giornaliere, di inibire la COX-1 piastrinica in maniera sufficiente da provocare un effetto antitrombotico, anche se l'inibizione è reversibile²⁷. In altri termini, il naproxene è l'unico FANS che abbia un effetto bilanciato sull'inibizione della sintesi della PGI₂ e del TXA₂, con una potenziale diminuzione del rischio aterotrombotico associato al suo uso. Infatti alcuni trial clinici, con particolare riferimento allo studio VIGOR²⁸, hanno dimostrato che la somministrazione di 500 mg di naproxene 2/die era cardioprotettiva. La plausibilità di questa osservazione è stata confermata a livello farmacodinamico nei volontari sani, con la dimostrazione che il naproxene ai dosaggi dello studio VIGOR sopprime in maniera completa e persistente la sintesi di TXA₂ in maniera indistinguibile da 100 mg di aspirina²⁷. È stato successivamente dimostrato che naproxene anche a dosaggi più bassi (220 o 440 mg 2/die) conserva la capacità di inibire in maniera clinicamente significativa la sintesi piastrinica di TXA₂, sebbene con una certa variabilità individuale²⁹, che spiegherebbe i risultati fluttuanti che si sono osservati nei trial clinici, in cui il naproxene figurava come neutrale o lievemente cardioprotettivo.

Pertanto si potrebbe ipotizzare un uso di naproxene nel paziente facente uso di aspirina a bassi dosaggi. Tuttavia, il naproxene è un FANS che interferisce con l'azione antitrombotica dell'acido acetilsalicilico, ponendo il problema di quale dei due effetti, interferente sull'azione dell'aspirina o inibitorio sull'attività della COX-1 abbia la prevalenza. Un primo studio farmacodinamico condotto su volontari sani aveva chiaramente dimostrato che soggetti trattati per 6 giorni con aspirina 100 mg e con naproxene 500 mg 2/die, indipendentemente se al mattino l'aspirina venisse somministrata prima o dopo il naproxene, non presentavano alcuna interferenza sull'inibizione della sintesi di TXA₂, sebbene l'interferenza fosse evidenziabile in vitro³⁰. Un recente lavoro¹⁷ che ha analizzato l'interferenza di naproxene 500 mg,

ibuprofene 600 mg e celecoxib 200 mg sull'attività antiplastrinica di 325 mg di aspirina, ha sostanzialmente confermato questi dati, evidenziando il duplice comportamento di naproxene. Infatti, mentre è assolutamente chiara l'interferenza del naproxene sull'acetilazione della COX-1 da parte dell'aspirina, comparabile a quella dell'ibuprofene, molto diverso è l'effetto sull'inibizione piastrinica. Infatti due test di aggregazione piastrinica non dimostrano un'interferenza del naproxene sull'azione dell'aspirina, mentre il dosaggio serico del metabolita del TXA₂, espressione dell'attività sintetica della COX-1, dimostra solo un modesto aumento di concentrazione, neanche comparabile a quello determinato dall'ibuprofene. Tutti questi dati chiaramente confermano che se da un lato naproxene interferisce con l'azione acetilante dell'aspirina, è comunque in grado di inibire indipendentemente l'attività della COX-1 piastrinica nella sintesi del TXA₂ a livelli clinicamente significativi.

L'interazione farmacologica tra naproxene e aspirina a basso dosaggio è stata anche studiata a dosaggi OTC di naproxene³¹. Lo studio è stato condotto su volontari sani ai quali veniva somministrata aspirina 81 mg e naproxene 220 mg 3/die, per 5 giorni. Nei giorni di trattamento concomitante, nessuno dei 12 pazienti presentava variazioni dell'inibizione della sintesi di TXA₂.

Conclusioni e raccomandazioni

Il paziente in terapia con aspirina a basso dosaggio è bene che riceva dal suo medico curante la raccomandazione di non utilizzare né con auto-prescrizione, né con automedicazione farmaci antinfiammatori non steroidei.

Il medico che si trova di fronte alla necessità di controllare episodi di dolore acuto o ricorrente di natura infiammatoria può scegliere alcune strategie analgesiche a bassissimo impatto sul rischio aterotrombotico: l'incremento della dose dell'aspirina a 500 mg, fino a 3/die, oppure, in sub-ordine, l'utilizzazione di naproxene 220 mg 3/die. In entrambe i casi le terapie non dovrebbero superare i 7-10 giorni e la gastroprotezione potrebbe essere presa in considerazione, se non già attuata. Per un

corretto trattamento del dolore ricorrente, è opportuno utilizzare le 3 somministrazioni giornaliere di aspirina, ma l'uso saltuario non impatta sul rischio CV. Nel caso di un uso saltuario e sporadico è possibile utilizzare ibuprofene o naproxene, ma è opportuno posticipare la singola dose a due ore dopo l'assunzione di aspirina. Nel caso di dosi ripetute per più giorni, l'ordine di somministrazione non ha più alcun significato clinico, ma il farmaco che si è dimostrato dare più garanzie è il naproxene che è essenziale venga assunto tre volte al giorno, ogni 8 ore, per sfruttare pienamente le proprietà inibitorie sulla COX-1. L'uso di singole dosi per più giorni è assolutamente controindicata, poiché non è garantito l'effetto bilanciato del naproxene e il rischio aterotrombotico potrebbe aumentare. È importante ricordare che nel paziente con scompenso cardiaco cronico e insufficienza renale con GFR < 30 ml, l'effetto di tutti i FANS sulle COX renali, con l'esclusione dell'aspirina a bassi dosaggi, ha comunque un effetto negativo che potrebbe precipitare un quadro clinico anche stabile. Pertanto nei pazienti a rischio di scompenso cardiaco e con insufficienza renale ogni tipo di FANS resta controindicato e tutte le considerazioni fatte non si applicano a questa tipologia di paziente. È infine opportuno ricordare che a scopo analgesico, ma non antinfiammatorio, è possibile somministrare paracetamolo che come visto non interferisce con l'azione dell'aspirina a dosaggi antiplastrinici.

Bibliografia

- Koleva D, Krulichova I, Bertolini G, et al. *Pain in primary care: an Italian survey*. Eur J Public Health 2005;15:475-9.
- Trifirò G, Sessa E, Mazzaglia G, et al. *Tramadol prescribing pattern among Italian general practitioners: a population based study*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;1(Suppl 1):A397.
- Piccoliori G, Pecchioli S, Sessa E, et al. *Italian Pain reSearch: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. Rivista SIMG 2009;(3):7-14.
- Bonezzi C, Caputi AP, Lora Aprile P, et al. *Il "metodo" per la diagnosi e la terapia del dolore (in cap. V: Approccio al paziente)*. In: *dolore cronico in Medicina Generale*. Roma: AGENAS 2013, pp. 37-66.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. *Low-dose Aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. JAMA 2008;300:2134-41.
- Report VII - Health Search 2011-2012. Istituto di Ricerca della Società Italiana della Medicina Generale e delle Cure Primarie. www.healthsearch.it/report.
- Smith WL, Urade Y, Jakobsson PJ. *Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoïd biosynthesis*. Chem Rev 2011;111:5821-65.
- Fornasari D. *Pain mechanisms in patients with chronic pain*. Clin Drug Investig 2012;32(Suppl 1):45-52.
- Mackenzie IS, Coughtrie MW, MacDonald TM, et al. *Antiplatelet drug interactions*. J Intern Med 2010;268:516-29.
- Brune K, Patrignani P. *New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs*. J Pain Res 2015;8:105-18.
- Patrignani P, Patrono C. *Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs*. Biochim Biophys Acta 2015;1851:422-32.
- Patrono C. *The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin*. J Am Coll Cardiol 2015;66:74-85.
- García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. *Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population*. J Am Coll Cardiol 2008;52:1628-36.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials*. Lancet 2013;382:769-79.
- Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, et al. *Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets*. Eur J Pharmacol 2013;721:215-24.
- Rimon G, Sidhu RS, Lauver DA, et al. *Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:28-33.
- Li X, Fries S, Li R, et al. *Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:16830-5.
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. *Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities*. J Clin Invest 2006;116:4-15.
- FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, et al. *Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation*. N Engl J Med 1984;310:1065-8.
- Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. *The cardiovascular pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Trends Pharmacol Sci 2017;38:733-48.
- Patrono C, Baigent C. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart*. Circulation 2014;129:907-16.
- Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. *Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects*. Chest 2001;119(1 Suppl):39S-63.
- Patrono C. *Aspirin as an antiplatelet drug*. N Engl J Med 1994;330:1287-94.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. BMJ 1994;308:81-106.
- Lecchi M, D'Alonzo L, Negro A, et al. *Pharmacokinetics and safety of a new aspirin formulation for the acute treatment of primary headaches*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014;10:1381-95.
- Derry S, Moore RA. *Single dose oral aspirin for acute postoperative pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2012;(4):CD002067.
- Capone ML, Tacconelli S, Sciuilli MG, et al. *Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects*. Circulation 2004;109:1468-71.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al.; VIGOR Study Group. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis*. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520-8.
- Capone ML, Tacconelli S, Sciuilli MG, et al. *Human pharmacology of naproxen sodium*. J Pharmacol Exp Ther 2007;322:453-60.
- Capone ML, Sciuilli MG, Tacconelli S, et al. *Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects*. J Am Coll Cardiol 2005;45:1295-301.
- Oldenhof J, Hochberg M, Schiff M, et al. *Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B2*. Curr Med Res Opin 2010;26:1497-504.



SOMMARIO

Epidemiologia delle nefrolitiasi tra i pazienti in carico alla Medicina GeneraleA cura del
Dott. Gaetano
Piccinocchi

pag. 2

Interazioni farmacologiche nei pazienti trattati con differenti formulazioni di levotiroxina (comprese vs. formulazioni liquide): uno studio real-world nella Medicina Generale Italiana

pag. 6

Collaborazioni e Progetti Internazionali/ Nazionali

pag. 8

Health Search Dashboard e Comunicazioni

pag. 9

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

La diagnosi e la gestione dei pazienti con nefrolitiasi, nel corso del tempo, hanno conosciuto importanti evoluzioni anche nell'area delle cure primarie; infatti, **il medico di Medicina Generale (MMG) è chiamato ad intervenire in ogni snodo del percorso di cura del paziente affetto da nefrolitiasi**, collaborando con altre figure specialistiche quali l'urologo, il radiologo e il nefrologo. **La prevalenza della nefrolitiasi nella popolazione generale è pari a circa il 2-3% e si stima che circa il 50% dei soggetti che hanno sperimentato un evento...**



continua a pagina 2

RICERCA
INTERNAZIONALE**Interazioni farmacologiche nei pazienti trattati con differenti formulazioni di levotiroxina (comprese vs. formulazioni liquide): uno studio real-world nella Medicina Generale Italiana**

La levotiroxina, impiegata nel trattamento dell'ipotiroidismo, nella sua formulazione in compresse, prima di essere assorbita a livello intestinale, subisce una dissoluzione a livello dello stomaco. Di conseguenza, tutte le condizioni cliniche che determinano una modifica del pH gastrico potrebbero alterare la dissoluzione delle compresse e, quindi, ridurre la quota di farmaco assorbito. Le condizioni che possono determinare questo fenomeno vanno dalle patologie gastriche (es. gastroenteriti, infezioni da *Helicobacter pylori*)...



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

Epidemiologia delle nefrolitiasi tra i pazienti in carico alla Medicina Generale

A cura del Dott. Gaetano Piccinocchi

IL CONTESTO

La diagnosi e la gestione dei pazienti con nefrolitiasi, nel corso del tempo, hanno conosciuto importanti evoluzioni anche nell'area delle cure primarie; infatti, **il medico di Medicina Generale (MMG) è chiamato ad intervenire in ogni snodo del percorso di cura del paziente affetto da nefrolitiasi**, collaborando con altre figure specialistiche quali l'urologo, il radiologo e il nefrologo.

La prevalenza della nefrolitiasi nella popolazione generale è pari a circa il 2-3% e si stima che circa il 50% dei soggetti che hanno sperimentato un evento avrà una ricaduta nei 10 anni successivi.

La diagnosi di nefrolitiasi è abbastanza immediata, soprattutto in presenza di un quadro di esordio di colica renale. Mentre, nei casi asintomatici, può accadere che la diagnosi venga fatta a seguito di indagini di diagnostica per immagini. In ogni caso, per confermare la diagnosi è opportuno eseguire un esame delle urine, al fine di rilevare microematuria, valutare il pH e controllare l'eventuale presenza dei cristalli. Altre indagini che è possibile eseguire sono: l'urinocoltura, l'ecografia dell'apparato urinario (utile per il riconoscimento di una eventuale idronefrosi) o, in alternativa, una radiografia diretta dell'addome (utile per individuare i calcoli radiopachi). Tra tutte le indagini diagnostiche, **l'urografia è considerata l'indagine gold standard per la nefrolitiasi, in quanto possiede una maggior sensibilità e una maggior specificità.** Questa indagine, però, prevede l'impiego del mezzo di contrasto che può comportare reazioni avverse e, pertanto, il

MMG è chiamato a fare un'attenta valutazione prima di ricorrere a questa pratica. Infine, nei casi in cui non è possibile eseguire una urografia, esiste la possibilità di effettuare una TAC spirale senza mezzo di contrasto che può dare indicazioni sulla natura fisico-chimica dei calcoli.

Nella gestione del paziente con nefrolitiasi è di estrema importanza tenere in considerazione sia le dimensioni dei calcoli, sia la loro localizzazione.

Infatti, calcoli inferiori a 5 mm, normalmente sono espulsi autonomamente dal paziente; ad ogni modo occorre monitorare strettamente il paziente se non si è certi dell'avvenuta espulsione e per controllare e gestire eventuali infezioni. Nel caso, invece, i calcoli siano di dimensione superiori ai 5 mm, aumenta la possibilità di ricorrere a un intervento chirurgico per la loro eliminazione (litotripsia o nefrolitotomia), dopo opportuno consulto con l'urologo. Occorre precisare che, anche nel caso in cui i calcoli risultano asintomatici, bisogna mettere in atto tutte le strategie per favorire la loro espulsione, in quanto nel 50% dei casi i sintomi si manifesteranno negli anni successivi.

Per quanto concerne le misure da mettere in atto per prevenire i fenomeni di nefrolitiasi e le sue ricorrenze, **le più recenti linee guida raccomandano di bere almeno 2 L di acqua al giorno e, quando l'apporto di liquidi non è sufficiente a ridurre la formazione di calcoli, impiegare in monoterapia un diuretico tiazidico o allopurinolo.**

Come è facile intuire, **il MMG gioca un ruolo chiave nella diagnosi e nella gestione della nefrolitiasi, tuttavia, in talune circostanze, risulta fondamentale il**

suo coordinamento con lo specialista urologo. Oltre alla già citata situazione in cui non è avvenuta l'espulsione autonoma del calcolo, la consulenza dell'urologo è necessaria in caso di pielonefrite acuta o di anuria, quando si instaura un'insufficienza renale, quando il dolore persiste nonostante le terapie farmacologiche, o nei casi di paziente fragile (età molto avanzata e condizioni cliniche complicate).

In tale scenario, questa analisi ha l'obiettivo di fornire un dato aggiornato sull'epidemiologia delle nefrolitiasi all'interno della popolazione adulta in carico ai MMG italiani, mediante i dati si Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database (HSD).

Costruzione degli indicatori

All'interno della popolazione adulta (≥ 14 anni) attiva al 31/12/2015, in carico agli 800 MMG del network Health Search, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori di prevalenza e incidenza di calcolosi renale e colica renale:

Prevalenze (%) di Calcolosi renale e di Colica renale, quantificate nel modo seguente:

- **numeratori:** numero di soggetti con una diagnosi di Calcolosi renale (ICD9 CM: 592*) oppure di Colica renale (ICD9 CM: 788.0*) nel 2015;

- **denominatori:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HSD, attiva al 31 dicembre del 2015.

Incidenze (x 1.000) di Calcolosi renale e di Colica renale, quantificate nel modo seguente:

• **numeratori:** numero di soggetti con una nuova diagnosi di Calcolosi renale (ICD9 CM: 592*) oppure di Colica renale (ICD9 CM: 788.0*) nel 2015;

• **denominatore:** numero di anni persona della popolazione in carico ai medici ricercatori HSD al 31 dicembre del 2015.

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

RISULTATI DELL'ANALISI

A partire dalla popolazione di 1.054.376 assistiti adulti degli 800 MMGricercatoriHSDal31/12/2015, sono stati selezionati **38.560 pazienti affetti da calcolosi renale, per una prevalenza pari a 3,66%. I pazienti con una diagnosi di colica renale, invece, sono risultati 48.652,**

per una prevalenza del 4,61%.

Analizzando la prevalenza in base al sesso, si osserva che per entrambe le diagnosi la stima è più elevata negli uomini rispetto alle donne (calcolosi renale: 4,01% vs. 3,33%; colica renale: 4,88% vs. 4,37%). Inoltre, per entrambe le condizioni cliniche analizzate si osserva un aumento della prevalenza all'aumentare dell'età, con un calo nelle fasce di età più avanzate. Più nel dettaglio, per la calcolosi renale il picco di prevalenza si raggiunge nella fascia 65-74 anni (5,99%), mentre, per la colica renale nella fascia 55-64 anni (6,65%). L'analisi della prevalenza per singola regione mostra un'elevata variabilità delle stime, con valori più elevati in Campania (calcolosi renale 5,47% e colica renale 8,66%) (**Tabella 1**). **Nel 2015**

sono state registrate 2.153 nuove diagnosi di calcolosi renale, pari a un'incidenza del 2,07 x 1.000 anni-persona. Per quanto riguarda la colica renale, invece, le nuove diagnosi nel 2015 sono state 3.403, corrispondenti a un'incidenza del 3,27 x 1.000 anni-persona. Le differenze per sesso ed età osservate per il dato di prevalenza si confermano anche per quello di incidenza (più elevato negli uomini e con un trend crescente al crescere dell'età e successivo calo nelle fasce più avanzate). Il dato di incidenza su base regionale, invece, mostra che l'incidenza di calcolosi renale più alta è stata registrata nel Lazio (3,37 x 1.000 anni-persona), mentre, quella di colica renale è stata rilevata in Campania (4,66 x 1.000 anni-persona) (**Tabella 2**).

	Calcolosi renale		Colica renale	
	N	%	N	%
Sesso				
M	20458	4,01	24906	4,88
F	18102	3,33	23746	4,37
Fasce d'età				
15-24	469	0,45	1023	0,98
25-34	2143	1,51	4077	2,87
35-44	4688	2,61	8019	4,46
45-54	7772	3,92	11671	5,88
55-64	8231	5,13	10674	6,65
65-74	7925	5,99	7805	5,90
75-84	5654	5,91	4147	4,34
>=85	1678	4,12	1236	3,03
Regione				
Piemonte/Aosta	2128	2,89	3013	4,09
Liguria	1164	3,57	1270	3,89
Lombardia	4779	2,74	7421	4,25
Trentino/FVG	1173	1,97	1974	3,32
Veneto	1895	2,48	2476	3,24
Emilia Romagna	2515	4,09	3165	5,15
Toscana	1810	3,33	2104	3,87
Umbria	946	3,00	1199	3,80
Marche	1106	4,29	1075	4,17
Lazio	3189	3,96	2566	3,18
Abruzzo/Molise	1285	3,90	1849	5,61
Campania	5572	5,47	8821	8,66
Puglia	3581	4,46	3479	4,33
Basilicata/Calabria	2024	4,32	2102	4,49
Sicilia	4402	4,66	5041	5,33
Sardegna	991	3,62	1097	4,01
TOTALE	38560	3,66	48652	4,61

Tabella 1. Prevalenze (%) di Calcolosi renale (ICD9 CM: 592*) e di Colica renale (ICD9 CM: 788.0*) nella popolazione attiva al 31/12/2015 in carico agli 800 medici Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database (HSD). Distribuzione per sesso, fasce d'età e regione.

	Calcolosi renale		Colica renale	
	N	X1.000	N	X1.000
Sesso				
M	1134	2,26	1690	3,37
F	1019	1,88	1713	3,17
Fasce d'età				
15-24	60	0,65	198	2,13
25-34	163	1,17	348	2,50
35-44	305	1,72	616	3,47
45-54	472	2,39	806	4,09
55-64	451	2,82	688	4,30
65-74	418	3,04	482	3,50
75-84	234	2,43	212	2,20
>=85	50	1,21	53	1,29
Regione				
Piemonte/Aosta	112	1,53	219	3,00
Liguria	74	2,30	88	2,73
Lombardia	268	1,56	542	3,15
Trentino/FVG	72	1,22	129	2,18
Veneto	115	1,52	179	2,37
Emilia Romagna	162	2,67	222	3,66
Toscana	75	1,38	145	2,67
Umbria	62	1,99	91	2,91
Marche	47	1,84	70	2,74
Lazio	266	3,37	238	3,01
Abruzzo/Molise	58	1,76	117	3,56
Campania	241	2,40	468	4,66
Puglia	191	2,41	278	3,51
Basilicata/Calabria	98	2,12	155	3,35
Sicilia	257	2,76	367	3,94

Tabella 2. Incidenze (x1.000 anni-persona) di Calcolosi renale (ICD9 CM: 592*) e di Colica renale (ICD9 CM: 788.0*) nella popolazione attiva al 31/12/2015 in carico agli 800 medici Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database (HSD). Distribuzione per sesso, fasce d'età e regione.

IL PARERE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

La litiasi urinaria, specialmente nelle sue forme recidivanti, comporta costi sanitari importanti che vanno dagli accessi in pronto soccorso alle visite specialistiche urologiche e nefrologiche, dalle indagini strumentali fino alle degenze.

Non sono molti gli studi epidemiologici sulla calcolosi renale effettuati nell'ambito delle cure primarie. Infatti, la realtà epidemiologica italiana sulla prevalenza e incidenza della nefrolitiasi è stata spesso verificata con stime oppure con ricerche che hanno interessato una parte limitata della popolazione e non rappresentativa dell'universo statistico in studio.

La conoscenza epidemiologica è fondamentale ai fini della programmazione e dell'indirizzo degli interventi sia nel governo clinico, sia nel governo socio-politico dei problemi sanitari.

Il MMG gestisce la nefrolitiasi direttamente, senza ricorrere alla consulenza specialistica, nell'80% dei casi; questo dato da un lato testimonia il suo impegno professionale, dall'altro lo deve stimolare ad adeguare le performance ai saperi attuali.

Questo studio è stato disegnato al fine di poter contare su dati epidemiologici corrispondenti all'intera realtà italiana.

Colpisce l'estrema variabilità nell'analisi della prevalenza per singola regione, con valori più elevati in Campania e, in genere, nell'intero sud d'Italia: alimentazione, stili di vita, caratteristiche delle acque? Già in un precedente studio della SIMG, che mise a confronto solo 3 regioni (Campania, Sicilia ed Umbria), emerse l'enorme differenza di prevalenza tra la Campania e l'Umbria.

Lo stesso dicasi per l'incidenza, nel qual caso però il dato maggiore lo si riscontra nel Lazio.

Da notare, inoltre, il riscontro, nelle cartelle cliniche del Millewin, che il problema "colica renale" molto spesso non è correlato alla diagnosi di calcolosi.

Sarebbe auspicabile approfondire, con ulteriori studi includenti altri indicatori, sia le cause della suddetta variabilità regionale, sia gli approcci diagnostici e terapeutici che la Medicina Generale attua nei confronti di tale patologia.

PER APPROFONDIRE

1. Sessa A. **Il medico di Medicina Generale e il paziente con litiasi renale.** Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche. Anno XVI n° 3 2004
2. Croppi E. **Il medico di Medicina Generale e la nefrolitiasi.** Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche. Anno XVI n° 3 2004
3. Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, Starkey M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. **Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.** Ann Intern Med. 2014 Nov 4;161(9):659-67

HEALTH SEARCH È... RICERCA INTERNAZIONALE

Interazioni farmacologiche nei pazienti trattati con differenti formulazioni di levotiroxina (comprese vs. formulazioni liquide): uno studio real-world nella Medicina Generale Italiana

Valeria Guglielmi, Alfonso Bellia, Elisa Bianchini, Gerardo Medea, Iacopo Cricelli, Paolo Sbraccia, Davide Lauro, Claudio Cricelli, Francesco Lapi

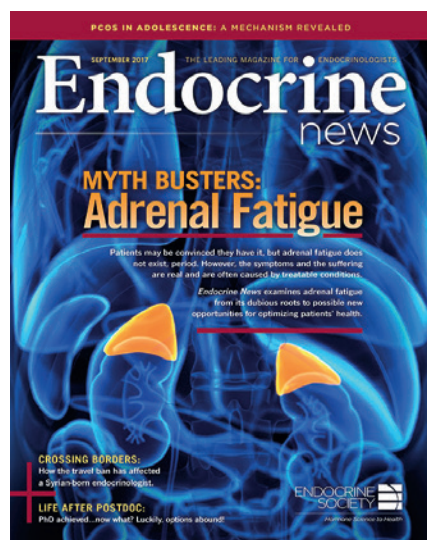
tratto da "Endocrine"

sito web: www.springer.com/medicine/internal/journal/12020

IL CONTESTO

La levotiroxina, impiegata nel trattamento dell'ipotiroidismo, nella sua formulazione in compresse, prima di essere assorbita a livello intestinale, subisce una dissoluzione a livello dello stomaco. Di conseguenza, tutte le condizioni cliniche che determinano una modifica del pH gastrico potrebbero alterare la dissoluzione delle compresse e, quindi, ridurre la quota di farmaco assorbito. Le condizioni che possono determinare questo fenomeno vanno dalle patologie gastriche (es. gastroenteriti, infezioni da *Helicobacter pylori*), a specifici interventi chirurgici (es. resezione intestinale, chirurgia bariatrica). A ciò va aggiunto che **svariati farmaci, alcuni dei quali largamente impiegati, possono interagire con la farmacocinetica della levotiroxina mediante diversi meccanismi:** (i) alterandone l'assorbimento tramite un aumento del pH gastrico (è il caso dei PPI); (ii) creando complessi insolubili con la levotiroxina (è il caso dei sali di calcio e ferro); (iii) inducendo gli enzimi epatici deputati al metabolismo della levotiroxina (è il caso dei farmaci antiepilettici); (iv) alterando l'escrezione tramite le vie biliari (è il caso della rifampicina); (v) interferendo con la funzionalità dell'asse tiroide-ipotalamo-ipofisi (è il caso della carbamazepina). **Con l'obiettivo di ridurre le potenziali alterazioni dell'assorbimento di levotiroxina, sono state**

introdotte sul mercato diverse formulazioni liquide da assumere per via orale in alternativa alle compresse; si tratta di fiale, gocce e capsule molli. Studi clinici e osservazionali hanno dimostrato che queste formulazioni resistono alle alterazioni del pH gastrico, con conseguente minore variabilità della loro biodisponibilità e, quindi, delle necessità di aggiustamenti del dosaggio per gestire le fluttuazioni ormonali.



LO STUDIO

In questo contesto, lo studio si è posto l'obiettivo di indagare, tramite i dati real-world della Medicina Generale Italiana, l'effetto di eventuali interazioni farmacologiche nei soggetti che assumono levotiroxina in compresse o in formulazioni liquide.

A tal fine, lo studio ha impiegato

il database Health Search IMS Health Longitudinal Patients Database (HSD), che raccoglie le informazioni di circa 1.000 medici di Medicina Generale (MMG) con dati validati su oltre 1 milione di assistiti adulti (≥ 14 anni). A partire da questa popolazione, sono stati selezionati **i pazienti ≥ 18 anni in trattamento con levotiroxina tra il 2012 e il 2015 ed esposti ad almeno uno dei farmaci potenzialmente interagenti.** In base a tali criteri **sono stati selezionati 3.965 soggetti** (84,1% donne e con un'età media di 56 anni); **di questi il 91,8% era in trattamento con le compresse di levotiroxina e solo la restante parte con le formulazioni liquide.** Osservando le richieste di esami del TSH da parte del MMG è emerso **che i pazienti in trattamento con le forme liquide eseguono un maggior numero di esami del TSH rispetto a quelli in trattamento con le compresse (26,9% vs. 26,4%).** Questa differenza potrebbe essere dovuta al fatto che i soggetti trattati con le forme liquide presentano un quadro di comorbidità più complesso e pertanto richiedono un monitoraggio del TSH più frequente.

Le interazioni farmacologiche potenziali più frequentemente osservate sono state quelle con i PPI (88% dei pazienti) e quelle con i sali di calcio e ferro (15,2%). Al fine di misurare l'effetto di queste interazioni, sono state valutate le modifiche (prima e dopo la potenziale interazione) sia nella frequenza di esami del TSH richiesti dal MMG, sia nelle

dosi giornaliere di levotiroxina prescritte dal medico (PDD - Prescribed Daily Doses). Entrambe queste misure, infatti, possono essere considerate proxy di un'alterata risposta al trattamento con levotiroxina, con conseguente necessità di monitoraggio dei livelli di TSH e di aggiustamento del dosaggio del farmaco. **L'analisi, aggiustata per numerose variabili (es. comorbidità, uso di alcol, BMI), ha evidenziato che i soggetti trattati con formulazioni liquide di levotiroxina ed esposti a potenziali interazioni farmacologiche necessitano in maniera minore di aggiustamenti del dosaggio rispetto a quelli che ricevono compresse.** Tale differenza è risultata ancor più pronunciata nel sottogruppo di pazienti trattati per ipotiroidismo post chirurgico. Al contrario, tra le diverse formulazioni di levotiroxina, non è stata osservata alcuna differenza significativa per quel che concerne le modifiche del monitoraggio del TSH.

Questi risultati, come concluso dagli autori dello studio, supportano l'impiego delle formulazioni liquide di levotiroxina per far fronte al potenziale malassorbimento dovuto alle interazioni farmacologiche. Pertanto, il medico dovrebbe considerare tutte le diverse formulazioni disponibili di levotiroxina, in modo da individuare quella più adeguata al paziente da trattare, anche in base alle potenziali interazioni farmacologiche a cui esso va incontro.

IL CONTRIBUTO DI HEALTH SEARCH ALLA RICERCA MEDICO-SCIENTIFICA

Lo studio mette in luce che **fonti di dati come HSD, se debitamente analizzate, possono fornire risposte a quesiti clinici complicati, come quelli riguardanti il potenziale effetto delle interazioni farmacologiche.** Infatti, le informazioni sugli effetti delle interazioni sono difficilmente desumibili dai trial clinici e, per

essere indagati tramite gli studi osservazionali, necessiterebbero di raccolte dati ad hoc molto lunghe e costose. Al contrario, **impiegando i dati raccolti continuamente dai MMG, è possibile fornire il quadro della reale pratica clinica, in tutta la sua complessità e variabilità, e risulta quindi possibile indagare gli esiti delle potenziali interazioni farmacologiche.** Questo studio, inoltre, sottolinea la peculiarità di HSD rispetto ad altre fonti di dati impiegate negli studi real-world, ossia le banche dati amministrative dei flussi sanitari. Infatti, **solo tramite HSD è possibile risalire alle dosi giornaliere prescritte dal medico (PDD) ed evitare l'impiego delle dosi definite giornaliere (DDD), che genererebbero un errore nello studio di trattamenti altamente personalizzati e variabili come quelli a base di levotiroxina.** Infine, solo tramite una fonte come HSD è possibile tenere in considerazione variabili potenzialmente confondenti, quali l'impiego di alcol o il BMI del soggetto; tali informazioni, infatti, non sono raccolte da altre fonti correnti di dati.

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

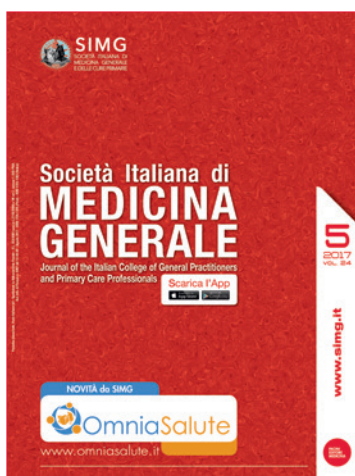
Licenza d'uso MilleGPG: € 200,00+IVA
GRATUITA

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).

BPCO: un nuovo paradigma alla base del trattamento farmacologico

È possibile riorganizzare il trattamento indipendentemente dalle precedenti terapie in atto

Saffi Giustini

Medico di Medicina Generale, ASL Toscana Centro, Pistoia; Coordinatore AFT, SIMG Firenze

La crescente prevalenza (aumento della popolazione anziana) della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), pone il medico di fronte a una patologia che ha bisogno di maggiore attenzione diagnostica e terapeutica. Un dato di fatto: la BPCO non è l'asma. In Italia, la BPCO colpisce circa 6 milioni di persone e quasi 3 milioni l'asma bronchiale, la BPCO colpisce prevalentemente dai 50 anni in su, mentre l'asma interessa mediamente età più giovani.

Per quanto riguarda il rapporto tra BPCO ed età, intorno ai 50 anni i malati sono circa il 7%, intorno ai 60 la percentuale sale sino a raggiungere l'11-12%, con numeri che raggiungono il 50-55% oltre i 70. In sintesi, 1,5 persone su 10 soffrono di malattie respiratorie ostruttive cronicopersistenti (Tab. I).

Le malattie respiratorie in Italia (dati ISTAT) sono la terza causa di morte per gli uomini (77,1 morti per 100mila abitanti); tra le donne, invece, sono la quinta causa di morte, con un tasso di 61,8 eventi per 100 mila abitanti. I dati del 2013, inoltre, segnano un trend in negativo rispetto al 2009: da 39.949 a 43.444, da 67,6 casi ogni 100mila abitanti ai 73.

Le regioni con i maggiori decessi sono, per valori assoluti, Lombardia (6.529), Piemonte (3.886), Lazio (3.724), Emilia Romagna (3.612), Campania (3.195).

I rapporti ogni 100mila abitanti, però, segnalano una forte incidenza nelle seguenti regioni: Valle D'Aosta (102,2), Liguria (97,7), Friuli Venezia Giulia (91,6), Toscana (82,6) e Umbria (82,4).

I fumatori sono i più a rischio: di questi,

circa 1 su 3 arriva alla BPCO conclamata. In questi soggetti l'incidenza della BPCO e delle complicanze cardiovascolari aumentano esponenzialmente.

Si stima che un medico di medicina generale (MMG) dovrebbe avere circa 50-70 BPCO in ogni stadio GOLD e almeno 20 BPCO in GOLD III-IV grave e molto grave. Ogni GOLD III-IV riacutizza 1-3 volte anno e ogni MMG dovrebbe trattare da 30 a 90 riacutizzazioni di BPCO.

TABELLA I.

Prevalenza di BPCO. Dati della Medicina Generale - database Health Search¹.

Prevalenza (%) di BPCO (ICD9: 491,2*, 496*) al 31/12/2015 nella popolazione attiva del campione dei 800 medici Health Search – IMS HEALTH LPD		
Descrizioni	N	%
Maschi	17.396	58,16
Femmine	12.517	41,84
15-24	158	0,53
25-34	244	0,82
35-44	666	2,23
45-54	1.978	6,61
55-64	4.546	15,20
65-74	8.317	27,80
75-84	9.410	31,46
≥ 85	4.594	15,36

Il costo medio annuo di un paziente con BPCO ammonta a circa € 3.300 (+ 20,8% vs 2008), di cui il 89,1% è composto dai soli costi diretti a carico interamente del servizio sanitario, mentre il trattamento farmacologico rappresenta il 17% del costo diretto medio annuo dei pazienti con BPCO, circa € 500 a paziente (+ 44% vs 2008).

Le ospedalizzazioni per BPCO rappresentano il "cost driver" della patologia: il 67,0% dei costi diretti annui di un paziente con BPCO, pari a quasi 2.000 €/anno, sono attribuiti alle ospedalizzazioni (Tabb. II, III).

La tradizionale definizione della BPCO, secondo la quale questa è intesa come malattia lentamente progressiva, in cui il deterioramento della funzione polmonare si associa a un aumento dei sintomi, è stata messa in discussione da diverse evidenze scientifiche emerse negli ultimi anni.

Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato che l'entità e la percezione dei sintomi della BPCO non risultano così stabili come si riteneva in passato, mostrando una variabilità non solo stagionale, ma anche settimanale e persino quotidiana, con un peggioramento dei sintomi più volte riscontrato durante la notte e nelle prime ore del mattino. Dal punto di vista fisiopatologico, la variabilità circadiana dei sintomi della BPCO può essere dovuta, almeno in parte, alla modulazione circadiana del calibro delle vie aeree da parte del sistema colinergico. Un meccanismo colinergico centrale è ritenuto responsabile di tale variabilità.

È ragionevole ritenere che il miglioramento di esiti "centrati sul paziente", inclusi i sintomi

TABELLA II.Popolazione italiana affetta da BPCO da dati dello studio Copenhagen (da Vestbo et al., 1999, mod.)².

Popolazione italiana ISTAT	61.838,227			
Popolazione BPCO Italia 3,8% ISTAT 2013	2.349.853 - sottostimata			
Corrado et al. 2012 (popolazione totale 4.094)	FEV ₁ ≥ 80% Ostruzione lieve 18,2% 427.673	< 80% FEV ₁ ≥ 50% Ostruzione moderata 41% 989.208	< 50% FEV ₁ ≥ 30% Ostruzione grave 22,5% 528.717	FEV ₁ ≥ 30% Ostruzione molto grave 17,2% 404.175
Popolazione italiana con BPCO Copenhagen Study (≥ 20 anni – prevalenza 9%)	5.000.000			
	FEV ₁ ≥ 80% Ostruzione lieve 46% 2.300.000		FEV ₁ < 80% Ostruzione moderata-grave-molto grave 54% 2.700.000	

TABELLA III.Popolazione affetta da BPCO dallo studio Eclipse (da Vestbo et al., 2008, mod.)³.

Popolazione italiana con BPCO Copenhagen Study (≥ 20 anni - Prevalenza 9%)	2.3000.000	2.700.000		
Funzione respiratoria Eclipse Study % Eclipse Study n.	FEV ₁ ≥ 80% Ostruzione lieve	< 80% FEV ₁ ≥ 50% Ostruzione moderata 44% 1.880.000	< 50% FEV ₁ ≥ 30% Ostruzione grave 42% 1.134.000	FEV ₁ < 30% Ostruzione molto grave 14% 378.000
Pazienti riacutizzazione 0-1 riacutizzazione anno precedente n.		71% 843.480	48% 544.320	20% 75.600
Pazienti riacutizzazione/ospedalizzazione > 1 riacutizzazione anno precedente n.		29% 344.520	52% 589.680	80% 302.400

soggettivi, esprimano in modo più accurato l'efficacia del trattamento farmacologico nella BPCO rispetto alle variazioni del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁), modificazioni spesso transitorie e che non riflettono opportunamente il reale impatto del trattamento sulla qualità della vita dei pazienti. Attualmente le raccomandazioni internazionali correnti (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD 2017)⁴ per il trattamento della BPCO sottolineano un aspetto terapeutico importante: limitare l'uso di corticosteroidi steroidi inalatori (ICS), ma si notano discrepanze fra le raccomandazioni (considerando anche le precedenti edizioni) e la pratica quotidiana, dove i corticosteroidi inalatori (ICS), risultano essere ampiamente sovra prescritti⁵, nella gran parte dei casi sotto forma di

associazione fissa LABA (β₂ agonista)/ICS. Questa condizione porta spesso con sé un altro elemento "distorcente": la gran parte dei pazienti BPCO, se non la totalità, passano velocemente a una "triplice" terapia: LABA/ICS + LAMA (antimuscarinico)⁶. Il razionale della "doppia broncodilatazione" con LAMA e LABA sta nel fatto che il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale (e la conseguente broncodilatazione) può essere ottenuto mediante due meccanismi principali: l'inibizione del segnale dell'acetilcolina, mediata dai recettori muscarinici M3 sulla muscolatura liscia bronchiale, ottenuta con agenti LAMA, e la stimolazione dei recettori β₂-adrenergici ottenuta dai LABA. La simultanea azione farmacologica di questi due meccanismi di broncodilatazione può massimizzare la risposta broncodilata-

toria, senza aumentare le dosi dei singoli componenti della combinazione e riducendo, pertanto, il rischio di eventi avversi. Le combinazioni a dose fissa (FDCs) della terapia combinata LABA/LABA offre il potenziale di una buona compliance. Inoltre l'associazione LABA/LAMA è in grado di limitare le riacutizzazioni rispetto alle singole monoterapie (evidenza di grado B). Una combinazione LABA/LAMA si è rivelata superiore a una combinazione LABA/ICS nel prevenire le riacutizzazioni e altri outcome soggettivi riportati dal paziente⁷.

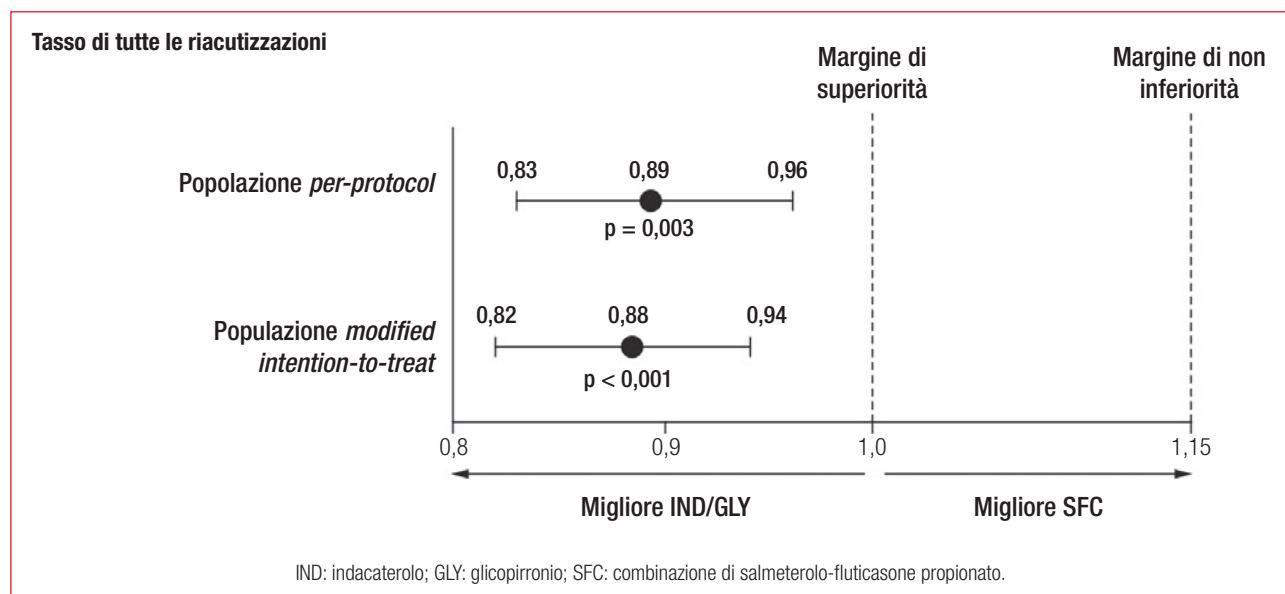
Verso una "riorganizzazione terapeutica" della BPCO

Oggi, in base ai nuovi dati clinici, è possibile ripensare il trattamento farmacologico della

FIGURA 1.

Tasso di tutte le riacutizzazioni (da Wedzicha et al., 2016, mod.)⁷.

La Figura mostra il rate ratio per tutte le riacutizzazioni (lievi, moderate e gravi) nel gruppo IND/GLY verso SFC. Le barre indicano l'intervallo di confidenza 95% dei rate ratio. La popolazione modified intention-to-treat include tutti i pazienti che sono stati randomizzati, hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio durante il periodo di trattamento e che non hanno avuto violazioni maggiori di compliance rispetto alle linee guida Good Clinical Practice prima dell'unblinding. La popolazione per-protocol include tutti i pazienti della popolazione modified intention-to-treat che non ha avuto deviazioni maggiori al protocollo (le deviazioni maggiori al protocollo sono state individuate prima dell'unblinding).



BPCO nei termini di una "riorganizzazione terapeutica della BPCO".

L'avvento della co-formulazione LABA/LAMA (indacaterolo/glicopirronio) ha cambiato la prospettiva nel trattamento farmacologico della BPCO e in particolare lo studio "FLAME"⁷ un confronto, testa a testa, fra indacaterolo/glicopirronio e salmeterolo/fluticasone (quest'ultimo considerato il gold-standard nella terapia dei pazienti con BPCO con un FEV₁ < 60% e con storia di riacutizzazioni, quindi pazienti ad alto rischio).

Si tratta di uno studio dove i pazienti BPCO erano sintomatici e già in trattamento farmacologico.

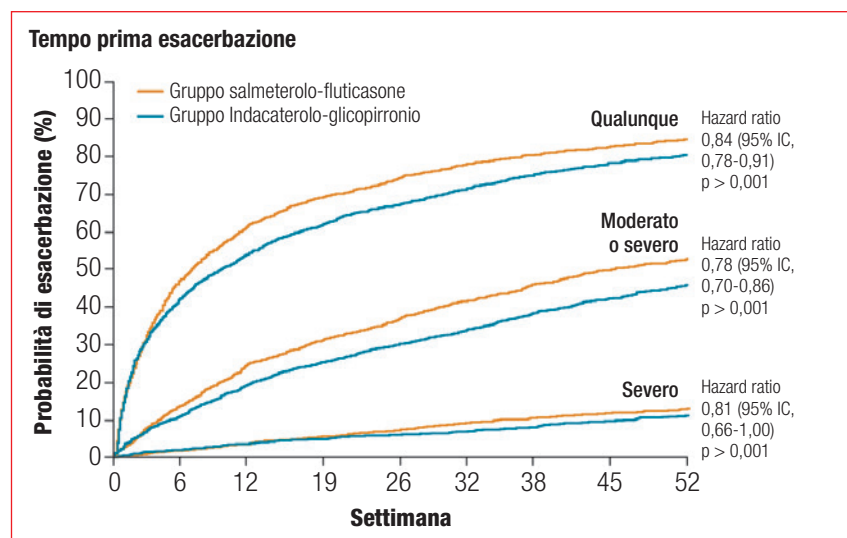
Per quanto riguardava i trattamenti farmacologici, circa il 46,3% erano trattati con LABA/ICS e circa il 34,8% con una "triplice" (LABA/ICS + LAMA).

Tutti i pazienti interrompevano i precedenti trattamenti farmacologici: un gruppo veniva trattato con indacaterolo/glicopirronio (LABA/LAMA) e l'altro con salmeterolo/fluticasone (LABA/ICS).

I risultati dello studio vengono, in sintesi, qui ricordati. Tasso delle riacutizzazioni: si dimostrava la superiorità di indacaterolo/

FIGURA 2.

Tempo alla prima riacutizzazione (da Wedzicha et al., 2016, mod.)⁷.



glicopirronio vs salmeterolo/fluticasone nel ridurre in modo statisticamente significativo tutte le riacutizzazioni, unico fra i LABA/LAMA ad avere questo dato scientifico e quindi in grado di cambiare il paradigma del trattamento farmacologico del paziente affetto da BPCO (Fig. 1)⁷.

Tempo alla prima riacutizzazione: evidenza come nel tempo si ha rapidamente la divaricazione delle curve a vantaggio di indacaterolo/glicopirronio (Fig. 2)⁷.

Il dato precedente risultava correlato con il miglioramento della qualità della vita SGRQ (la riduzione del punteggio attesta

FIGURA 3.

Questionario sulla qualità della vita (SGRQ). La riduzione del punteggio significa miglioramento dello stato di salute (da Wedzicha et al., 2016, mod.)⁹.

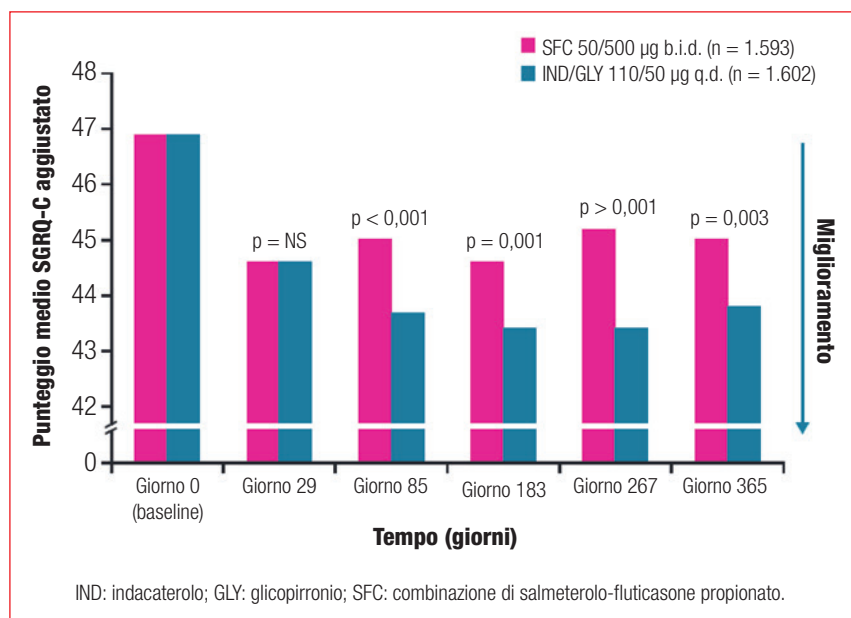
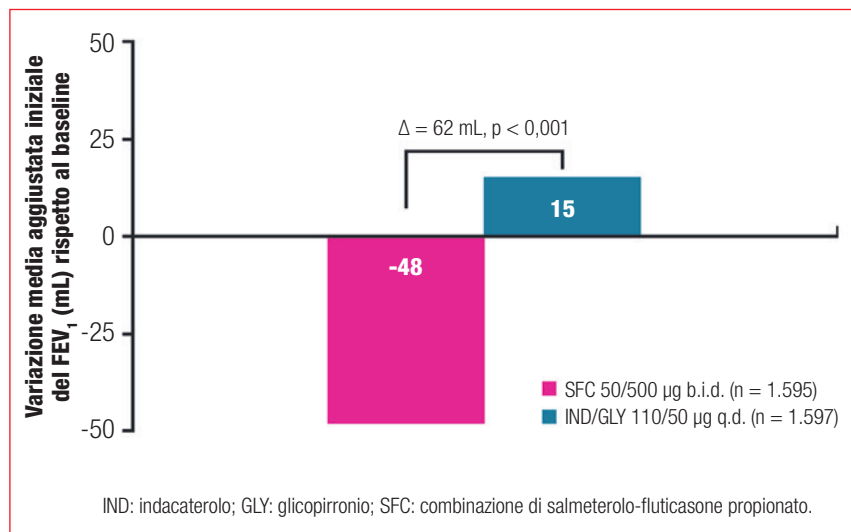


FIGURA 4.

Variazione media del valore del "trough FEV₁" rispetto al basale (da Wedzicha et al., 2016, mod.)⁹.



un miglioramento della qualità della vita): si evidenziava il dato statisticamente significativo di indacaterolo/glicopirronio vs salmeterolo/fluticasone (Fig. 3)⁷.

Altro dato significativo è il trough FEV₁ (valore del FEV₁ dopo 24H dalla somministrazione del farmaco).

L'elemento che emerge è che i pazienti trattati con indacaterolo/glicopirronio,

non hanno perso, mediamente; funzione polmonare (dato del trough FEV₁), rispetto al loro valore basale (quando sono entrati nello studio); questo dato insieme agli altri, oggi, può consentire al clinico di "riorganizzare il trattamento farmacologico del paziente affetto da BPCO" con una co-formulazione come indacaterolo/glicopirronio (Fig. 4)^{7,8}.

La scelta del trattamento appropriato

L'ampio armamentario farmacologico attualmente disponibile per il trattamento della BPCO rende spesso difficile per il medico la scelta del trattamento più appropriato, che dovrebbe essere fatta sulla valutazione dell'impatto che la patologia ha sul singolo paziente, considerando, quindi, la gravità dell'ostruzione spirometrica, l'entità dei sintomi, la frequenza di esacerbazioni e il possibile controllo della malattia.

Pertanto, nell'intento di chiarire quale sia oggi il ruolo terapeutico dei LAMA utilizzati in monoterapia o in terapia combinata con altre classi di farmaci per via inalatoria, quali LABA o ICS, possono essere proposti alcuni criteri di selezione anche alla luce dei risultati emersi dal recente studio "FLAME".

La presenza di comorbidità richiede l'intervento di diverse figure professionali, con il rischio che i singoli professionisti intervengano in modo frammentario, focalizzando l'intervento più sul trattamento della malattia, che sulla gestione del malato nella sua interezza, dando talvolta origine a soluzioni contrastanti, con possibili duplicazioni diagnostiche e terapeutiche che contribuiscono all'aumento della spesa sanitaria e rendono difficoltosa la partecipazione del paziente al processo di cura.

La presenza di comorbidità e i trattamenti farmacologici relativi possono essere gestiti correttamente solo grazie alla presa in carico dei MMG (Tab. IV).

Tale approccio è volto a evitare, o almeno a ridurre al minimo, il ricorso alle ospedalizzazioni, fattore prognostico negativo per il paziente oltre che carico elevatissimo per i sistemi sanitari. Ne consegue che la scelta di privilegiare il "setting" territoriale per la gestione di tali pazienti richiede percorsi di cura tarati sulle esigenze del paziente e della sua famiglia, organicamente integrati in un'ottica di continuità assistenziale.

Ritengo che:

- la presa in carico del paziente affetto da BPCO sia del MMG, come chiaramente espresso dal Piano Nazionale Cronicità;

TABELLA IV.

Prevalenza delle comorbidità in pazienti affetti da BPCO (dal database Health Search, mod.)¹.

Patologie croniche	N. maschi	%	N. femmine	%	N. totale	%
Iperensione	11.507	66,15	8.681	69,35	20.188	67,49
Osteoartrosi	6.969	40,06	6.913	55,23	13.882	46,41
Tumore*	6.969	40,06	5.132	41,00	12.101	40,45
Iperlipidemia	4.717	27,12	4.019	32,11	8.736	29,20
Diabete	4.336	24,93	2.627	20,99	6.963	23,28
Osteoporosi	1.146	6,59	5.613	44,84	6.759	22,60
Ischemiche	3.640	20,92	1.689	13,49	5.329	17,81
Ictus	2.862	16,45	1.674	13,37	4.536	15,16
Asma	1.856	10,67	2.286	18,26	4.142	13,85
IRC	2.228	12,81	1.373	10,97	3.601	12,04
Depressione	1.547	8,89	2.022	16,15	3.569	11,93
Demenza	1.365	7,85	1.387	11,08	2.752	9,20
Scompenso	1.627	9,35	1.081	8,64	2.708	9,05
Nessuna comorbidità	1.381	7,94	607	4,85	1.988	6,65

* Sono selezionati tutti i codici ICD9-CM da 14-23%.

- che, a regime, la diagnostica di primo livello (spirometria semplice), debba essere prevalentemente allocata nel setting della Medicina Generale (MG), previo adeguato percorso formativo condiviso tra le società scientifiche, secondo principi che garantiscano la qualità delle prestazioni;
- vada abolito il “piano terapeutico” attualmente vigente per l’associazione LABA/LAMA, in quanto non garantisce né maggiore appropriatezza, né risparmio di spesa (i due farmaci erogabili separatamente costano di più dell’associazione);
- nell’attesa che tutti i pazienti con diagnosi di BPCO vedano confermato il sospetto diagnostico con l’esecuzione della spirometria, e al fine di non bloccare l’accesso alle cure, si propone che possa essere prescritta liberamente per tali pazienti un LABA o un LAMA;
- la prescrizione delle associazioni (senza piani terapeutici) sia garantita da criteri stringenti di appropriatezza prescrittiva e non da restrizioni legate alla tipologia delle diverse figure professionali impegnate nella gestione dei

pazienti. A tale scopo si propone una chiara nota AIFA che regoli la prescrizione delle associazioni e che contenga i seguenti punti:

- obbligatorietà della spirometria con test di reversibilità per la prescrizione delle associazioni;
- rispetto delle indicazioni già presenti nelle schede tecniche delle diverse associazioni che, per i LABA/ICS, indicano dei cut-off differenziati per le diverse tipologie di associazioni (50 o 60% pre-broncodilatazione, e 70% post-broncodilatazione), e che per quanto riguarda le associazioni LABA/LAMA facciano riferimento a pazienti con BPCO di grado moderato, grave e molto grave e contestualmente sintomatici. Sono, in questo caso, esattamente le condizioni che attualmente sono richieste per la stesura del piano terapeutico dei LABA/LAMA, e che non a caso corrispondono ai livelli di gravità di malattia che nei nuovi LEA configurano il diritto all’assistenza per BPCO.

Conclusioni

In base ai dati scientifici sopra menzionati, per la prima volta il medico, di fronte ad un paziente BPCO e indipendentemente dai trattamenti farmacologici in atto, potrà attuare quella che da oggi chiameremo la “riorganizzazione del trattamento farmacologico nel paziente affetto da BPCO”.

Con questo nuovo approccio terapeutico si potranno ridurre la gran parte dei trattamenti con una “triplice” (LABA/ICS+LAMA) e l’uso degli steroidi sarà, eventualmente, riservato a quel gruppo di pazienti che riacutizzano frequentemente.

Bibliografia

- ¹ Health Search database. www.healthsearch.it.
- ² Vestbo J, Sørensen T, Lange P, et al. *Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial*. Lancet 1999;353:1819-23.
- ³ Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al.; ECLIPSE investigators. *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE)*. Eur Respir J 2008;31:869-73.
- ⁴ From the Global Strategy for the Diagnosis,

- Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org>.
- ⁵ Corrado A, Rossi A. *How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study*. Respir Med 2012;106:989-97.
 - ⁶ Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. *The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:2207-17.
 - ⁷ Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al.; FLAME Investigators. *Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD*. N Engl J Med 2016;374:2222-34.
 - ⁸ Roche N., Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. *Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME Trial*. Am J Resp Crit Care Med 2017;195:1189-97.
 - ⁹ Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al.; FLAME Investigators. *Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD*. Supplement to: N Engl J Med 2016;374:2222-34. www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1516385/suppl_file/nejmoa1516385_appendix.pdf.

Ancora su FANS e rischio cardiovascolare

Gaetano D'Ambrosio, Damiano Parretti, Alessandra Medolla

SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Dopo la recente pubblicazione nel n. 2/2017 dell'articolo su "FANS e rischio cardiovascolare" è apparsa sul *British Medical Journal*¹ una nuova ampia metanalisi che ha valutato il rischio relativo di infarto del miocardio nei pazienti trattati con rofecoxib, celecoxib, diclofenac, ibuprofene e naprossene.

Il lavoro ha confermato il dato che anche i FANS non selettivi comportano un aumento del rischio cardiovascolare almeno pari a quello del COXIB e nello specifico non ha evidenziato differenze tra il naproxene e gli altri FANS, in controtendenza con quanto da noi riportato a proposito di dati di letteratura che mostravano per il naproxene un rischio inferiore. Segnaliamo questo nuovo lavoro per correttezza informativa,

ricordando tuttavia che anche le metanalisi non sono esenti da limiti metodologici e sono realizzate, seguendo protocolli a volte molto diversi, per cui i loro risultati non sono sempre facilmente confrontabili.

Pertanto, un risultato molto interessante del lavoro appena pubblicato è rappresentato dall'osservazione che *l'incremento del rischio cardiovascolare correlato a FANS e COXIB si manifesta anche per un utilizzo relativamente limitato* (da una settimana a un mese), non aumenta con l'uso prolungato, ma è maggiore quando i farmaci sono utilizzati a dosi più elevate.

Queste osservazioni ci offrono, quindi, la possibilità di ribadire il principio che, oltre a determinare un aumento del rischio

emorragico, FANS e COXIB si associano a un significativo aumento del rischio cardiovascolare, anche per periodi di utilizzo relativamente brevi. Pertanto, *il loro uso dovrebbe essere fortemente limitato nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato* preferendo, ove possibile, i farmaci ad azione analgesica.

Un monito per i medici ma anche per i pazienti che molto spesso assumono FANS a scopo analgesico senza consultare il proprio medico.

Bibliografia

- ¹ Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. *Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data*. BMJ 2017;357:j1909.

Il Progetto CReG nelle cooperative dell'ATS Insubria

Dati di esito nel 2016

Aurelio Sessa¹, Cristina Della Rosa², Giovanna Scienza¹, Gianni Martino Clerici¹, Mario Bernasconi¹, Simona Clerici³, Emanuele Monti³, Anna Maria Maestroni⁴

¹ Medici di Medicina Generale, ATS Insubria, Cooperative Como Medicare, Cosma 2000 e Varese Salute, Varese e Como;

² Direttore Dipartimento Cure Primarie, ATS Insubria, Varese e Como; ³ Project Manager Cooperative: Como Medicare, Cosma 2000, Varese Salute, Varese e Como; ⁴ Direttore Sanitario, ATS Insubria, Varese e Como

Introduzione

Le malattie croniche nel mondo occidentale comportano un notevole impegno di risorse da parte dei sistemi sanitari. La continuità dell'assistenza, praticamente lungo tutta la vita del paziente dal momento della diagnosi di una di esse, necessita di una gestione efficace che deve prevedere una forte integrazione tra tutti gli attori del sistema.

Gli *Action Plan* dell'Organizzazione Mondiale

della Sanità (OMS) sottolineano l'importanza dell'intervento dei Governi per assicurare la prevenzione e il controllo delle malattie croniche, invitandoli a elaborare e implementare Piani Nazionali della Cronicità¹. La tradizionale cura dei pazienti cronici con il nuovo millennio deve prevedere un cambio di passo e di paradigma da parte dei medici di medicina generale (MMG) che svolgono un ruolo di *play maker* nella partita

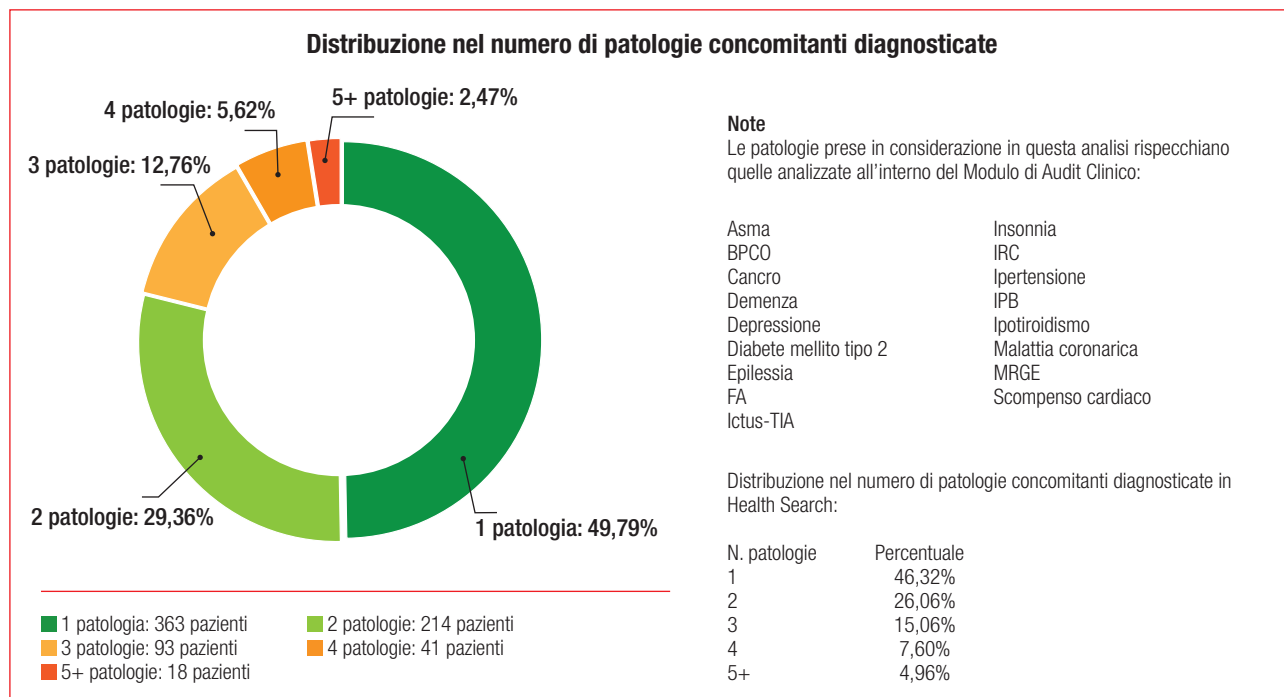
della cronicità, passando da una tradizionale medicina di attesa (tipica della patologia acuta), a una medicina proattiva e di iniziativa nei confronti di questi pazienti.

I pazienti cronici, con almeno una patologia, sono ormai mediamente il 50% degli assistiti di un MMG (Fig. 1).

Nel 2010 la Regione Lombardia aveva proposto un modello organizzativo per gestire i pazienti con patologie croniche, sottoline-

FIGURA 1.

Pazienti cronici in una lista di un MMG con 1.500 assistiti configurati dall'applicativo GPG.



ando alcune criticità presenti nel sistema, prime fra tutte la non-omogeneità di presa in carico di questi pazienti e la non uniforme applicazione dei percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) nei loro confronti da parte dei MMG. Per la Regione non bastava più un approccio "classico" nei confronti del paziente cronico. La spesa della cronicità è correlata ai costi delle terapie farmacologiche, degli accessi ambulatoriali (cure primarie e secondarie) e dei ricoveri ospedalieri: oggi il 27,5% della popolazione con una o più patologie croniche consuma il 70% della spesa sanitaria. Una parte di questi costi è correlata anche alle complicanze legate alle patologie croniche che ineludibilmente si possono presentare in questi pazienti, ma che una parte consistente potrebbe essere risparmiata nel momento in cui una serie di fattori gestionali ottimali ne possono evitare o ritardarne l'insorgenza.

Il Progetto CReG come risposta gestionale-organizzativa alle malattie croniche

Il progetto proposto dalla Regione Lombardia prevede un percorso programmatico di controllo e gestione delle malattie croniche che presuppone un'attività che coinvolge il MMG come primo attore della cura e interlocutore naturale del paziente e una rete di supporto che può aiutarlo nel monitoraggio e nel follow-up della malattia². Sempre al MMG spetta l'applicazione dei cosiddetti PDTA basati sulle linee guida e sulle raccomandazioni elaborate dalle società scientifiche di riferimento, frutto di studi clinici e di meta-analisi per una gestione ottimale del paziente, proprio al fine di evitare e ritardare le complicanze legate alla patologia cronica. Il paziente è comunque al

centro di questo sistema e gli viene chiesto di firmare un patto di cura, in cui accetta di entrare in questo percorso gestionale (il cosiddetto Piano di Assistenza Individuale, PAI) e dove il MMG s'impegna a farglielo rispettare. Il paziente cronico rientra a pieno in un processo di cura che prevedeva una forte integrazione tra medicina generale, medicina specialistica ambulatoriale e ospedale, al fine anche di evitare duplicazioni di prestazioni e ridurre gli sprechi in tal senso. La novità inoltre si basa anche sul fatto che venivano poste delle tariffe pre-definite, che dovevano corrispondere a tutta una serie di prestazioni che dovevano essere erogate al fine di una buona gestione clinica del paziente cronico. Già allora il MMG che voleva aderire a questo progetto doveva obbligatoriamente far parte di una cooperativa con funzione di ente gestore (*provider*), che doveva soddisfare alcuni requisiti (compreso un Centro Servizi-Call Center e una piattaforma informatica in grado di caricare il percorso gestionale del paziente cronico), per poter partecipare al bando di concorso come previsto dalle Delibere Regionali. La prima esperienza CReG ha visto il coinvolgimento di alcune

ASL (Bergamo, Como, Lecco, Melegnano e Milano), con la partecipazione di circa 500 MMG distribuiti in 8 cooperative che hanno arruolato complessivamente circa 63.500 pazienti. Le patologie croniche individuate sono state le seguenti: broncopatia cronica ostruttiva, cardiopatia ischemica, diabete mellito tipo 1 e tipo 2, ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco.

La prima esperienza, con tutti i limiti dell'assoluta novità del progetto, aveva fatto emergere alcuni punti deboli che sono riportati nella Tabella I. Un'altra critica che veniva sollevata era che il sistema si basava su un'analisi dei soli indicatori di processo e non di esito. È vero che gli uni sono correlabili agli altri, ma sembrava fosse più importante eseguire le indagini previste dal PDTA piuttosto che portare a target il paziente.

Alcuni dati di esito sono stati riportati su una coorte di 840 pazienti con diabete tipo 2 afferenti a un campione di 10 MMG di una cooperativa di Milano³ dopo 12 mesi dall'arruolamento, dimostrando che il coinvolgimento di questi pazienti in maniera proattiva può produrre effetti positivi sulla malattia nel lungo termine (Tab. II) e in un'altra pubblicazione è stato riportato il monitoraggio del

TABELLA I.
Punti deboli del progetto CReG.

- I MMG potevano arruolare quanti pazienti volevano presenti nell'elenco fornito dalla Regione (circa 400 pazienti cronici per un MMG con 1500 assistiti)
- Ci può essere stato un bias di selezione in quanto il MMG tendeva a scegliere i pazienti cronici meno complessi proprio per la novità e la prima esperienza del progetto
- Scarso coinvolgimento (anche informativo) delle strutture ambulatoriali accreditate o delle aziende ospedaliere
- Non c'era alcuna conoscenza del progetto da parte degli specialisti coinvolti in prima persona nella gestione delle patologie croniche (diabetologi, pneumologi, cardiologi o internisti)
- Tempi di attesa non congrui con la programmazione del PAI
- Errori di classificazione dei pazienti con patologie croniche (fino al 30%) ed esclusione di pazienti con patologie nella lista fornita (tra il 10 e il 15%)

TABELLA II.

Indicatori di risultato su un campione di 840 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 prima e dopo 12 mesi di arruolamento al progetto.

	Basale n. (%)	Dopo 12 mesi n. (%)
Pressione arteriosa $\leq 130/85$	218 (26,3)	241 (29,1)
Emoglobina glicata $\leq 7\%$	468 (55,7)	497 (60,0)
Colesterolo-LDL ≤ 100 mg/dl	122 (14,7)	126 (15,2)
Microalbuminuria ≤ 30 mg	359 (43,3)	424 (51,1)

TABELLA III.*Colesterolo-LDL in tre fasce di valori basale e dopo 24 mesi dall'arruolamento.*

	Colesterolo-LDL < 100 mg/dl (n. pazienti)	Colesterolo-LDL 100-159 mg/dl (n. pazienti)	Colesterolo-LDL ≥ 160 mg/dl (n. pazienti)
Basale (anno 2012)	543	1091	247
T1 (anno 2014)	669	1012	200
Differenza %	+ 6,7	- 4,2	- 2,5

TABELLA IV.*Tasso di incidenza di ricovero dei pazienti arruolati nel progetto CReG.*

	Anni-persona	Tasso incidenza di ricovero ospedaliero (per 1000 anni-persona)	Incident rate ratio	IC 95%	p
Coorte di controllo	935.783,8	200	1		
Pazienti CReG arruolabili	205.014,2	191	0,94	0,93-0,95	< 0,001
Pazienti CReG arruolati	122.426,6	174	0,88	0,87-0,90	< 0,001

valore del colesterolo-LDL in una popolazione di pazienti cronici più numerosa a un controllo a 24 mesi (Tab. III). L'andamento di questi valori, come riportato dagli Autori, pur non raggiungendo la significatività statistica mostra un trend positivo ⁴.

Sempre nella stessa pubblicazione vengono riportati i dati forniti dalla Direzione Generale Sanità che dimostrano, nel biennio di rilevazione 2012-2013, una riduzione del tasso di incidenza di ricoveri ospedalieri nei pazienti arruolati nel progetto, rispetto ai pazienti non presenti nel progetto ⁵. Il ricovero viene considerato un *end-point* "pesante" come effetto di una maggior attenzione e presa in carico del paziente cronico (Tab. IV).

Nella seconda fase del progetto CReG, che coincide con il bando emesso dalla Regione a fine 2015, l'esperienza è stata estesa alle ASL di Milano 1, Cremona, Monza Brianza, Sondrio e Varese. In questa nuova fase i medici aderenti dovevano garantire l'arruolamento di almeno il 60% della lista dei pazienti fornita dalla Regione e assicurare un'omogeneità di case mix tra arruolabili e arruolati (patologie e co-patologie croniche). In questa seconda fase si sono aggiunti altri 300 MMG che, sommati ai precedenti, portano a un totale di 800 MMG con una presa in carico totale di circa 200mila pazienti cronici.

Analisi della coorte di pazienti cronici delle cooperative operanti nell'ATS dell'Insubria

Attualmente nel territorio dell'ATS dell'Insubria, che comprende le province di Como e Varese, sono attive sette cooperative che hanno partecipato al progetto CReG. Queste cooperative sono costituite da 197 MMG e hanno arruolato nel progetto 47.061 pazienti cronici pari a circa il 25% di tutti i pazienti CReG della Regione.

Nel corso del 2016 sono state analizzate da parte dell'ATS le coorti dei pazienti con patologie croniche in termini di costi per le terapie farmacologiche, le prestazioni ambulatoriali come visite specialistiche e i ricoveri ospedalieri, paragonandole tra i pazienti in carico nel progetto CReG e i pazienti non coinvolti nel progetto.

Sono state considerate alcune patologie croniche quali l'ipertensione arteriosa, la broncopatia cronica ostruttiva e l'asma (come patologie croniche di base) e il diabete mellito tipo 2 complicato da eventi cardiovascolari maggiori.

La spesa totale media per paziente risulta essere minore nella coorte dei pazienti CReG per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa e per il diabete complicato da eventi vascolari, mentre risulta essere maggiore per le patologie respiratorie croniche

(asma e BPCO). In queste patologie occupa una parte importante la spesa farmaceutica (49% nell'asma e 41% nella BPCO nei pazienti CReG). I costi della farmaceutica sono risultati, in tutte le patologie croniche considerate, maggiori nei pazienti CReG rispetto ai pazienti fuori dal progetto con una punta importante nell'asma (41% vs 29%). Per quanto riguarda invece la specialistica ambulatoriale, le percentuali differiscono solo di qualche unità tra i pazienti CReG (la maggiore differenza si registra nella categoria dei diabetici complicati [+3%]). In tutte le categorie di patologie croniche considerate è comune avere delle differenze importanti nei ricoveri ospedalieri che va da un 3% in meno nei pazienti con ipertensione arteriosa fino a un vistoso 14% in meno nei pazienti con asma (Tab. V).

Conclusioni

Il modello di presa in carico della cronicità che la Regione Lombardia ha messo in atto, permette di compiere un passo concreto dalle enunciazioni teoriche a una pratica che invita e coinvolge in prima persona il MMG nella sua attività quotidiana. Il progetto, pur datato ormai di qualche anno, rimane ancora un'esperienza confinata alle cure primarie senza un reale coinvolgimento delle cure ospedaliere e rimarcando ulteriormente la

TABELLA V.

Costi relativi alla componente farmaceutica, specialistica ambulatoriale e ricoveri ospedalieri nelle diverse classi di patologia cronica considerate nell'anno 2016 nell'ATS Insubria.

		Numero	Farmaceutica euro (%)	Specialistica ambulatoriale euro (%)	Ricoveri ospedalieri euro (%)	Totale euro
Ipertensione arteriosa	Pazienti CReG	5.860	258,8 (36)	237,3 (33)	222,9 (31)	719
	Pazienti non arruolati	36.559	257,0 (34)	245,9 (32)	257,0 (34)	756
Broncopatia cronica ostruttiva	Pazienti CReG	598	713,9 (49)	364,2 (25)	378,8 (26)	1.457
	Pazienti non arruolati	5.682	587,2 (45)	326,2 (25)	391,5 (30)	1.305
Asma	Pazienti CReG	878	271,0 (41)	218,1 (33)	171,9 (26)	661
	Pazienti non arruolati	10.563	188,5 (29)	201,5 (31)	260,0 (40)	650
Diabete mellito tipo 2 complicato da eventi vascolari	Pazienti CReG	2.183	1.110,4 (33)	874,9 (26)	1.379,6 (41)	3.365
	Pazienti non arruolati	11.169	1.048,9 (28)	861,6 (23)	1.835,5 (49)	3.746

dieresi tra ospedale e territorio. La maggior parte dei MMG non ha colto l'innovazione di tale progetto, perché ritenuto calato da una realtà più burocratico-amministrativa, che clinico-gestionale; in effetti la medicina generale non è mai stata coinvolta nella fase progettuale e di elaborazione del sistema, ritenendosi la Regione autoreferenziale in tal senso, basandosi prevalentemente su modelli e algoritmi matematici frutto di elaborazioni provenienti da banche dati amministrative. I MMG che nel tempo hanno colto l'aspetto innovativo del progetto si sono resi conto di avere l'occasione di sistematizzare in qualche modo ciò che già nella pratica clinica facevano, ma con metodo uniforme, univoco e con un coinvolgimento forte del paziente tramite la condivisione formale del patto di cura: l'impegno da parte del paziente di accettare quanto gli viene proposto e l'impegno da parte del medico di farglielo rispettare.

Tra le considerazioni da fare, emerge il mancato coinvolgimento di tutti i pazienti cronici nel corso di questi anni discriminando di fatto i pazienti "fuori lista", per i quali ci si augurava una sorta di contagio positivo come effetto alone da parte dei MMG che partecipavano al progetto. Lo stesso valeva anche per i pazienti dei MMG che non avevano aderito al progetto. Per questi pazienti c'era una sorta di discriminazione involontaria, pazienti CReG e pazienti non CReG. D'altronde ciò si era verificato ogniqualvolta i MMG erano invitati, a loro piacimento, a

coinvolgere un certo numero di pazienti nel corso dei vari progetti aziendali. Ciò pone anche considerazioni sul piano etico, laddove si dimostra che alcuni indicatori di esito sono favorevoli nei pazienti CReG.

Un'altra debolezza del progetto CReG è stato il fatto di misurare l'avvenuta presa in carico dei pazienti mediante e unicamente sugli indicatori di processo e non di esito. Nella sperimentazione CReG la Regione ha focalizzato più l'attenzione sull'arruolamento, sul percorso (PAI), sulla soddisfazione del paziente lasciando alla iniziativa delle singole ATS o delle singole cooperative l'introduzione anche di indicatori di esito. Far eseguire, ad esempio, 2-3 volte all'anno l'emoglobina glicata ai pazienti diabetici per la Regione era ragione sufficiente per ottemperare il PAI, non curandosi invece dell'obiettivo di portare a target il paziente diabetico come previsto dal PDTA e ciò vale per tutti gli indicatori di esito per le altre patologie croniche. Si è tentato di presentare qualche risultato in tal senso^{3 4} che giustifica lo sforzo messo in atto.

I dati provenienti dall'esperienza CReG dell'ATS dell'Insubria vogliono dimostrare che applicare coerentemente i PDTA sortisce poi il fatto di avere un minor numero di ricoveri ospedalieri che sono quelli che maggiormente incidono sui costi di gestione della cronicità. Ciò fra l'altro è un dato comune per tutte le patologie croniche che sono state tracciate con un eclatante riduzione del 14% per i ricoveri per i pazienti affetti

da asma bronchiale. Il sensibile incremento della spesa per il trattamento farmacologico dei pazienti arruolati nel progetto rispetto alla coorte dei pazienti non arruolati giustifica che intensificare la terapia per portare a target il paziente cronico, comporta inevitabilmente una maggior aderenza e persistenza con conseguente maggior consumo di farmaci.

L'analisi dei dati dell'ATS dell'Insubria ha lo scopo anche di contribuire a verificare la congruità delle tariffe CReG, che da un lato permette alla Regione di avere una computazione del costo dei pazienti con una determinata patologia cronica e d'altro canto valorizzare ciò che "realmente" è il costo medio di questi pazienti. Ciò non è di poco conto, perché la possibile differenza tra ciò che viene predeterminato e ciò che viene realmente speso, è la differenza che permette al gestore di poter mantenere l'organizzazione e la retribuzione dei medici. Le tariffe CReG vengono stabilite sulla base di una valutazione "storica" dei costi sostenuti per quella patologia come sommatoria di spesa farmaceutica, spesa per le indagini strumentali e per le visite specialistiche sostenute a cui va aggiunta quella quota di prestazioni "attese" che il paziente sostiene per la gestione clinica omnicomprensiva anche al di fuori della propria patologia cronica (ad esempio i costi di una mammografia per una donna 65enne o un eventuale radiografia del torace in un paziente con una tosse persistente e ribelle).

Come successe nella storia dei DRG ospe-

dalieri, nel tempo sono state ridefinite e corrette le tariffe sulla base dei dati *real life* provenienti proprio dalla traccia delle prestazioni eseguite. Oltretutto la sfida è più complessa, perché mentre i DRG ospedalieri si rivolgono a prestazioni tipicamente in acuto, che richiedono un ricovero in ospedale (un'appendicectomia, una polmonite, una protesi d'anca) in questo caso consideriamo patologie croniche che hanno una diversa espressione nei pazienti in termini temporali e di complessità. Per il diabete tipo 2 la tariffa CReG differenzia unicamente un paziente non complicato e un paziente complicato; nella pratica quotidiana pensiamo al costo di un paziente tipo 2 non complicato che ha un buon compenso metabolico con la sola dieta e a un paziente con diabete tipo 2 con una arteriopatia obliterante che ha subito un'amputazione: il primo potrà avere un costo che può essere inferiore a cento euro all'anno, mentre l'altro può avere un costo anche di qualche migliaio di euro. Ebbene tra questi due estremi ci sono numerose tipologie dif-

ferenti di pazienti ciascuno dei quali avrà un costo significativamente diverso dall'altro. Il nostro contributo vuole poter aggiornare le tariffe anche sulla base delle nuove conoscenze in termini di pratica clinica e moderne terapie farmacologiche. Riteniamo inoltre che i dati provenienti dalla ATS dell'Insubria possano contribuire anche a definire meglio le tariffe per le patologie croniche di livello 2 e 3.

I MMG delle tre cooperative continuano l'esperienza costituendosi in una nuova e unica cooperativa (Medici Insubria Società Cooperativa), ricoprendo il ruolo di gestori nel percorso di presa in carico della cronicità definito dalla Regione Lombardia.

Ringraziamenti

Un ringraziamento a Roberto Tettamanti, Responsabile dei Servizi Informativi dell'ATS dell'Insubria.

Un ringraziamento doveroso a tutti i MMG delle Cooperative Como Medica, Cosma 2000 e Varese Salute che hanno aderito

al progetto CReG avendo dimostrato nel tempo di sapersi confrontare, lavorare in gruppo e cogliere l'opportunità di migliorare l'assistenza ai propri pazienti con malattie croniche.

Bibliografia

- ¹ *Action Plan for Prevention and Control of non-communicable diseases 2013-2020* (www.who.int).
- ² Zocchetti C, Merlino L, Agnello M, et al. *Una nuova proposta per la cronicità: i CReG (Chronic Related Group)*. Tendenze Nuove 2011;5:377-98.
- ³ Lauri D, Levato G. *CReG in Regione Lombardia: l'esperienza di gestione della medicina generale*. PharmacoEconomics Ital Res Art 2013;15(Suppl):45-54.
- ⁴ Lauri D, De Luca C, Levato G. *La gestione del paziente cronico a rischio cardiovascolare nel progetto "Buongiorno CREG"*. Giornale It Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2015;7:5-13.
- ⁵ *Metodologia per la definizione della classificazione delle tariffe CReG nell'ambito delle cure primarie*. DDG n. 3061 del 17.4.15.

Il problema disfagia nelle cure primarie

Prima parte

Carlo Rasetti¹, Tecla Mastronuzzi², Enzo Ubaldi²

¹ Dirigente Medico di Medicina Interna, Responsabile Progetto Nutrizione Dipartimento Medicina AV5 Marche;

² Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Dysphagia problem in primary care

Summary. Dysphagia, a relatively common symptom in the elderly population, is a sensation that suggests difficulty in the passage of solids or liquids from the mouth to the stomach, as a result of altered swallowing. Deglutition, the action or process of swallowing in which liquids, solids or both are transported from the mouth to the stomach through the pharynx and esophagus, normally occurs up to 600 times a day and each swallow takes approximately 15 seconds to complete. The complex mechanism of swallowing is heavily dependent on neurological input and consists of several phases. Dysphagia has a significant health and social impact as, if inadequately addressed, leads to significant morbidity and contributes to decreased quality of life, inducing avoidance of eating and drinking and consequent development of malnutrition and dehydration, as well as aspiration pneumonia. Dysphagia can be categorized as oropharyngeal or esophageal. This distinction is useful in establishing its causes and in the diagnostic-therapeutic management. Oropharyngeal dysphagia (or "high" dysphagia) is defined as a disturbance in the oral preparatory, oral transport, or pharyngeal swallowing phases and is mainly related to neurological disorders. This is the most common form of dysphagia, as vascular and degenerative neurological diseases affect about 12% of patients in Italian primary care, according to Health Search survey. Esophageal dysphagia (or "low" dysphagia) is related to motor or obstructive diseases of the esophagus and is considered an alarm symptom for organic disease. In clinical practice, dysphagia can be characterized through a careful collection of anamnestic and objective data that allows to define its location and hypothetical cause. An early detection of dysphagia is important for appropriate management and cost reduction.

Le dimensioni del problema

La disfagia, termine che etimologicamente deriva dal greco *dis* e *fagia*, cioè difficoltà a mangiare, si riferisce ai disturbi della deglutizione, cioè della capacità di convogliare nello stomaco le sostanze assunte dall'esterno.

Questa condizione clinica, che non rappresenta una malattia ma può essere espressione di diverse patologie, è in costante aumento, ha un elevato impatto sociale, sanitario ed economico, è molto spesso sottodiagnosticata e mal valutata, a tutti i livelli di cura. Allo stato attuale esiste una notevole disomogeneità di diagnosi, di trattamento e di assistenza legati essenzialmente alla deficitaria formazione dei professionisti della salute.

La disfagia è un problema comune nella popolazione generale che può manifestarsi in qualsiasi età, ma la sua prevalenza è maggiore nell'anziano.

Negli Stati Uniti la disfagia interessa ogni anno da 300.000 a 600.000 persone ¹.

Uno studio del 2011 condotto nel Regno Unito, su una popolazione di 800 anziani

sani senza storia di patologie neurologiche e con un'età media di 81 anni, è stato riscontrato un tasso di prevalenza della disfagia pari all'11% ².

La condizione interessa il 40-70% dei soggetti che hanno avuto un ictus cerebrale, il 60-80% dei soggetti con una malattia neu-

rodegenerativa, il 60-75% dei soggetti sottoposti a radioterapia della testa e del collo, il 52-82% dei pazienti affetti da morbo di Parkinson, l'84% dei pazienti affetti da Alzheimer, fino al 13% degli anziani con più di 65 anni e oltre il 51% degli anziani residenti in RSA ^{3,4}.

FIGURA 1.

Distribuzione per fasce di età dei pazienti con disfagia (n 10.339) (dati Health Search al 31-12-2015, 800 MMG con 1.082.340 assistiti).

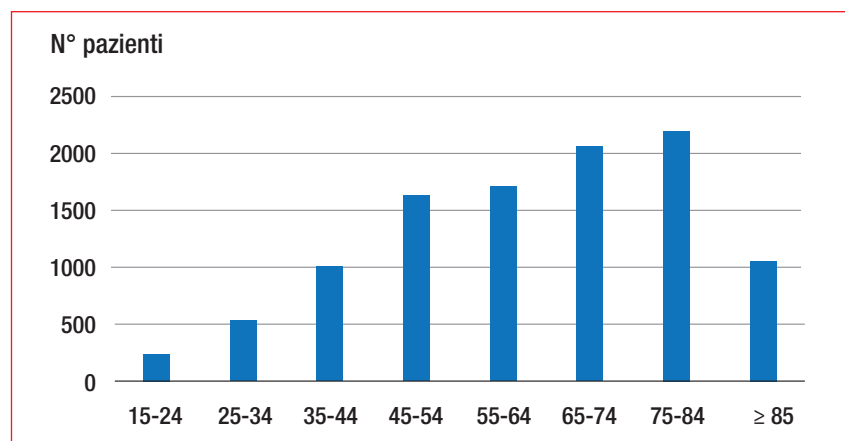


TABELLA I.*Gruppi di malattie che possono causare disfagia, essenzialmente di tipo oro-faringeo.*

Malattie	ICD-9	N. pazienti	%
Disturbi psicotici organici (demenza senile e arteriosclerotica ecc.)	290-294	7.139	0,66
Malattie del SNC ereditarie e degenerative (Parkinson, Alzheimer, SLA ecc.)	330-337	16.772	1,55
Altri disturbi del SNC (tetraparesi, sclerosi multipla ecc.)	340-349	46.601	4,30
Malattie cerebrovascolari (ictus cerebrale, encefalopatia multifattoriale ecc.)	430-438	59.769	5,52
Malattie diffuse del tessuto connettivo	710	3.842	0,35
	Totale	134.123	12,40

TABELLA II.*Accertamenti richiesti per l'inquadramento della disfagia.*

Accertamento	Pazienti con disfagia e problemi di masticazione (n = 11.128)		Popolazione totale assistiti (n = 1.082.340)	
	N.	%	N	%
Esofagoduodenoscopia	4157	37,35		
Manometria	190	1,70		
Rx faringe -cr.-es.-cardiale con video o videofluoroscopia (VFS)	122	1,10	427	0,039
Valutazione della deglutizione con fibroscopio flessibile (FEES)	2	0,018	12	0,001

Recenti studi mostrano un aumento di polmonite *ab ingestis* che è oltre 3 volte più frequente nei soggetti con disfagia, rispetto a quelli senza, e una mortalità del 38% secondaria all'infezione ^{5,6}.

L'impatto di questo problema nella pratica clinica della medicina generale italiana può essere valutato dall'estrazione dei dati forniti dal database *Health Search - IMS Health LPD*, della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie ⁷. Secondo l'analisi effettuata al 31 dicembre 2015 su un campione di 800 medici di medicina generale (MMG) con un totale di 1.082.340 assistiti, sono stati identificati 10.339 pazienti con il problema codificato disfagia, che riconosce il solo codice ICD9 787.2, pari a circa l'1% della popolazione degli assistiti. Come atteso, la prevalenza tende ad aumentare con l'età (Fig. 1).

Sono stati inoltre identificati 844 pazienti con codificato il problema della masticazione e deglutizione (ICD9 V41.6).

Questo dato di prevalenza della disfagia non identifica ovviamente tutti i pazienti con i problemi della deglutizione, ma riflette essenzialmente la quota di assistiti per cui viene

effettuato uno specifico intervento prescrittivo, sia esso diagnostico o terapeutico.

Come accennato, la disfagia è espressione di numerose patologie e per questo è stata fatta un'analisi delle condizioni neurologiche che rappresentano le cause più frequenti di disfagia "alta", convenzionalmente definita disfagia oro-faringea, la forma più comune nella popolazione anziana e che pone grandi problemi gestionali. L'insieme di queste patologie, accomunate dalla possibilità di portare a disfagia, sono presenti in circa il 12% degli assistiti della medicina generale italiana (Tab. I).

In Tabella II sono riportati le principali indagini diagnostiche che vengono effettuate nei pazienti disfagici, sia richiesti correlati al problema che comunque presenti in tutto il database per le sole videofluoroscopia (VFS) e valutazione della deglutizione con fibroscopio flessibile (FEES). Queste ultime indagini sono registrate in un numero esiguo di pazienti, un dato che può riflettere da un lato una mancata registrazione, dall'altro una scarso ricorso a queste indagini sul territorio nazionale. Le richieste di esofagoduodenoscopia sono verosimilmente correlate

alla disfagia esofagea, ma allo stato attuale non è possibile differenziare le due forme essendo unico il codice identificativo.

La deglutizione

Per comprendere le alterazioni che possono intervenire nel corso della deglutizione è necessario richiamare i meccanismi fisiologici di questo complesso processo che consente il transito di cibo e acqua dall'ambiente allo stomaco, dove avviene la funzione digestiva.

Si pensi che il processo della deglutizione è gestito sotto il controllo del nucleo dei nervi cranici, trigemino, facciale, glossofaringeo, vago e ipoglosso, coinvolgendo inoltre 55 muscoli, 2 radici cervicali, un'area motoria primaria sensitiva e un'area motoria supplementare e prefrontale ⁸.

È in stretta relazione con la funzione respiratoria e fonatoria e quindi non è solo un meccanismo autonomo dedicato alla propulsione del cibo; infatti, le vie aeree e digestive, nel loro tratto iniziale, non sono separate e presentano una parte di percorso in comune, l'orofaringe e l'ipofaringe,

dove le due vie si incrociano, costituendo il quadrivio faringeo⁹.

Il cibo, di diverse consistenze e proprietà reologiche, introdotto nella bocca e formato in bolo nel suo percorso, giunto al quadrivio faringeo, è in grado fisiologicamente di imboccare come un treno il binario giusto per proseguire il percorso in esofago fino allo stomaco dove viene digerito.

Il normale atto deglutitorio avviene circa 600 volte al giorno, si completa in circa 15 secondi ed è in grado di coniugare in perfetta armonia il passaggio di sostanze di diversa consistenza, liquide o semiliquide, solide o semisolidi, nello stesso tempo o in tempi immediatamente successivi.

Esso è sommariamente articolato in quattro fasi: preparatoria, orale, faringea ed esofagea (Tab. III).

Il processo inizia nella fase preparatoria con le modificazioni secretorie della saliva e del tono della muscolatura orale generate dagli odori percepiti e dall'osservazione o dalla preparazione del cibo.

È del tutto evidente quanto sia importante una piacevole presentazione dell'alimento sia per temperatura, profumi e forme nello stimolare la prima fase preparatoria dell'atto deglutitorio.

Successivamente quando il cibo viene introdotto nell'antro buccale inizia una fase volontaria in cui i muscoli della masticazione e la lingua si contraggono per impastare la saliva con il cibo per generare un bolo di appropriata fattura, taglia e consistenza. La parte anteriore della lingua, a questo punto, si eleva fino a prendere contatto con il palato e si spinge posteriormente per forzare il bolo nell'ipofaringe; durante questa azione il palato molle sigilla il nasofaringe per prevenire il rigurgito nasale, dirigendo posteriormente il bolo.

Il bolo, durante questa fase, attiva i recettori sensitivi orofaringei che danno inizio alla fase involontaria del processo, il vero riflesso deglutitorio.

I muscoli sovraiodei si contraggono per elevare il laringe antero-superiormente, mentre l'epiglottide si abbassa a coprire l'antro tracheale.

I muscoli faringei si contraggono, a spingere il bolo per superare lo sfintere esofageo superiore, il muscolo costrittore della faringe superiore, verso il palato molle già contratto, innesca un'attività peristaltica che progredisce distalmente spostando il bolo, il cricofaringeo si rilassa velocemente dopo l'elevazione della laringe, permettendo al bolo di passare nell'esofago prossimale. La peristalsi esofagea propaga il bolo attraverso l'esofago fino ad attraversare lo sfintere esofageo inferiore¹⁰.

Si tratta dunque di una complessa serie di eventi, coordinati tra di loro da articolate regolazioni nervose, in cui tutto deve avvenire in modi, tempi e successioni adeguate, affinché la filiera funzioni; le stesse strutture anatomiche coinvolte svolgono attività diverse in una straordinaria economia di esercizio, per la quale però risulta sufficiente l'inadeguatezza di un singolo elemento, funzionale o anatomico, nel determinare l'alterazione dell'intero processo.

Le fasi più critiche e di maggior interesse deglutitorio sono quelle centrali: dalla preparazione intraorale del cibo (i cui fattori prevalentemente influenzanti sono la consistenza, la temperatura e la viscosità del bolo) alla fase di deglutizione riflessa faringea che prevede il transito del bolo tramite spinta linguale e contrazione faringea con complessa organizzazione da parte dei centri nervosi preposti.

La presbifagia

Con il termine di presbifagia ci si riferisce ad una condizione para-fisiologica di deglutizione del soggetto anziano-geriatrico.

La presbifagia costituisce una deglutizione fisiologica per l'età, ma che mette la persona anziana in una condizione di maggior rischio, rispetto al giovane, a causa delle ridotte riserve funzionali¹¹.

Si caratterizza per una serie di cambiamenti, relativi a struttura, sensibilità e coordinazione, attività muscolare, responsabili di un complessivo rallentamento del bolo nel tragitto deglutitorio.

È legata a una progressiva alterazione dell'efficienza muscolare per ipotrofia delle masse muscolari che perdono in performance, ridotta funzionalità delle articolazioni e delle strutture tendinee, modificazioni dell'apparato masticatorio, deficit del sistema nervoso centrale e periferico, con conseguenti alterazioni di coordinazione e di sensibilità oro-faringo-laringea (Tab. IV)¹².

La presbifagia è da considerare parte costituente della sindrome geriatrica che include condizioni come immobilità, instabilità, incontinenza, decadimento cognitivo, sarcopenia e fragilità, aspetti clinici non ascrivibili in categorie di malattie, ma altamente prevalenti nell'età avanzata a genesi multifattoriale associati inoltre a multiple comorbidità¹³.

L'esatta prevalenza della presbifagia non è nota, tuttavia, alla valutazione endoscopica, penetrazione e aspirazione sono riscontrabili rispettivamente nel 75% e 30% degli anziani sani; data questa alta prevalenza in una parte di popolazione in estrema espansione, è necessario considerare questa condizione come una situazione di maggiore vulnerabilità nei confronti di patolo-

TABELLA III.

Fasi della deglutizione (da Karhrlas et al., 1988, mod)¹⁰.

Fasi della deglutizione	Cosa accade
Fase 1: preparatoria	Modificazioni secretorie salivari e del tono muscolare in risposta agli stimoli visivi e olfattivi
Fase 2: orale	Confezionamento del bolo attraverso masticazione e insalivazione, fino al convogliamento verso l'interno delle fauci ed elicitazione del riflesso di deglutizione faringea con chiusura del rinofaringe da parte del palato molle
Fase 3: faringea	Transito al quadrivio faringeo e incrocio della via respiratoria sotto la spinta dei muscoli faringei, chiusura della glottide
Fase 4: esofagea	Transito allo sfintere esofageo superiore e propulsione peristaltica fino allo stomaco

TABELLA IV.

Presbifagia: modificazioni fisiologiche dell'età avanzata che portano ad alterazione para fisiologica della deglutizione (da Wakabashi et al., 2014, mod) ¹².

Modificazioni	Effetti
• Edentulia • Xerostomia, deficit di lubrificazione • Ipogeusia • Ritardo dell'innescio del riflesso deglutitorio • Ritardo dell'innalzamento dello sfintere esofageo superiore • Deficit di forza linguale e masticatorio • Aumento della soglia del riflesso della tosse (meno efficace) • Ipotonia esofagea e degli sfinteri esofagei	• Maggior durata della fase orale • Deficit di propulsione • Maggior durata della fase faringea • Ristagno di cibo alle vallecce epiglottiche • Passaggio di cibo in laringe

gie o terapie farmacologiche che possono condurre al superamento del sottile confine tra una deglutizione alterata, ma ancora nel complesso soddisfacente, e una condizione di disfagia ¹⁴.

La disfagia

Se la deglutizione deriva da uno straordinario risultato combinato di forze che mantengono il bolo fuori delle vie respiratorie durante il transito nel quadrivio faringeo, la disfagia consegue a un disordine in questo percorso, in ognuna delle sue fasi o dalla perdita di coordinazione e intensità di queste forze. La disfagia definisce una sensazione di disagio o difficoltà soggettiva nella progressione del bolo alimentare dalla bocca allo stomaco, che conduce a un alterato rapporto con l'alimentazione fino al rifiuto di alimentarsi.

Indipendentemente dall'eziologia, essa può indurre un ventaglio di rischi potenziali per la salute del paziente, provocandone cronicamente una condizione di malnutrizione calorico-proteica fino alla sarcopenia severa e alla disidratazione o, in acuto, a polmonite da inalazione ¹⁵.

La disfagia può influenzare pertanto negativamente il recupero clinico, richiedere un allungamento dei tempi di ricovero in ospedale e necessitare di cura a lungo termine. Il disturbo deglutitorio può coinvolgere tutte le fasi del processo, pertanto possono essere compromessi la masticazione, i movimenti della lingua, il riflesso di deglutizione (ritardato o debole), la chiusura glottica (parziale o nulla), la presenza di residui nel canale orofaringeo, alterazioni della peristalsi esofagea oppure più semplicemente ostruzione da infiltrazioni neoplastiche o infiammatorie delle strutture.

Il concetto di disfagia include anche un'alterazione di "atti comportamentali, sensoriali e motori preliminari in preparazione alla deglutizione: la consapevolezza cognitiva dell'atto di alimentazione, il riconoscimento visivo del cibo, e tutte le risposte fisiologiche stimulate dall'olfatto e dalla vista del cibo", che vengono perse in un'ampia fascia di popolazione geriatrica con decadimento cognitivo estremo.

La disfagia diviene inoltre un elemento di discomfort cronico per il paziente che vede limitata la gestione delle funzioni vitali per cui rifugge il piacere del cibo, ne limita la socialità e ne induce depressione dell'umore ¹⁶.

Cause di disfagia

Le disfagia viene classicamente suddivisa in due categorie, a seconda delle fasi della deglutizione che risultano compromesse: oro-faringea ed esofagea.

La disfagia oro-faringea, dovuta a una compromissione delle prime fasi della deglutizione, può interessare solo o in parte la fase di preparazione orale e la fase orale (ad esempio, prensione del cibo alterata e ristagno nel cavo orale, in seguito a paralisi facciale o interventi chirurgici demolitivi), oppure riguardare principalmente la fase faringea. La muscolatura striata faringea è innervata dalla componente somatica del nervo vago, con i corpi cellulari dei motoneuroni inferiori localizzati nel nucleo ambigu con caratteristiche di essere eccitatori colinergici. La disfagia motoria della faringe deriva da disturbi neuromuscolari che causano paralisi muscolare, contrazioni simultanee non peristaltiche o mancata apertura dello sfintere esofageo superiore. È del tutto evidente come possano determinare disfagia patologie neurologiche che coinvolgono i centri nervosi e le vie

nervose afferenti ed efferenti alle strutture dello splancno-cranio ¹⁷. Miopatie primitive o infiammatorie, come pure lo stato di malnutrizione sarcopenica che coinvolga i fini muscoli deglutitori, possono precipitare l'equilibrato meccanismo della deglutizione e condurre a disfagia (Tab. V).

La disfagia esofagea deriva invece da patologie esofagee e gastriche, stenosi meccanica, compressione estrinseca, infiammazioni, turbe della peristalsi; nel soggetto adulto il lume esofageo può aumentare fino a un diametro di 4 cm. Quando l'esofago non è in grado di dilatarsi oltre i 2,5 cm può insorgere disfagia specie per i cibi di consistenza solida, essa è tuttavia sempre presente quando il diametro del lume non si può estendere oltre 1,3 cm. Le lesioni circonferenziali provocano disfagia più frequentemente rispetto alle lesioni che interessano solo una porzione della circonferenza della parete dal momento che i tratti non interessati conservano la loro distensibilità; solitamente le disfagie esofagee rivestono principalmente un interesse internistico o chirurgico essendo legate a patologie organiche (Tab. VI).

Farmaci e disfagia

Possono rivestire un ruolo causale o concausale della disfagia, specie in ambito geriatrico, farmaci che alterino la motilità muscolare liscia e striata o che agiscano come inibitori o agonisti chimici di neuromodulatori nervosi (Tab. VII) ¹⁸.

Il deficit di attenzione e di vigilanza del paziente trattato con oppioidi, neurolettici e ipnoinduttori già altera in maniera determinante la prima fase, preparatoria, extraorale, della deglutizione.

I pazienti che utilizzano gli oppioidi in modo

TABELLA V.

Principali malattie riconosciute causa di disfagia oro-faringea (da Malagelada et al., 2014, mod.)²¹.

Malattie neurologiche	• Tumori del tronco • Trauma cranico • Stroke • Paralisi cerebrale • Sindrome di Guillain-Barré • Morbo di Huntington • Sclerosi multipla • Poliomielite • Sindrome post-polio • Discinesia tardiva • Encefalopatie metaboliche • Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) • Morbo di Parkinson • Demenza
Malattie miopatiche	• Malattie del connettivo (<i>Overlap Syndrome</i>) • Dermatomiosite • Miastenia grave • Distrofia miotonica • Distrofia oculofaringea • Polimiosite • Sarcoidosi • Sindromi paraneoplastiche • Sarcopenia
Malattie infettive	• Difterite • Botulismo • Malattie di Lyme • Sifilide • Mucosite (Herpes, Cytomegalovirus, Candida ecc.)
Malattie metaboliche	• Amiloidosi • Sindrome di Cushing • Tireotossicosi • Morbo di Wilson
Cause iatrogene	• Lesioni da sostanze corrosive, causticanti, radioterapia • Effetti collaterali di terapie farmacologiche • Esiti di chirurgia e radioterapia del distretto cervico-cefalico

cronico hanno significativamente maggiori probabilità di avere un grave disturbo motorio esofageo rispetto agli stessi valutati dopo la sospensione del farmaco di sole 24 ore¹⁹. Farmaci anticolinergici e antimuscarinici influenzano la funzionalità muscolare liscia e striata alterando la motilità faringea ed

TABELLA VI.

Principali malattie riconosciute causa di disfagia esofagea (da Malagelada et al., 2014, mod.)²¹.

Malattie neoplastiche	• Carcinoma o sarcoma primitivo o secondario esofageo • Linfoma o timoma mediastinico • Carcinoma primitivo o secondario polmonare • Leiomioma esofageo • Angioma esofageo • Polipo fibrosante
Stenosi esofagee benigne	• Esofagite peptica, eosinofila, virale, micotica • Da caustici e da farmaci • Chirurgica o da radioterapia • Congenita • Anello mucoso di Schatzki • Diaframma esofageo
Compressioni estrinseche	• Spondilite anchilosante • Osteofitosi vertebrale cervicale • Gozzo tiroideo • Diverticolo di Zenker • Vascolari (aneurisma aortico, arteria succlavia destra aberrante) • Raccolte ascessuali
Alterazioni peristaltiche	• Sclerodermia, dermatomiositi, sindromi da overlap • Miopatia dei visceri cavi • Distrofia miotonica, miastenia grave, paralisi bulbare o pseudobulbare • Acalasia • Neuromiopia metabolica (alcolismo, amiloidosi, diabete)

esofagea e riducendo il tono dello sfintere esofageo, oltre a causare xerostomia.

Altri farmaci possono danneggiare direttamente la mucosa esofagea (doxiciclina, bifosfonati, preparati di ferro e Fans), generando disfagia talvolta associata a odinofagia.

Implicati nella riduzione della motilità vi sono gli antipsicotici che possono causare dismotilità dell'orofaringe e xerostomia e

possono contribuire a sintomi che imitano la disfagia²⁰.

L'approccio al paziente disfagico

Nel sospetto o in presenza di segni e sintomi di disfagia, vanno raccolti elementi anamnestici e obiettivi che risultano poi essenziali ai fini gestionali diagnostico-terapeutici.

L'approccio chiave iniziale è quello di stabilire se la disfagia sia orofaringea o esofagea e la storia clinica, insieme ai dati obiettivi, ci permette questa distinzione in modo accurato in circa l'80-85% dei casi.

La valutazione iniziale deve prendere in considerazione la localizzazione del disturbo, se la disfagia avviene per i cibi solidi e/o liquidi, se è progressiva o intermittente, e la durata dei sintomi.

Vanno esclusi altri disturbi riferibili al primo tratto digestivo come l'odinofagia (ossia la deglutizione dolorosa, spesso associata a problemi infettivi), il globo faringeo (la sensazione di un corpo estraneo in gola), l'oppressione toracica, la dispnea e la fagofobia (paura di deglutire), sintomi spesso associati a disfagia, ma che non originano da alterata deglutizione²¹.

La disfagia orofaringea viene anche chiamata disfagia "alta" in quanto i disturbi originano in bocca e/o in faringe e i pazienti presentano alterate le prime fasi della deglutizione indicando, quando possibile, la localizzazione dei disturbi nell'area cervicale.

Nel sospetto di disfagia orofaringea, all'anamnesi andrebbe richiesto²²:

- se dopo ingestione di alimenti o liquidi si ha difficoltà e ritardo a iniziare la deglutizione e/o nell'ingoiare il cibo, scialorrea, presenza di residui alimentari nel cavo orale, sensazione di soffocamento, tosse, cianosi, rigurgito nasale, voce gorgogliante, deglutizioni multiple per un singolo bolo;
- variazione spontanea nella consistenza degli alimenti consumati;
- calo ponderale non desiderato nell'ultimo periodo;
- eventuali sintomi da infezione polmonare o di alterazioni funzionali polmonari;
- caratteristiche cognitive-comportamentali, con particolare attenzione al livello di vigilanza e di collaborazione;
- valutare se nella terapia cronica sono presenti farmaci che possono determinare disfagia.

TABELLA VII.

Farmaci che possono essere causa o concausa di disfagia (da Ratuapli et al., 2015, mod.)¹⁹.

Farmaco	Effetto
Antistaminici	Xerostomia
Antidepressivi triciclici	Xerostomia
Antiparkinsoniani	Xerostomia Compromissione "mental status" Discinesia
Sedativi-ipnotici	Compromissione "mental status"
Ansiolitici	Reflusso gastro-esofageo
Neurolettici	Xerostomia Compromissione "mental status" Discinesia
Anticonvulsivanti	Compromissione "mental status"
Antianginosi	Reflusso gastro-esofageo
Calcio-antagonisti	Reflusso gastro-esofageo
FANS, ferro, bifosfonati	Esofagiti
Alcolici	Compromissione "mental status" Reflusso gastro-esofageo

All'esame obiettivo vanno valutati:

- vigilanza e coscienza del paziente;
- il controllo posturale;
- l'igiene e la secrezione orale;
- disfonia o voce nasale, umida, gorgogliante;
- esame del cavo orale per eventuali alterazioni morfologiche, sensitive, motorie;
- esame del collo per eventuali linfonomegalie, masse, gozzo;

- eventuale disidratazione (mucose e cute secca, ipotensione arteriosa, tachicardia, oliguria, letargia).

Se i dati anamnestici e clinici depongono per una disfagia di tipo orofaringeo e se il paziente è collaborante, può essere somministrato al paziente, sia a livello ambulatoriale che ospedaliero, il test Eat-10 (*Eating Assessment Tool*). Questo semplice test di autovalutazione consiste di 10 domande

che indagano la capacità deglutitoria, e in caso di positività (punteggio totale > 3), il paziente andrebbe sottoposto a screening della deglutizione²³.

La disfagia esofagea viene anche definita come disfagia "bassa", originando i disturbi nell'esofago, e i pazienti localizzano il loro disturbo in zona retrosternale.

Va effettuata la stessa valutazione iniziale riportata all'inizio di questo capitolo e dai dati raccolti possono essere ipotizzate alcune cause probabili di disfagia²¹.

Si possono ipotizzare problemi di motilità esofagea se la disfagia si verifica ugualmente con solidi e liquidi, specialmente se è intermittente e associata a dolore toracico.

Un'ostruzione meccanica dell'esofago, con diametro inferiore a 15 mm, si associa a disfagia per i soli solidi e non per i liquidi. Se è progressiva va sospettata una stenosi peptica o un carcinoma.

L'esofagite eosinofila, una patologia sempre più diagnosticata, va sospettata in soggetti giovani con disfagia intermittente e con sensazione di impatto alimentare in esofago.

La disfagia esofagea viene generalmente considerata un sintomo di "allarme" per patologia organica, in particolare per neoplasia, per cui è quasi sempre necessario ricorrere all'esame endoscopico. La neoplasia si può sospettare se la disfagia è di breve durata, progressiva, avviene più per i solidi che per i liquidi, il paziente ha perso peso.

Messaggi chiave

1. La disfagia, un termine che sta a indicare un'alterata deglutizione, è un disturbo comune nella popolazione generale, specie negli anziani e in pazienti con problematiche neurologiche, che ha rilevanti risvolti socio-sanitari.
2. La disfagia è un disturbo che riconosce diverse cause e, a seconda delle fasi della deglutizione alterate, viene distinta nella forma orofaringea e nella forma esofagea.
3. Le forme orofaringee, in cui sono compromesse le prime fasi della deglutizione, sono quelle a maggior prevalenza, legate principalmente a problematiche neurologiche (malattie cerebrovascolari e degenerative che interessano circa il 12% degli assistiti della medicina generale italiana), e possono portare a complicanze come la polmonite *ab ingestis* e la malnutrizione.
4. La disfagia esofagea è legata a patologie organiche di interesse internistico o chirurgico e richiede quasi necessariamente la valutazione endoscopica ai fini diagnostici.
5. L'approccio iniziale del paziente disfacico necessita di un'accurata raccolta dei dati anamnestici e obiettivi che permettono di definirne la localizzazione e ipotizzarne la causa.
6. La precoce valutazione della disfagia deve portare a un appropriato percorso diagnostico e terapeutico che sia in grado di ridurre i costi sociali e assistenziali.

Bibliografia

- ¹ Bhattacharyya N. *The prevalence of dysphagia among adults in the United States*. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;151:765-9.
- ² Holland G, Jayasekera V, Pendleton N, et al. *Prevalence and symptom profiling of oropharyngeal dysphagia in a community dwelling of an elderly population: a self-reporting questionnaire survey*. Dis Esophagus 2011;24:476-80.
- ³ Finestone HM, Greene-Finestone LS. *Rehabilitation medicine: 2. Diagnosis of dysphagia and its nutritional management for stroke patients*. CMAJ 2003;169:1041-4.
- ⁴ Whelan K. *Inadequate fluid intake in dysphagic acute stroke*. Clin Nutr 2001;20:423-8.
- ⁵ Marik PE, Kaplan D. *Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly*. Chest 2003;124:328-36.
- ⁶ Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, et al. *Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit*. J Neurol 2007;254:1323-9.
- ⁷ Database Health Search/CSD LPD. www.healthsearch.it.
- ⁸ Jansson-Knodell CL, Codipilly DC, Leggett CL. *Making dysphagia easier to swallow: a review for the practicing clinician*. Mayo Clin Proc 2017;92:965-72.
- ⁹ Schuller DE, Schleuning AJ. *Deweese and Saunders' Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Mosby-Year Book, 8th ed., January 1994, pp. 165-8.
- ¹⁰ Kahrlas PJ, Dodds WJ, Dent J, et al. *Upper esophageal sphincter function during deglutition*. Gastroenterology 1988;95:52-62.
- ¹¹ Riso S. *Presbifagia, sarcopenia, disfagia sarcopenica: un fil rouge nell'anziano fragile*. ADI, XXI Congresso Nazionale 2014.
- ¹² Wakabashi H. *Presbyphagia and sarcopenic dysphagia: association between aging, sarcopenia, and deglutition disorders*. J Frailty Aging 2014;3:97-103.
- ¹³ Baijens LW, Clavé P, Cras P, et al. *European Society for Swallowing Disorders – European Union Geriatric Medicine Society White Paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome*. Clin Interv Aging 2016;11:1403-28.
- ¹⁴ Khan A, Carmona R, Traube M. *Dysphagia in the elderly*. Clin Geriatr Med 2014;30:43-53.
- ¹⁵ Whelan K. *Inadequate fluid intake in dysphagic acute stroke*. Clin Nutr 2001;20:423-8.
- ¹⁶ Sura L, Madhavan A, Carnaby G, et al. *Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations*. Clin Interv Aging 2012;7:287-98.
- ¹⁷ Wirth R, Dziewas R, Beck AM, et al. *Oropharyngeal dysphagia in older person – from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting*. Clin Interv Aging 2016;11:189-208.
- ¹⁸ Stoschus B, Allescher HD. *Drug-induced dysphagia*. Dysphagia 1993;8:154-9.
- ¹⁹ Ratnapli SK, Crowell MD, DiBaise JK, et al. *Opioid-induced esophageal dysfunction (OIED) in patients on chronic opioids*. Am J Gastroenterol 2015;110:979-84.
- ²⁰ Osterberg T, Landahl, Hedegard B. *Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70 years-old men and women. Correlation to dental health, dryness in the mouth, disease and drug treatment*. J Oral Rehabil 1984;11:157-70.
- ²¹ Malagelada J, Bazzoli F, Boeckxstaens G, et al. *Disphagia*. Global guidelines & cascades. World Gastroenterology Organisation (WGO) Global Guidelines 2014.
- ²² Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari Regione Piemonte. *Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della disfagia* 2013.
- ²³ Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, et al. *Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10)*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2008;117:919-24.

Novità terapeutica nella gestione dell'Induratio Penis Plastica: la collagenasi di *Clostridium histolyticum*

Nicola Mondaini

Dirigente Medico Unità di Uro-Andrologia, Ospedale Nuovo San Giovanni Di Dio, Firenze

New therapeutic management of Induratio Penis Plastica: collagenase *Clostridium histolyticum*

Summary. Induratio Penis Plastica (IPP) is an idiopathic disease of penile connective tissue. It is a localized fibrosis of tunica albuginea, the sheath covering cavernous bodies. In Italy the prevalence is 7.1% in the age range of 50-69. The currently accepted hypothesis is that the IPP originates from an abnormal wound repair process in response to a penile microtrauma, which typically occurs during sexual intercourse. The plaque formation on the tunica albuginea in addition to penile curvature results in penile deformity also characterized by narrowing and shortening. This often results in psychological alterations that make even partner relationships difficult. The disease is often characterized by a phase of pain in erection that usually regresses in about 3 months. The disease may be a cause of erectile dysfunction.

IPP treatment is both medical and surgical; there are also other forms of non-surgical (mechanical and radiation) treatments. Medical treatment involves oral, topical and intralesional therapies. No treatment is approved by FDA. Surgery is an option when the disease is stable for 3 months after the acute phase. *Clostridium histolyticum* collagenase (XIAPEX) is the new and only drug approved by the Food and Drug Administration (FDA) in the United States since December 2013, as well as by the European Medicines Agency (EMA), for the treatment of adult men with IPP which have a palpable plaque and a curvature of at least 30 degrees at the beginning of therapy. Xiapex injection in a plaque, which is primarily composed of collagen, can determine the enzymatic break of the plaque, with reduction in the curvature of the penis. Using this method there is an improvement in 78% of patients, quantifiable in an average improvement of 34% of the curvature corresponding to 17 degrees. In our personal experience of 85 patients, an objective improvement was observed in 96.4%, and 85% patients declared to be satisfied, whereas 15% considered the increase below expectations. The average improvement was 19.3° degrees.

Introduzione

La Induratio Penis Plastica (IPP), detta anche malattia di La Peyronie dal chirurgo francese François de La Peyronie, chirurgo dell'esercito di Luigi XV nel 1743, che per primo la descrisse, è una malattia idiopatica del tessuto connettivo del pene. Si tratta di una fibrosi localizzata della tunica albuginea del pene, ovvero della guaina che riveste i suoi corpi cavernosi ¹.

Epidemiologia

Il dato di incidenza reale della malattia di La Peyronie non è conosciuto. Un maggior tasso di incidenza è riscontrato nel gruppo di età compresa tra 50 e 59 anni. In Italia la prevalenza è del 7,1% nella fascia di età 50-69. Fattori associati alla malattia sono le procedure invasive del pene come

la caterizzazione, la cistoscopia; il diabete con disfunzione erettile (20% pazienti), bassi livelli di testosterone e la malattia di Dupuytren (6%) ².

Fisiopatologia ed eziopatogenesi

L'ipotesi attualmente più accettata è che l'IPP si origini da un processo anomalo di riparazione delle ferite in risposta a un microtrauma penieno, che tipicamente avviene durante i rapporti sessuali. Secondo Devine et al. ³ un trauma acuto o ripetuto a un pene completamente o parzialmente eretto durante il rapporto sessuale può causare una "delaminazione" tra gli strati della tunica albuginea. Si forma tessuto cicatriziale fibroso.

Tale delaminazione si verifica generalmente al punto di congiunzione tra i filamenti

setti della linea mediana e gli strati circolari dorsali e ventrali della tunica albuginea. Questo porta a una lesione microvascolare con emorragia all'interno dello spazio intralaminare. Quando il coagulo viene riassorbito, la fibrina rimasta nel tessuto leso rilascia fattori di risposta e attiva i fibroblasti, i quali causano proliferazione cellulare e reazione infiammatoria. In queste condizioni di ipossia locale vengono rilasciati anche specie reattive dell'ossigeno (ROS), i quali attivano conseguentemente il *Transforming growth factor* (TGF- β 1), in grado di stimolare la proliferazione dei fibroblasti e promuovere la trasformazione dei fibroblasti in miofibroblasti.

Fibroblasti e miofibroblasti sono le cellule che generano maggiormente il collagene nel corpo. A livello del pene il collagene che si forma è quello di tipo I e III. Esiste una predisposizione genetica ⁴.

Presentazione clinica

La formazione della placca sulla tunica albuginea, oltre alla curvatura peniena, determina una deformità del pene caratterizzata anche da restringimento e accorciamento, che rappresentano i segni classici che spesso i pazienti riferiscono per primi. Tutto ciò determina spesso alterazioni psicologiche che rendono difficili anche le relazioni col partner. La malattia è caratterizzata spesso anche da una fase di dolore in erezione, che solitamente regredisce in circa 3 mesi. La patologia può essere causa di disfunzione erettile ¹.

La maggior parte delle placche si forma sul lato dorsale (superiore) del pene, determina un incurvamento del pene all'insù. Le placche che si formano sul lato ventrale (inferiore) del pene causano invece un incurvamento del pene verso il basso. Le placche che si formano su ambedue i lati del pene causano un accorciamento dello stesso o altri tipi di malformazione, noti come "incisioni" o deformità "a clessidra". La malattia di La Peyronie è dunque una malattia progressiva e cronica per la maggior parte dei pazienti, con bassa probabilità di risoluzione spontanea (13%) ⁵.

La maggior parte degli uomini si fa visitare durante la fase acuta che dura fino a un massimo di 18 mesi, ma circa un 33% non ricorre a una visita medica fino alla fase stabile della malattia ⁶.

La curvatura peniena viene classificata col sistema di Kelami in lieve ($\leq 30^\circ$), moderata ($31-60^\circ$), o severa ($> 60^\circ$) ⁷.

Diagnosi

La diagnosi di IPP si ottiene dalla storia clinica del paziente e dalla valutazione del pene. L'anamnesi deve essere accurata e comprendere informazioni circa l'inizio dei sintomi e la possibile relazione con un trauma penieno durante il coito, la progressione o la stabilità delle deformazioni peniene e se queste interferiscono con il rapporto sessuale. Va indagata inoltre la presenza di disfunzione erettile. Poiché si tratta di un quadro morboso con forte impatto psico-sociale, vanno indagati il tono dell'umore e lo stato relazionale del paziente, anche in previsione di un approccio terapeutico multi-disciplinare ¹. È stato validato a questo proposito un questionario di valutazione, in

grado di misurare gli effetti psico-sessuali della presenza di IPP e della risposta al trattamento, il PDQ ⁸.

L'esame del pene comprende:

- la localizzazione delle placche e della loro consistenza (soffice o calcifica);
- le deformazioni (pene a clessidra, a cerniera) e l'angolo di curvatura del pene, meglio durante erezione, mediante iniezione intra-cavernosa di sostanza vaso-attiva o, in alternativa, utilizzando documentazione fotografica portata dal paziente;
- la misura della lunghezza del pene, anche in previsione di un trattamento chirurgico, in modo che il paziente comprenda che la perdita di lunghezza del pene dipende da IPP e non dall'atto chirurgico;
- la valutazione della disfunzione erettile mediante questionario IIEF;
- eventualmente, se presente, esecuzione di eco-doppler penieno, per la valutazione dell'assetto vascolare. L'ecografia del pene permette inoltre la localizzazione esatta delle placche, la loro misura e grado di calcificazione.

Vanno valutate, in corso di esame obiettivo, anche le altre possibili sedi di fibrosi: palmo delle mani e pianta dei piedi.

Non sono necessari esami di laboratorio per la diagnosi, tranne che per confermare la presenza degli altri fattori di rischio per IPP, come diabete e malattie cardiovascolari.

Trattamento

Il trattamento dell'IPP è sia medico che chirurgico; esistono inoltre altre forme di trattamento non chirurgico (meccanica e radiante). Il trattamento medico prevede terapie orali, topiche e intralesionali. Nessun trattamento è approvato da FDA e gli studi presenti al momento sono contrastanti. La chirurgia è un'opzione quando la malattia è oramai stabile da 3 mesi dopo la fase acuta. Per le curvature sotto i 60 gradi si procede a tecniche che agiscono sulla parte convessa del pene (opposta alla placca) con conseguente accorciamento, per curvature maggiori escissione di placca (parte concava del pene) e riempimento della tunica con materiale di innesto con elevati rischi sulla capacità erettile. Nel caso di malattia in presenza di disfunzione erettile la chirurgia protesica è il gold standard ¹.

Nuova opzione terapeutica

La collagenasi di *Clostridium histolyticum* (Xiapex[®]) è il nuovo e unico farmaco approvato da dicembre 2013 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti e dal 2015 dall'*European Medicines Agency* (EMA) per il trattamento di uomini adulti affetti da IPP, che presentino una placca palpabile e una curvatura di almeno 30 gradi all'inizio della terapia ⁹. Xiapex[®] è costituito da due diversi tipi di collagenasi (AUX-I e AUX-III) ¹⁰. L'iniezione di Xiapex[®] in una placca che è composta principalmente da collagene può determinare la rottura enzimatica della placca, con riduzione della curvatura del pene ¹¹. Un trattamento completo prevede fino a un massimo di 4 cicli. Ogni ciclo prevede due iniezioni e una procedura di modellamento del pene. La seconda iniezione si effettua da 24 a 72 ore dopo la prima. Il modellamento va iniziato da 24 a 72 ore dopo la seconda iniezione. L'intervallo tra i cicli di trattamento è 6 settimane, durante le quali il paziente dovrà svolgere, in autonomia a casa, alcuni esercizi di modeling sul pene, che il medico gli illustrerà. La metodica deve essere eseguita da un medico adeguatamente addestrato alla corretta somministrazione del farmaco. Con tale metodica si ottiene un miglioramento nel 78% dei pazienti, quantificabile in un miglioramento medio del 34% della curvatura, corrispondenti a 17 gradi (836 pazienti reclutati in USA e Australia) ¹². In tutti l'effetto collaterale più presente è stato edema ed ematoma penieno riscontrabile in circa il 50% dei pazienti. La capacità erettile valutata con l'*International index erectile function* risulta migliorata, come le dimensioni del pene in stretching passate da 12,9 a 13,3 cm. In un recente studio si è valutato tramite questionario *Female sexual functional index* la sessualità femminile delle partner dei pazienti sottoposti a tale protocollo, con riscontro di un miglioramento della funzione sessuale anche nelle partner di tali pazienti ¹³.

Modeling

Il risultato è ottenuto mediante il modeling del pene effettuato dal paziente a domicilio con una serie di esercizi da ripetere più volte al giorno come da Figura 1. Utile risulta nella ginnastica l'ausilio del vacuum device.

FIGURA 1.*Modeling del pene eseguito dal paziente.***Esperienza personale**

Recentemente è stato introdotto un protocollo che prevede 3 cicli ognuno con singola iniezione per ciclo a un dosaggio superiore rispetto a quanto indicato dalla scheda tecnica e con inizio del modeling dopo 48 ore. I risultati di efficacia e sicurezza appaiono sovrapponibili a quelli derivanti dall'utilizzo del protocollo standard precedentemente illustrato, ma tiene conto dei costi del farmaco ¹⁴ e del numero di accessi presso la struttura ospedaliera (Fig. 2). I risultati ottenuti sono stati miglioramento del 31,4 % della curvatura corrispondente a 17,36 gradi ¹⁴.

Seguendo tale protocollo da novembre 2016 a settembre 2017 sono stati trattati 85 pazienti di età media 54,3 anni (range 23-74) con partner di età media 49,8 anni (range 28-80). La curvatura secondo la classificazione di Kelami rientrava nei 30° per il 51,7%; 31-60° per il 25,8% e 60-90° per il 22,3%. Nel 96,4% dei pazienti si è avuto un miglioramento oggettivo, per il quale l'85% pazienti si sono considerati soddisfatti mentre il 15% ha considerato l'incremento sotto le proprie aspettative. Si è avuto un miglioramento medio di 19,3° gradi (range 0-40).

Il protocollo utilizzato è stato quello di tre

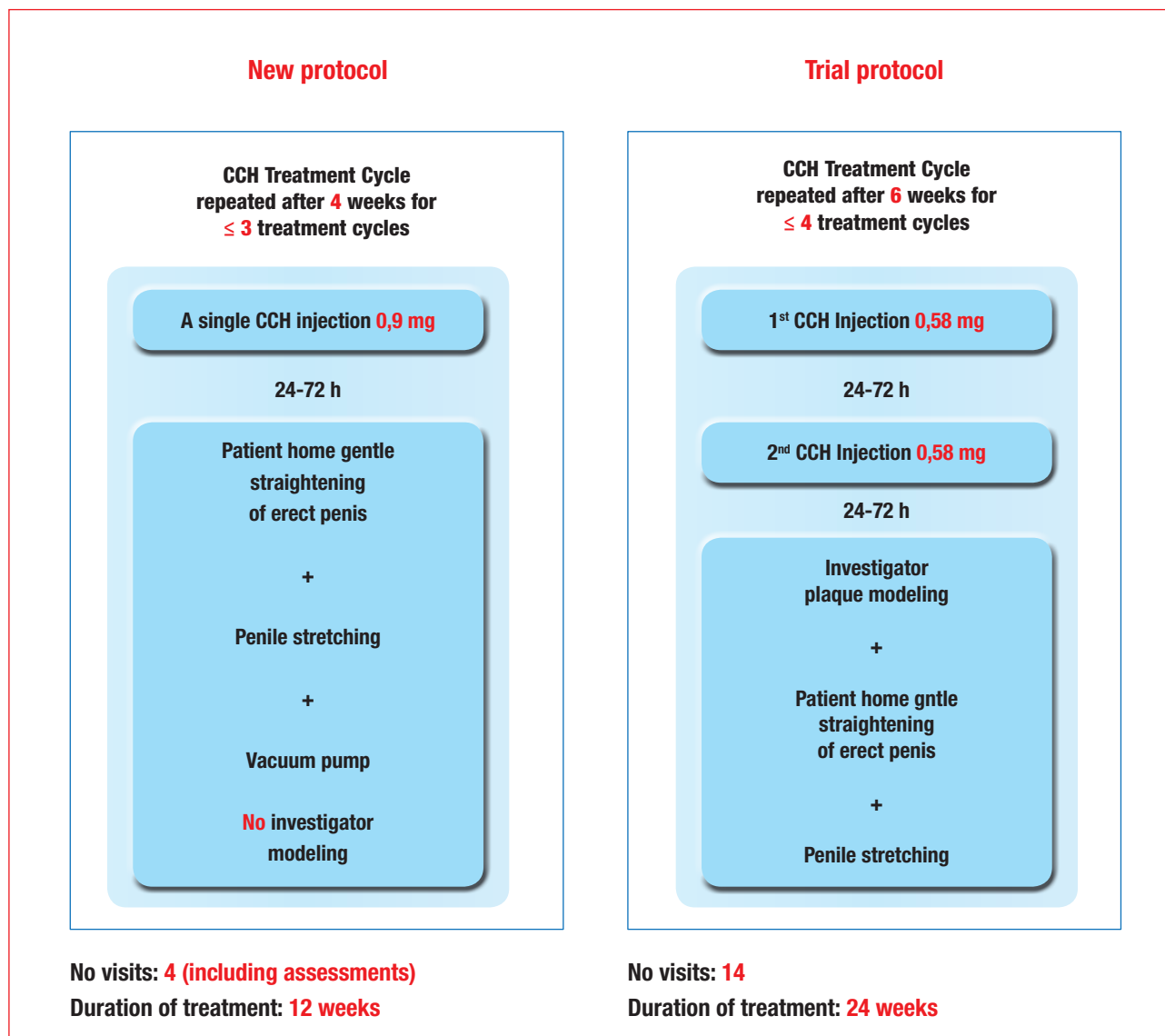
FIGURA 2.*I due protocolli per la gestione della collagenasi-ref 14.*

FIGURA 3.

Risultato su un paziente dopo ciclo di collagenasi-autofotografia.



Cosa deve sapere il medico di medicina generale

- La comparsa di anomalie anatomiche a livello penieno come curvatura, restringimento, accorciamento e/o dolore specialmente in erezione devono far sospettare l'Induratio Penis Plastica
- L'esame da richiedere deve essere un ecocolordoppler penieno basale e dinamico, la sola ecografia può risultare non sufficiente per porre diagnosi
- La terapia orale a oggi ha solamente una funzione palliativa e non ci si può aspettare miglioramenti sulla curvatura
- L'intervento chirurgico deve essere considerato nei casi estremi, dove la curvatura non permetta un'attività sessuale
- La collagenasi di *Clostridium Histolyticum* è l'unico trattamento con indicazione FDA ed EMA per il trattamento dell'Induratio Penis Plastica, da cui ci possiamo aspettare un miglioramento della curvatura di circa 20 gradi

cicli modificato dalla nostra équipe, anche per quanto riguarda il modellamento del pene che viene fatto immediatamente dal chirurgo e iniziato dal paziente 48 ore dopo.

Bibliografia

- ¹ Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, et al.; European Association of Urology. *EAU guidelines on penile curvature*. Eur Urol 2012;62:543-52.

- ² La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, et al.; SIMONA Study Group. *Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years*. Eur Urol 2001;40:525-30.
- ³ Devine CJ Jr, Somers KD, Jordan SG, et al. *Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion*. J Urol 1997;157:285-90.
- ⁴ Herati AS, Pastuszak AW. *The genetic basis of Peyronie disease: a review*. Sex Med Rev 2016;4:85-94.
- ⁵ Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. *An analysis of the natural history of Peyronie's disease*. J Urol 2006;175: 2115-8.
- ⁶ Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA. *Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening*. J Urol 2004;171:2350-3.
- ⁷ Kelâmi A. *Classification of congenital and acquired penile deviation*. Urol Int 1983;38:229-33.
- ⁸ Karin S, Coyne MPH, Brooke M, et al. *The test-retest reliability of the Peyronie's disease questionnaire*. J Sex Med 2015;12:543-8.
- ⁹ Dhillon S. *Collagenase clostridium histolyticum: a review in Peyronie's disease*. Drugs 2015;75:1405-12.
- ¹⁰ Somers KD, Sismour EN, Wright GL Jr, et al. *Isolation and characterization of collagen in Peyronie's disease*. J Urol 1989;141:629-31.
- ¹¹ Xiapex Summary of Product Information. 2015.
- ¹² Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, et al. *Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies*. J Urol 2013;190:199-207.
- ¹³ Goldstein I, Knoll LD, Lipshultz LI, et al. *Changes in the effects of Peyronie's disease after treatment with collagenase clostridium histolyticum: male patients and their female partners*. Sex Med 2017;5:e124-e130.
- ¹⁴ Abdel Raheem A, Capece M, Kalejaiye O, et al. *Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol*. BJU Int 2017 Jun 14.

Vaccinazione antinfluenzale: razionale per l'utilizzo del vaccino adiuvato nella popolazione anziana e fragile

Alessandro Rossi

Responsabile Area Malattie-Infettive, SIMG

video

<https://goo.gl/HRQi8j>



Quadro epidemiologico

L'influenza colpisce ogni anno tra il 10 e il 20% della popolazione mondiale ¹. Il rischio di contrarre l'infezione non è omogeneo tra le diverse classi di età e infatti l'incidenza cumulativa decresce con l'età. Ogni anno il virus dell'influenza stagionale colpisce il 20-30% dei bambini, mentre per gli adulti la percentuale scende al 5-10% ². Sappiamo comunque che, sebbene siano i bambini i più colpiti, gli anziani e i soggetti fragili sono quelli più soggetti a complicanze, ospedalizzazioni e decessi. In particolare, a seguito di un episodio di influenza, gli ultrasessantacinquenni hanno un rischio 4,7 volte maggiore di essere ospedalizzati e 3 volte maggiore di morire per qualsiasi causa ³. L'OMS stima che ogni anno muoiano globalmente da 250.000 a 500.000 persone a causa di influenza e la maggior parte di queste morti evitabili si registrano tra gli anziani ⁴.

In Italia ancora oggi l'influenza persiste come terza causa di morte per malattia infettiva (preceduta da AIDS e TB). Secondo i dati INFLUNET, ogni anno si registrano da 5 a 8 milioni di casi di sindrome influenzale (ILI), con una incidenza media di 3,5 casi per 1000 a settimana (da 5 a 14 nei periodi di picco). Mediamente si verificano 8000 decessi in eccesso durante la stagione influenzale e gran parte di questi è attribuibile all'influenza; il 90% tra questi riguarda ultrasessantacinquenni ¹⁵.

Sempre secondo i dati raccolti dal rapporto INFLUNET ⁶⁷, il numero dei casi stimati nella ultima stagione influenzale

(2016-17) è stato di circa 5.441.000, con valore di incidenza complessivo pari a 0,64 casi per mille assistiti e con un incremento precoce dei casi di ILI rispetto alle stagioni precedenti. In particolare, l'incidenza nei soggetti ultrasessantacinquenni è stata pari a 0,36 per mille assistiti per questa fascia di età, la massima incidenza settimanale è stata raggiunta nella prima settimana del 2017, con 5,21 casi per 1000 assistiti.

Questi numeri delineano un quadro di una stagione più aggressiva rispetto all'anno precedente, con una intensità epidemica definita "media" dall'ECDC (a fronte di

quella "bassa" della stagione precedente) (Figg. 1-2). Inoltre, i soggetti over 65 colpiti da influenza sono risultati in significativo aumento. Gli anziani, come sappiamo, appartengono alle categorie maggiormente a rischio di complicanze severe, a causa delle loro caratteristiche cliniche (polipatologie) e immunitarie (immunosenescenza). Per tale popolazione, a partire dal dicembre 2016, in molti Paesi europei si è assistito a un eccesso di mortalità da tutte le cause; tale mortalità è stata prioritariamente messa in relazione con la circolazione del virus influenzale A/H3N2 ⁸.

FIGURA 1

Incidenza casi per mille assistiti stagione 2016/17 e 2015/16 (da Rapporto Epidemiologico Influnet) ⁶.

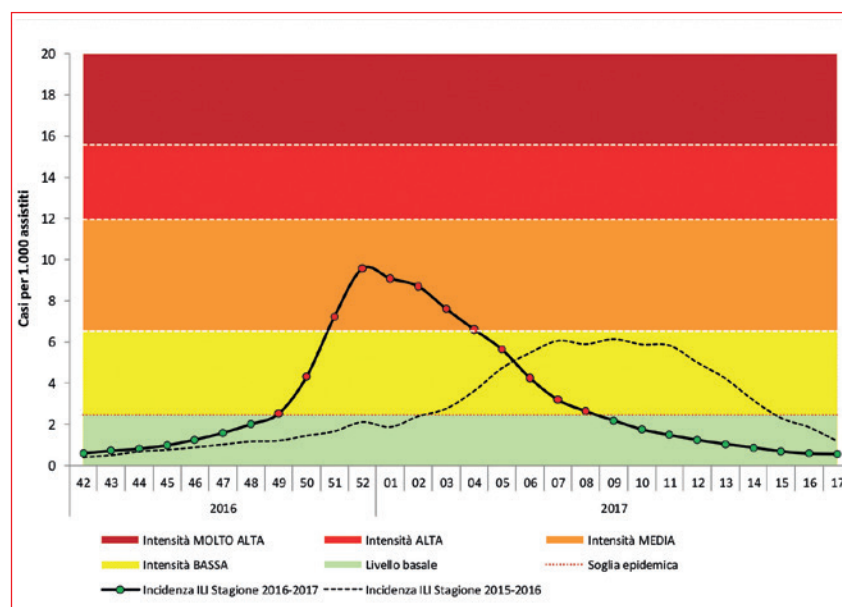
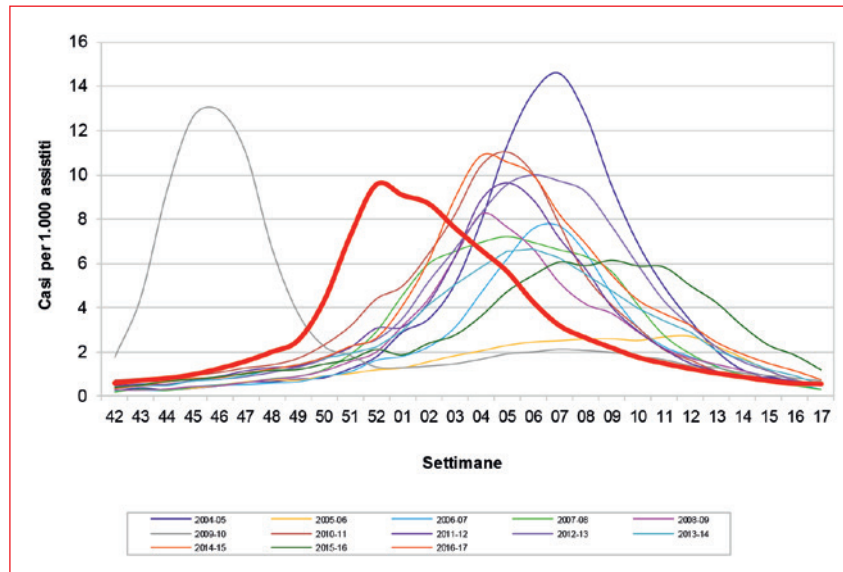


FIGURA 2.

Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia. Stagioni 2004/05-2016/17 (da Rapporto Epidemiologico Influnet)⁶.



Vaccinazione e coperture vaccinali

L'influenza stagionale ha un forte impatto socio-sanitario ed economico a livello globale. Nel 2003 l'OMS ha indicato ai paesi membri di attivare con urgenza politiche vaccinali in grado di produrre un incremento delle coperture per influenza nei gruppi a rischio e negli anziani, raggiungendo e mantenendo coperture vaccinali del 75% come obiettivo minimo raccomandabile e del 95% come obiettivo ottimale⁹. Questi obiettivi sono riportati anche nel nuovo Piano di Prevenzione vaccinale italiano 2017-19.

Le coperture vaccinali della stagione 2016/17 in Italia risultano ancora largamente distanti da tali obiettivi, sia per gli anziani > 65 anni che per i soggetti a rischio. Sebbene nelle ultime due stagioni ci siamo trovati di fronte a una auspicata inversione di tendenza (dal 48,6 del 2015 al 52% nel 2017), siamo ancora lontani dalle percentuali di copertura di una decade or sono, che sfioravano il 70% negli ultra-sessantacinquenni. Questi dati evidenziano quanta strada sia ancora da percorrere per raggiungere gli obiettivi di copertura previsti dal nuovo Piano di Prevenzione Vaccinale 2017-19. Rimane pertanto un obiettivo prioritario della sanità pubblica e delle cure

primarie quello di incrementare gli sforzi per elevare i tassi di copertura, anche della vaccinazione influenzale. La vaccinazione rappresenta infatti lo strumento più efficace per la prevenzione dell'influenza e delle sue complicanze. In presenza di una buona corrispondenza tra la composizione del vaccino e i virus circolanti, l'efficacia stimata negli studi clinici in adulti sani è del 70-90%².

Invecchiamento della popolazione e clinica dell'influenza nell'anziano

L'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) prevede che tra il 2000 e il 2040 nei paesi industrializzati la quota delle persone con più di 65 anni passerà dal 13,8 al 25,6% e gli ultraottantenni dal 3,1 al 7,7%.

In Italia, tale percentuale passerà dal 18,1 al 33,7% (la quota più elevata in Europa e seconda nel mondo solo al Giappone) e gli ultraottantenni dal 4 al 10% della popolazione totale. Anche la speranza di vita alla nascita risulta essere tra le più alte del mondo, 84,7 anni per le donne e 80,1 per gli uomini.

Oggi in Italia la popolazione con più di 65 anni rappresenta il 22,04% e proviene soprattutto da questa fascia la domanda di servizi sanitari.

L'influenza può presentarsi clinicamente con uno spettro di sintomi molto ampio, che va dall'infezione asintomatica o paucisintomatica, a sintomi circoscritti alle alte vie respiratorie, fino a gravi complicanze quali la polmonite.

Nell'anziano la presentazione clinica dell'influenza può essere atipica. In particolare:

- la febbre può essere meno elevata o addirittura assente;
- l'interessamento delle basse vie respiratorie è più frequente, con tosse produttiva, sibili e costrizione toracica;
- la polmonite è relativamente comune, così come il peggioramento di patologie sottostanti, come cardiopatie e malattie respiratorie croniche;
- sintomi gastrointestinali non sono infrequenti.

La Figura 3 sintetizza alcune delle complicanze nel soggetto anziano¹⁰⁻¹⁵.

In Italia, tra i soggetti anziani, nel periodo dal 2002 al 2012, i casi di influenza sono risultati riconducibili al virus A nel 94,9% dei casi. La distribuzione percentuale dei virus A e B a seconda delle fasce di età in Italia è illustrata in Figura 4¹⁶. Come si vede, la presenza dei virus A tende a crescere parallelamente all'aumentare dell'età. Nella maggior parte dei casi gravi è stato isolato il virus A/H3N2 (63%), seguito dal virus A/H1N1 (6%) e dal virus B (4%). Nel 27% dei casi gravi e nel 20% dei decessi non è stato possibile tipizzare i virus di tipo A isolati. Nel 69% dei decessi è stato isolato il virus A/H3N2 e nel 10% quello A/H1N1⁷. L'età media dei casi gravi è stata di 72 anni (range 0-94), con un 62% di sesso maschile. Il 92% dei casi gravi presentava almeno una patologia cronica preesistente: le più rappresentate erano le malattie cardiovascolari (74%), seguite dalle malattie respiratorie croniche (63%), dal diabete (45%) e dall'obesità (31%)⁷.

Pertanto, gli anziani rappresentano il target di popolazione più vulnerabile durante la stagione influenzale: a essi si attribuiscono le maggiori complicanze respiratorie¹⁷, tassi di ospedalizzazione¹⁸ e decessi¹⁹. La probabilità cresce se sono presenti malattie concomitanti come diabete, patologie del sistema immunitario, cardiovascolari, respiratorie e oncologiche. Secondo i dati ISTAT, in Italia il 74,8% delle persone di età compresa tra i 65 e i 74 anni soffre di almeno una patologia cronica.

FIGURA 3.

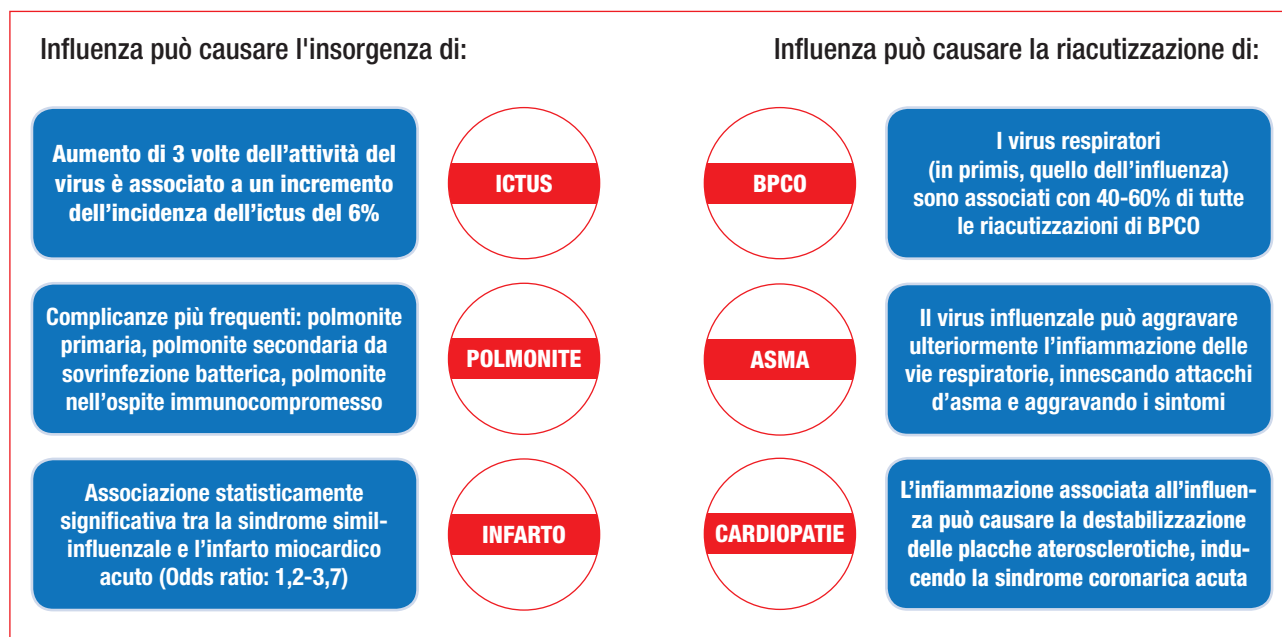
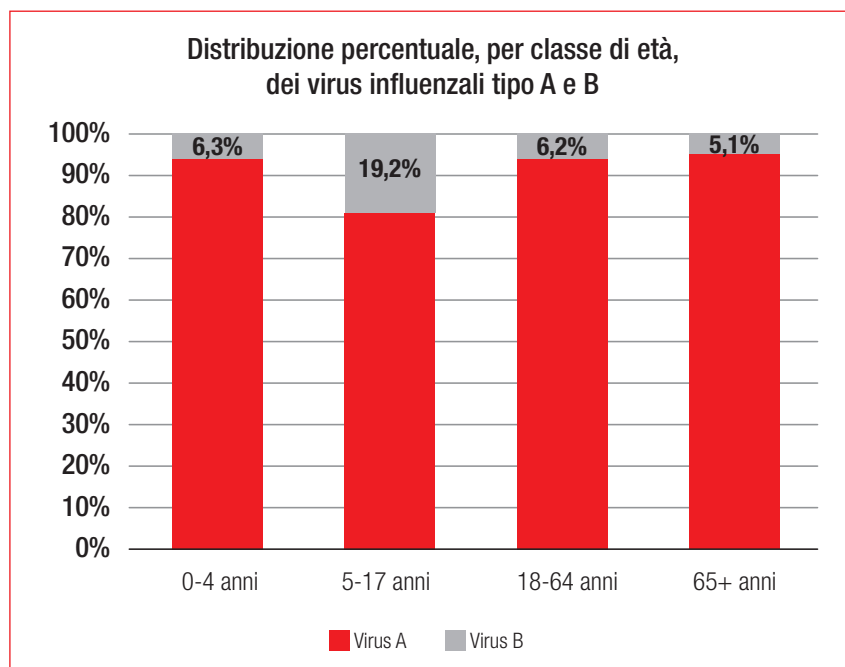
Maggiori complicanze associate all'influenza ¹⁰⁻¹⁵.

FIGURA 4.

Distribuzione percentuale, per classe di età, dei virus influenzali tipo A e B in Italia (da Caini et al., 2015, mod.) ¹⁶.

Le formulazioni vaccinali tradizionali possono dare risposte meno efficaci di protezione in questa popolazione, questo è il motivo per cui le campagne vaccinali devono poter

disporre di tipologie di vaccino in grado di ovviare a questo problema. Inoltre, l'alta prevalenza di ceppo virale A H3N2 in questa popolazione rappresenta

un'ulteriore criticità. Uno studio recente ha infatti confermato come gli anziani rispondono in modo molto debole ai componenti A/H3N2 dei vaccini tradizionali. Anche da ciò deriva la necessità di incrementare l'efficacia protettiva nei confronti di questo ceppo dei vaccini nei soggetti anziani ²⁰. Pertanto, i medici che eseguono le vaccinazioni influenzali dovrebbero essere informati sulle potenzialità dei diversi vaccini a disposizione e promuovere la scelta di quelli che, come il vaccino adiuvato, si sono dimostrati più efficaci e sicuri per tale popolazione a rischio.

Bibliografia

- ¹ Bonanni P, Gasparini R, Greco D, et al. *Abbassamento di raccomandazione della vaccinazione antiinfluenzale a 60 anni: una scelta per la salute e l'economia del Paese*. Disponibile su: www.societaitalianaigiene.org.
- ² *Vaccines against influenza: WHO position paper-November 2012*. Weekly Epidemiol Rec 2012;87:461-76.
- ³ Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. *Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2013;347:f5061.
- ⁴ WHO. *Influenza (seasonal)*. Disponibile su: www.who.int/mediacentre.
- ⁵ Rizzo C, Bella A, Viboud C, et al. *Trends for influenza related deaths during pandemic*

- and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis* 2007;13:694-9.
- ⁶ Rapporto Epidemiologico Influnet n. 27 del 3 maggio 2017. www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2017_17.pdf.
 - ⁷ www.epicentro.iss.it/problemi/influenza.
 - ⁸ Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, et al. *Excess all cause and influenza attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017*. *Euro Surveill* 2017;22:30506.
 - ⁹ *Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-19*.
 - ¹⁰ Field TS, Zhu H, Tarrant M, et al. *Relationship between supra-annual trends in influenza rates and stroke occurrence*. *Neuroepidemiology* 2004;23:228-35.
 - ¹¹ Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. *Complications of viral influenza*. *Am J Med* 2008;121:258-64.
 - ¹² Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. *Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review*. *Lancet Infect Dis* 2009;9:601-10.
 - ¹³ Mallia P, Johnston SL. *Influenza infection and COPD*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:55-64.
 - ¹⁴ Centers for Disease Control and Prevention. *Flu and people with asthma*. Disponibile su: www.cdc.gov/flu/asthma/
 - ¹⁵ Madjid M. *Acute infections, vaccination and prevention of cardiovascular disease*. *CMAJ* 2008;179:749-50.
 - ¹⁶ Caini S, Huang QS, Ciblak MA, et al. *Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study*. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9(Suppl 1):3-12.
 - ¹⁷ Betts FR, Douglas RG. *Influenza virus*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone 1990, pp. 1306-25.
 - ¹⁸ Fleming D, Harcourt S, Smith G, et al. *Influenza and adults hospital admissions for respiratory conditions in England 1989-2001*. *Commun Dis Public Health* 2003;6:231-37.
 - ¹⁹ Sprenger MJ, Mulder PG, Beyer WE, et al. *Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967-1989*. *Int J Epidemiol* 1993;22:334-40.
 - ²⁰ Seasonal vaccination policies and coverage in the European Region. Disponibile su: www.euro.who.int/en/health-topics.

HTA: lo standard migliore per definire una tecnologia sanitaria

Paolo Bonanni

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

video

<https://goo.gl/KsKCWV>



Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Valutazione delle Tecnologie Sanitarie (*Health Technology Assessment*, HTA) è la valutazione sistematica delle proprietà, degli effetti e/o dell'impatto delle tecnologie e degli interventi sanitari. Essa copre sia le conseguenze dirette, intenzionali, e quelle indirette, non intenzionali di tali tecnologie. La valutazione è condotta da gruppi interdisciplinari, utilizzando strutture analitiche esplicite, basate su informazioni e metodologie cliniche, epidemiologiche, farmaco-economiche. Può essere applicata a interventi come l'inserimento di un nuovo farmaco in uno schema di rimborso, l'introduzione di ampi programmi di sanità pubblica (come immunizzazione o screening tumorali), la definizione di priorità nel settore delle cure, l'identificazione degli interventi sanitari che producono i più rilevanti guadagni di salute e offrono valore per gli investimenti fatti, fissando il prezzo di medicinali e altre tecnologie sulla base della loro costo-efficacia; e alla formulazione di linee-guida cliniche¹.

Nel settore delle vaccinazioni, fin dagli anni Ottanta-Novanta del secolo scorso, si sono sviluppate tecniche di valutazione farmaco-economica dei programmi di immunizzazione, con l'obiettivo di sostenere le evidenze della loro convenienza non solo in termini di riduzione di malattie e complicanze, ma anche di ragionevolezza nella allocazione delle risorse². In seguito, a partire dalla metà degli anni Duemila, l'orizzonte delle valutazioni si è ampliato, confluendo nell'HTA, così aggiungendo agli elementi clinici ed economici, anche quelli riguardanti l'opportunità dei programmi vaccinali per motivi etici e la fattibilità organizzativa e logistica. I vaccini contro il virus del papilloma umano (HPV), sono stati il "banco di prova" per i

primi report di HTA su programmi di immunizzazione³. Progressivamente, le valutazioni di HTA sono state sempre più riconosciute come elemento cruciale nel processo decisionale sulla adozione di vaccini appena approvati e commercializzati, ma anche per la scelta tra più prodotti disponibili contro la stessa malattia. In effetti, nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, pubblicato in Gazzetta Ufficiale lo scorso marzo 2017 si legge:

Ogni anno aumenta la consapevolezza che l'Health Technology Assessment (HTA) sia l'approccio più corretto e trasparente per supportare i responsabili delle politiche sanitarie nelle decisioni in ambito sanitario. Tale approccio risulta ancora più importante e necessario per il settore della Sanità Pubblica. Infatti, nell'ambito della prevenzione, ad esempio quella vaccinale, i decision makers si trovano a dover decidere se adottare un intervento sanitario rivolto alle persone sane a scapito di interventi terapeutici rivolti alle persone malate. Proprio perché gli interventi di prevenzione sono rivolti a persone sane, spesso non si percepisce il beneficio prodotto (assenza di malattia, riduzione del carico sanitario e diminuzione dei costi diretti e indiretti correlati alla malattia) e sono visti solo come costi e non come investimenti che generano benefici a breve e lungo termine. Tale criticità risulta ancora più evidente nell'attuale periodo di spending review in Italia.

Le valutazioni di HTA sui vaccini anti-influenzali: recenti esperienze in Italia

È partendo da tali importanti premesse che sono stati recentemente prodotti in Italia

due report di HTA su vaccini antinfluenzali, in particolare su un vaccino quadrivalente (contenente due ceppi di virus A, H3N2 e H1N1, ed entrambi i *lineage* di virus B, Yamagata e Victoria), e sul vaccino trivalente adiuvato con MF59. In entrambi i casi si tratta di vaccini concepiti per ampliare le possibilità di protezione agendo su due elementi: incrementando la copertura sui possibili ceppi circolanti, oppure aumentando la possibilità di risposta nei soggetti anziani attraverso l'effetto potenziante sul sistema immunitario dell'adiuvante. Si è trattato quindi di comprendere quanto i nuovi strumenti preventivi offrissero in più rispetto a quelli tradizionali in termini di casi, complicanze, ospedalizzazioni e morti aggiuntive prevenute, e se l'incremento dei costi associato a una tecnologia innovativa fosse giustificato da tali risultati aggiuntivi. Focalizzando la nostra attenzione sul report relativo al vaccino adiuvato con MF59, recentemente pubblicato, vale la pena sottolineare alcuni aspetti relativi all'importanza di fornire un'adeguata protezione al soggetto di età superiore ai 65 anni. Tra i primi capitoli del report, merita di essere citato quello sull'epidemiologia dell'influenza in Italia negli ultimi 10 anni.

L'incidenza dell'influenza nell'anziano è certamente più modesta e risulta inoltre più basso il picco di casi che si registra ogni stagione in comparazione con quello della popolazione pediatrica. In effetti è noto che sono i bambini a guidare l'epidemiologia dell'infezione, determinando la rapida diffusione del contagio. I dati epidemiologici italiani (Fonte: *Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza*, CIRI) evidenziano che negli anziani è stato superato il valore soglia di 2 casi per 1.000 assistiti solo nelle stagioni 2008/2009, 2011/2012, 2012/2013,

2014/2015 e 2016/2017. In generale, il periodo epidemico dura in media 10 settimane; negli anziani il periodo epidemico ha una durata inferiore (2-7 settimane). Tra le stagioni 2011/2012 e 2016/2017 il picco epidemico di ILI tra gli anziani si verificava 1-2 settimane dopo rispetto alla popolazione generale.

Il tasso di attacco stagionale delle ILI negli anziani, in media, è pari al 41,4% del tasso di attacco nella popolazione generale.

Anche la sorveglianza virologica fornisce elementi di notevole rilevanza per le decisioni sull'utilizzo del vaccino più adeguato per la popolazione ultra-sessantacinquenne. Si evidenzia che nelle stagioni esaminate, il virus influenzale A risulta aver circolato in Italia con maggiore frequenza rispetto al virus B. I due virus A e B risultano aver co-circolato nella stagione influenzale 2007/2008 (52,3% A vs 47,7% B). Il virus B risulta aver circolato con una frequenza superiore al

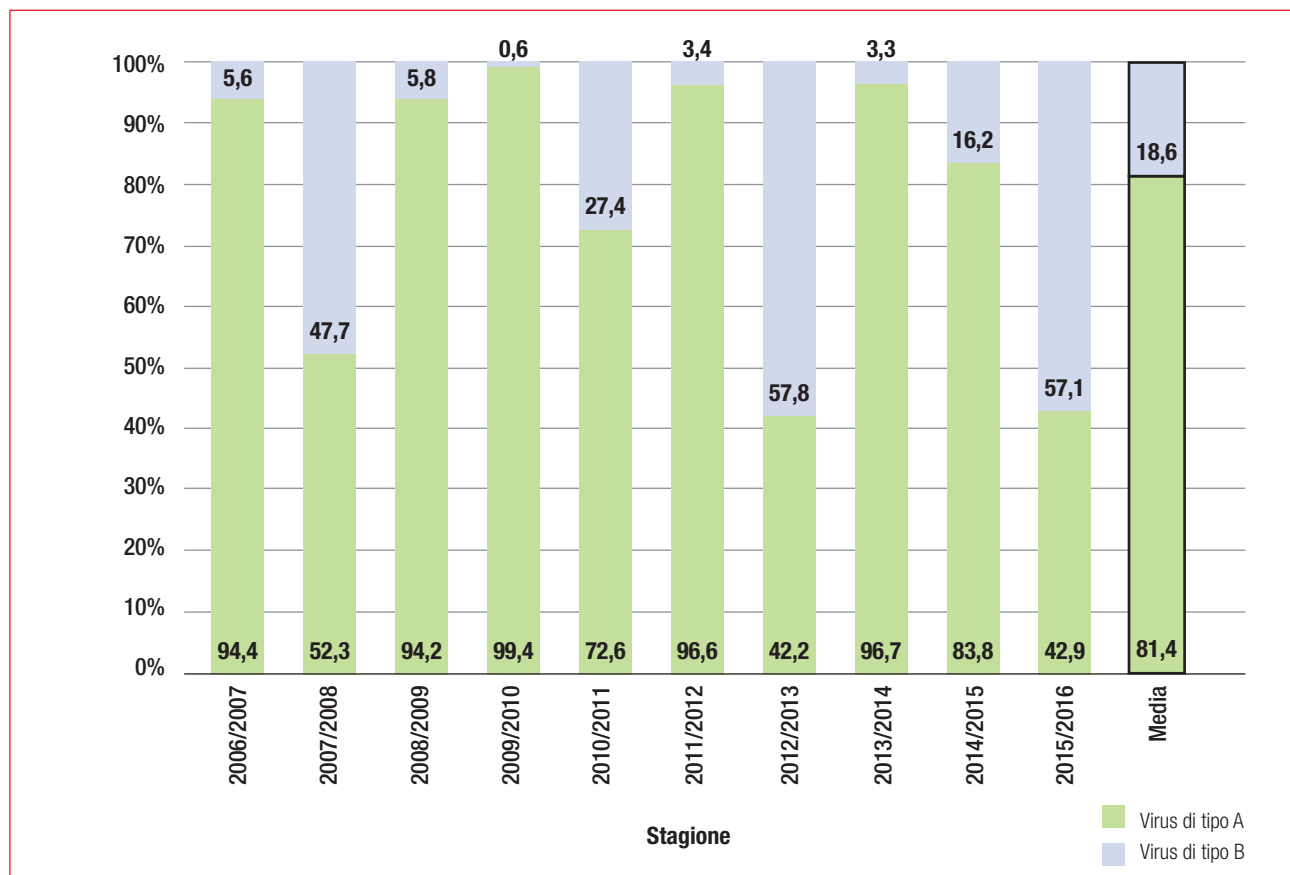
virus A nelle stagioni 2012/2013 (42,2% A vs 57,8% B) e 2015/2016 (42,9% A vs 57,1% B) (Fig. 1).

I dati italiani confermano quelli riportati a livello internazionale: dal 2000 al 2013 la proporzione mediana di casi di influenza dovuti al virus B è stata del 22,6% a livello globale e del 21,4% per il solo emisfero nord. La proporzione di casi di influenza B risulta inversamente correlata con il massimo tasso di ILI. La maggior parte dei casi di influenza dovuti al virus B sono registrati nella fascia di età 5-17 anni, a differenza del virus A che risulta coinvolgere prevalentemente i soggetti della fascia di età superiore ⁴. In Italia, infatti, tra i soggetti anziani i casi di influenza sono risultati riconducibili al virus A nel 94,9% dei casi (vs il 5,1% dei casi da virus B) nel periodo 2002-2012. È quindi evidente come l'epidemiologia ci indichi che, mentre i vaccini quadrivalenti sono di particolare importanza nei soggetti a rischio di età più giovane,

nel soggetto anziano è molto più importante fornire un vaccino che garantisca una più vivace risposta immune grazie alla presenza dell'adiuvante. Le complicanze correlate all'influenza nell'anziano sono di notevole entità, includendo le infezioni del tratto respiratorio inferiore, in particolare le polmoniti batteriche, ma anche le infezioni del tratto respiratorio superiore e le complicanze a carico dell'apparato cardiocircolatorio e del sistema nervoso centrale. Inoltre, l'influenza può aggravare il decorso delle malattie croniche preesistenti. L'insorgenza di complicanze può a sua volta determinare ricoveri ospedalieri e cure farmacologiche con conseguenti costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). A questo si aggiunge il problema dei decessi evitabili imputabili all'influenza. Lo studio italiano che ancora oggi ha meglio descritto la storia naturale dell'influenza in modo più esaustivo è quello di Sessa et al. del 2001 ⁵. Tale lavoro ha previsto

FIGURA 1.

Distribuzione dei virus influenzali A e B in Italia nelle stagioni dal 2006/2007 al 2015/2016 (elaborazione dei dati Influnet).



il follow-up di 6.057 pazienti rivoltisi al medico di medicina generale (MMG) per sindrome simil-influenzale (*Influenza-Like Illness*, ILI) nel corso della stagione 1998/1999 e ha messo in luce lo sviluppo di complicanze nel 35,1% dei casi (57,8% tra 709 pazienti con età superiore ai 65 anni). Per quanto riguarda le ospedalizzazioni, si sono registrati in tutto 26 ricoveri ospedalieri (0,4% sull'intero campione e 1,2% sui casi complicati). Come dichiarato dagli autori il 76,9% delle ospedalizzazioni ha riguardato soggetti ad alto rischio per presenza di comorbidità e le principali cause di ricovero sono state la polmonite e la bronchite.

Come in tutti i report di HTA, il capitolo riguardante l'analisi economica del vaccino adiuvato con MF59 porta elementi importanti per completare il profilo di appropriatezza di tale presidio non solo dal punto di vista clinico, ma anche di convenienza e sostenibilità economica. Il modello di analisi decisionale è stato sviluppato su 1 anno, utilizzando il programma di modellizzazione TreeAge Pro® 2017.

Si è trattato di un'analisi costo-utilità con-

dotta su soggetti di oltre 65 anni, suddivisi per rischio di sviluppare complicanze correlate all'influenza (basso rischio o alto rischio). Le strategie confrontate sono state l'immunizzazione con: vaccino adiuvato con MF59 (aTIV-MF59); vaccino trivalente convenzionale (TIV); vaccino intradermico (ID-TIV); vaccino quadrivalente (QIV); non vaccinazione. La prospettiva dell'analisi è stata quella del SSN. I benefici sono stati misurati in QALYs, *Quality Adjusted Life Years*, con costi monetizzati in Euro al valore del 2017. La possibile incertezza sui parametri chiave di input è stata valutata con analisi di sensibilità deterministica uni- e multivariata e analisi di sensibilità probabilistica.

I risultati (Fig. 2) dimostrano che per la vaccinazione degli ultra-sessantacinquenni il vaccino trivalente adiuvato con MF59 è dominante (genera risparmio) rispetto al vaccino intradermico e al quadrivalente split. Rispetto all'opzione di vaccinazione con il vaccino trivalente convenzionale, o rispetto alla non vaccinazione, il Rapporto di Costo-Efficacia Incrementale (ICER) risulta, rispettivamente, pari a circa 4.500

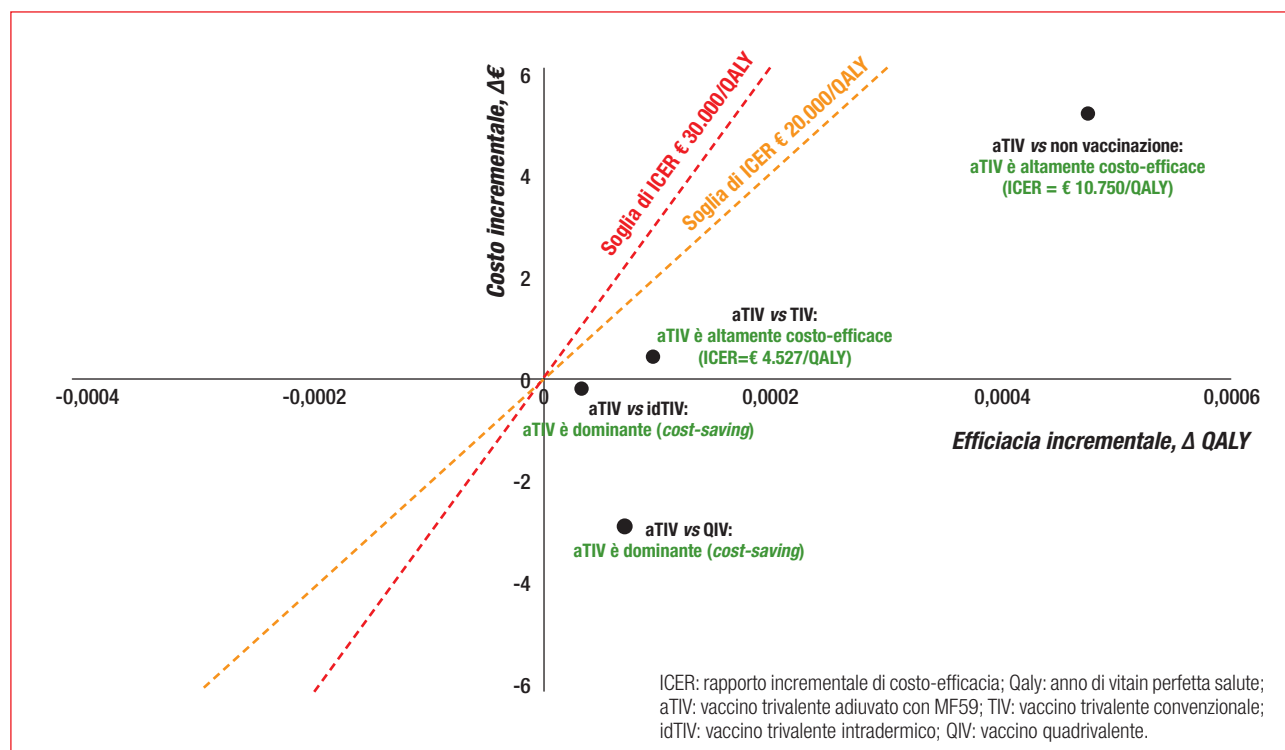
Euro/QALY, e 11.000 Euro/QALY; cioè si tratta di una scelta altamente costo-efficace per il Servizio Sanitario Nazionale (Fig. 2). Nell'analisi di sensibilità probabilistica, la scelta di aTIV-MF59 per vaccinare il soggetto anziano risulta la più costo-efficace nel 59% delle simulazioni, contro il 25% del vaccino intradermico, TIV e QIV sono stabilmente esclusi.

Conclusioni

I report di HTA recentemente preparati in Italia^{6,7} dimostrano in modo documentato e solido come i nuovi vaccini influenzali quadrivalente e trivalente adiuvato rappresentino le scelte migliori in termini di impatto clinico e più costo efficaci, rispettivamente, per la vaccinazione dei soggetti più giovani, e degli ultrasessantacinquenni. È augurabile, pertanto, che nel prossimo futuro le Autorità Sanitarie Regionali e i professionisti coinvolti (MMG e medici di sanità pubblica) prendano in considerazione tali risultati per le loro decisioni riguardanti le campagne stagionali di vaccinazione antinfluenzale.

FIGURA 2.

Il piano di costo-efficacia: confronto tra il vaccino trivalente adiuvato con MF59 e altre strategie esaminate (caso base; valori medi per un soggetto).



Bibliografia

- ¹ www.who.int/health-technology-assessment/about/Defining/en/.
- ² Robinson R. *Economic evaluation and health care. What does it mean?* BMJ 1993;307:670-3.
- ³ La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, et al. *The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy.* Vaccine 2010;28:3379-84.
- ⁴ Caini S, Huang QS, Ciblak MA, et al. *Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study.* Influenza Other Respir Viruses 2015;9(Suppl)1:3-12.
- ⁵ Sessa A, Costa B, Bamfi F, et al. *The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy.* Fam Pract 2001;18:629-34.
- ⁶ Kheiraoui F, Cadeddu C, Quaranta G, et al. *Health technology assessment del vaccino anti-influenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix-Tetra).* Quaderni dell'Italian Journal of Public Health 2015;4:1-88.
- ⁷ Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, et al. *Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del Vaccino Antinfluenzae Adjuvato nella Popolazione Anziana Italiana.* Quaderni dell'Italian Journal of Public Health - QIJPH 2017;6(9). Disponibile su: <http://www.ijph.it/hta.php>.

La vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale nell'adulto

Elisabetta Franco¹, Gian Loreto D'Alò²

¹ Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, ² Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università di Roma "Tor Vergata"

Sequential antipneumococcal immunization in the elderly

Summary. Pneumococcal disease is a frequent cause of hospitalization and death in the elderly. In this age group, the impact of pneumonia is epidemiologically higher than that of pneumococcal invasive disease in terms of morbidity and mortality. Vaccination plays a pre-eminent role in pneumococcal disease prevention. Both conjugated 13-valent (PCV13) and polysaccharide 23-valent (PPSV23) vaccines have proven to be safe and effective in clinical trials and post-marketing surveillance. The Italian National Immunization Plan 2017-2019 recommends administering sequentially PCV13 and PPSV23 to subjects over the age of 65, in this order. The American guidelines, published by the Advisory Committee on Immunization Practices, recommend an interval of more than 1 year between the two vaccines.

La malattia da pneumococco

I principali agenti causali di polmoniti nell'anziano sono rappresentati dai batteri. Nel 30-70% dei casi di polmonite comunitaria (CAP) si rende necessaria l'ospedalizzazione del paziente. Una recente revisione di 33 studi sulla CAP ha riconosciuto come principale agente causale *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (12-85%), seguito da *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) (1-16%) e da altri bacilli gram negativi (1-29%)¹; il tasso di incidenza e di gravità delle polmoniti aumenta con l'età, con una letalità che è < 3% nei bambini, ma raggiunge il 10-30% negli adulti².

Oltre alla polmonite, complicata da batteriemia in circa il 20% dei casi, *S. pneumoniae* è causa di meningiti, batteriemia in bambini e adulti, endocarditi, artrite settica e otite media acuta nei bambini. La malattia pneumococcica invasiva (*Invasive Pneumococcal Disease*, IPD) è definita come l'isolamento di *S. pneumoniae* da un sito normalmente sterile (sangue, liquido cefalo rachidiano, liquido delle sierose), colpisce più frequentemente bambini sotto i due anni di età, adulti di età ≥ 65 anni e soggetti con sistema immunitario compromesso. Si stima che ogni anno circa 1,6 milioni di soggetti nel mondo, di cui 1 milione di età < 5 anni, muoiano a causa di IPD².

S. pneumoniae è un batterio gram positivo, dotato di una capsula polisaccaridica, che

colonizza le vie aeree superiori. La capsula polisaccaridica è il principale fattore di virulenza, ed è indispensabile per impedire la fagocitosi del batterio. La sua produzione varia in base alla nicchia che il batterio occupa. Per colonizzare i seni nasali *S. pneumoniae* diminuisce la produzione, e di conseguenza lo spessore, della capsula, per facilitare l'esposizione dei recettori di superficie (adesine), che aiutano la colonizzazione. Invece, quando lascia il naso-faringe per invadere i lobi polmonari e il sangue, si ha la massima produzione della capsula polisaccaridica, essenziale per mascherare gli antigeni di superficie e diminuire la deposizione del complemento, proteggendo il batterio dalla fagocitosi³.

La capsula polisaccaridica è una struttura molto eterogenea: ne sono stati infatti individuati più di 94 differenti sierotipi. La capsula è altamente immunogena e gli anticorpi prodotti contro di essa conferiscono protezione nei confronti dei sierotipi omologhi³.

Globalmente circa 20 sierotipi causano più dell'80% delle IPD in tutti i gruppi di età, mentre 13 sierotipi sono la causa di più del 75% delle IPD nei bambini. I sierotipi dominanti nella popolazione generale sono: 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F e 9V. Nei bambini piccoli il numero di sierotipi prevalenti è più limitato: 6, 14, 18, 19 e 23F. La distribuzione dei sierotipi è differente nelle varie aree geografiche del pianeta,

ad esempio i sierotipi 1 e 5 sono molto frequenti nei paesi in via di sviluppo, mentre sono rari in Europa².

Oltre ai polisaccaridi, la proteina di superficie A (PspA) presente sulla parete batterica è uno degli antigeni di superficie più abbondanti nello pneumococco, ed è espressa da tutti i sierotipi di *S. pneumoniae*. PspA lega gli zuccheri espressi sulla superficie cellulare dell'epitelio respiratorio, favorendo la colonizzazione. È un antigene determinante per stimolare il sistema immunitario durante l'infezione. Questo lo rende un ottimo candidato per lo sviluppo di un nuovo vaccino⁴.

Patogenesi

Il rinofaringe è il maggior reservoir per *S. pneumoniae*: da lì il batterio può diffondere alle vie aeree inferiori. Dal 30 al 50% dei bambini sotto i 6 anni di età sono portatori di *S. pneumoniae* nel rinofaringe, il che li rende i principali vettori del batterio².

La colonizzazione del rinofaringe s'instaura con l'inalazione del microrganismo. L'aderenza del batterio alle cellule dell'epitelio respiratorio è mediata dalle adesine (PspA) espresse sulla parete batterica. Soggetti adulti senza malattie broncopolmonari o compromissione del sistema immunitario sono a basso rischio di colonizzazione, grazie alla clearance effettuata dalle cellule ciliate e alla rapida produzione di anticor-

pi; al contrario, in soggetti con alterazioni della clearance mucociliare come: fumatori, soggetti con pneumopatie cronico ostruttive, asma o semplicemente soggetti che hanno appena contratto l'influenza, la colonizzazione e la successiva invasione di *S. pneumoniae* è molto più probabile. Anche la splenectomia e condizioni associate ad una ridotta produzione di IgG, come il mieloma multiplo, linfomi o la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) predispongono alle infezioni da *S. pneumoniae*⁵.

Polmonite pneumococcica nell'adulto e nell'anziano

Nell'adulto e nell'anziano la più frequente manifestazione di infezione streptococcica è la polmonite.

Clinica

L'esordio di una polmonite inizia classicamente con una sintomatologia a carico delle vie aeree superiori (mal di gola e rinorrea), seguita da uno stato di malessere, febbre, dolore toracico, dispnea, tosse con o senza la produzione di espettorato; in un 20% dei pazienti ci possono essere sintomi gastrointestinali come diarrea, nausea e vomito. Tuttavia, in pazienti molto anziani che presentano comorbidità, come insufficienza renale, pneumopatie, malattie cardiache, malattie neurodegenerative, possono non manifestarsi i sintomi classici, e gli unici segni di infezione possono essere stato confusionale, tachipnea, episodi sincope. Inoltre spesso il paziente si mostra apiretico⁶.

Gestione e trattamento

Stabilita la diagnosi preliminare di polmonite, la decisione più importante del clinico è quella di determinare se il paziente necessita il ricovero ospedaliero o se può essere trattato in modo sicuro in regime ambulatoriale. Sono state sviluppate varie scale per valutare la gravità della malattia, come l'indice di severità polmonite (P.S.I.) e la CURB che valuta confusione mentale (C), azotemia (U), funzionalità respiratoria (R), pressione sanguigna (B). Tuttavia, in presenza di anziani over 80, instabilità cardiovascolare, compromissione respiratoria, decadimento delle funzioni cognitive, alterazioni elettrolitiche, il paziente deve essere ricoverato.

Nei pazienti ospedalizzati vanno valutate tutte le comorbidità (insufficienza cardiaca e renale, diabete, ipertensione ecc.), va fornita un'adeguata ossigenazione, somministrazione di fluidi e controllo del volume del mito tutti i giorni. La terapia antibiotica empirica va effettuata dopo la raccolta dei campioni per l'esame colturale. In assenza di allergie farmacologiche la terapia di prima scelta si basa sull'utilizzo di un fluorochinolone per via parenterale, in caso di intolleranza al farmaco si opta per una cefalosporina di III generazione (ceftriaxone), più un macrolide. La durata della terapia antibiotica è in funzione della gravità della malattia, generalmente varia da 7 a 10 giorni. In regime ambulatoriale il paziente viene trattato con macrolidi (azitromicina o claritromicina), oppure una tetraciclina (doxiciclina). Esami di controllo sono la radiografia del torace ed esami del sangue⁷.

Prevenzione

Le vaccinazioni contro l'influenza e contro lo *S. pneumoniae* sono tuttora gli approcci più efficaci nella prevenzione delle polmoniti batteriche. È stato dimostrato che l'accoppiamento dei due vaccini riduce significativamente l'ospedalizzazione e la letalità della polmonite da *S. pneumoniae* nei pazienti in residenze sanitarie assistenziali⁸.

La vaccinazione anti-pneumococcica

Esistono due tipologie di vaccino anti-pneumococcico: vaccino polisaccaridico e vaccino glicoconjugato, con caratteristiche e indicazioni differenti. Entrambi sono basati sull'induzione di risposta immune nei confronti dei polisaccaridi, che costituiscono la capsula batterica, il principale fattore di virulenza, che sono differenti tra i diversi sierotipi di pneumococco. Ogni vaccino sviluppato è caratterizzato dal numero di antigeni polisaccaridici che lo compongono e quindi dal numero di sierotipi contro i quali ci si aspetta che sia attivo.

Il primo vaccino anti-pneumococcico, approvato negli USA dalla *Food and Drug Administration* nel 1977, conteneva antigeni capsulari di 14 sierotipi. Nel 1983, esso è stato sostituito da un vaccino con le stesse caratteristiche di formulazione, ma contenente polisaccaridi capsulari purificati, ottenuti

da 23 sierotipi di *S. pneumoniae*. Il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV23), indicato a partire dai 2 anni di età, è stato autorizzato e commercializzato in Italia dal 2000. Questo vaccino ha un'ampia copertura sierotipica, includendo polisaccaridi di 23 sierotipi di pneumococco. Il vaccino polisaccaridico induce una risposta immunitaria indipendente dalle cellule T, con conseguente assenza di produzione di cellule B della memoria. Pertanto esso non è in grado di indurre una memoria immunitaria, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo e non si osserva una risposta anamnesticca dopo rivaccinazione. La risposta immunitaria permane per 5/10 anni dopo la vaccinazione⁵. La natura della risposta immunitaria indotta rende ragione del fatto che il vaccino polisaccaridico abbia indicazione solo per soggetti con età > 24 mesi, età in cui il sistema immunitario ha raggiunto un grado di maturità tale da garantire un'efficace risposta T-indipendente. Inoltre, nel caso in cui le dosi vengano somministrate in maniera troppo ravvicinata, il vaccino polisaccaridico presenta il fenomeno dell'iporesponsività, cioè lo sviluppo di una risposta immunitaria con titolo anticorpale ridotto dopo una successiva somministrazione (per tale motivo si raccomanda di non superare un totale di 2-3 vaccinazioni nell'arco della vita); tale fenomeno comunque non ha luogo nel caso intercorrano almeno 5 anni dalla prima dose⁹.

Nei vaccini glicoconjugati i polisaccaridi capsulari sono legati chimicamente (conjugati) a una proteina carrier altamente immunogena. I vaccini coniugati inducono una risposta T-dipendente e la produzione di cellule B della memoria, con conseguente sviluppo di memoria immunologica.

Appartengono a questo gruppo i vaccini coniugati (PCV) 7-valente, 10-valente e 13-valente, che proteggono per un numero più limitato di sierotipi, che sono più frequentemente coinvolti nei casi di malattia invasiva. Il primo vaccino coniugato reso disponibile sul mercato è stato il PCV7, attivo contro 7 sierotipi di pneumococco (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) e commercializzato in Italia a partire dal 2002, ma attualmente non più utilizzato. Il vaccino PCV10, che contiene i polisaccaridi dei sierotipi 1, 5 e 7F oltre a quelli contenuti nel PCV7, è stato autorizzato all'immissione in commercio nel 2009.

Tuttavia il vaccino PCV10, ancora disponibile sul mercato, è stato poco utilizzato, perché quasi contemporaneamente (aprile 2010) è stato autorizzato il vaccino 13-valente. Il PCV13 include anche i tipi capsulari 3, 6A e 19A. Inizialmente, i vaccini coniugati erano autorizzati per i bambini fino a 5 anni di età; dal 2012 l'indicazione è stata gradualmente estesa a tutte le fasce di età ⁹.

Nel marzo 2014 sono stati pubblicati i risultati dello studio sul vaccino coniugato PCV13 *Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults* (CAPITA), trial a doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo effettuato su 84,496 soggetti adulti immunocompetenti con più di 65 anni. Lo studio ha evidenziato che nei soggetti vaccinati con PCV13 l'incidenza della polmonite acquisita in comunità è ridotta del 38%, mentre la riduzione è stata del 76% per la malattia pneumococcica invasiva, dimostrando l'efficacia del nuovo vaccino coniugato nell'anziano ¹⁰.

L'importanza della vaccinazione anti-pneumococcica

Nel complesso, l'efficacia del PPSV23 nel ridurre le malattie invasive da pneumococco (IPD) nell'adulto, sia in termini di efficacia negli studi clinici, che di efficacia sul campo, è stata confermata da numerosi studi, tra cui la revisione Cochrane del 2013. La stessa revisione non ha trovato dati univoci sull'efficacia nei confronti delle CAP. Tuttavia, metanalisi e studi osservazionali più recenti mostrerebbero buoni risultati sia di efficacia che di efficacia sul campo anche nei confronti della prevenzione delle CAP nell'anziano; ad esempio nello studio CAPAMIS, un ampio studio osservazionale che coinvolgeva più di 27.000 individui, è stato osservato un ridotto rischio di CAP pneumococcica (rischio relativo [RR] = 0,49; IC 95% = 0,29-0,84)

nei pazienti ai quali era stato somministrato PPSV23 nei 5 anni precedenti ¹¹.

L'efficacia nei confronti della prevenzione delle CAP sarebbe poi verificata in particolare modo se si considerano i trial clinici, nei quali il tempo di osservazione è più breve (~2,5 anni), mentre l'efficacia del vaccino sarebbe inferiore negli studi osservazionali che prendono in considerazione follow-up più lunghi (~ 5 anni), il che farebbe pensare a una diminuzione dell'immunità nel tempo ^{9 11 12}.

Il trial CAPITA, effettuato su oltre 80.000 soggetti, ha dimostrato per il PCV13 un'efficacia a breve e medio termine del 45,6% (IC 95% = 21,8-62,5%) sulla prevenzione delle polmoniti pneumococciche provocate dai sierogruppi presenti nel vaccino, il 45% (IC 95% = 14,2-65,3%) sulla prevenzione delle polmoniti non batteriemiche provocate dai sierogruppi vaccinali e il 75% (IC 95% = 41,4-90,8%) sulla prevenzione delle malattie invasive pneumococciche provocate dai sierogruppi vaccinali ¹⁰.

L'introduzione dell'immunizzazione di routine con il vaccino pneumococcico coniugato (PCV7 o PCV10 inizialmente, più di recente PCV13) ha profondamente cambiato l'epidemiologia dell'IPD in molti paesi, inclusi quelli europei, con una riduzione dell'incidenza di IPD sostenuta dai tipi vaccinali inclusi nel vaccino coniugato per i bambini ¹⁰. La riduzione è stata osservata sia nei bambini vaccinati che nei bambini non vaccinati e negli adulti (protezione indiretta o *herd protection*). Alcune recenti pubblicazioni illustrano come, nella fascia di età oltre i 65 anni, la progressiva riduzione delle ospedalizzazioni per IPD sostenute da sierotipi contenuti nel vaccino PCV7 sia associata all'incremento dei tassi di copertura vaccinale in età pediatrica ¹³.

Per contro, tale riduzione è stata controbilanciata da un aumento dell'incidenza di IPD associata ai sierotipi non contenuti nel vaccino coniugato ¹⁴. In considerazione del

possibile verificarsi del fenomeno di sostituzione sierotipica, è stato valutato l'impatto ecologico in alcuni Paesi europei dell'introduzione della vaccinazione anti-pneumococcica con il vaccino PCV nei bambini: nello studio si stima che negli adulti probabilmente si assisterà sia a una progressiva riduzione dei casi correlati ai 13 sierotipi contenuti nel vaccino coniugato, sia a un aumento dell'incidenza dei casi di IPD correlati ad altri sierotipi ¹⁵. Questo porta a considerare che la rilevanza di un vaccino come il PPSV23, efficace nei confronti di un maggior numero di sierotipi, sarà mantenuta nonostante l'introduzione della vaccinazione con PCV13.

La vaccinazione anti-pneumococcica assume inoltre importanza come intervento volto al contrasto delle antibiotico-resistenze, giacché scongiurare un caso di malattia pneumococcica polmonare permette di evitare l'inizio di una terapia antibiotica. A tal proposito è interessante notare come diversi sierogruppi vaccinali di pneumococco siano considerati, a fronte di rilevazioni epidemiologiche, antibiotico-resistenti (Tab. I) ^{9 16 17}.

Contestualmente, è importante ricordare che l'Organizzazione Mondiale della Sanità spinge affinché si preferisca l'utilizzo delle forme di prevenzione delle malattie infettive alla cura delle stesse come una delle metodiche più efficaci per il controllo delle resistenze agli antibiotici, prevenzione che vede come capofila le vaccinazioni ¹⁸.

Sicurezza della vaccinazione anti-pneumococcica

Il profilo di sicurezza di entrambi i vaccini anti-pneumococcici è buono, secondo quanto attestato da numerosi trial clinici e dalla sorveglianza post-commercializzazione ¹⁹.

Secondo quanto riportato dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, la vaccinazione con PPSV23

TABELLA I.

Vaccini PPSV23 e PCV13 a confronto per sierotipi di *S. pneumoniae* contenuti.

PPSV23	1	2	3	4	5		6B	7F	8	9N	9V	10A	11A	12F	14	16B	17F	18C	19A	19F	20	22F	23F	33F
PCV13	1		3	4	5	6A	6B	7F			9V				14			18C	19A	19F			23F	

Caselle arancioni: sierogruppi di pneumococco antibiotico-resistenti.

indurrebbe una febbre $> 39^{\circ}\text{C}$ in meno dell'1% dei casi, rappresentando quindi un evento avverso (EA) poco comune, mentre sarebbe causa di reazione nel sito di iniezione nel 50% circa dei casi (EA molto comune). In modo simile il PCV13 indurrebbe febbre $> 39^{\circ}\text{C}$ in meno dell'1% dei casi, mentre porterebbe a una reazione nel sito di iniezione nel 10% delle vaccinazioni. Altri EA possibili sono: confusione, perdita di appetito, mal di testa ¹⁹.

La vaccinazione anti-pneumococcica in Italia come prevista dal PNPV 2017-2019

Il PNPV 2017-2019 prevede che la vaccinazione sequenziale con PCV13 e PPSV23 sia offerta attivamente alla coorte di soggetti di 65 anni di età, ponendo come obiettivi il raggiungimento di tassi di copertura pari al 40% per il 2017, al 55% per il 2018 e al 75% per il 2019. Nel PNPV, inoltre, si individua come possibile destinatario della vaccinazione anche la coorte di settantenni, laddove le condizioni epidemiologiche o di contesto ne indichino l'esecuzione, e affidano alle Regioni l'iniziativa di attuare questa possibilità.

Sempre il PNPV sottolinea l'importanza della corretta sequenzialità nella somministrazione dei vaccini: somministrare il vaccino polisaccaridico prima del vaccino coniugato potrebbe, infatti, comportare una risposta immunitaria non ottimale. Tuttavia non vengono indicate le tempistiche di somministrazione, e cioè dopo quanto tempo dalla vaccinazione con il coniugato può essere somministrato il polisaccaridico; inoltre non vengono fornite indicazioni su come agire nel caso di anziani già sottoposti a vaccinazione anti-pneumococcica col vaccino polisaccaridico negli anni precedenti.

Un'indicazione del piano è quella di effettuare la vaccinazione anti-pneumococcica in concomitanza con quella anti-influenzale, facendo però presente che questo legame non è indissolubile, anche in considerazione del fatto che il vaccino anti-pneumococcico può essere somministrato in qualsiasi stagione dell'anno.

Infine, il Piano ricorda che secondo le attuali indicazioni il vaccino va somministrato in dose singola una sola volta nella vita, senza

prospettare cambiamenti nelle linee guida a tal riguardo per quanto concerne la vaccinazione con il PPSV23.

La vaccinazione anti-pneumococcica in Europa

Analizzando le schedule vaccinali europee, si può notare come solo in 5 Paesi, tra cui l'Italia, è raccomandata la vaccinazione sequenziale con PCV e PPSV23. Di questi, in un Paese (Repubblica Ceca) non è specificata la tipologia di PCV, mentre nei rimanenti (Finlandia, Grecia, Lussemburgo) è previsto nello specifico il PCV13.

Tra l'altro, in 3 di questi Paesi (Finlandia, Lussemburgo, Repubblica Ceca), la vaccinazione è a carico dell'utente; pertanto, solo la Grecia condivide con l'Italia la presenza di una schedula vaccinale che preveda la vaccinazione sequenziale con PCV13 e PPSV23 gratuita.

Analizzando la situazione dei Paesi rimanenti, in 4 di questi (Austria, Belgio, Malta, Polonia) si raccomanda la vaccinazione con il solo vaccino coniugato, ma solo in 2 (Austria e Belgio) si specifica che deve trattarsi del PCV13. La vaccinazione in questo caso è gratuita solo in Belgio e a Malta. In Slovacchia la vaccinazione con PCV13 è prevista solo per gli ultrasessantenni a rischio.

La vaccinazione con il solo PPSV23 è raccomandata in 10 Paesi (Cipro, Danimarca, Germania, Ungheria, Islanda, Irlanda, Norvegia, Slovenia, Spagna, Regno Unito). Tra questi, è gratuita in Cipro, Germania, Irlanda, Slovenia, Spagna, Regno Unito.

In Svezia la vaccinazione anti-pneumococcica con PPSV13 è raccomandata, ma non gratuita, per i soli anziani a rischio.

In 10 Paesi (Bulgaria, Croazia, Estonia, Francia, Lettonia, Liechtenstein, Lituania, Olanda, Portogallo, Romania) non è prevista alcuna vaccinazione anti-pneumococcica per gli anziani, siano essi appartenenti a gruppi a rischio o non ²⁰ (Tab. II).

Le raccomandazioni dell'ACIP (USA)

Sul sito dei *Centers for Diseases Control* (CDC) relativo alla vaccinazione anti-pneumococcica ²¹ si possono ritrovare 3 documenti di nostro interesse che riportano le

linee guida per la vaccinazione nell'adulto/anziano: uno, del 2014 (*Use of PCV-13 and PPSV-23 vaccine among adults aged 65 and older: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*), riguardante la vaccinazione dell'anziano, uno, risalente al 2015 (*Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the ACIP*), che affronta il problema della distanza temporale necessaria tra le due vaccinazioni, quella col coniugato e quella col polisaccaridico, mentre un terzo documento, risalente al 2010 (*Use of PCV13 and PPSV23 Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions*), mostra le evidenze sull'efficacia e la sicurezza della vaccinazione nei soggetti immunocompromessi.

Nel primo documento, l'ACIP ha formulato le linee guida che prevedono la vaccinazione sequenziale utilizzando il seguente schema di somministrazione:

- soggetti con età ≥ 65 anni mai vaccinati: somministrare PCV13 seguito da PPSV23 dopo 6-12 mesi;
- soggetti vaccinati con PPSV23 con età ≥ 65 anni: somministrare PCV13 un anno dopo;
- soggetti vaccinati con PPSV23 prima dei 65 anni: al compimento dei 65 anni somministrazione di PCV13, dopo 6-12 mesi dose richiamo con PPSV23 (tra le 2 somministrazioni di PPSV23 devono passare almeno 5 anni).

Nel secondo documento, pubblicato l'anno seguente, è stato riconsiderato l'intervallo tra la somministrazione del PCV13 e del PPSV23, che è stato fissato ad almeno un anno, sia perché ci sarebbero evidenze di una maggiore immunogenicità della vaccinazione se effettuata con questo intervallo, sia per un'aumentata accettazione, sia perché in questo modo si equivarrebbe all'intervallo di somministrazione in chi ha effettuato prima la vaccinazione con PPSV23. Inoltre nel documento si afferma che, nel caso di somministrazione del PPSV23 con un intervallo minore di un anno, non è necessario ripetere la vaccinazione.

I dati sui soggetti immunocompromessi (terzo documento), invece, hanno portato l'ACIP a raccomandare analogamente alla popolazione generale la vaccinazione sequenziale PCV13 + PPSV23; l'intervallo

TABELLA II.

Schedule vaccinali anti-pneumococciche nell'anziano in Europa (da European Centre for Disease Prevention and Control , 2017, mod.)²⁰.

	Anni					
	50	60	64	65	85	≥ 86
Austria	PCV13					
Belgio	PCV13					PCV13
Bulgaria						
Croazia						
Cipro	PPSV23			PPSV23		
Danimarca				PPSV23		
Estonia						
Finlandia				PCV13 + PPSV23		
Francia						
Germania		PPSV23				
Grecia	PCV13+PPSV23			PCV13 + PPSV23		
Islanda		PPSV23				
Irlanda				PPSV23		
Lettonia						
Liechtenstein						
Lituania						
Lussemburgo		PPSV23		PCV13 + PPSV23		
Malta				PCV		
Norvegia				PPSV23		
Paesi Bassi						
Polonia	PCV					
Portogallo						
Regno Unito				PPSV23		
Repubblica Ceca	Pnc			Pnc		
Romania						
Slovacchia		PCV				
Slovenia				PPSV23		
Spagna				PPSV23		
Svezia				PPSV23		
Ungheria	PPSV23					

tra le due però, visto il rapporto rischio/beneficio favorevole e la necessità di immunizzare il paziente il quanto prima possibile, è in questo caso ridotto ad alme-

no 8 settimane. La raccomandazione va estesa a pazienti con asplenia funzionale o anatomica, portatori di impianti cocleari e con perdite di fluido cefalo-rachidiano.

Le ultime evidenze

Per verificare la presenza di nuovi articoli rilevanti non presi in considerazione per la stesura delle linee guida attualmente

TABELLA III.

Descrizione e risultati dei RCT trovati attraverso la ricerca bibliografica (da Bonten et al., 2015; Greenberg et al., 2014; Song et al., 2017; Migita et al., 2015; Song et al., 2015, mod.)^{10 22-25}.

Publicazione principale riferita al RCT	Interventi (n)	Follow-up	Setting	Età (SD)	Genere (%maschi)	Principali risultati di immunogenicità/efficacia e di sicurezza
Bonten et al., 2015 (studio CAPiTA) ¹⁰	1. Controllo (42256) 2. PCV13 (42240)	5 anni	Pazienti non ricoverati	1. 72,8 (5,7) 2. 72,8 (5,6)	1. 56,3% 2. 55,5%	Efficacia del 45,6% su prevenzione CAP e 75,0% su IDP causate dai ceppi contenuti nel vaccino. No EA severi
Greenberg et al., 2014 ²²	1. PCV13 + PCV13 (160) 2. PCV13 + PPSV23 (267) 3. PPSV23 + PCV13 (223)	1 anno	Pazienti ambulatoriali	1. 62,6 (1,4) 2. 62,6 (1,3) 3. 62,7 (1,4)	1. 1,38% 2. 2,43% 3. 3,45%	OI per il gruppo PCV13 + PPSV23 non inferiori per i 12 sierotipi comuni, significativamente più elevati per 6 dei 12 sierotipi comuni rispetto a gruppo PPSV23 e significativamente più elevati per 11 sierotipi comuni rispetto a PPSV23 seguito da PCV13. No EA severi
Song et al., 2015 ²³	1. MF59 allV3 (56) 2. MF59 allV3 + PPSV23, stesso braccio e stessa sede (52) 3. MF59 allV3 + PPSV23, braccio diverso (55) 4. PPSV23 (53)	1 mese	Pazienti ambulatoriali	1. 71,0 (4,2) 2. 71,6 (4,6) 3. 71,0 (4,1) 4. 71,9 (4,5)	1. 23% 2. 16% 3. 17% 4. 19%	OI aumentato notevolmente dopo la vaccinazione PPSV23, indipendentemente dal vaccino l'influenzale concomitante. Reazioni locali maggiori nella somministrazione nello stesso braccio. No EA severi
Migita et al., 2015 ²⁴	1. PPSV23 (35) 2. PPSV23 in pazienti in terapia con tacrolimus (29) 3. PPSV23 in pazienti in terapia con metotrexate (55) 4. PPSV23 in pazienti in terapia con tacrolimus e metotrexate (14) 5. PPSV23 in pazienti in terapia con abatacept (21) 6. PPSV23 in pazienti in terapia con golimumab e metotrexate (24)	4-6 settimane	Pazienti ambulatoriali affetti da artrite reumatoide	1. 70,5(10.8) 2. 69,2 (9.8) 3. 63,8 (11.5) 4. 61,0 (11.6) 5. 59,8 (12.0) 6. 62,6 (11.1)	1. 12% 2. 9% 3. 11% 4. 1% 5. 4% 6. 2%	Risposta anticorpale simile al controllo per i soggetti in terapia con il solo tacrolimus, diminuzione della risposta anticorpale per i gruppi rimanenti. OI conservato in tutti i gruppi. No EA severi
Song et al., 2017 ²⁵	1. MF59 allV3 + PCV13 (373) 2. PCV 13 (394) 3. MF59 allV3 (382)	4 settimane	Pazienti ambulatoriali	1. 65,4 (NR) 2. 65,2 (NR) 3. 65,9 (NR)	1. 34,3% 2. 29,4% 3. 29,6%	OI sovrapponibili sia per vaccino antinfluenzale sia per PCV 13. No EA severi

EA: eventi avversi; NR: non riportato; OI: indice di opsonizzazione (*Opsonization Index*).

in vigore, abbiamo effettuato una ricerca bibliografica su Medline attraverso PubMed, utilizzando la stringa: (pneumococc* OR streptococcus pneumoniae) AND (vaccin* OR vaccinat* OR immuniz* OR immunis*) e applicando i filtri "Clinical

Trial" e "Publication dates: 01/01/2014 to 31/12/2017".

La ricerca, effettuata il 20/09/2017, ha fornito 154 risultati. Dopo l'applicazione di specifici criteri di inclusione ed esclusione sono stati considerati 10 studi relativi a 5

Trial Clinici Randomizzati (RCT) sull'immunogenicità, l'efficacia o la costo/efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica. Di questi studi, 4 analizzano i dati forniti dallo studio CAPiTA, 3 articoli espongono i risultati di uno studio sull'utilizzo del vac-

cino PPSV23 in soggetti che effettuano trattamento immunosoppressivo per il trattamento dell'artrite reumatoide, uno l'associazione del vaccino anti influenzale con il PPSV23, uno l'associazione del vaccino anti-influenzale con il PCV13 e uno analizza l'immunogenicità della vaccinazione sequenziale. La descrizione dei RCT è riportata in Tabella III^{10 22-25}.

Esperienze regionali in Italia

Secondo i dati a nostra disposizione, prima dell'entrata in vigore del nuovo PNPV 2017-2019 solo in tre Regioni italiane (Lombardia, Sicilia, Veneto) era prevista la vaccinazione sequenziale con PCV13 e PPSV23 nell'ultrasessantacinquenne. Tuttavia l'intervallo tra le due dosi o non era indicato o era di almeno 8 settimane, comunque diverso da quello previsto dalle linee guida ACIP. In molte altre Regioni invece la vaccinazione sequenziale era prevista per gli individui a rischio.

Come implementare le indicazioni riportate nel PNPV 2017-2019

Le raccomandazioni del PNPV 2017-2019 sulla vaccinazione anti-pneumococcica sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle ACIP e prevedono la somministrazione sequenziale dei vaccini PCV13 e PPSV23, in questo ordine.

Le differenze tra il documento italiano e quelli statunitensi riguardano la parte operativa: il PNPV infatti non riporta indicazioni sull'intervallo consigliato tra le due vaccinazioni, su come comportarsi con pazienti che siano già stati vaccinati con PPSV23, ma non PCV13, e sulle modalità di vaccinazione negli anziani immunocompromessi o che effettuano terapie immunosoppressive. Nonostante il PNPV 2017-2019 fosse all'avanguardia in Europa nel raccomandare la vaccinazione sequenziale nell'anziano, il Decreto-Legge del 7 giugno 2017, n. 73, che ha istituito l'obbligo di vaccinazioni nell'infanzia (convertito in legge con modifiche, L. 31 luglio 2017, n. 119, in G.U. 05/08/2017, n. 182), probabilmente non ha contribuito a mettere in primo piano l'importanza della vaccinazione anti-pneumococcica, escludendola tra le vaccinazioni dell'obbligo nel bambino.

Considerando la necessità per gli operatori sul territorio di disporre di linee-guida specifiche e operative, e il loro peso fondamentale nel promuovere e attuare la vaccinazione stessa, sarebbe utile implementare le raccomandazioni contenute nel Piano, possibilmente nel contesto della sua traduzione nei vari Piani regionali; d'altro canto una diversa interpretazione delle raccomandazioni da parte dei Piani regionali porterebbe a riaffermare la difformità nell'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica presente prima della pubblicazione del Decreto.

In mancanza di fonti bibliografiche fornite nel Piano nella sezione relativa alla vaccinazione anti-pneumococcica nell'anziano, bisogna supporre che le fonti conoscitive siano comuni a quelle presentate dall'ACIP, e che la decisione finale sulla modalità di offerta della vaccinazione anti-pneumococcica si possa far risalire ai documenti forniti dallo stesso organo. Negli ultimi anni non ci sono state evidenze discordanti con quanto già descritto e analizzato dall'ACIP fino al momento della pubblicazione dei documenti disponibili (2014-2015); i trial pubblicati sembrano anzi confermare sia l'efficacia della schedula proposta sia la validità dell'abbinamento della vaccinazione anti-pneumococcica con quella anti-influenzale. Pertanto, giudichiamo utile a livello di implementazione riportare quelle che sono le raccomandazioni dell'ACIP, riassumendo i tre documenti presentati in precedenza nei seguenti punti chiave:

- soggetti con età ≥ 65 anni non vaccinati in precedenza: somministrare PCV13 seguito da PPSV23 dopo almeno 12 mesi;
- soggetti vaccinati con PPSV23 con età ≥ 65 anni: somministrare PCV13 un anno dopo;
- soggetti vaccinati con PPSV23 prima dei 65 anni: al compimento dei 65 anni somministrazione di PCV13, dopo almeno 12 mesi dose richiamo con PPSV23 (tra le 2 somministrazioni di PPSV23 devono passare almeno 5 anni);
- soggetti con età ≥ 65 anni in condizioni di immunocompromissione, asplenic, portatori di impianti cocleari o con perdite di fluido cefalo-rachidiano: somministrazione di PCV13 e, dopo almeno 8 settimane, di PPSV23.

Queste le raccomandazioni principali; si

Messaggi chiave

1. *Streptococcus pneumoniae* è il principale agente eziologico di polmonite comunitaria nel soggetto anziano, malattia a volte letale e che spesso comporta ospedalizzazione.
2. La vaccinazione anti-pneumococcica, insieme a quella anti-influenzale, rappresenta l'intervento più efficace per la prevenzione delle polmoniti nel soggetto anziano.
3. Il PNPV 2017-2019 raccomanda la vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale con PCV13 + PPSV23.
4. Nel soggetto anziano immuno-competente non vaccinato in precedenza la schedula prevede la somministrazione di PCV13 seguito, dopo almeno 12 mesi, dal PPSV23.
5. Le raccomandazioni italiane, all'avanguardia in Europa, sono in linea con quelle ACIP, ma necessitano di implementazioni operative.
6. Si attendono dati definitivi sull'efficacia sul campo della schedula vaccinale proposta e sulla necessità di eventuali modifiche della stessa.

attende ora il parere dell'ACIP, che nel 2018 dovrebbe pubblicare linee-guida che tengano conto dei dati aggiornati di efficacia sul campo della vaccinazione sequenziale così proposta. Ci si aspetta inoltre che venga fornita una risposta definitiva anche riguardo al quesito sulla necessità di una seconda somministrazione di PPSV23 a distanza di almeno 5 anni, ipotesi che per il momento è stata esclusa dall'ACIP stesso.

Bibliografia

1. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, et al. *The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:1065-79.
2. Lynch JP 3rd, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors*,

- evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:217-25.
- ³ Zheng Y, Zhang X, Wang X, et al. *ComE, an essential response regulator, negatively regulates the expression of the capsular polysaccharide locus and attenuates the bacterial virulence in Streptococcus pneumoniae*. *Front Microbiol* 2017;8:277.
- ⁴ Khan N, Jan AT. *Towards identifying protective B-Cell epitopes: the PspA story*. *Front Microbiol* 2017;8:742.
- ⁵ Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, et al. *Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults*. *Hum Vaccin* 2011;7:919-28.
- ⁶ Kim GL, Seon SH, Rhee DK. *Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine*. *Arch Pharm Res* 2017 Jul 22 doi: 10.1007/s12272-017-0933-y [Epub ahead of print].
- ⁷ 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.
- ⁸ Pop-Vicas A, Rahman M, Gozalo PL, et al. *Estimating the effect of influenza vaccination on nursing home residents' morbidity and mortality*. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1798-804.
- ⁹ Istituto Superiore Sanità - Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. *Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani*. Dicembre 2013. <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20antipneumococcici.pdf> (ultimo accesso 14/09/2017).
- ¹⁰ Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
- ¹¹ Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. *Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study*. *Clin Infect Dis* 2014;58:909-17.
- ¹² Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, et al. *Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis*. *PLoS One* 2017;12:e0169368.
- ¹³ Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al. *U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination*. *N Engl J Med* 2013;369:155-63.
- ¹⁴ Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, et al. *Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis*. *BMJ* 2012;345:e6879.
- ¹⁵ Grabenstein JD, Weber DJ. *Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake*. *Clin Infect Dis* 2014;58:854-64.
- ¹⁶ Istituto Superiore di Sanità. *Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 3 aprile 2017*. www.iss.it/binario/mabi/cont/Report_MBI_20170403_finale.pdf (ultimo accesso: 09/10/2017).
- ¹⁷ Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae: does antimicrobial resistance matter?* *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:210-38.
- ¹⁸ World Health Organization. *Global action Plan on Antimicrobial Resistance*. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1 (ultimo accesso: 02/08/2017).
- ¹⁹ Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumococcal vaccine safety*. www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/pneumococcal-vaccine.html (ultimo accesso: 06/10/2017).
- ²⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. *Vaccine schedule*. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (ultimo accesso: 09/10/2017).
- ²¹ Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumococcal ACIP vaccine recommendations*. www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html> (ultimo accesso: 06/10/2017).
- ²² Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. *Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age*. *Vaccine* 2014;32:2364-74.
- ²³ Song JY, Cheong HJ, Hyun HJ, et al. *Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and an MF59-adjuvanted influenza vaccine after concomitant vaccination in 60-year-old adults*. *Vaccine* 2017;35:313-20.
- ²⁴ Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. *Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus*. *Arthritis Res Ther* 2015;17:149.
- ²⁵ Song JY, Cheong HJ, Tsai TF, et al. *Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults*. *Vaccine* 2015;33:4647-52.

Aderenza e continuità terapeutica nell'ipertensione arteriosa: il problema e le possibili soluzioni

Massimo Volpe^{1,2}

con la collaborazione di Giovanna Gallo¹

¹ Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma; ² IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

Adherence and therapeutic continuity in arterial hypertension: the issue and its possible solutions

Summary. Although arterial hypertension is a known cardiovascular risk factor and the effectiveness of antihypertensive therapy is widely recognized, therapeutic goals are achieved only in 40-50% of hypertensive subjects. Poor adherence to therapy, in combination with therapeutic inertia and difficulty in identifying effective treatment, is one of the main causes of this phenomenon. A useful strategy is the use of single-pill combination therapy in order to significantly reduce the number of tablets taken and dose-dependent adverse effects. Particular attention should be given to increase the awareness of benefits of pharmacological treatment and training of blood pressure measure systems and therapy adjustment at home. Finally, the collaboration of several professional figures is a key element for a more effective large-scale control of arterial blood pressure.

“Un giorno Ivan Ilyich si recò nello studio di un noto medico per consultarlo. Esattamente come in tribunale, il noto dottore aveva verso di lui il contegno che Ivan riservava agli imputati. Per Ivan c'era una sola cosa importante, sapere se la sua patologia fosse grave oppure no, ma il dottore ignorava quella richiesta inopportuna che, dal suo punto di vista, non meritava considerazione”.

Cosa sarebbe successo se il protagonista di questo noto romanzo di Tolstoj¹ fosse stato un paziente iperteso? Considerato il rapporto conflittuale con il suo medico, si sarebbe adattato alle sue indicazioni? Avrebbe assunto la terapia prescritta? Avrebbe raggiunto gli obiettivi terapeutici?

L'equilibrio fra le decisioni mediche e l'autonomia del paziente, che poi si esprime attraverso la compliance o meno alle prescrizioni del medico, ha un ruolo cruciale nel successo del trattamento di patologie croniche, quali l'ipertensione arteriosa, in particolar modo se esse sono caratterizzate dall'assenza di segni e sintomi evidenti che, preoccupando il paziente, possano convincerlo della necessità di iniziare e continuare una terapia per ridurre i livelli di pressione arteriosa.

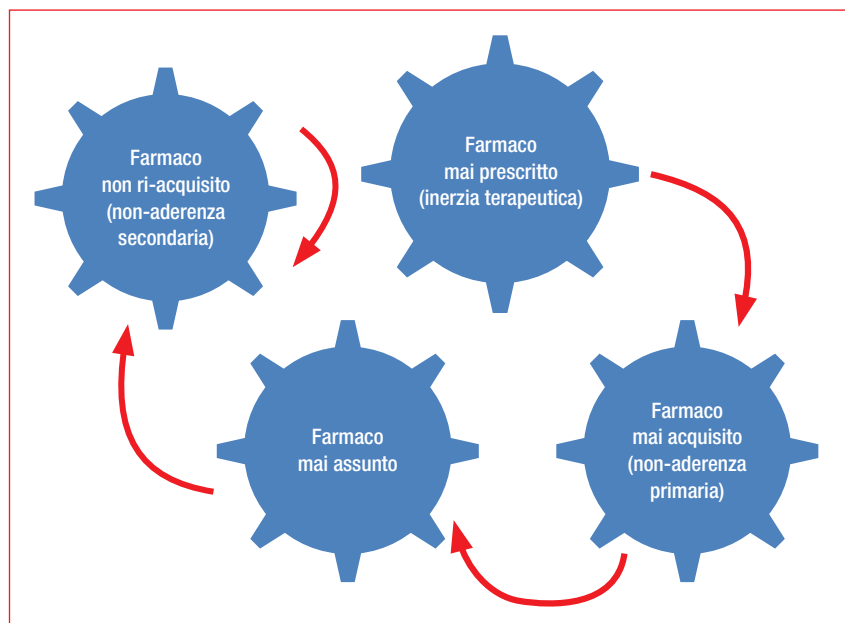
Nonostante l'efficacia dei trattamenti anti-ipertensivi sia oggi ben consolidata, gli obiettivi terapeutici sono raggiunti solo nel 40-50% dei pazienti, come riportato dall'analisi effettuata dalla *National Health and*

Nutrition Examination Survey (NHANES) sui dati raccolti dal 2011 al 2014² e anche dalle ripetute analisi condotte negli ultimi anni nel nostro Paese^{3,4}.

Per tale motivo, sconfiggere il “killer silen-

FIGURA 1.

Processo di mancata aderenza alla terapia.



zioso" rappresenta una sfida reale e un serio problema a livello mondiale, poiché l'ipertensione arteriosa scarsamente controllata è responsabile di un'aumentata incidenza di morte per cause cardiovascolari (CV), di infarto miocardico, ictus e scompenso cardiaco.

Ma, se anche riduzioni relativamente piccole dei valori di pressione arteriosa sono associate a una migliore prognosi, perché è così complicato ottenere risultati accettabili nella pratica clinica?

Il fallimento nel raggiungere gli obiettivi terapeutici può essere spiegato da quattro principali fenomeni: l'inerzia da parte dei medici nel prescrivere farmaci antipertensivi, anche quando realmente necessari, e nell'adeguare la prescrizione al raggiungimento degli obiettivi clinici; la difficoltà nell'individuare un regime terapeutico efficace; il rifiuto da parte del paziente di assumere i nuovi farmaci prescritti o di aumentare il dosaggio di quelli già assunti; ma, soprattutto, la scarsa aderenza alla terapia, che viene interrotta da circa la metà dei pazienti dopo appena un anno (Fig. 1). Numerosi studi hanno descritto come più del 50% dei soggetti, che non erano in grado di raggiungere un ottimale controllo dei valori pressori, avesse una scarsa aderenza alla terapia.

Abegas et al. hanno dimostrato come, fra gli ipertesi non controllati, l'83,7% non fosse aderente al regime terapeutico prescritto, mentre questa percentuale era significati-

vamente inferiore (59,7%), sebbene ancora inaccettabilmente bassa, negli ipertesi ben controllati ⁵.

L'aderenza alla terapia è un processo dinamico che è importante sin dall'inizio del trattamento e fino alla persistenza del trattamento stesso, passando attraverso la titolazione dei dosaggi; tutte queste componenti sono indipendenti fra loro e possono essere responsabili di una scarsa aderenza. Comprendere i fattori correlati a bassi livelli di aderenza, quali l'età, il sesso, la presenza di comorbidità, la durata e il tipo di trattamento antipertensivo, gioca sicuramente un ruolo fondamentale nel migliorare la gestione clinica del paziente.

È stato dimostrato che i soggetti di sesso maschile sono più aderenti alla terapia, sebbene non siano ancora del tutto chiari i meccanismi alla base di queste osservazioni. Anche l'età avanzata è un importante fattore che condiziona questo fenomeno, soprattutto perché la presenza di numerose comorbidità può ridurre la compliance alla terapia. Tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato come la correlazione fra comorbidità e scarsa aderenza si manifesti solo in pazienti con un elevato numero di patologie concomitanti (*Charlson Comorbidity Index* > 2), facendo presupporre che esista un limite ben preciso da superare, probabilmente correlato al numero crescente di farmaci da assumere ⁵.

Particolare attenzione va posta nei confronti dei giovani-adulti, nei quali la diagnosi di

ipertensione arteriosa viene molto spesso ritardata. Inoltre, a questi soggetti vengono fornite indicazioni spesso insufficienti sulle modifiche dello stile di vita, sebbene rappresentino uno degli strumenti più importanti per ridurre i valori di pressione arteriosa. In aggiunta, i medici spesso iniziano una terapia farmacologica solo in caso di ipertensione moderata ($\geq 160/100$ mmHg) o severa ($\geq 180/110$ mmHg), che quindi richiede trattamenti più aggressivi che scoraggiano il paziente e inficiano la sua fiducia e la sua aderenza.

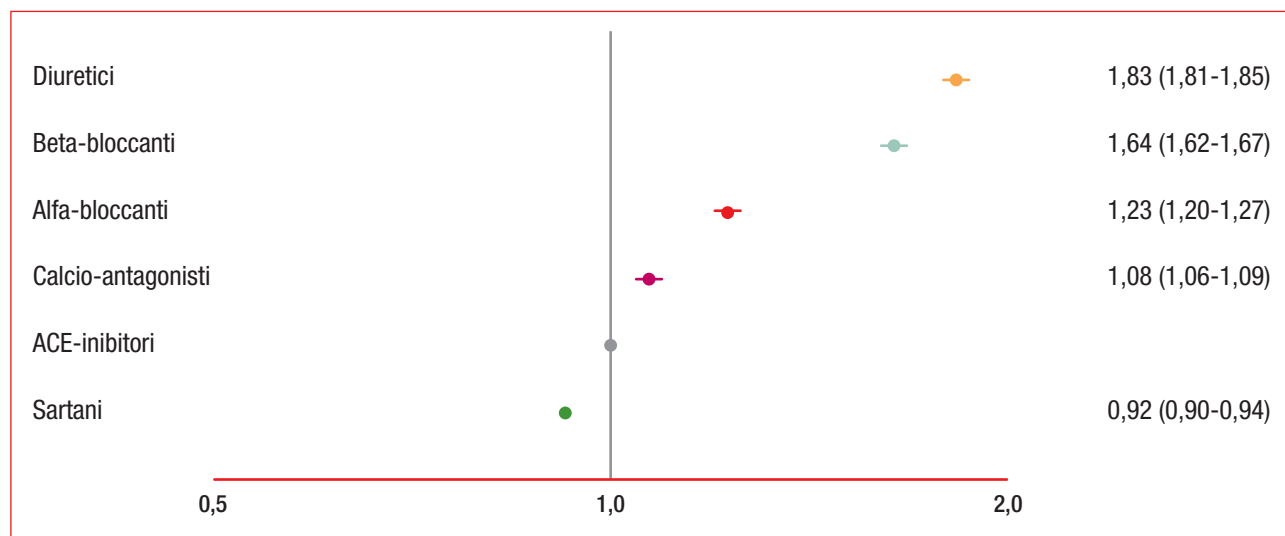
Oltre a ciò, i soggetti giovani sono più restii ad accettare di essere affetti da una patologia cronica e di dover assumere una terapia probabilmente "vita natural durante", percependo questa condizione come la "fine della gioventù".

Significative differenze nei livelli di aderenza sono state riscontrate anche fra gli ipertesi già noti e i soggetti che ricevono la diagnosi per la prima volta in quanto, come precedentemente sottolineato, è spesso difficile comprendere la necessità della terapia in assenza di sintomi o di danno d'organo manifesto, tanto più se il paziente non ha ancora sviluppato una propria percezione della patologia ed è fortemente preoccupato dai possibili effetti avversi dei farmaci, soprattutto se possono interferire con la vita privata e lavorativa ⁵.

Un altro significativo fattore predittivo dell'aderenza alla terapia è la classe farmacologica impiegata (Fig. 2).

FIGURA 2.

Classi di farmaci e interruzione della terapia a un anno (da Corrao et al., 2008, mod.) ⁶.



Gli antagonisti del recettore AT1 per l'angiotensina II (ARBs) sono caratterizzati dal miglior profilo di tollerabilità, in quanto non causano conseguenze metaboliche, raramente causano ipotensione marcata, tosse e angioedema, a differenza degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi).

I calcio-antagonisti (CCBs), invece, sono caratterizzati dalla frequente comparsa di edemi declivi a livello di piede o di gamba, dovuta alla loro azione vasodilatatrice soprattutto arteriolare, con un aumento del gradiente di pressione fra i capillari arteriosi e venosi e una conseguente essudazione di fluidi a livello interstiziale, aggravata dall'ortostatismo e dal caldo. Altri effetti collaterali sono l'ipotensione sintomatica, le palpitazioni e il *flushing*.

Tuttavia, le classi di farmaci associate a più bassi livelli di aderenza sono i beta-bloccanti e i diuretici.

I beta-bloccanti possono provocare astenia, depressione, bradicardia, peggioramento del controllo glicemico e del profilo lipidico e disfunzione erettile, causa frequente dell'interruzione della terapia soprattutto nei giovani.

Gli effetti avversi dei diuretici, dovuti al loro meccanismo d'azione, possono notevolmente peggiorare la qualità di vita e sono responsabili dei più bassi livelli di aderenza con questa classe farmacologica. Tra gli effetti collaterali più frequenti sono annoverati l'astenia, i crampi, la riduzione della performance sessuale, l'ipotensione, la disidratazione (soprattutto negli anziani fragili) e gli effetti metabolici.

L'aderenza alla terapia è ridotta anche quando viene effettuato un passaggio da una classe farmacologica a un'altra, in quanto emergono le preoccupazioni del paziente riguardo alla scarsa efficacia di una nuova terapia e ai possibili nuovi effetti collaterali. Anche i cambiamenti delle confezioni, nella forma, nel colore e nel gusto delle compresse possono influenzare l'aderenza soprattutto negli anziani e nei pazienti meno autosufficienti.

Numerosi studi hanno dimostrato che il numero di pillole assunte compromette l'aderenza alla terapia, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla classe farmacologica.

Sfortunatamente, peraltro, solo il 30-40% dei pazienti trattati con una monoterapia

raggiungono un adeguato controllo pressorio e ulteriori tentativi inefficaci con un solo farmaco, ma di una diversa categoria, possono ridurre la compliance.

È ben noto che terapie di combinazione di due farmaci di classi diverse sono molto più efficaci dell'aumento del dosaggio di un singolo agente, grazie a meccanismi fisiopatologici e farmacodinamici sinergici, che migliorano il profilo di tollerabilità e riducono gli effetti avversi.

Per esempio, l'aggiunta di un ARB alla terapia con diuretici tiazidici ne riduce gli effetti avversi metabolici, come l'ipopotassiemia, la comparsa di dislipidemia, iperglicemia e iperuricemia.

La capacità vasodilatatrice e diuretica dei CCBs provoca un incremento controregolatorio del sistema renina-angiotensina (RAS), con un conseguente aumento di efficacia di ARBs e ACEi.

Inoltre, i bloccanti del RAS causano dilatazione a livello sia delle arteriole che delle venule, aumentando il riassorbimento dei fluidi interstiziali e riducendo gli edemi periferici provocati dai CCBs.

Tuttavia, spesso anche le combinazioni di due farmaci non sono in grado di far raggiungere gli obiettivi terapeutici in una larga percentuale di pazienti, che è destinata ad aumentare se i ventilati benefici di un controllo pressorio più intensivo verranno confermati.

Lo studio SPRINT⁷ (*Systolic Blood Pressure*

Intervention Trial) infatti ha analizzato gli effetti, in 9361 pazienti non diabetici a elevato rischio CV, del raggiungimento di valori di pressione arteriosa sistolica < 120 mmHg rispetto al target < 140 mmHg, durante un periodo di follow-up relativamente breve di 3,26 anni.

L'end-point primario composito di infarto miocardico, altri tipi di sindrome coronarica acuta, ictus, scompenso cardiaco e morte per cause CV è risultato significativamente ridotto nei pazienti che raggiungevano l'obiettivo terapeutico più ambizioso. Questi risultati, tuttavia, sono quasi interamente correlati alla riduzione dei casi di scompenso cardiaco.

Il trial HOPE-3⁸, invece, non ha mostrato una riduzione significativa degli eventi CV in una popolazione a rischio intermedio, senza coronaropatia, trattata con candesartan/idroclorotiazide rispetto al placebo.

Le divergenze fra questi due studi possono essere spiegate dalle differenti caratteristiche della popolazione arruolata nei due studi in termini di pressione arteriosa, livelli di rischio CV, diabete e sindrome metabolica. Una recente metanalisi ha dimostrato come la riduzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 130 mmHg possa avere un effetto benefico addizionale in termini di eventi CV maggiori, coronaropatia, ictus e mortalità CV e per tutte le cause⁹ (Fig. 3).

Questi dati sono stati confermati da un'altra metanalisi di quarantadue studi¹⁰, che ha

FIGURA 3.

Forest plot degli eventi CV in pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica < 130 mmHg (da Ettehad et al., 2016, mod.)⁹.

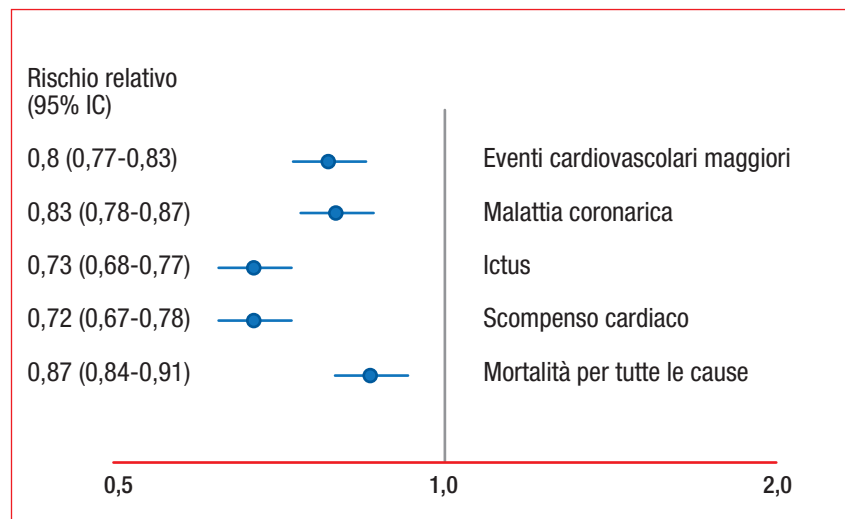


TABELLA 1.

Confronto tra studi clinici di triplice terapia di combinazione.

	Trinity trial	BP-Crush trial	Excite trial	AML/OLM/HCTZ
Numero di pazienti	2492	999	9794	5831
Pressione arteriosa basale (mmHg)	168,5/100,9	153,7/91,9	166,0/97,7	162,1/93,6
Riduzione della pressione arteriosa sistolica (mmHg)	37,1	25,1	36,6	28,8
Pazienti che hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici (%)	69,9	90,3	70,9	67,5

incluso 144.220 pazienti, che ha dimostrato un'associazione lineare fra la pressione sistolica media e il rischio CV. I pazienti che hanno raggiunto valori di pressione sistolica compresi fra 120 e 124 mmHg hanno avuto minore incidenza di eventi CV maggiori, anche quando confrontati con il gruppo che ha ottenuto valori compresi fra 130 e 134 mmHg, ben al di sotto del target raccomandato di 140 mmHg.

Questi risultati supportano in maniera definitiva i benefici di un controllo più intensivo della pressione arteriosa sistolica, indipendentemente dai livelli di rischio CV.

Numerosi studi hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli pressori con terapie di combinazione di tre farmaci, confrontate con regimi di due farmaci (Tab. I).

Lo studio TRINITY (*the TRiple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine, and hydrochlorothiazide in hypertensive patients study*)¹¹, che ha arruolato 2492 con ipertensione di grado moderato o severo, ha valutato i benefici della triplice terapia di combinazione con olmesartan 40 mg, amlodipina 10 mg, e idroclorotiazide (HCTZ) 25 mg confrontata con la duplice terapia con ognuno dei composti. Dopo 12 settimane, una riduzione significativamente maggiore dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata ottenuta con la triplice rispetto alla duplice terapia e una percentuale superiore di pazienti ha raggiunto gli obiettivi terapeutici.

Nello studio BP-CRUSH (*Blood Pressure Control in all subgroups with Hypertension*)¹², 999 pazienti hanno ricevuto olmesartan/amlodipina 20/5 mg, successivamente titolati a 40/5 mg e 40/10 mg, con l'aggiunta di HCTZ 12,5 mg, aumentato a 25 mg se

necessario. La percentuale di pazienti che ha raggiunto il target di pressione arteriosa sistolica < 140 mmHg è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con la triplice terapia.

Un altro studio ha analizzato l'efficacia della triplice terapia di combinazione con valsartan, amlodipina e HCTZ in 408 pazienti con ipertensione moderata¹³. Dopo 4 settimane di duplice terapia con valsartan/amlodipina 160/10 mg o di monoterapia con amlodipina 10 mg, HCTZ 12,5 mg è stato aggiunto a entrambi i gruppi. Dopo 8 settimane complessive, i pazienti trattati con la triplice terapia hanno ottenuto riduzioni significativamente superiori della pressione arteriosa. Inoltre, la triplice terapia ha causato risultati migliori in termini di riduzione della pressione ambulatoriale delle 24 ore, diurna e notturna in pazienti con ipertensione moderata-severa¹⁴.

Risultati simili sono emersi da un altro trial multicentrico, prospettico, di non intervento, in cui il 67,5% di 5831 pazienti trattati con olmesartan/amlodipina/HCTZ ha raggiunto il target pressorio < 140/90 mmHg dopo 24 settimane di trattamento¹⁵.

È evidente come il medico debba bilanciare la necessità di prescrivere terapie con due, tre o più farmaci con la volontà del paziente di ridurre il numero di compresse assunte. La semplificazione del trattamento, basata su terapie di combinazione a dosaggio fisso (FDC) in pillola singola, può sicuramente contribuire a migliorare l'aderenza e il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, consentendo di usare dosaggi più bassi dei singoli composti, con una conseguente riduzione degli effetti avversi dose-dipendenti; inoltre, sono stati dimostrati una più rapida

normalizzazione della pressione arteriosa e un minor tasso di interruzione della terapia rispetto a regimi di combinazione non in un'unica compressa.

La scelta dovrebbe ricadere su FDC disponibili con diverse combinazioni dei dosaggi dei singoli componenti e con un effetto antipertensivo di lunga durata, in modo da consentire una singola somministrazione.

L'unico svantaggio delle FDC è che, qualora il paziente dimentichi di prendere la compressa, il numero di farmaci non assunto sarà superiore.

Volpe et al.¹⁶ hanno proposto una piattaforma, basata sulle evidenze disponibili, sulle raccomandazioni dalle linee guida e sulla migliore pratica, con lo scopo di supportare i medici nelle loro scelte terapeutiche.

Viene proposto un approccio individualizzato, basato sull'intensità necessaria della terapia antipertensiva, modulata sulla base del grado di ipertensione, dei concomitanti fattori di rischio e sull'evidenza di danno d'organo (Tabb. II, III).

La piattaforma suggerisce l'impiego in pillola singola di FDC di due o tre farmaci, in particolare un ARB, un CCB e un diuretico tiazidico, in quanto questa associazione farmacologica è la più raccomandata dalle linee guida internazionali.

La scelta di un regime basato su un ARB è dovuta al migliore profilo di aderenza e tollerabilità e all'effetto protettivo sullo sviluppo e la progressione del danno d'organo. Nella proposta in questione, prodotta nel 2014, la piattaforma è basata sull'ARB olmesartan, in quanto disponibile in Europa in multipli dosaggi in monoterapia, in terapia duplice con diuretico o CCB e in triplice terapia. Naturalmente l'approccio formulato nella piattaforma può essere usato con altri ARBs o ACEi.

Oltre al numero di pillole e alle comorbidi-tà, molte altre barriere paziente-specifiche sono responsabili della riduzione dell'aderenza, quali la depressione, il costo delle medicine, un inadeguato supporto sociale, noncuranza della propria salute e delle spese del Sistema Sanitario Nazionale.

Una volta individuate una o più cause di scarsa compliance, interventi sociali, di informazione e comportamentali devono essere messi in atto.

Sono stati provati numerosi approcci per analizzare l'assunzione della terapia, come

TABELLA II.

Piattaforma per il trattamento di pazienti con specifici fattori di rischio o danno d'organo subclinico (da Volpe et al., 2014, mod.)¹⁶.

Fattori di rischio/danno d'organo subclinico	GRADO 1 Pressione arteriosa sistolica 140-159 mmHg Pressione arteriosa diastolica 90-99 mmHg	GRADO 2 Pressione arteriosa sistolica 160-179 mmHg Pressione arteriosa diastolica 100-109 mmHg	GRADO 3 Pressione arteriosa sistolica ≥ 180 mmHg Pressione arteriosa diastolica ≥ 110 mmHg
Assenza di fattori di rischio	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20/5 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/10 mg
		Olmesartan/HCTZ 20/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Dislipidemia o sindrome metabolica	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20/5 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/10 mg
Anziani di età < 80 anni	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/HCTZ 20/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Anziani fragili o di età > 80 anni	Considerare Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/HCTZ 10-20/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Aterosclerosi o arteriopatia periferica	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/10 mg
Ipertrofia ventricolare sinistra	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Microalbuminuria o proteinuria	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/amlodipina 40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg
Diabete mellito	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/amlodipina 40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg

TABELLA III.

Piattaforma per il trattamento di pazienti con danno d'organo clinicamente evidente (da Volpe et al., 2014, mod.)¹⁶.

Danno d'organo clinicamente evidente	GRADO 1 Pressione arteriosa sistolica 140-159 mmHg Pressione arteriosa diastolica 90-99 mmHg	GRADO 2 Pressione arteriosa sistolica 160-179 mmHg Pressione arteriosa diastolica 100-109 mmHg	GRADO 3 Pressione arteriosa sistolica ≥ 180 mmHg Pressione arteriosa diastolica ≥ 110 mmHg
Fibrillazione atriale	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Insufficienza renale cronica stadio > 3	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/amlodipina 40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg
Malattia coronarica	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg
Ictus o attacco ischemico transitorio	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg
Scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione	Olmesartan/HCTZ 10-20/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg	Olmesartan/HCTZ 40/25 mg

questionari, contare il numero delle compresse, annotare il numero di prescrizioni. Tra i questionari disponibili, il *Morisky medication adherence scale-8* (MMAS-8) è il più utilizzato e validato. La scala consiste in otto domande sulla frequenza con cui il paziente

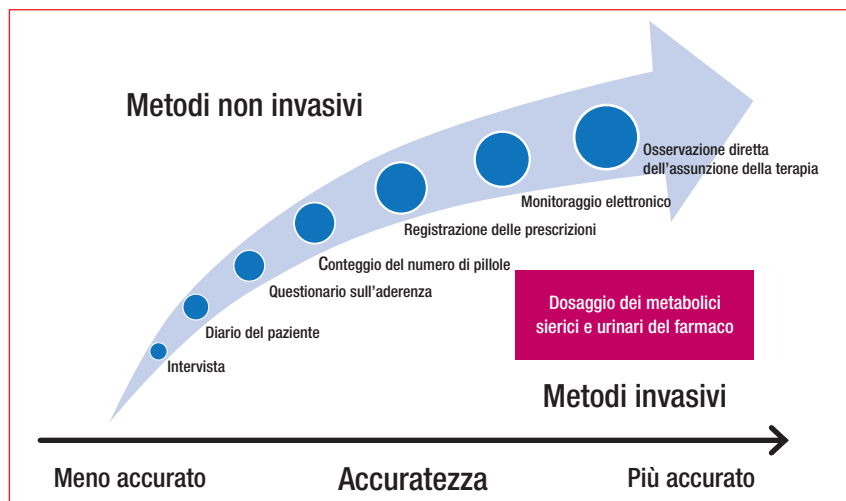
ha dimenticato la terapia, sull'interruzione del trattamento o sulla riduzione dei dosaggi senza parere medico, sul disagio nel seguire il trattamento.

Sono stati individuati vari metodi, invasivi e non, per valutare l'aderenza, ma nessuno è

riconosciuto come gold standard (Fig. 4); i medici devono pertanto individuarne la migliore combinazione per misurare l'aderenza all'inizio, alla continuazione della terapia e all'aumento del dosaggio.

Numerosi sistemi elettronici, quali confe-

FIGURA 4.

Metodi per misurare l'aderenza (da Vrijens et al., 2017, mod.)¹⁷.

zioni dotate di microchip, possono essere impiegati, specialmente nei casi di ipertensione resistente.

Per esempio, il *Medication Event Monitoring System* registra la data e l'ora in cui il pacchetto è aperto per prendere le compresse. Tuttavia, questo metodo, nonostante sia uno fra i più accurati, non prova l'ingestione del farmaco. Altri sistemi includono sensori da ingerire e sistemi di osservazione wireless. Il dosaggio dei metaboliti del farmaco in campioni sierici e urinari può provare l'ingestione, ma è un metodo costoso, invasivo ed eticamente discusso, applicabile per ora soprattutto in studi clinici. Inoltre questo approccio non elimina l'"aderenza da camice bianco", limitata ai giorni precedenti alla visita; questo tipo di limite può essere ovviato mantenendo l'effetto sorpresa, non effettuando il test a ogni colloquio, e aumentando il numero di visite. In aggiunta, bassi livelli sierici del farmaco non devono essere inevitabilmente interpretati come scarsa aderenza, in quanto differenze nell'assorbimento e nel metabolismo devono essere prese in considerazione.

Un altro metodo per individuare una scarsa aderenza è l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia (DOT), che però deve essere riservato ai casi di ipertensione difficile da controllare e a pazienti ben informati, in modo da evitare che venga interpretata come scarsa fiducia da parte del medico. Una questione fondamentale è la frequenza con cui effettuare il monitoraggio della tera-

pia. Il paziente dovrebbe essere interpellato a riguardo e dovrebbe avere sempre l'opportunità di confrontarsi con il curante riguardo agli aspetti del trattamento che lo preoccupano.

I medici, da parte loro, dovrebbero incoraggiare la collaborazione del paziente, impiegando più tempo nell'educazione sui vantaggi delle modifiche dello stile di vita e della terapia farmacologica, se necessaria, e insegnando come usare i sistemi di misurazione domiciliari, come controllare i livelli pressori e come adattare autonomamente la terapia. Infine, uno sforzo aggiuntivo è necessario per implementare gli interventi basati sulla collaborazione di diverse figure professionali, con infermieri e farmacisti al fianco dei medici, in quanto questa strategia rappresenta un elemento chiave per un controllo della pressione arteriosa su larga scala.

Bibliografia

- 1 Tolstoj LN. *La morte di Ivan Il'ic*. 1886.
- 2 Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. *Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014*. NCHS Data Brief 2015;(220):1-8.
- 3 Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. *Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension*. J Hypertens 2012;30:1065-74.
- 4 Tocci G, Ferrucci A, Pontremoli R, et al. *Blood pressure levels and control in Italy: comprehensive analysis of clinical data from 2000-2005 and 2005-2011 hypertension surveys*. J Hum Hypertens 2015;29:651-2.
- 5 Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et

al. *Nonadherence to antihypertensive drugs. A systematic review and meta-analysis*. Medicine 2017;96:4(e5641).

- 6 Corrao G, Zamboni A, Parodi A, et al. *Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy*. J Hypertens 2008;26:819-24.
- 7 The SPRINT Research Group. *A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control*. N Eng J Med 2015;373:22-35.
- 8 Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al.; HOPE-3 Investigators, et al. *Blood pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease*. N Eng J Med 2016;374:2009-20.
- 9 Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. *Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2016;387:957-67.
- 10 Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. *Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality. A systematic review and network meta-analysis*. JAMA Cardiol Published online May 31, 2017 [Epub ahead of print].
- 11 Oparil S, Melino M, Lee J, et al. *Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: the TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel group study*. Clin Ther 2010;32:1252-69.
- 12 Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, et al. *A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan ± hydrochlorothiazide*. J Clin Hypertens 2011;13:404-12.
- 13 Cahoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT et al. *Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial*. Hypertens 2009;54:32-9.
- 14 Lacourcière Y, Crikelair N, Glazer RD, et al. *24-hour ambulatory blood pressure control with triple therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension*. J Hum Hypertens 2011;25:615-22.
- 15 Bramlage P, Fronk EM, Wolf WP, et al. *Safety and effectiveness of a fixed dose combination of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in clinical practice*. Vasc Health Risk Manag 2015;10:1-9.
- 16 Volpe M, de la Sierra A, Kreutz R, et al. *ARB-based single-pill platform to guide a practical therapeutic approach to hypertensive patients*. High Blood Press Cardio Prev 2014;21:127-47.
- 17 Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. *Current situation of medication adherence in hypertension*. Frontiers in Pharmacology 2017;8:100.

Nota su aderenza e continuità terapeutica nel paziente iperteso: il setting della Medicina Generale

Damiano Parretti

Responsabile Area della Cronicità SIMG

Nel setting della Medicina Generale il monitoraggio dell'aderenza e della continuità terapeutica riveste particolare rilevanza, soprattutto in riferimento alla gestione dei fattori di rischio cardiovascolari (CV) e delle patologie croniche, per il forte impatto che un'adeguata aderenza e continuità hanno nella riduzione di incidenza di complicanze ed eventi, come evidenziato anche nell'articolo, presente su questo numero della Rivista SIMG, a firma di Massimo Volpe e Giovanna Gallo.

In questa nota poniamo l'attenzione soprattutto sull'ipertensione arteriosa, condizione a elevata prevalenza (25-30% dell'intera popolazione), che rappresenta una dei motivi di più frequente accesso degli assistiti negli ambulatori di Medicina Generale.

Anche le linee guida ESC/ESH (*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*) 2013 per la gestione e il trattamento dell'ipertensione arteriosa trattano il problema, affermando che *"la bassa aderenza al trattamento è la più importante causa di cattivo controllo della pressione arteriosa perché coinvolge un largo numero di pazienti, e la sua correlazione con la persistenza di elevati valori di pressione arteriosa è stata ampiamente documentata"*¹.

Il rapporto OSMED (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali), in tutte le ultime edizioni, evidenzia infatti che solo il 60% circa dei soggetti ipertesi è aderente alla terapia, e che l'aderenza aumenta, seppure in modo assolutamente insoddisfacente, in caso di copresenza di ipertensione con diabete, malattie CV o renali.

Il forte impatto della scarsa aderenza terapeutica nel management dei soggetti assistiti nella Medicina Generale ha indotto la progettazione e la realizzazione di numerosi studi, resi possibili soprattutto grazie ai dati forniti da Health Search, Istituto di Ricerca

della SIMG. Tra questi ne citiamo alcuni.

Uno studio pubblicato su *Circulation* nel 2009², con dati su oltre 18.000 pazienti ipertesi di nuova diagnosi assistiti da circa 400 medici di medicina generale (MMG), ha evidenziato che oltre la metà dei soggetti osservati presentavano una bassa aderenza al trattamento anti ipertensivo, e che la bassa aderenza si correlava a un aumento statisticamente significativo di eventi CV.

La rivista *Journal of Hypertension* nel 2010³ ha pubblicato uno studio, in cui si evidenzia che una corte di pazienti ipertesi su cui si era impostata all'inizio una monoterapia con diuretici tiazidici aveva presentato una maggior discontinuità al trattamento rispetto a una corte omologa di pazienti in cui si era iniziata la terapia con una associazione di due farmaci, comprendenti o non comprendenti un diuretico.

Su *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*⁴ è stato pubblicato uno studio in cui si evidenziava che soggetti ipertesi trattati con un'associazione preconstituita di olmesartan e amlodipina avevano dimostrato un'aderenza e continuità terapeutiche superiori a soggetti a cui erano stati prescritti i due farmaci in associazione estemporanea. Al di là dei singoli farmaci considerato per lo studio, dobbiamo considerare che quando è possibile, il ricorso alle associazioni precostituite riduce il numero di assunzioni giornaliere di farmaci, e questa semplificazione, come ampiamente dimostrato, migliora sia l'aderenza sia la continuità delle cure.

Quali possibilità di miglioramento? In Medicina Generale devono essere messe in atto azioni efficaci volte a migliorare aderenza e l'aderenza e la continuità terapeutica. Per prima cosa è importante instaurare con il paziente un'*alleanza terapeutica* attraverso

una buona comunicazione, un atteggiamento empatico e di ascolto attivo, e attraverso una spiegazione e concertazione degli obiettivi di ogni trattamento.

Molto importante è la *gestione della prescrizione dei farmaci*: sorveglianza della terapia (soprattutto nei soggetti in politerapia), gestione degli effetti collaterali, revisione periodica della terapia prescritta e della continuità prescrittiva rilevabile nel software, semplificazione (quando possibile) degli schemi terapeutici e delle modalità di assunzione dei farmaci, istruzioni scritte sulla posologia, le modalità di assunzione e la durata del trattamento.

In ultimo, la conoscenza del paziente da parte del MMG deve essere un elemento in più: il livello socio-culturale, le motivazioni, la disponibilità a collaborare, la fiducia nei riguardi del proprio medico, sono variabili che devono essere prese in considerazione in un approccio individualizzato che miri a ottenere la migliore aderenza e continuità possibili.

Bibliografia.

- ¹ 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013;34:2159-19.
- ² Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation 2009;120:1598-605.
- ³ Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. J Hypertens 2010;28:1584-90.
- ⁴ Levi M, Pasqua A, Cricelli I, et al. Patient adherence to olmesartan/amlodipine combinations: fixed versus extemporaneous combinations. J Manag Care Spec Pharm 2016;22:255-62.

Infezioni batteriche cutanee

Francesca Caroppo, Elena Fontana, Anna Belloni Fortina

Centro Regionale di Dermatologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

Skin bacterial infections

Summary. Skin bacterial infections are a commonly occurring clinical problem. Bacteria that accidentally come into contact with skin as well as bacteria that are normally resident can result in infections of the skin and/or subcutaneous tissue. Different types of skin bacterial infections can be distinguished according to the depth of the affected layer. Impetiginis and folliculitis affect the most superficial skin layers (stratum corneum/epidermis), whereas ecthyma, erysipelas, cellulitis and necrotizing fasciitis affect the deeper layers. The pathogens most commonly involved are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. Topical therapy in the treatment of superficial and uncomplicated skin bacterial infections involves the use of topical antibiotics and/or antiseptics (eg gentamicin, fusidic acid, chlorchinaldole), commercially available in the form of cream and/or ointment. In the case of particularly extensive skin bacterial infections or involving deeper skin layers, it is advisable to use systemic antibiotic therapy.

Introduzione

La cute rappresenta un'efficace barriera contro le infezioni batteriche; tuttavia in alcuni casi (mancata integrità della barriera cutanea, variazioni di pH, umidità e temperatura e stato immunitario del soggetto) batteri che accidentalmente vengono a contatto con la pelle, o batteri normalmente residenti, possono dare luogo a processi infettivi.

Le infezioni batteriche della cute costituiscono un insieme di patologie di frequente osservazione nella pratica clinica e possono presentare caratteristiche molto diverse per eziologia, manifestazioni cliniche, evoluzione e prognosi.

Tra le classificazioni più utili nella pratica clinica, vi è quella che prevede la distinzione dei differenti tipi di infezioni batteriche della cute in base alla profondità dello strato interessato dal processo patologico, come esemplificato nella Figura 1.

Epidemiologia

Si stima che ogni anno 24,6 persone su 1.000 sviluppino un'infezione della cute e degli annessi cutanei (*Skin And Skin-Structure Infections, SSSI*)¹.

Nei dipartimenti di emergenza la frequen-

za di tali patologie si è triplicata negli ultimi dieci anni, con un conseguente notevole impatto economico per visite mediche e prescrizioni farmacologiche².

Gli agenti eziologici più frequentemente implicati nelle infezioni cutanee batteriche sono rappresentati da cocchi Gram-positivi e in particolare, tra questi, lo *Staphylococcus aureus* e lo *Streptococcus pyogenes* (Streptococco beta emolitico di gruppo A). In questi casi si tratta general-

mente di processi infettivi causati da un unico patogeno infettivo.

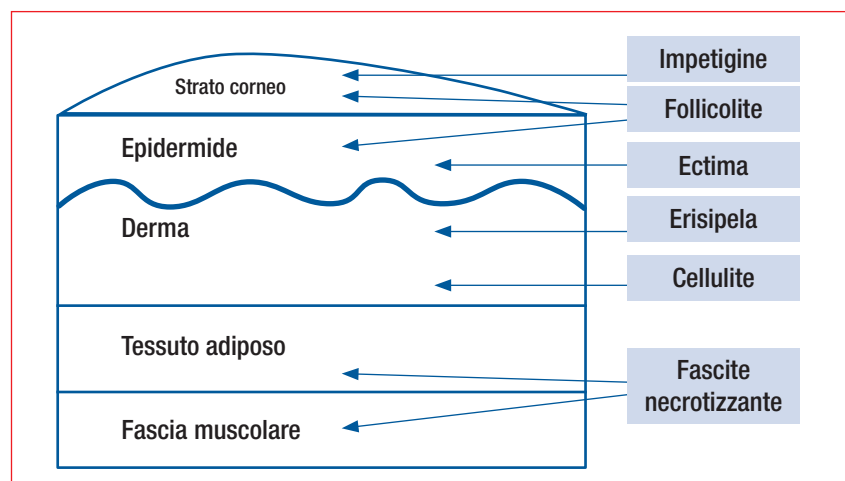
Lo *S. aureus* è coinvolto in circa il 40% dei casi di infezione batterica cutanea e spesso risulta meticillino-resistente.

L'impetigine (infezione batterica che interessa gli strati cutanei più superficiali, Fig. 1) è causata generalmente dallo *S. aureus* e rappresenta la forma di infezione cutanea più frequente.

Il secondo agente eziologico più frequente (*S.*

FIGURA 1.

Classificazione delle principali infezioni batteriche in base allo strato cutaneo colpito.



pyogenes) in Italia provoca ogni anno 0,4 casi di infezione cutanea complicata su 100.000 abitanti, tale cioè da richiedere il ricovero ospedaliero (shock ipotensivo, insufficienza renale, patologie epatiche o respiratorie, coagulazione intravascolare disseminata)³. Talvolta le infezioni batteriche della cute possono essere causate da batteri Gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*); in questo caso si tratta generalmente di infezioni cutanee complicate, poiché coinvolgono strutture profonde e si possono associare a comorbidità importanti e/o a stati di immunodepressione del paziente.

Clinica

I quadri clinici delle infezioni batteriche della cute si possono ricondurre ad alcune distinte entità patologiche, le cui manifestazioni cliniche riflettono l'interessamento dei diversi strati cutanei (Tab. I).

Impetigine

L'impetigine rappresenta la forma di infezione cutanea batterica più frequente ed è causata da un processo patologico a carico degli strati cutanei più superficiali.

È una patologia di frequente riscontro in età infantile (prevalenza globale di oltre 111 milioni di bambini affetti nei paesi sviluppati)⁴; è una condizione altamente contagiosa e con picchi di incidenza nel periodo estivo. La forma clinica più frequente è rappresentata dalla forma di impetigine non bollosa (70% dei casi).

L'impetigine non bollosa è causata nella maggior parte dei casi (80%) da *S. aureus*, in una minoranza di casi (10%) da *Streptococcus pneumoniae* e nel restante 10% dei casi si riscontra una combinazione dei due agenti patogeni. Le forme di impetigine causate da stafilococchi meticillino-resistenti (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) stanno diventando sempre più frequenti, soprattutto nei pazienti ospedalizzati.

L'impetigine bollosa è invece causata esclusivamente da *S. aureus*³.

Clinicamente, nell'impetigine non bollosa si osserva la comparsa di lesioni maculopapulari, circondate da un alone eritematoso, che evolvono verso la formazione di vescicole che rapidamente vanno incontro a rottura lasciando erosioni superficiali. Tali erosioni si vengono a ricoprire da cro-

ste essudanti, di colore giallo-brunastro, di aspetto mielicerico. Tali lesioni tendono ad aumentare in numero e dimensioni e a confluire (Fig. 2). Le zone più colpite sono il volto (narici, regione periorale) e gli arti.

Nella forma di *impetigine bollosa* la lesione primitiva è rappresentata invece da una bolla larga, flaccida, a contenuto sieropurulento, che tende a rompersi facilmente formando erosioni che vengono poi rapidamente a ricoprirsì da una crosta giallo-marrone; l'intero ambito cutaneo può essere interessato (Fig. 3).

La formazione delle bolle è causata dalle tossine esfoliative rilasciate da *S. aureus* che determinano una perdita di coesione tra i cheratinociti della superficie epidermica. Le sedi più frequentemente colpite dall'impetigine bollosa sono il tronco, le pieghe, le estremità e l'area del pannolino. I sintomi più frequentemente associati a questa condizione sono prurito e bruciore, mentre febbre e compromissione dello stato generale si possono riscontrare solo in presenza di lesioni particolarmente numerose e diffuse.

L'impetigine può inoltre essere secondaria a sovra-infezioni in corso di dermatosi preesistenti (eczema, dermatite atopica, psoriasi, infestazioni cutanee) o in sede di ferite chirurgiche.

Follicolite

Infezione cutanea batterica che interessa il follicolo pilifero, con raccolta di materiale purulento attorno allo sbocco del follicolo stesso, che si manifesta clinicamente con lesioni eritemato-pustolose centrate da un pelo (Fig. 4).

L'agente eziologico principale è rappresentato dallo *S. aureus*. La follicolite generalmente interessa aree pilifere e/o sottoposte a depilazione, come la zona della barba nell'uomo oppure la regione inguinale e delle gambe nella donna. I sintomi associati possono essere prurito e talvolta dolore. Non vi è generalmente compromissione dello stato generale, febbre o linfadenomegalie.

Qualora le lesioni tipiche della follicolite interessino aree estese come il tronco e risultino molto pruriginose, il sospetto è di un'infezione cutanea da flora mista, in particolare da batteri Gram-negativi (ad es. *Pseudomonas*), spesso conseguente a

FIGURA 2.
Impetigine non bollosa.



FIGURA 3.
Impetigine bollosa.



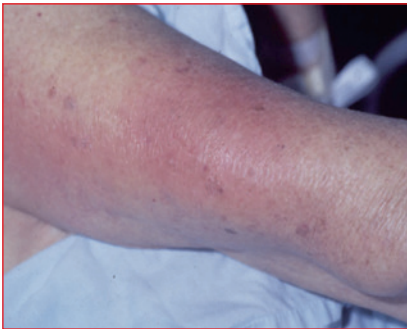
FIGURA 4.
Follicolite del dorso.



tempi lunghi di permanenza in acqua, iperidrosi, esposizione a climi caldo-umidi.

Ectima

È un'infezione cutanea batterica più profonda rispetto all'impetigine poiché può

FIGURA 5.**Ectima.****FIGURA 6.****Erisipela della gamba.**

arrivare a interessare il derma. Gli agenti eziologici più frequentemente responsabili di tale condizione sono lo *S. pyogenes* e lo *S. aureus*. Clinicamente l'ectima è caratterizzato dall'iniziale comparsa di una lesione vescico-bollosa su base eritematosa, con tendenza alla rottura e alla formazione di una caratteristica ulcera che si ricopre di una crosta necrotica (Fig. 5). L'ectima compare generalmente in soggetti adulti immunocompromessi e si localizza solitamente a livello degli arti inferiori, talvolta in seguito a traumi che creano una soluzione

di continuità nella cute. Le lesioni cutanee si associano generalmente a dolore e talvolta a linfadenopatie; raramente tale condizione comporta un coinvolgimento sistemico.

Erisipela

È un'infezione cutanea batterica acuta, più profonda rispetto a impetigine ed ectima, poiché interessa il derma profondo e le strutture linfatiche. Gli agenti eziologici più frequentemente implicati sono lo *S. pyogenes* e lo *S. aureus*. L'erisipela è caratterizzata da un esordio improvviso con febbre, cefalea, brividi, malessere generale, cui segue la rapida comparsa delle caratteristiche lesioni cliniche. Le prime lesioni appaiono come aree eritematose, lievemente calde e dure al tatto, con aspetti edematosi, e con delimitazione netta dalla cute sana circostante (Fig. 6). Tale condizione interessa generalmente gli arti inferiori o il volto.

Fascite necrotizzante

È una rara infezione cutanea batterica acuta, con interessamento degli strati più profondi (tessuto adiposo e fascia muscolare). L'agente eziologico principale è rappresentato dallo *S. pyogenes*. Clinicamente l'esordio è improvviso, con comparsa di aree eritemato-edematose, calde e dolenti, accompagnata da sintomi sistemici (febbre, diarrea, malessere generale). Queste aree evolvono rapidamente (48-72 ore) in bolle dal contenuto dapprima limpido, poi scuro, cui segue la comparsa di aree gangrenose con rischio di evoluzione verso sintomi sistemici tossici (insufficienza epatica e/o renale, shock settico); è dunque una condizione che richiede il ricovero ospedaliero. Le caratteristiche cliniche tipiche di una fascite necrotizzante sono: sintomatologia

dolorosa intensa, tessuto sottocutaneo di consistenza aumentata (talora lignea), mancata risposta clinica alla terapia antibiotica iniziale, segni di tossicità sistemica, presenza di lesioni necrotiche.

La fascite necrotizzante interessa solitamente pazienti immunocompromessi, o che hanno subito traumi o interventi chirurgici e si localizza generalmente a livello degli arti inferiori.

Diagnosi

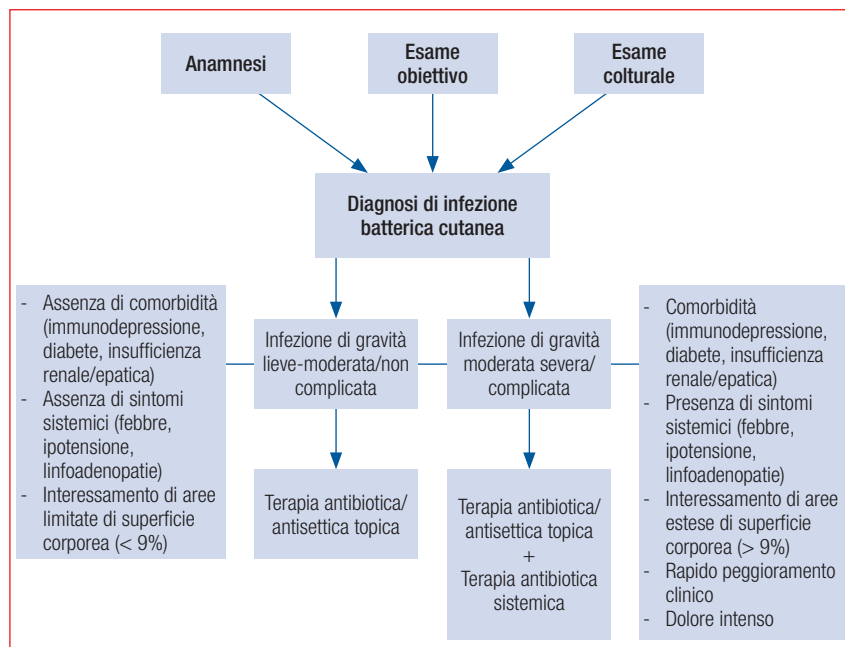
Il riconoscimento e la diagnosi precoce delle infezioni batteriche cutanee è fondamentale per individuare la terapia adeguata. La raccolta anamnestica rappresenta il primo passo per giungere a una corretta diagnosi; occorre prestare attenzione in particolare a eventuali pregressi traumi o interventi chirurgici a livello della regione coinvolta o in prossimità di essa, ad alcune particolari comorbidità del paziente (quali condizioni di immunodepressione, endocrinopatie, neoplasie) e a eventuali altre patologie dermatologiche (in particolare dermatite atopica). È importante inoltre considerare eventuali pregresse infezioni batteriche nella stessa sede o in altri distretti corporei, la durata dell'infezione in atto ed eventuali terapie in corso o pregresse.

Nell'esame obiettivo cutaneo sarà dunque importante individuare e riconoscere il tipo di lesioni, la loro localizzazione ed estensione. Con una buona raccolta anamnestica e un attento esame obiettivo, la diagnosi delle infezioni batteriche cutanee risulta solitamente agevole, in particolare nei casi di impetigine, dove la diagnosi è essenzialmente clinica. Tuttavia, qualora si sospet-

TABELLA I

Schema riassuntivo delle principali infezioni batteriche cutanee, agenti eziologici e sedi tipicamente coinvolte.

	Tessuti coinvolti	Agente eziologico principale	Sedi tipiche
Impetigine	Strato corneo/Epidermide	<i>S. aureus</i>	Volto, arti
Follicolite	Strato corneo/Epidermide	<i>S. aureus</i>	Zona della barba (uomo), inguine e gambe (donne)
Ectima	Epidermide/Derma	<i>S. pyogenes</i>	Arti inferiori
Erisipela	Derma	<i>S. pyogenes</i>	Arti inferiori, volto
Fascite necrotizzante	Fascia muscolare	<i>S. pyogenes</i>	Arti inferiori

FIGURA 7.**Flow-chart per la valutazione della severità delle infezioni cutanee batteriche.**

tassero infezioni batteriche più profonde e/o in caso di mancata risposta alla terapia, diviene necessario eseguire alcuni accertamenti di laboratorio al fine di confermare il sospetto diagnostico e individuare il trattamento migliore (esame colturale e antibiogramma su tampone di essudato e/o pus o frammenti di tessuto in caso di lesioni ulcerate).

Dopo aver effettuato una corretta diagnosi di infezione batterica cutanea, per un'adeguata gestione terapeutica, è opportuno prendere in considerazione alcuni criteri al fine di valutare correttamente la severità della condizione clinica e il conseguente rischio di compromissione sistemica (Fig. 7) ⁶.

Terapia topica nel trattamento delle infezioni cutanee

Le infezioni cutanee batteriche di gravità lieve, non complicate, possono essere trattate con la sola terapia topica.

In presenza di infezioni estese per numero e dimensioni delle lesioni, in presenza di febbre, linfadenopatie, in tutte le forme complicate o in cui si sospetti l'interessamento delle strutture profonde, è indicata invece una terapia antibiotica per via sistemica.

La prima linea nella terapia delle infezioni cutanee superficiali non complicate (impetigine e follicolite) è rappresentata dall'utilizzo di antibiotici topici ⁷.

Tuttavia non risultano infrequenti le reazioni avverse cutanee (ad es. dermatiti allergiche da contatto) agli antibiotici topici, in particolare gentamicina e acido fusidico; inoltre la comparsa di batteri patogeni con ridotta sensibilità agli antibiotici topici tradizionali è divenuta un problema clinico emergente, spesso associata a inefficacia della terapia antibiotica convenzionale.

In quest'ottica, negli ultimi tempi è stato rivalutato l'utilizzo topico di antisettici nel trattamento delle infezioni cutanee; in particolare di recente si è dimostrato che il clorchinaldolo (appartenente alla classe dei chinolinici), è attivo sui ceppi batterici più frequentemente coinvolti nelle infezioni cutanee (Gram + e Gram -, e anche su alcuni ceppi risultati resistenti ad acido fusidico e gentamicina) ¹⁰. L'uso del clorchinaldolo può pertanto rappresentare una valida alternativa terapeutica per le infezioni batteriche cutanee, anche alla luce del crescente sviluppo di ceppi batterici scarsamente sensibili ai convenzionali antibiotici topici e delle possibili reazioni avverse cutanee a essi ^{8,9}.

La maggior parte degli antibiotici a uso topi-

co è disponibile in due formulazioni: crema e unguento, da soli oppure associati a uno steroide; il clorchinaldolo è attualmente disponibile in Italia in formulazione crema associato a uno steroide. La scelta di utilizzare un'associazione nel trattamento delle infezioni batteriche cutanee, è legata alla presenza di infiammazione.

La formulazione crema è preferibile nelle forme acute ed essudanti, la formulazione unguento è invece da preferire per il trattamento delle forme secche con componente desquamativa (ad es. eczemi microbici lichenificati).

Dall'analisi di 68 trial clinici randomizzati controllati (inclusi 26 antibiotici per o.s. e 24 antibiotici topici) non emerge una chiara evidenza su quale sia l'approccio terapeutico più efficace, ma si evince che gli antibiotici topici sono più efficaci del placebo e sono preferibili alla terapia antibiotica per via orale nelle forme di impetigine localizzate.

In particolare, acido fusidico e mupirocina rappresentano i trattamenti topici di prima scelta per la terapia dell'impetigine (Tab. II); non sono segnalate evidenze di differenza di efficacia tra i due principi attivi ⁷.

Acido fusidico ha una struttura chimica simile ai corticosteroidi, ma non ha gli effetti tipici di tali sostanze; deriva dalla fermentazione del fungo *Fusidium coccineum* ed è dotato di attività batteriostatica ed è altamente efficace contro *S. aureus*. Si caratterizza per un'alta penetrazione all'interno degli strati cutanei e un'alta concentrazione a livello del sito di infezione. Risulta efficace anche contro *S. pyogenes*, seppure in misura minore, e contro alcuni cocci Gram-negativi.

Acido fusidico (disponibile in Europa in forma di crema al 2%) va applicato 2-3/die per 7-10 giorni in pazienti di età superiore a 3 mesi.

Acido fusidico trova indicazione dunque nelle forme di impetigine, follicolite, ectima non complicato.

Mupirocina è un derivato chimico estratto dal microrganismo *Pseudomonas fluorescens*, con attività antibiotica grazie all'inibizione della sintesi proteica dei batteri Gram-positivi; è efficace sia contro *S. aureus* che contro *S. pyogenes*. Mupirocina ha inoltre attività antibiotica contro i ceppi di stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA).

Mupirocina, disponibile in Europa al 2% in

TABELLA II.

Schema riassuntivo dei principali antibiotici topici, principali batteri colpiti e relativi meccanismo d'azione, indicazioni e posologia.

Antibiotici topici	Patogeni colpiti	Meccanismo d'azione	Indicazioni	Posologia
Acido fusidico	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Inibizione sintesi proteica	• Impetigine non bollosa • Impetigine bollosa • Follicolite • Ectima non complicato	2-3/die per 7-10 giorni
Mupirocina	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> ceppi MRSA	Inibizione sintesi proteica	• Impetigine non bollosa • Impetigine bollosa • Follicolite • Ectima non complicato	2-3/die per 7-10 giorni
Retapamulina	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Inibizione sintesi proteica	• Impetigine non bollosa • Impetigine bollosa	2/die per 5 giorni

forma di crema o unguento, va applicata 2-3/die per 7-10 giorni in pazienti di età superiore a 3 mesi.

Retapamulina, disponibile in Europa all'1% in forma di unguento, è un antibiotico di recente introduzione; è un composto semi-sintetico derivato dal fungo *Clitopilus passeckerianus*, dotato di attività antibiotica grazie all'inibizione della sintesi proteica dei batteri Gram-positivi. Retapamulina è efficace sia contro *S. aureus* che contro *S. pyogenes*. Retapamulina non è indicata per le infezioni da stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA) ⁷.

Retapamulina va applicata 2/die per 5 giorni. Mupirocina e acido fusidico rappresentano i trattamenti topici di prima scelta per la terapia dell'impetigine. Dalle meta-analisi disponibili, non emergono differenze di efficacia tra i due principi ⁷.

Altri principi attivi antibiotici topici quali gentamicina e amikacina (appartenenti alla classe degli aminoglicosidi) andrebbero riservati ai casi di infezioni batteriche da Gram-negativi, dato l'elevato rischio di reazioni avverse cutanee e di cross-reattività con altri antibiotici.

Il vantaggio della terapia topica consiste nella possibilità di applicare l'antibiotico esclusivamente nella zona coinvolta dalla patologia, nell'evitare l'insorgenza di effetti avversi gastro-intestinali o sistemici e, se applicata correttamente, nel ridurre al minimo il rischio di insorgenza di ceppi batterici resistenti.

La terapia antibiotica sistemica andrebbe riservata ai casi di impetigine particolarmente estesi o severi o nei casi in cui non sia applicabile la terapia topica ⁷.

Effetti collaterali della terapia antibiotica topica

Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati in seguito all'applicazione di antibiotici topici comprendono: irritazioni, prurito, dermatite da contatto, fotosensibilità. Gli episodi di dermatite da contatto sono generalmente riconducibili agli eccipienti o ai conservanti contenuti nel medicamento (ad es. lanolina, alcool cetilico, alcool stearilico) e al principio attivo stesso (ad es. aminoglicosidi come neomicina, gentamicina, amikacina o acido fusidico).

Terapia antibiotica sistemica nel trattamento delle infezioni cutanee

Quando le infezioni batteriche coinvolgono gli strati più profondi della cute o si presentano particolarmente estese, è preferibile ricorrere alla terapia antibiotica sistemica. Fra le principali patologie che necessitano di trattamento antibiotico sistemico: infezioni stafilococciche o streptococciche severe, malattie sessualmente trasmesse, infezioni batteriche secondarie (ad es. infezioni associate a dermatite atopica severa o a ulcere vascolari degli arti inferiori).

Nella maggior parte dei casi si utilizzano antibiotici beta-lattamici (penicilline e cefalosporine), macrolidi o tetracicline (queste ultime da utilizzare sopra i 12 anni di età).

La terapia sistemica deve essere attentamente ponderata e il più possibile mirata per evitare l'insorgenza di resistenze.

Effetti collaterali cutanei della terapia antibiotica sistemica

Le reazioni cutanee rappresentano alcuni dei principali effetti collaterali degli antibiotici sistemici (soprattutto le cefalosporine): eruzione esantematica morbilliforme, orticaria, AGEP - pustolosi esantematica acuta generalizzata (tuttavia spesso si tratta di reazioni a origine non allergica).

Inoltre uno dei più importanti problemi di alcuni antibiotici sistemici (tetracicline, sulfamidici, ciprofloxacina, trimetoprim, ciprofloxacina) è la foto-tossicità.

La foto-tossicità si manifesta a causa della formazione di molecole di ossigeno altamente reattive che provocano danno ai tessuti: sulla cute più frequentemente provocano intenso eritema, talvolta orticarioide e sensazione di bruciore, calore e talora anche dolore esclusivamente nelle sedi fotoesposte.

Lo spettro d'onda che sembra essere responsabile della foto-tossicità per gli UVA corrisponde agli UVA1 (340-400 nm), mentre la minima dose di UVB capace di indurre foto-tossicità è di circa 50 J/cm². Non sembra esservi una correlazione fra il rischio di foto-tossicità ed età del paziente o durata della terapia antibiotica, tuttavia alcuni studi riportano reazioni di foto-tossicità dose-correlate. I fototipi 1 e 2 secondo la scala di Fitzpatrick, sembrerebbero più a rischio rispetto ai fototipi più scuri. In corso di terapia con tetracicline è pertanto raccomandabile l'utilizzo di indumenti per coprire la pelle e di schermi solari contenenti filtri sia verso gli UVB che verso gli UVA da applicare nelle sedi fotoesposte (volto, collo, mani) ¹¹.

TABELLA III.

Schema riassuntivo dei principali antibiotici sistemici, batteri colpiti e relativi meccanismo d'azione e principali indicazioni.

Antibiotico sistemico	Patogeni colpiti	Meccanismo d'azione	Indicazioni
Penicillina	Cocchi e bacilli Gram + Cocchi Gram- Spirochete (<i>T. pallidum</i>)	Battericida β lattamico: lega e inattiva la <i>penicillin-binding protein</i> della parete cellulare batterica	- Sifilide - Erisipela - Infezioni streptococciche (ad es. perianali)
Aminopenicillina	<i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> Gram- (escluso <i>Pseudomonas spp</i>)	Battericida β lattamico: lega e inattiva la <i>penicillin-binding protein</i> della parete cellulare batterica	- Sifilide - Erisipela - Infezioni streptococciche (ad es. perianali)
Cefalosporine (I-IV gen.)	Stafilococchi Streptococchi <i>E. coli</i> Klebsiella Proteus spp. Neisseria gonorrhea <i>H. influenzae</i> Enterobatteri	Battericida β lattamico: lega e inattiva la <i>penicillin-binding protein</i> della parete cellulare batterica	- Impetigine - Cellulite - Erisipela - Ectima
Macrolidi	Stafilococchi Streptococchi <i>H. influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>T. pallidum</i> (non come prima scelta) <i>B. burgdorferi</i> (non come prima scelta)	Batteriostatico (inibisce la sintesi proteica nei batteri)	- Malattia da graffio di gatto - Linfogranuloma venereo - Infezioni da <i>Chlamydia</i> - Granuloma inguinale
Tetracicline	Rickettsia Chlamidia Mycoplasma	Batteriostatico, battericida a elevate concentrazioni. <i>NB:</i> per la loro attività anti-infiammatoria vengono utilizzate anche nel trattamento dell'acne, della rosacea e del pemfigoide bolloso in associazione alla nicotinammide	- Celluliti e infezioni cutanee da MRSA - Febbre delle montagne rocciose - Tifo - Febbre Q - Malattia di Lyme - Sifilide (II scelta se paziente allergico a penicilline) - Granuloma inguinale - Psittacosi - Linfogranuloma venereo - Actinomicosi - Brucellosi
Clindamicina	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. piogenes</i> <i>S. viridans</i> Streptococchi anaerobi	Batteriostatico (inibisce la sintesi proteica nei batteri)	- Ascessi da anaerobi - Infezioni vaginali batteriche (ad es. da <i>Chlamydia</i>) - Ectima - Cellulite - Impetigine - Fascite necrotizzante - Sindrome dello shock tossico
Chinolonic	Stafilococchi Streptococchi Gram - aerobi	Battericida	- Infezioni da <i>Chlamydia</i> - Infezioni della cute e dei tessuti molli da <i>Pseudomonas</i>
Metronidazolo	Cocchi anaerobi Bacilli anaerobi	Imidazolico: azione diretta sul DNA microbico	Infezioni della cute, dei tessuti molli e delle mucose da <i>Trichomonas</i>, <i>Entamoeba</i>, batteri anaerobi
Dapsone		Sulfone	Utilizzato in dermatologia per l'effetto anti-infiammatorio nel trattamento delle dermatosi neutrofile (ad es. dermatite erpetiforme di Duhring, dermatite a IgA lineari, sindrome di Sweet)

In caso di reazione foto-tossica si raccomanda la sospensione del farmaco e il trattamento con steroidi topici ad alta potenza.

La principale diagnosi differenziale delle reazioni foto-tossiche farmaco-correlate si pone con le reazioni foto-allergiche. La foto-allergia è più rara della foto-tossicità e si manifesta a distanza di 24-96 ore dall'avvenuta esposizione al farmaco (ad es. FANS sia topici che sistemici) e alla radiazione luminosa, attraverso un meccanismo di ipersensibilità ritardata (reazione di tipo IV). Al contrario le reazioni foto-tossiche si manifestano entro pochi minuti o entro alcune ore dall'esposizione solare.

Per porre diagnosi differenziale esistono, inoltre, dei test specifici: il foto-patch test e il foto-test.

Bibliografia

- ¹ Tognetti L, Martinelli C, Berti S, et al. *Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment. A collaboration between dermatologists and infectivologists*. J Adv 2012;26:931-41.
- ² Pangilinan R, Tice A, Tillotson G. *Topical antibiotic treatment for uncomplicated skin and skin structure infections: review of the literature*. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7:957-65.
- ³ Lamagni TL, Darenberg J, Luca-harari B, et al. *Epidemiology of Severe Streptococcus pyogenes disease in Europe*. J Clin Microbiol 2008;46:2359-67.
- ⁴ Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. *The global burden of group A streptococcal diseases*. Lancet Infect Dis 2005;5:685-94.
- ⁵ Nardi NM, Schaefer TJ. *Impetigo*. StatPearls. StatPearls Publishing 2017.
- ⁶ Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis 2005;5:653-63.
- ⁷ Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. *Interventions for impetigo*. Cochrane Database Syst Rev 2012;1:CD003261.
- ⁸ Bonamonte D, Belloni Fortina A, et al. *Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema*. G Ital Dermatol Venereol 2014;149:453-9.
- ⁹ Heng JK, Tan KT, Sen P, et al. *Staphylococcus aureus and topical fusidic acid use: results of a clinical audit on antimicrobial resistance*. Int J Dermatol 2013;52:876-81.
- ¹⁰ Bortolin M, Bidossi A, De Vecchi E, et al. *In vitro antimicrobial activity of chlorquinaldol against microorganism responsible for skin and soft tissue infections: comparative evaluation with gentamicin and fusidic acid*. Front Microbiol 2017;8:1039.
- ¹¹ Goetze S, Hiernickel C, Elsner P. *Phototoxicity of doxycycline: a systematic review on clinical manifestation, frequency, cofactors, and prevention*. Skin Pharmacol Physiol 2017;30:76-80.

Trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente anziano in polifarmacoterapia: aspetti clinici e gestionali

Giovanni Aisa¹, Luca Parretti¹, Damiano Parretti²

¹ Istituto di Gerontologia e Geriatria, Perugia; ² Referente Nazionale per l'Area Cardiovascolare SIMG, Perugia

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare (CV) nell'anziano, in considerazione della sua crescente prevalenza con l'aumentare dell'età e delle previsioni di aumentata incidenza, nei prossimi anni, conseguente all'invecchiamento della popolazione, ed è probabilmente l'unico a mantenere il suo potenziale di rischio anche nelle classi di età più avanzate della popolazione. Di conseguenza gli ultimi decenni hanno visto un interesse sempre maggiore nei confronti del trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, che ha portato all'organizzazione di numerosi studi di intervento sui pazienti ipertesi. Le linee guida sulla gestione dei soggetti con ipertensione arteriosa, emanate dalle Società Europee dell'Ipertensione (ESH) e di Cardiologia (ESC), a partire dalla pubblicazione della prima edizione del 2003 e poi nelle successive edizioni, hanno continuamente suggerito le modalità di intervento più razionali, proponendone l'utilizzazione in maniera sempre più omogenea e consentendo inoltre di acquisire alcuni dati in maniera definitiva.

Le certezze

Il primo dato certo è che il trattamento dell'ipertensione arteriosa ha un impatto positivo sulla prognosi dei pazienti in termini di riduzione della morbidità e della mortalità CV: i trial in cui si è operato il confronto tra un farmaco attivo e il placebo hanno mostrato differenze così nette fra i due gruppi da indurre a sospendere per motivi etici questo tipo di sperimentazione. In secondo luogo risulta dimostrato che i benefici prodotti dalla terapia antipertensi-

va appaiono strettamente correlati all'entità del decremento pressorio, come si può derivare dall'andamento di trial in cui il disegno dello studio prevedeva interventi farmacologici aggressivi. Tra questi figura lo studio SPRINT¹, che ha arruolato circa 9300 pazienti ipertesi non diabetici a elevato rischio CV, di cui circa il 28% erano ultrasessantacinquenni. A limitare la portata di questa affermazione, è da rilevare che questo tipo di studi, per la rigorosità dei criteri di inclusione, non comprendeva i soggetti più anziani e soprattutto quelli con importante comorbidità e con minore autonomia funzionale, creando una casistica eccessivamente selezionata e quindi diversa rispetto alla popolazione reale.

I benefici prodotti dal trattamento antipertensivo sono inoltre estendibili, in generale, anche agli anziani, inclusi i soggetti con ipertensione sistolica isolata (ISH), la forma più frequente in età avanzata. La dimostrazione è stata definitivamente fornita dallo studio HYVET, il primo grande studio condotto nell'anziano, che includeva solo ultraottantenni con ipertensione sistodiastolica o sistolica isolata (PAS > 160 mmHg), con o senza danno d'organo, e mostrava la riduzione statisticamente significativa di mortalità e morbidità CV nel gruppo dei pazienti trattati con i farmaci in studio.

L'ultimo dato certo fornito dalle linee guida è che, nelle metanalisi effettuate sui trial del passato, i farmaci antipertensivi più studiati (diuretici, β -bloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori e sartani) hanno evidenziato una sostanziale parità di efficacia su mortalità e morbidità CV totale; le stesse metanalisi hanno tuttavia mostrato differenze di comportamento delle singole classi di

farmaci nei sottogruppi dei pazienti affetti da diverse forme di patologia: sono state pertanto successivamente proposte specifiche indicazioni per la scelta terapeutica, le ormai note *compelling indications*.

Un'altra acquisizione ormai consolidata riguarda l'intervento più opportuno nei confronti del danno d'organo, sia che si tratti di operarne la prevenzione, che di gestire i soggetti già portatori delle sue manifestazioni cliniche. In numerosi studi è stata evidenziata, oltre all'efficacia antipertensiva, anche la capacità di prevenire l'insorgenza o limitare la progressione del danno d'organo, come documentato in soggetti ipertesi e diabetici con nefropatia diabetica², o addirittura di indurre la regressione, come in ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra³. L'uscita degli ACE-inibitori prima e dei sartani poi ha evidenziato come entrambe le classi di farmaci siano in grado di interferire con l'attività dell'angiotensina II, considerata come principale mediatore di danno d'organo. Il diverso sito d'azione delle due classi di farmaci aveva suggerito anche di sperimentarne l'associazione, in modo di aumentarne l'efficacia. I risultati dello studio ONTARGET mostravano la non inferiorità dell'associazione delle due molecole in studio (ramipril e telmisartan), nei confronti del solo ramipril, ma l'associazione era però gravata da un maggiore numero di effetti collaterali e quindi ritenuta sconsigliabile. Nelle linee guida viene ritenuta comunque indispensabile la presenza di un farmaco attivo sul sistema renina-angiotensina (RAS) in ogni schema di trattamento, con maggiore evidenza per il sartano per i soggetti senza danno d'organo. Una più recente opportunità di intervento è stata fornita

dagli inibitori della renina, ma i risultati degli studi sono apparsi finora contrastanti.

I problemi aperti

A fronte delle certezze fin qui esposte, vari sono i punti che necessitano di essere ancora completamente chiariti.

In primo luogo è da definire il momento in cui iniziare la terapia antipertensiva. Le linee guida indicano in 140 mmHg il cut-off fra normalità e ipertensione arteriosa, ma negli anziani in realtà esiste un'area grigia, compresa fra 140 e 160 mmHg, in cui non è stata definita l'opportunità di intraprendere il trattamento farmacologico ed è il profilo di rischio CV del singolo individuo, derivante dall'eventuale presenza di altri fattori di rischio oltre l'ipertensione arteriosa, a condizionare la scelta terapeutica.

Una volta iniziata la terapia antipertensiva, si pone poi il problema di quali siano i limiti a cui portare il decremento pressorio. L'obiettivo a cui tendere nei soggetti giovani è ben definito dalle linee guida ed è di 140 mmHg di PAS e 90 mmHg di PAD, mentre negli anziani non è stato ancora chiarito: dai risultati dei trial il limite sembra essere 140 mmHg di PAS, in quanto una ulteriore riduzione ha fornito risultati contrastanti, e pertanto le linee guida consigliano prudentemente di mantenere i valori sistolici fra 140 e 150 mmHg. Il

quadro appare ancora più complicato in caso di ISH, in cui i valori di PAD sono normali o perfino inferiori alla norma; l'analisi retrospettiva degli studi mostrava infatti che la riduzione di PAD può avere una benefica influenza sulla cerebrovasculopatia, ma può anche tradursi in un aumento degli eventi coronarici⁴. La tendenza degli esperti a proporre target pressori meno rigorosi è spiegata in parte da un aspetto peculiare della popolazione anziana, gli *hypotension related events*, in particolare se da eccesso di trattamento antipertensivo. In numerosi studi si descriveva una maggiore incidenza di sincopi o lipotimie in soggetti anziani sottoposti a trattamento antipertensivo rigoroso; è stato documentato inoltre che la prevalenza di sincopi da ipotensione ortostatica era notevolmente maggiore nell'anziano rispetto al giovane adulto (30% vs 10%)⁵, mentre si registrava un'incidenza di episodi di ipotensione postprandiale di oltre il 25% dei soggetti in uno studio su anziani in terapia antipertensiva⁶; si riscontrava anche una elevata incidenza di cadute e fratture in ipertesi anziani in terapia, con un incremento di rischio di frattura di femore superiore al 40% nei primi 45 giorni dall'introduzione di terapia antipertensiva in una coorte di oltre 300.000 soggetti anziani⁷. È quindi necessaria la ricerca di episodi di ipotensione, facendo particolare riferimento

all'ipotensione ortostatica, postprandiale e notturna, ed è da incoraggiare il ricorso a metodiche come il monitoraggio pressorio domiciliare (MAPA) e ambulatoriale delle 24h (ABPM), in grado di ovviare a numerosi bias della misurazione random della pressione arteriosa, in setting sia ambulatoriale che ospedaliero, in modo da evidenziare i soggetti più predisposti a una variabilità pressoria spesso responsabile di tali eventi.

Un altro problema ancora non completamente definito è rappresentato dalla scelta del farmaco. I risultati dei trial hanno evidenziato la sostanziale equivalenza delle classi principali di antipertensivi in termini di efficacia per cui, anche se alcuni trial del passato sembrano indicare nei diuretici e nei calcio antagonisti i farmaci più efficaci in caso di ISH, a condizionare la scelta è il profilo clinico individuale del paziente, da basare essenzialmente sull'eventuale presenza delle già citate *compelling indications* o di controindicazioni specifiche. Sulla base della valutazione dei risultati di numerosi studi è possibile stilare inoltre una serie di considerazioni su aspetti peculiari dell'utilizzo nell'anziano di ciascuna delle principali classi di farmaci antipertensivi (Tab. I).

È noto infine che solo il 30% degli ipertesi riesce a controllare i valori pressori con un solo farmaco, per cui spesso bisogna ricorrere

TABELLA I.

Antipertensivi nell'anziano: aspetti peculiari.

	Diuretici	Beta-bloccanti	Calcio-antagonisti	ACE-inibitori	Sartani
Vantaggi	Ridotta incidenza di demenza e AD	Indicazione nella cardiopatia ischemica	Ridotta incidenza di demenza e AD	Ridotta incidenza di demenza e AD	Minor accumulo di amiloide
	Minor accumulo di amiloide		Indicazioni su ISH	Indicazione su scompenso cardiaco e DM	Indicazione su scompenso cardiaco e DM
	Indicazione su ISH		Forte indicazione nella prevenzione dello stroke		Alta aderenza terapeutica
Svantaggi	Scarsa aderenza terapeutica (39% a 12 mesi)	Minor protezione dallo stroke			
	Aumentato rischio di ospedalizzazione	Effetto peggiorativo su ISH			
	Maggior incidenza di disonie	Debole indicazione come farmaco di 1 ^a scelta			

AD: malattia di Alzheimer; ISH (*Isolated Systolic Hypertension*): ipertensione sistolica isolata; DM: diabete mellito.

TABELLA II.**Associazioni precostituite: i vantaggi.**

Maggior efficacia con più rapido raggiungimento del decremento pressorio
Riduzione degli effetti collaterali per il minor dosaggio dei singoli farmaci
Miglior compliance terapeutica per semplificazione dello schema di trattamento
Maggior numero di pazienti in persistenza di trattamento
Minor rischio di ospedalizzazione e minor numero di visite ambulatoriali
Costi inferiori

TABELLA III.**MMG e aderenza terapeutica.**

Alleanza terapeutica	Adeguate comunicazione, empatia e ascolto attivo
	Spiegazione/concertazione degli obiettivi del trattamento
Gestione aderenza	Adeguate utilizzo dei software (conteggio consumo farmaci, reminder elettronici, ecc.)
	Supporti di smartphone
	Diario del paziente
Gestione farmacologica	Counselling rivolto a ottimizzare aderenza e continuità terapeutica
	Sorveglianza della terapia (in modo particolare della politerapia)
	Conoscenza ADR e loro segnalazione
	Gestione degli effetti collaterali
Prescrizione	Revisione periodica della terapia prescritta
	Semplificazione (quando possibile) degli schemi terapeutici e delle modalità di assunzione dei farmaci
	Istruzioni scritte da unire alla prescrizione sulle modalità di assunzione dei farmaci

rere ad associazioni fra due o più molecole antipertensive. Per questo l'industria farmaceutica negli ultimi tempi ha prodotto e commercializzato associazioni precostituite, che si sono contrapposte alle associazioni estemporanee che era stato necessario creare nel singolo iperteso resistente alla monoterapia. L'esperienza clinica sembra evidenziare in maniera chiara le migliori caratteristiche delle associazioni precostituite, che quindi risultano preferibili rispetto alle estemporanee (Tab. II).

L'anziano fragile

A rendere ancora più complessa la gestione degli anziani ipertesi sono le più recenti edizioni delle linee guida, in cui viene chiaramente indicato che l'atteggiamento terapeutico ormai codificato per i soggetti giovani adulti può essere esteso solo agli

anziani di età non superiore a 80 anni e soprattutto limitatamente ai soggetti privi di importante comorbidità, fisicamente attivi e pertanto sufficientemente autonomi sul piano funzionale. Il limite consigliato dei valori sistolici è inoltre più elevato negli ultraottantenni, mentre per gli altri, i cosiddetti anziani fragili, individuabili come i soggetti d'età abitualmente piuttosto avanzata, affetti da polipatologia cronica e pertanto a forte rischio di disabilità o già non autosufficienti, non c'è ancora nulla di definito. Le caratteristiche di questo tipo di pazienti non figurano né nelle linee guida, né nella totalità dei trial finora eseguiti e quindi nell'ambiente della ricerca geriatrica è nata l'esigenza di individuare parametri che possano correlarsi all'ipertensione, in modo da fornire le indicazioni terapeutiche più appropriate.

Ipertensione e stato funzionale

Nel tentativo di definire con precisione il profilo di rischio dell'anziano fragile con ipertensione arteriosa è stato osservato l'andamento degli ospiti nelle nursing home, il massimo esempio di fragilità nella popolazione anziana: nello studio PARTAGE si valutava la mortalità per tutte le cause in oltre 1.000 ultraottantenni istituzionalizzati, stratificati sulla base dei valori pressori e del numero di farmaci antipertensivi utilizzati, e il dato più significativo e sorprendente è che la mortalità più elevata si riscontrava proprio nel gruppo di coloro che presentavano i valori considerati ottimali per gli ipertesi (PAS < 130 mmHg in corso di trattamento con due o più farmaci antipertensivi). La ricerca e la validazione di strumenti utilizzabili su larga scala, capaci di quantificare performance fisica, stato funzionale e soprattutto fragilità, appaiono quindi indispensabili al fine di definire il valore predittivo che i vari gradi di non autosufficienza possono avere nei confronti della mortalità in soggetti ipertesi. Tra i principali strumenti disponibili e validati figurano la *Short Physical Performance Battery* (SPPB), i cinque criteri di fragilità di L. Fried, e infine la misurazione della velocità del cammino (*gait speed*), che è la metodica più impiegata per la rapidità e semplicità di somministrazione.

In una review effettuata su dati ricavati da 9 studi, condotti nell'arco di circa 15 anni su una popolazione di oltre 30.000 soggetti, si documentava una correlazione nettamente positiva fra velocità del cammino e sopravvivenza, che raggiungeva la significatività statistica in tutti gli studi revisionati, e che secondo gli autori deriva dal fatto che l'efficienza del cammino richiede un soddisfacente funzionamento integrato di molteplici organi e apparati, in particolare i sistemi cardiocircolatorio, respiratorio, nervoso e muscoloscheletrico⁸.

Il test della velocità del cammino è stato utilizzato inoltre per valutare la possibile influenza della performance fisica sui rapporti fra ipertensione arteriosa e mortalità: l'analisi del comportamento di oltre 2.000 anziani ipertesi, stratificati in tre sottogruppi in base ai vari livelli di velocità del cammino (*faster walkers* ≥ 0,8 m/s, *slower walkers* < 0,8 m/s, soggetti non in grado di completare il test), mostrava una correlazione positiva fra mortalità CV, legata all'iper-

tensione, e stato funzionale solo nel gruppo dei *faster walkers*, mentre non si rilevavano differenze significative negli *slower walkers* e la correlazione appariva addirittura inversa nei soggetti che non avevano completato il test, in cui il crescere dei valori pressori sembrerebbe assumere un ruolo protettivo nei confronti del rischio di morte per cause CV⁹.

Ipertensione e stato cognitivo

Un altro elemento in grado di influire sulla correlazione tra ipertensione e mortalità è rappresentato dallo stato cognitivo. Numerosi studi hanno mostrato l'outcome negativo di anziani ipertesi con diversi gradi di compromissione cognitiva, anche se i risultati non sono del tutto sovrapponibili. Il dato più comunemente riscontrato è che l'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer, in quanto l'ipoperfusione cerebrale secondaria al danno endoteliale e all'ipertrofia delle cellule muscolari lisce dei vasi sarebbe responsabile di manifestazioni neurotossiche che si traducono nell'accumulo di amiloide¹⁰.

Tuttavia l'analisi degli studi di intervento volti a valutare l'impatto della terapia antipertensiva sullo stato cognitivo dei soggetti anziani ha fornito risultati contrastanti. In alcuni (SYST-EUR, PROGRESS, HOPE) si riscontrava un significativo beneficio, ma in altri (MRC, SHEP, SCOPE, HYVET-COG) non emergevano differenze di rilievo. In un recente studio osservazionale peraltro i risultati apparivano addirittura peggiori (maggiore perdita di punti al MMSE) nei soggetti trattati con valori pressori più bassi¹¹.

L'incostanza di tali risultati potrebbe derivare da un diverso ruolo della pressione arteriosa nelle varie età: fino ai 75 anni circa si osserverebbe nella popolazione generale un globale incremento dei valori pressori, che comporta l'aumento del profilo di rischio CV, mentre a partire dagli 80 anni se ne assisterebbe a un graduale decremento, correlabile con il grado di atrofia cerebrale, che potrebbe modificare la capacità di regolazione centrale della pressione arteriosa sistemica. Inoltre l'apparente effetto negativo sullo stato cognitivo sia di elevati che di ridotti valori pressori potrebbe anche spiegarsi con la maggiore suscettibilità del flusso cerebrale dell'anziano alla variabilità

pressoria: a causa della ridotta capacità di autoregolazione del flusso cerebrale il tessuto cerebrale dell'anziano sarebbe infatti più soggetto allo sviluppo di lesioni ischemiche della sostanza bianca e di leucoaraiosi¹², già proposte come anello di giunzione tra danno vascolare e declino cognitivo.

Da quanto detto, sia lo stato cognitivo che lo stato funzionale possono essere considerati elementi utili per la stratificazione del rischio negli anziani con ipertensione arteriosa. Benché nelle linee guida finora non se ne sia fatta menzione, la comunità scientifica è sempre più consapevole della necessità di inserire una breve valutazione multidimensionale, comprendente gli aspetti sia funzionali che cognitivi, per tutti i soggetti anziani ipertesi, al fine di individuare il trattamento più appropriato in base al profilo di rischio del singolo paziente.

Il problema dell'aderenza terapeutica

Alcune criticità cliniche e gestionali dei soggetti anziani risultano essere particolarmente rilevanti, per interferenza con comorbidità, politrattamenti, problemi cognitivi e organizzativi. Tra queste criticità è da rilevare la scarsa aderenza terapeutica, responsabile di complicanze ed eventi potenzialmente evitabili. In effetti la scarsa aderenza alla terapia prescritta, in riferimento ai tempi, alle dosi e alla frequenza nell'assunzione dei farmaci, principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche, è responsabile di un aumento degli interventi di assistenza sanitaria ed è associata a un aumento della morbidità e della mortalità, rappresentando un danno per i pazienti, per il sistema sanitario e per la società. La mancanza di aderenza è definibile come "stima dello scostamento tra il comportamento di un individuo (ad es. paziente, medico) rispetto a delle raccomandazioni (medico, linee guida) associate a uno specifico percorso di cura"¹³. Il tema dell'aderenza terapeutica viene ripreso anche dalle linee guida ESH/ESC del 2013 che affermano che "la bassa aderenza al trattamento è la più importante causa di cattivo controllo della pressione arteriosa, perché coinvolge un largo numero di pazienti, e la sua correlazione con la persistenza di elevati valori di PA è stata ampiamente documentata".

Ottenere una buona aderenza determina un minor rischio di ospedalizzazione, minori complicanze associate alla malattia, maggiore sicurezza ed efficacia dei trattamenti e riduzione dei costi per le terapie. È noto che proprio la popolazione anziana è quella più a rischio di bassa aderenza alle terapie. Esistono numerosi dati che dimostrano come la complessità del regime terapeutico sia un determinante di non aderenza: all'aumentare del numero di assunzioni giornaliere si riduce il tasso di aderenza. Ciò si attaglia perfettamente alla popolazione degli anziani, spesso sottoposti a terapie complesse con un elevato numero di farmaci e di assunzioni giornaliere.

I dati sull'aderenza nei pazienti ipertesi

Una dettagliata fotografia sul comportamento dei soggetti ipertesi in Italia, in riferimento alla regolarità nell'assunzione dei farmaci, è fornita dai dati del rapporto OSMED 2012 (Fig. 1). I soggetti aderenti sono solo circa il 60% nel caso di ipertensione senza altre patologie concomitanti, e l'aderenza aumenta, seppure in quantità assolutamente insoddisfacente, in caso di copresenza di diabete, malattie CV o renali. Da questo dato si rileva che la consapevolezza di essere portatori di malattia determini un aumento, seppur lieve, di aderenza terapeutica. Nel successivo rapporto OSMED 2015 la percentuale di soggetti aderenti alle terapie antipertensive non si modifica di molto (59,9%) per gli uomini e 56,6% per le donne.

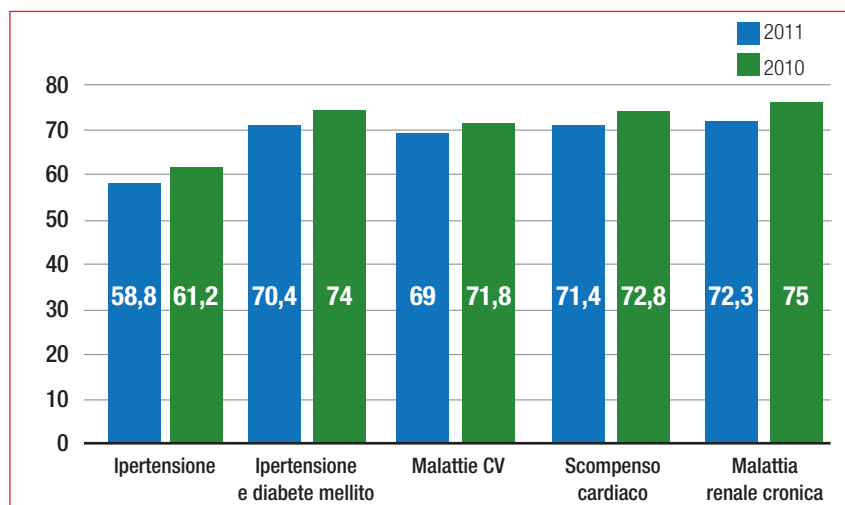
Nella Tabella III si riporta una serie di azioni che il medico di medicina generale (MMG) dovrebbe intraprendere per migliorare l'aderenza terapeutica, con particolare riferimento ai pazienti anziani.

Focus sui farmaci equivalenti

A conclusione di questa trattazione è opportuno focalizzare l'attenzione sulla possibilità di utilizzo dei farmaci equivalenti, da considerare come riferimento sempre più importante nella terapia dell'ipertensione arteriosa. Nella prefazione alla guida AIFA "Medicinali equivalenti – qualità, sicurezza ed efficacia", Luca Pani afferma che "il medicinale equivalente (generico) va visto al pari di qualsiasi altro medicinale, in un'ottica di conformità ai requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia di cui l'AIFA è garante

FIGURA 1.

Aderenza: lo scenario OSMED. Percentuale di pazienti aderenti (da OSMED. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2012).



e come un'opportunità per liberare risorse economiche da investire nell'ingresso dei nuovi medicinali salvavita". Nella terapia antipertensiva la disponibilità di farmaci equivalenti ricopre tutte le classi terapeutiche ed è sostanzialmente presente per tutti i principi attivi, per cui è opportuno focalizzare l'attenzione su alcuni aspetti che ne riguardano la prescrizione in soggetti anziani ipertesi: sicurezza, efficacia, aderenza terapeutica, copayment.

Sicurezza

La sicurezza di questi farmaci è assicurata, grazie alla normativa vigente e ai controlli che vengono effettuati, dagli studi di bioequivalenza, il cui risultato deve essere presentato per l'immissione in commercio, e dalla dimostrazione dell'equivalenza terapeutica che garantiscono. Inoltre i farmaci equivalenti vengono sottoposti agli stessi controlli post-marketing a cui sono sottoposti tutti i medicinali in commercio: vengono monitorati anche dopo l'immissione sul mercato, sia a livello nazionale che a livello europeo, e sottoposti a programmi di far-

macosorveglianza post-marketing secondo quanto stabilito dalle autorità regolatorie.

Efficacia

Numerosi studi dimostrano che non esiste una superiorità dei farmaci branded rispetto agli equivalenti in riferimento a outcome clinici predefiniti. Tra questi riportiamo una metanalisi che ha preso in esame le maggiori classi di farmaci antipertensivi e CV¹⁴, che nello specifico mostra una sovrapposibilità di efficacia per i calcioantagonisti, ACE-inibitori, sartani, diuretici, β -bloccanti.

Aderenza

La sostituzione di un farmaco brand con un equivalente non mostra una maggior discontinuità al trattamento, né un incremento di ospedalizzazioni per tutte le classi di farmaci antipertensivi¹⁵. Per mantenere una migliore aderenza alla terapia, una volta scelto il farmaco equivalente è raccomandabile di far assumere al paziente sempre lo stesso prodotto, evitando lo switching tra prodotti di aziende diverse. Il cambio tra confezioni di forma e colori diversi può

indurre il paziente, soprattutto anziano, a una discontinuità terapeutica (il paziente non riconosce il "suo" farmaco!).

Copayment

Considerato che molti soggetti anziani assumono un numero di farmaci continuativi elevato (politerapia), è evidente che la partecipazione alla spesa su diversi farmaci è un determinante di non aderenza.

Conclusioni

1. La prevalenza di soggetti anziani nella popolazione degli ipertesi è elevata, ed è altrettanto elevata la prevalenza di ipertensione dell'anziano. Il IX Report Health Search mostra che la prevalenza di ipertensione negli ultrasettantacinquenni è intorno al 65%.
2. La correlazione tra elevati valori pressori e mortalità, diretta e lineare nel giovane adulto, diventa più complessa e meno prevedibile nel soggetto anziano per l'interferenza di molteplici fattori tra cui lo stato funzionale e lo stato cognitivo: risulta pertanto necessario un inquadramento multidimensionale del soggetto anziano preliminarmente alla scelta della terapia farmacologica.
3. Le peculiarità presenti in molti soggetti anziani (comorbidità, polifarmacoterapia, fragilità) giustificano e richiedono una gestione attenta di aspetti non clinici, che possono tuttavia interferire significativamente sugli outcome: compliance e aderenza terapeutica, interventi proattivi di monitoraggio, considerazione del copayment in soggetti in politerapia con possibilità di discontinuità terapeutica.
4. La possibilità di utilizzo di farmaci equivalenti deve essere considerata come scelta di assoluta sicurezza ed efficacia, in grado di annullare o ridurre la partecipazione alla spesa, criticità notevole soprattutto in soggetti anziani in polifarmacoterapia.

Bibliografia

- 1 SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
- 2 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.;

Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.

- 3 Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Prognostic significance of left ventricular

mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350-6.

- 4 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al.; for the Syst-Eur Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *The Systolic*

- Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997;350:757-64.*
- ⁵ Milazzo V, Stefano CD, Servo S, et al. *Drugs and orthostatic hypotension: evidence from literature.* J Hypertens 2012;1:104.
 - ⁶ Barochiner J, Alfie J, Aparicio LS, et al. *Postprandial hypotension detected through home blood pressure monitoring: a frequent phenomenon in elderly hypertensive patients.* Hypertens Res 2014;37:438-43.
 - ⁷ Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. *The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly.* Arch Intern Med 2012;172:1739-44.
 - ⁸ Studenski S, Perera S, Patel K, et al. *Gait speed and survival in older adults.* JAMA 2011;305:50-8.
 - ⁹ Odden MC, Peralta CA, Haan MN, et al. *Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty.* Arch Intern Med 2012;172:1162-8.
 - ¹⁰ De la Torre JC. *Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia.* Cardiovasc Psychiatry Neurol 2012;2012:367516.
 - ¹¹ Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. *Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs.* JAMA Intern Med 2015;175:578-85.
 - ¹² Rafanelli M, Simoni D, Ceccofiglio A, et al. *Orthostatic hypotension in patients with dementia.* G Gerontol 2015;63:199-204.
 - ¹³ Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to medication.* N Engl J Med 2005;353:487-97.
 - ¹⁴ Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. *Clinical equivalence and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis.* JAMA 2008;300:2514-26.
 - ¹⁵ Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. *Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence?* Ann Pharmacother 2006;40:15-20.